

IPA-Journal 01/2012



Isocyanate

Diagnostik – Forschung – Prävention

Risikokzept

Interview mit Prof. Dr. Herbert Bender zum Thema
Risikoakzeptanz am Arbeitsplatz

UroScreen

Forschungsbericht zum Abschluss des Projektes
„Früherkennung von Harnblasentumoren“

Forschung und Prävention Hand in Hand

Der stetige Wandel der Arbeitswelt stellt die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger vor immer neue Herausforderungen. Muskuloskeletale und psychomentele Belastungen - vor 20 Jahren kaum als Problem wahrgenommen - rücken aktuell mehr und mehr in den Fokus. Aber auch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz stellen nach wie vor ein wichtiges Thema dar – und werden es auch in der Zukunft sein.

Das IPA unterstützt die Unfallversicherungsträger in vielfältiger Weise: Zum einen kann es mit seiner umfassenden Kompetenz helfen, Gesundheitsgefahren am Arbeitsplatz aufzudecken, zum anderen kann mit den am Institut etablierten Methoden auch der Erfolg von Präventionsmaßnahmen wissenschaftlich geprüft werden. Die Primärprävention kann verhindern, dass Beschäftigte überhaupt gesundheitsgefährdenden Stoffen in erhöhtem Maß ausgesetzt sind. Moderne technische Maßnahmen und Umrüstungen können ein erster Ansatz sein. Ein Beispiel dafür aus dem Bereich der metallverarbeitenden Industrie ist das Traditionsunternehmen Krones. Durch die Änderung



von Produktionsabläufen und der Anschaffung spezieller persönlicher Schutzausrüstungen, die gezielt auf die Bedürfnisse der Mitarbeiter und der Arbeitsprozesse zugeschnitten sind, konnte die Belastung der Schweißer gegenüber Gefahrstoffen am Flensburger Standort stark reduziert werden. Das IPA begleitete diesen Prozess von wissenschaftlicher Seite, wesentliche Aspekte werden in der Rubrik „Aus der Praxis“ vorgestellt. (► S. 32). Bei einem weiteren Projekt untersuchten Wissenschaftler des IPA Parkettleger und zeigten, zu welchem Erfolg die Arbeitsschutz- und Substitutionsmaßnahmen zur Reduktion der Diisocyanatbelastung geführt haben (► S. 12).

Alle Risiken am Arbeitsplatz auf Null zu setzen, ist – auch wenn es die Vision unserer Präventionsarbeit sein muss – oftmals nicht möglich. Vor allem Belastungen durch Gefahrstoffe können nicht immer vermieden werden. Ein Restrisiko für Erkrankungen bleibt an verschiedenen Arbeitsplätzen bestehen. Für nicht krebserregende Stoffe gelten gesundheitsbasierte Arbeitsplatzgrenzwerte, für krebserregende Stoffe werden derzeit erste sogenannte risikobasierte Grenzwerte abgeleitet. Hier soll künftig das Risikokonzept greifen. Prof. Dr. Herbert F. Bender, Vorsitzender des Arbeitskreises Risikoakzeptanz des Ausschusses für Gefahrstoffe beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales, spricht darüber im Interview (► S. 16).

Erkrankungen, die bei Beschäftigten heute auftreten, haben nicht selten eine Jahre oder Jahrzehnte zurückliegende Ursache. Viele Gesundheitsgefahren sind früher oftmals nicht bekannt gewesen. Um so wichtiger ist es, bei diesen Betroffenen eine Verschlimmerung oder ein Auftreten der Erkrankung zu verhindern. Eine wichtige Maßnahme im Sinne der Sekundärprävention ist die Früherkennung. Die Studie UroScreen des IPA untersuchte, ob Harnblasentumoren in einem Risikokollektiv mit neuen, urinbasierten Tumormarkern besser – und für den Patienten schmerzlos – erkannt werden können. Die Ergebnisse der Untersuchungen liegen nunmehr vor und werden in einem erweiterten Forschungsbericht in dieser Ausgabe des IPA-Journals vorgestellt (► S. 19).

Greifen Präventionsmaßnahmen nicht und erkrankt ein Beschäftigter, gilt es zu klären, ob die Erkrankung berufsbedingt ist. Der Arbeitsmedizinische Fall beschäftigt sich mit der Begutachtung eines Chemiearbeiters, der an seinem Arbeitsplatz Isocyanaten ausgesetzt war (► S. 6). Um eine klare Diagnostik zu gewährleisten, verbessert das IPA seine Methoden stetig: Das gilt für die Diagnostik beim allergischen Berufsasthma durch Isocyanate (► Seite 9) ebenso wie für die Diagnostik bei Holzstauballergien (► S. 30) oder zu Gesundheitsrisiken durch Schimmelpilze in Kompostierungsanlagen (► S. 27).

Die aktuelle Ausgabe des IPA-Journals zeigt: Ein umfassendes Präventionskonzept braucht einen ebenso umfassenden Forschungsansatz.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

Thomas Brüning

Inhalt



Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen ▶ Seite 27



Entwicklung von Testverfahren zur Diagnose von Holzstauballergien ▶ Seite 30



Forschung und Praxis Hand in Hand: Umsetzung von Präventionsmaßnahmen in der metallverarbeitenden Industrie ▶ Seite 32

3 Editorial

5 Meldungen

6 Schwerpunktthema Isocyanate

- 6 Arbeitsmedizinischer Fall: Erkrankungen durch Isocyanate – Neue diagnostische Methoden bei der Begutachtung der BK 1315
- 9 Expositionstests mit Diisocyanaten: Ergebnisse eines 1-Tages-4-Stufen-Protokolls
- 12 Exposition gegenüber Diisocyanaten: Biomonitoring als Element der Prävention

16 Interview

„Welches zusätzliche Krebsrisiko ist am Arbeitsplatz vertretbar?“
– Prof. Dr. Herbert F. Bender zum Thema Risikoakzeptanz am Arbeitsplatz

19 Erweiterter Forschungsbericht UroScreen

UroScreen – Früherkennung von Harnblasentumoren: Einsatz von Tumormarkern bei Beschäftigten mit beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen

27 Forschung

- 27 Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen: Auswertung der dritten Untersuchung von Kompostwerkern
- 30 Holzstauballergie sicher diagnostizieren: IPA entwickelt und optimiert Testverfahren
- 36 Schichtarbeit: Rechtslage, gesundheitliche Risiken und Präventionsmöglichkeiten

32 Aus der Praxis

Schweißrauchexposition – Erfolgreiche Prävention: Forschung und Praxis Hand in Hand bei der Umsetzung von Präventionsmaßnahmen in der metallverarbeitenden Industrie

37 Für Sie gelesen

37 Impressum

40 Aus dem IPA

41 Publikationen

43 Termine

Meldungen

Harth wechselt nach Homburg

Der langjährige Leiter der Stabsstelle „Arbeitsmedizinische Prävention und Weiter-



bildung“ am IPA, Prof. Dr. Volker Harth, wechselt zum 01. März an die Universität des Saarlandes nach Homburg. Dort leitet er das Institut für Arbeitsmedizin der Medizinischen Fa-

kultät der Universität des Saarlandes. Der Arbeitsmediziner tritt damit die Nachfolge von Prof. Dr. Axel Buchter an, der das Institut über 25 Jahre lang leitete.

Der seit 2002 am IPA tätige Arbeitsmediziner und Public Health'ler war hier in verschiedene wissenschaftliche Projekte eingebunden, so unter anderem in die GENICA-Studie zum Mammakarzinom (Deutsches Humangenomprojekt) und die Kohortenstudie im Mansfelder Kupferschieferbergbau. 2009 habilitierte er an der Bochumer Fakultät zum Thema „Molekular-epidemiologische Untersuchungen zur Kausalität von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches“. Seit 2004 wirkte er in der Kursleitung der Weiterbildungskurse (A/B/C) zur Erlangung der Gebietsbezeichnung Arbeitsmedizin und der Zusatz-Weiterbildung Betriebsmedizin mit. Seit 2010 war er zusätzlich in planender und leitender Funktion im Europäischen Proteinforschungsinstitut (PURE) tätig.

In seinen aktuellen Forschungsarbeiten beschäftigt sich Prof. Harth mit gesundheitlichen Aspekten unterschiedlicher Schichtarbeitssysteme. „In Deutschland nimmt der Anteil der in Schichtarbeit tätigen Arbeitnehmer stetig zu. Die intelligente Gestaltung von Schichtarbeit muss daher die gesundheitlichen Belastungen für Arbeitnehmer minimieren helfen. Dabei stellt der demographische Wandel die Betriebe zusätzlich vor enorme Herausforderungen. Die Arbeitsmedizin als präventivmedizinische Fachdisziplin kann dabei wichtige Fragen aus Forschung und Praxis klären helfen“, so Prof. Harth.

Erste Sitzung zu „Nachtarbeit und Gesundheit“

Ende Januar traf sich der Forschungsbegleitkreis „Schichtarbeit und Gesundheit“ der DGUV zu seiner konstituierenden Sitzung am IPA. Dem Begleitkreis gehören führende Wissenschaftler aus dem Bereich der Schichtarbeitsforschung und Chronobiologie sowie Experten der DGUV-Institute und der Unfallversicherungsvertreter an. Zwei externe Forschungsprojekte zu den gesundheitlichen Beanspruchungen durch Nachtarbeit wurden begutachtet und diskutiert. Ebenso wurde die vom IPA konzipierte „Feldstudie zur Ermittlung von Indikatoren der Beanspruchung durch Nachtarbeit“ besprochen, die die Auswirkung von Schichtarbeit unter Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren wie zum Beispiel dem individuellen Chronotyp oder Lichteinflüsse untersucht. Die Studie soll im Frühjahr dieses Jahres im Universitätsklinikum Bergmannsheil starten und wird von der BGW unterstützt.

Erfolgreiche Teilnahme des IPA an Ringversuch

Erneut hat das IPA sich erfolgreich am Ringversuch für toxikologische Analysen in Bio-

logischem Material der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) beteiligt. In der aktuellen Ringversuchsrunde standen für das IPA der quantitative Nachweis von Metallen in Blut und Urin im Mittelpunkt. Für sämtliche Teilnahmeparameter erhielt das Institut aufgrund richtiger Analyseergebnisse ein entsprechendes Zertifikat der Fachgesellschaft.



Die Teilnahme an Ringversuchen stellt ein Kernelement des Qualitätssicherungskonzepts für das Humanbiomonitoring im IPA dar. Neben einer solchen externen Qualitätskontrolle stellen zusätzlich weitere, permanente interne Qualitätssicherungsmaßnahmen die Validität der Analyseergebnisse sicher. Darüber hinaus richtet das IPA selbst Ringversuche für Humanbiomonitoring-Analysen im Rahmen des COPHES-Projekts auf europäischer Ebene für Analyse-Laboratorien aus derzeit 17 Ländern aus.

Hintergrund: Bei einem Ringversuch werden gleiche Proben mit für die teilnehmenden Labore unbekannter Analytenkonzentration untersucht. Der Vergleich der Ergebnisse gibt dann Auskunft über die Messgenauigkeit beziehungsweise Messqualität der beteiligten Labore.

Stiftungsprofessur für Molekulare Arbeitsmedizin

Die neu eingerichtete Stiftungsprofessur für molekulare Arbeitsmedizin und Public Health übernimmt PD Dr. Thomas Behrens. Die Professur wurde von der Protein Research Unit Ruhr within Europe (PURE) und den Betreibern des IPA, der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) und der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), initiiert. Die Professur dient der Konzeption und Entwicklung molekular-epidemiologischer Methoden zur Erforschung des Zusammenhangs von arbeitsspezifischen Belastungen und Beanspruchungen mit chronischen Erkrankungen. Die Professur ist eingebunden in die Leitung des wissenschaftlichen Studienzentrums PURE und bildet darüber hinaus die Schnittstelle zwischen dem Europäischen Proteinforschungszentrum PURE und den Forschungsschwerpunkten des IPA.



Erkrankungen durch Isocyanate

Neue diagnostische Methoden bei der Begutachtung der BK 1315



Olaf Hagemeyer, Rolf Merget, Monika Raulf-Heimsoth, Thomas Brüning

Diisocyanate werden in der chemischen Industrie häufig eingesetzt. Der Kontakt mit Isocyanaten kann zu obstruktiven Atemwegserkrankungen führen. Betroffene Beschäftigte können im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens nach der BK 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate“ entschädigt werden. Für den Nachweis einer obstruktiven Atemwegserkrankung ist der inhalative Expositionstest der Gold-Standard. Im Folgenden wird die Begutachtung eines Chemiarbeiters und die dabei zusätzlich eingesetzten nicht-invasiven Methoden vorgestellt.

Als Gold-Standard des Nachweises einer durch Diisocyanate – im Folgenden Isocyanate genannt – verursachten obstruktiven Atemwegserkrankung gilt der inhalative Expositionstest (AIT = Arbeitsplatzbezogener Inhalationstest). Im Fall der Isocyanate erfolgt der Test stufenweise in standardisierter Form unter Monitoring der Isocyanatkonzentrationen in jeder Stufe (► Seite 9). Fällt der AIT positiv aus, so gilt im Allgemeinen die Kausalität der Isocyanat-bedingten Erkrankung als nachgewiesen. Gerade bei Isocyanaten kommt es aber oftmals vor, dass lungenfunktionsanalytisch das Ergebnis des AIT negativ ausfällt, obwohl anamnestisch und anhand der Vorermittlungen des Unfallversicherungsträgers eher der Kausalzusammenhang zu erwarten ist. Wie in diesem Heft im Artikel von Merget et al. dargestellt, ist die Sensitivität des AIT bei medizinischen Untersuchungen im Rahmen von BK-Verfahren niedrig und liegt unter 20 Prozent. Durch die Verwendung zusätzlicher diagnostischer, nicht-invasiver Methoden kann die Aussagekraft des spezifischen Provokationstests möglicherweise gesteigert werden. Dies wird in der Neufassung des „Reichenhaller Merkblatts“, das noch im Jahr 2012 unter dem Titel „Reichenhaller Empfehlung“ veröffentlicht werden soll, berücksichtigt.

Chemiarbeiter mit Exposition gegenüber Isocyanaten

Ein 25-jähriger Versicherter stellte sich im März 2011 im IPA mit Verdacht auf eine BK 1315 vor. Anamnestisch ist ein leichtgradiges Asthma bis zum 12. Lebensjahr bekannt, welches danach nicht mehr aufgetreten ist. Mit 17 Jahren absolvierte der Versicherte zunächst ein 12-monatiges Praktikum in einem Chemieunternehmen. Gesundheitliche Beschwerden traten nicht auf, so dass im Anschluss an das Praktikum eine Ausbildung zum Verfahrensmechaniker beziehungs-

weise Maschinenführer in einem anderen Chemieunternehmen aufgenommen wurde.

Etwa vier Jahre nach Tätigkeitsbeginn in diesem Unternehmen bemerkte der Versicherte asthmähnliche Beschwerden, die er weitere neun Monate später gegenüber dem Betriebsarzt im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung angab. Bei späteren Anamneseerhebungen gab der Versicherte abweichend an, nicht neun, sondern erst zwei Monate vor der betriebsärztlichen Untersuchung Beschwerden in Zusammenhang mit der Tätigkeit bemerkt zu haben.

Der Betriebsarzt konnte Giemen und Brummen feststellen. Die Spirometrien waren qualitativ unzureichend, erfolgten unter antiobstruktiver Medikation und belegten keine Obstruktion. Der Versicherte wurde wenige Tage nach der betriebsärztlichen Untersuchung arbeitsunfähig und war nach etwa zwei Monaten vollkommen beschwerdefrei, so dass keinerlei Behandlung mehr erforderlich wurde. Die Arbeitsunfähigkeit bestand bis zum Zeitpunkt der gutachterlichen Untersuchung, die etwa acht Monate nach der betriebsärztlichen Untersuchung erfolgte.

Durch den Präventionsdienst war festgestellt worden, dass der Versicherte seit Aufnahme der Tätigkeit im Chemieunternehmen gegenüber einem Isocyanatgemisch aus 80 Prozent Diphenylmethandiisocyanat (MDI) und 20 Prozent Naphthylendiisocyanat (NDI) exponiert gewesen ist. Isocyanate wurden beim Gießen von Polyurethanen in Formen und Härten in Heizschränken freigesetzt. Die Grenzwerte wurden nach Angaben des Präventionsdienstes eingehalten.

Als außerberuflicher Risikofaktor für eine Atemwegserkrankung gab der Versicherte einen Zigarettenkonsum über etwa zwei Jahre von täglich zehn Zigaretten an, der etwa ein halbes Jahr vor dem Auftreten erster Beschwerden eingestellt worden war.

Untersuchungen im IPA

Bei der gutachterlichen Untersuchung klagte der Patient über keine Atembeschwerden. Die körperliche Untersuchung zeigte einen altersgemäßen Status. Die Laborwerte einschließlich Gesamt-IgE waren normal. Der Pricktest auf häufige Umweltallergene zeigte keine Hautreaktionen. Die Lungenfunktionsmessung war bodyplethysmographisch unauffällig. Spirometrisch bestand bei guter Atemtechnik eine leichtgradige Atemwegsobstruktion mit einem Tiffeneau-Index von 70 Prozent. Im Methacholintest konnte eine bronchiale Hyperreaktivität nicht nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der speziellen Untersuchungen konnten keine spezifischen IgE- oder IgG-Antikörper auf Isocyanate nachgewiesen werden. Die Befunde des AIT mit MDI sind in Abbildung 1 dargestellt. Exponiert wurde mit MDI in einer Konzentration von 5 ppb über 30 Minuten, dann nach einer 90-minütigen Pause mit 10 ppb über 30 Minuten und anschließend nach einer weiteren Pause von 90 Minuten mit 20 ppb über 30 Minuten. Der Versicherte klagte bei der höchsten Expositionsstufe über Hustenreiz und Atemnot, ohne dass sich eine nasale oder bronchiale Reaktion objektivieren ließ. Auch bei der Nachmessung nach 24 Stunden gab der Versicherte weiterhin Hustenreiz an, ohne dass zu diesem Zeitpunkt lungenfunktionsanalytisch eine Atemwegsreaktion belegt wurde.

Die eingesetzten nicht-invasiven Untersuchungen zeigten hingegen deutliche Auffälligkeiten: So stieg das exhalierete Stickstoffmonoxid (eNO) von 37 ppb vor dem AIT auf 50 ppb 24 Stunden nach dem AIT an. Im induzierten Sputum wurde eine Erhöhung der Eosinophilenzahl von 0 auf 7,5 Prozent festgestellt. Bei gleichzeitigem Anstieg des eosinophilen kationischen Proteins (ECP), Interleukin 8, LTB₄, 8-IsoPGF₂ und PGE₂ im induzierten Sputum.

Der Anstieg der Entzündungsparameter - insbesondere der Eosinophilen - wurde als Nachweis einer immunologischen Reaktion auf die Inhalation mit MDI interpretiert. Dem zuständigen Unfallversicherungsträger wurde die Anerkennung einer BK 1315 empfohlen. Die leichtgradige Obstruktion wurde unabhängig von der beruflich bedingten Erkrankung als Folge des in der Kindheit vorliegenden Asthmas angesehen. Eine MdE wurde nicht empfohlen. Der Unfallversicherungsträger ist der Empfehlung gefolgt.

Messung der Stickstoffmonoxid-Konzentration in Ausatemluft

Im Rahmen der Diagnostik zur Feststellung einer BK 1315 können entsprechend der „Reichenhaller Empfehlung“ folgende nicht-invasive Methoden eingesetzt werden:

- die Messung der NO-Konzentration in der Austemluft (eNO)
 - und die Messung der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum
- Die Messung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxid (eNO) ist eine leicht und schnell durchzuführende und nicht-invasive diagnosti-

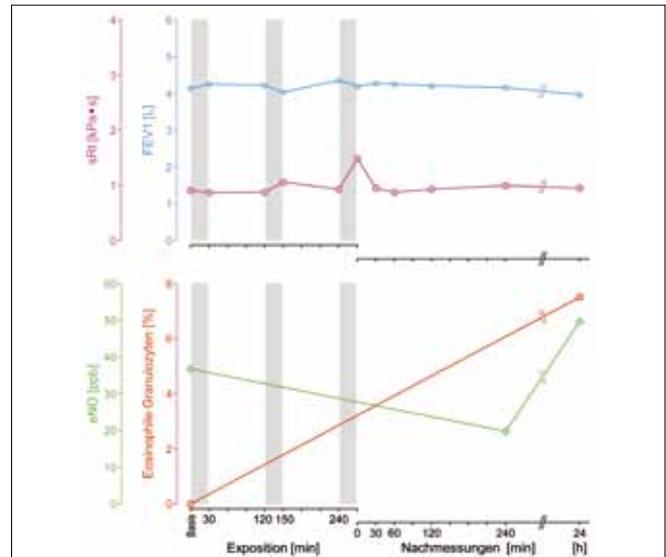


Abb. 1: Der Verlauf von spezifischem Atemwegswiderstand (sRt) und Einsekundenkapazität (FEV₁) zeigt während und nach der Provokation keine signifikante Änderung. Die Zahl eosinophiler Granulozyten im induzierten Sputum steigt dagegen ebenso signifikant an wie die Konzentration an ausgeatmeten Stickstoffmonoxid (eNO).

sche Methode. Empfehlungen zur standardisierten Durchführung von eNO-Messungen wurden von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) 2005 publiziert (1). Dabei muss jedoch mindestens eine zweimalige Messung zur Validierung des einzelnen Messwertes erfolgen.

Stickstoffmonoxid (NO) wird durch verschiedene Zellarten in allen Abschnitten der Atemwege durch drei verschiedene Enzyme (NO-Synthasen) gebildet. Neben der Steuerung des lokalen Blutflusses und neuronaler Transmission kann ein drittes Isoenzym durch Entzündungen aktiviert werden: Oxidativer Stress führt zur Bildung von Superoxidanionen, die zusammen mit NO das hochreaktive Peroxynitrit bilden. Erhöhte NO-Ausscheidungen sind bei allergischen und nicht-allergischen obstruktiven Atemwegs- und Lungenerkrankungen zu beobachten. Ein Zusammenhang wird insbesondere zwischen dem Grad der eosinophilen Entzündung und eNO beschrieben: Liegt der Messwert von eNO unter 20 ppb gilt er als normal und als Hinweis auf eine fehlende eosinophile Entzündung sowie als Prädiktor auf ein fehlendes Ansprechen auf Steroide. Ein eNO-Messwert von mehr als 45 ppb wird als Hinweis auf die therapeutische Wirksamkeit von Steroiden angesehen. Wichtig ist, dass die Messung von eNO nicht die Lungenfunktionsmessung oder den spezifischen Expositionstest ersetzen kann, sie liefert hier aber ergänzende Informationen. Im oben dargestellten Fall betrug der eNO-Messwert vor der Provokation 37 ppb und war somit leicht erhöht. Rauchen und die Einnahme von topischen Steroiden kann die eNO-Ausscheidung vermindern. Der Versicherte war zum Zeitpunkt der Begutachtung Nichtraucher (das CO-Hb betrug 1,2%) und er wurde medikamentös nicht behandelt. Im für Isocyanate typischen zeitlichen Intervall von etwa 22 bis 24 Stunden nach der Exposition stieg der eNO-Messwert deutlich um mehr als 10 ppb auf 50 ppb an.

Eosinophilenzahl im induzierten Sputum

Die Messung der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum wird von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in einem Positionspapier zum Einsatz von nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik des allergischen Berufsasthmas empfohlen (2). „Induziertes“ Sputum wird nach Inhalation von isotonischer oder hypertonischer Kochsalzlösung gewonnen. Das Gewinnen von Sputum dauert in der Praxis rund 30 Minuten und ist damit vergleichsweise zeitaufwändig. Die anschließende Laboruntersuchung soll möglichst zeitnah nach der Gewinnung erfolgen, was insgesamt die Praktikabilität der Methode einschränkt. Im Sputum gesunder Probanden sind weniger als ein Prozent der Zellen eosinophile Granulozyten.

Bei dem Versicherten stieg die Anzahl der Eosinophilen deutlich von 0 auf 7,5 Prozent 24 h nach dem AIT an und ist damit ebenfalls ein signifikanter Indikator für eine entzündliche Reaktion an den Atemwegen.

Somit war es mit zwei verschiedenen Methoden im Rahmen des AIT nun möglich, eindeutig eine Entzündungsreaktion im Bereich der Atemwege nachzuweisen.

Falldiskussion

Asthma wird definiert als chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit bronchialer Hyperreaktivität und einer variablen Atemwegsobstruktion einhergeht (3).

Im dargestellten Erkrankungsfall bestand eine behandlungsbedürftige obstruktive Atemwegserkrankung während der Ausübung der beruflichen Tätigkeit. Nach Expositions-karenz trat eine Besserung der Beschwerden ein, zum Zeitpunkt der Untersuchung im IPA konnte keine Atemwegsobstruktion und auch keine bronchiale Hyperreaktivität diagnostiziert werden. Bisher sind in der wissenschaftlichen Literatur wenig ähnliche Fälle beschrieben. Kürzlich konnte die Arbeitsgruppe um S. Quirce (2) bei drei von fünf Beschäftigten mit Exposition gegenüber Isocyanaten und negativem AIT, aber zunehmender bronchialer Hyperreaktivität nach dem AIT durch einen zweiten AIT nachweisen, dass tatsächlich eine immunologische Reaktion auf Isocyanate bestand (4). Auch im IPA konnte im Rahmen einer Untersuchung bei einem Versicherten, der als nonresponder im AIT mit Isocyanat galt, reproduzierbar 24 Stunden nach dem AIT ein erhöhtes eNO gemessen werden. Hier bestand eine eindeutige arbeitsbezogene asthmatische Symptomatik und die Befunde besserten sich nach Expositions-karenz, so dass auch hier, trotz formal negativem AIT, eine BK 1315 zur Anerkennung vorgeschlagen wurde (5).

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend sind nicht-invasive Verfahren zusätzlich zur Messung der Lungenfunktion als Effektparameter im Rahmen des AIT sinnvoll. Bei entsprechenden Tests werden deshalb serielle Methacholintests, eNO und induziertes Sputum regelmäßig im IPA eingesetzt. Aufgrund einer geringen zeitlichen Verzögerung mit der diese Methoden einen Effekt anzeigen, ist es erforderlich, den Ver-

sicherten am Folgetag des AIT nochmals zu untersuchen. Da die Basisuntersuchungen einschließlich des ersten Methacholintests einen weiteren Tag erfordern, der gleichzeitig aber als Kontrolltag mit Messung der Lungenfunktion im Sinne eines Tagesprofils zur Erkennung des Spontanverlaufs der Erkrankung dient, erfordern AIT-Untersuchungen im IPA deshalb die Anwesenheit des Versicherten an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Nur mit diesem hohen Aufwand wird eine hohe Spezifität und Sensitivität des Tests bei hoher Sicherheit für den Versicherten erzielt.

Der vorliegende Fall legt nahe, dass die Sensitivität des AIT durch den zusätzlichen Einsatz nicht-invasiver Verfahren gesteigert werden kann. Falsch-positive Befunde sind im vorliegenden Fall aufgrund der klaren arbeitsbezogenen Symptomatik wenig wahrscheinlich. Natürlich ist es möglich, die beschriebenen neuen Methoden nicht nur im Rahmen der Diagnostik der BK 1315 einzusetzen, sondern bei allen Erkrankungen, die unter die „Reichenhaller Empfehlung“ fallen.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer,
Prof. Dr. Rolf Merget, Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth
IPA

Literatur

1. American Respiratory Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS): ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930
2. Quirce S, Lemiere C, de Blay F, del Pozo V, Gerth van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storass T, Moscato G. 2010. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 65: 445-458
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften u.a (Hrsg): Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Berlin, Juli 2011 (http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf)
4. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Novalbos A, de las Heras M, Cuesta J, Quirce S: Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003; 123: 1276-1279
5. Merget, R, Marczynski B, van Kampen V, Brüning T: Nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung im standardisierten Expositionstest mit Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (MDI). Tagungsband der 49. Jahrestagung der DGAUM (2009) 667-669

Expositionstests mit Diisocyanaten

Ergebnisse eines 1-Tages-4-Stufen-Protokolls



Rolf Merget, Lara Scheidler, Kirsten Sucker, Evelyn Heinze, Boleslaw Marczynski, Christian Monsé, Vera van Kampen, Jens-Uwe Hahn, Thomas Brüning

Inhalationstests sind bei der Diagnostik des allergischen Berufsasthmas durch Diisocyanate – im Folgenden nur Isocyanate genannt – von besonderer Bedeutung, weil ein Sensibilisierungsnachweis durch Pricktests oder *In-vitro*-Tests nur selten gelingt. Eine valide Diagnostik ist nicht nur im Berufskrankheiten-Verfahren sondern auch für die Prävention wichtig, da bei einem allergischen Mechanismus die komplette Expositions-karenz anzustreben ist, während bei einem irritativen Mechanismus verschiedene Maßnahmen der Expositionsreduktion erfolgen können.

Expositionstests mit Isocyanaten werden meist als Ganzkörper-Expositionen in einem speziellen Expositions-labor, selten mit speziell konstruierten Inhalations-apparaten durchgeführt. Die Tests werden meist als 2- bis 4-Stufen-tests durchgeführt. Das Monitoring der Luftkonzentrationen erfolgt dabei mittels sogenannter tape Messgeräte der Firma Zellweger Analytics Inc., Lincolnshire, USA; entsprechend des unteren Messbereichs dieser Geräte werden meist Anfangskonzentrationen von 5 ppb und maximale Konzentrationen von 20 ppb eingesetzt. Die Gesamt-Testdauer beträgt dabei, wie überwiegend auch in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, in der Regel 2 bis 3 Tage. Nur eine Publikation beschreibt ein 1-Tages-Mehr-stufen-Protokoll, allerdings sind hierbei die Konzentrationsangaben der Stufen nicht detailliert angegeben (Vogelmeier et al. 1991). Aus Kostengründen ist eine möglichst kurze Expositions-dauer anzustreben, die Kosten sind abzuwägen gegen die Sicherheit des Tests, die mit der Testdauer zunimmt. Da kaum detaillierte Literaturangaben zur Schwere der bronchialen Reaktionen vorliegen, andererseits aufgrund der Erfahrungen im IPA bei niedrigen Expositions-konzentrationen (bis zum Jahr 2000 in Höhe des MAK-Wertes von 5 ppb bzw. 10 ppb) keine unerwünscht schweren asthmatischen Reaktionen festgestellt wurden, wurde im hier beschriebenen Ansatz das 1-Tages-Protokoll beibehalten, jedoch die geringe Sensitivität des Tests (18%; Baur et al. 1998) durch Erhöhung der Konzentration und Dosis gesteigert. Die gleich-

bleibende Sicherheit für die Probanden wurde durch verlängerte Pausen erreicht.

Methodik

Aus der Erfahrung, dass isolierte Spätreaktionen später als 2 Stunden nach Expositionsende offensichtlich nicht vorkommen, wurde bereits 2001 im IPA ein 1-Tages-Protokoll eingeführt, das Verdoppelungsschritte bis 20 ppb (5, 10 und 20 ppb) vorsieht. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich einer sinnvollen maximalen Konzentration wurde die maximale Konzentration mit 30 ppb gewählt. Die nächste Verdopplungsdosis von 40 ppb wurde nicht eingesetzt, da sich die Testsubstanzen bei zu starkem Erhitzen verändern und so eine gleichbleibende Qualität bei höheren Konzentrationen nicht mehr gewährleistet ist (Abbildung 1). Es wurde mit den Substanzen Toluylen-Diisocyanat (TDI), Hexamethylen-Diisocyanat (HDI), Diphenylmethan-Diisocyanat (MDI), Isophorondiisocyanat (IPDI) (alle Merck, Darmstadt) und Naphthylen-Diisocyanat (NDI) (Bayer, Leverkusen) exponiert, das Testprotokoll sah jeweils 30-minütige Expositionen vor, wobei zwischen 10 und 20 ppb sowie zwischen 20 und 30 ppb jeweils eine Pause von 90 Minuten gemacht wurde (Abbildung 2). Es wurde jeweils mit dem Isocyanat exponiert, das am Arbeitsplatz der Versicherten laut Bericht des Präventionsdienstes überwiegend auftrat.

Im Zeitraum von 2001 bis 2008 wurde bei 104 Personen ein Expositionstest nach diesem Protokoll durchgeführt. Davon brachen elf Personen den Expositionstest ab (eine Person wegen Augenbrennen, 10 Personen wegen Hyperventilation). Somit wurden 93 Personen in die Auswertung übernommen, zusätzlich wurden zehn Kontrollpersonen mit sehr leichtem Asthma beziehungsweise mit bronchialer Hyperreaktivität mit TDI und MDI exponiert. Ein positives Votum der Ethik-Kommission lag vor.

Die Untersuchungen erfolgten an drei aufeinander folgenden Tagen. Alle Personen wurden mittels Fragebogen zur Exposition und Krankheitsanamnese, Lungenfunktion, Methacholintest, Pricktests mit Umweltallergenen und Isocyanat-Humanalbumin(HSA)-Konjugaten (MDI-HSA, TDI-HSA, HDI-HSA) sowie gesamt- und Isocyanat-spezifischem IgE (HDI, TDI, MDI; Parmacia, Freiburg) untersucht. Das Effektmonitoring im Rahmen des Expositionstests erfolgte sowohl spirometrisch (FEV₁) als auch bodyplethysmographisch (sRt). Ein Test wurde als positiv bewertet wenn (1) FEV₁ um mindestens 20 Prozent abfiel (2) der sRt sich verdoppelte und (3) der sRt auf über 2 kPa.s anstieg. Wenn keines der Kriterien erfüllt war, wurde der Test als negativ bewertet, die restlichen Tests wurden als „zweifelhaft“ eingeschätzt.

Ergebnisse der Untersuchungen

Die exponierten Personen waren überwiegend männlich (88%), das mittlere Alter betrug 44 Jahre, jeweils 30 Prozent waren Raucher und Atopiker. Die mittlere Einsekundenkapazität betrug 92,7 Prozent des Sollwerts. Eine bronchiale Hyperreaktivität lag bei 54 Prozent vor, 61 Prozent standen unter antiobstruktiver Medikation, die für die Expositionstestung ausgesetzt wurde. Keine der exponierten Personen war im Prick- oder CAP-Test gegenüber Isocyanaten sensibilisiert. Expositionstests wurden am häufigsten mit MDI (n=51) und HDI (n=30), selten mit den übrigen Isocyanaten durchgeführt (4 NDI, 6 TDI, 2 IPDI). 14 Personen (15%) wiesen ein positives, 19 Personen (20%) ein zweifelhaftes Provokationsergebnis auf. zehnte positive Tests traten mit MDI, drei positive Tests mit NDI und ein positiver Test mit HDI auf. Alle Kontrollpersonen wiesen mit beiden Isocyanaten negative Tests auf. Die Personen mit positiven Expositionstests erhielten gegenüber Personen mit negativen Expositionstests signifikant häufiger eine Asthma-Medikation (86% vs. 55%) und wiesen häufiger eine bronchiale Hyperreaktivität auf (86% vs. 53%). Trends waren erkennbar zu einem selteneren Atopiestatus (15% vs. 39%), einer kürzeren Latenzzeit (Dauer zwischen Expositionsbeginn bis zum Auftreten von Beschwerden, 13 Monate vs. 69 Monate) und einer kürzeren Expositionsdauer (43 Monate vs. 120 Monate). Die Berufsgruppen bei den Versicherten mit positivem Expositionstest variierten: Produktion (n=2), Schlämmer (n=3), Gießerei (n=1), Lackierer (n=1) und verschiedene Berufe (n=7).

Definitionsgemäß zeigten Personen mit negativem Expositionstest keine Reaktion, während Personen mit zweifelhafter Reaktion eine Variabilität der Einsekundenkapazität, nicht jedoch des spezifischen Atemwegswiderstandes zeigten. Personen mit positivem Expositionstest reagierten nach 5 ppb (n=3), 10 ppb (n=3), 20 ppb

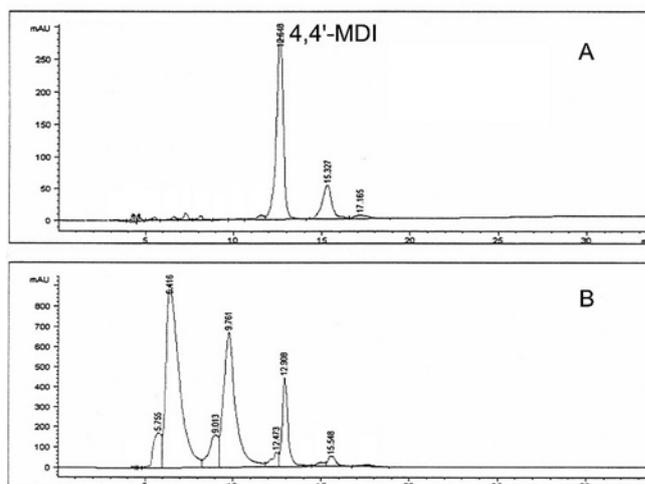


Abb. 1: Im Chromatogramm A ist ein HPLC-Spektrum dargestellt, das die Zusammensetzung der Gasphase über einer Schale mit technischem MDI zeigt, die auf 110 °C erhitzt ist. Chromatogramm B wird erhalten, wenn das MDI weiter auf 150 °C geheizt wird. Deutlich zu erkennen ist, dass der Peak des monomeren 4,4'-MDI (zu sehen bei etwa 13 Minuten) bei 150 °C stark verkleinert ist und dass bei kleineren Retentionszeiten verschiedene Substanzen zu sehen sind, die bei 110 °C nicht vorhanden sind. Dies legt nahe, dass das monomere MDI bei 150 °C größtenteils zerfällt und kleinere Fragmente bildet, die bislang noch nicht identifiziert werden konnten. Durch Vergleichsmessungen konnte ausgeschlossen werden, dass es sich dabei um Phenylisocyanat oder Tolyliisocyanat handelt.

(n=2), 30 ppb (n=2), oder während der Nachmessungen (30 Min. (n=1), 2 h (n=2) oder 4 h (n=1)). Von den vier Personen, die erst bei den Nachmessungen positiv wurden, zeigten drei bereits während der Testung fast-positive Reaktionen. Fünf Personen mit positivem Testergebnis wünschten die Inhalation eines beta-Mimetikums während der Testung.

Der maximale Abfall der Einsekundenkapazität betrug 60,7 Prozent während der Exposition und 65,1 Prozent in der Nachbeobachtung. Acht Personen zeigten einen Abfall der Einsekundenkapazität von mindestens 40 Prozent. Darunter befanden sich auch die 5 Personen, die eine Medikation erhielten, deren positive Reaktionen traten nach 5 ppb (n=2) oder 10 ppb (n=3) auf. Drei Personen brauchten eine zweite und eine Person eine dritte Medikation. Am 3. Tag (Entlassungstag) zeigten noch zwei Personen eine leicht erniedrigte Einsekundenkapazität (24% und 28% Basiswert). Diese Personen erhielten erneut ein kurzwirksames beta-Mimetikum worauf sich die Obstruktion voll-reversibel zeigte. Im Einzelfall wurde die Einnahme eines topischen Steroids bis zur Besserung der Beschwerden empfohlen.

Diskussion

In den durchgeführten Untersuchungen zeigte sich trotz Steigerung der Isocyanat-Konzentrationen und -dosen keine erhöhte Sensitivität des Tests gegenüber früher durchgeführten Tests (15% vs. 18%). Da es sich nicht um eine epidemiologische Studie handelt und eine Selektion zu erwarten ist, kann daraus nicht geschlossen werden, dass eine Dosissteigerung (hier um den Faktor 3 bis 6) keine Steigerung der Sensitivität des Tests bewirkt. Es traten acht der 14 positiven Tests

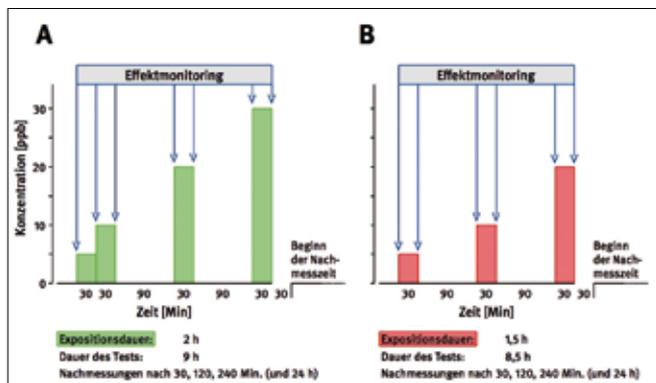


Abb. 2: Protokolle des Expositionstests mit Isocyanaten im IPA 2001-2008 (A) sowie 2009-2011 (B)

nach Konzentrationen von 20 oder 30 ppb beziehungsweise in der Nachbeobachtungsphase auf. Auf Grund der Tatsache, dass die Testung an nur einem Tag durchgeführt wurde, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob diese Reaktionen Sofortreaktionen auf die hohen Isocyanat-Konzentrationen oder Spätreaktionen auf die niedrigen Isocyanat-Konzentrationen darstellen. Da aber grundsätzlich Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Provokationstests anzunehmen sind, kann man mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, dass auch hier die Sensitivität des Tests durch höhere Isocyanat-Konzentrationen gesteigert wird. Eine weitere Erhöhung beziehungsweise schon die Erhöhung auf 30 ppb ist angesichts der international am häufigsten eingesetzten Höchstdosis von 20 ppb und der Erkenntnis, dass sich Isocyanate bei höheren Temperaturen zersetzen, zu hinterfragen. Die Spezifität des Tests ist bei negativen Testergebnissen bei asthmatischen Kontrollpersonen als hoch zu bezeichnen.

Überraschend war die hohe Zahl an Personen, die eine „zweifelhafte“ Testreaktion zeigten. Diese Reaktionen bestanden überwiegend in spirometrisch auffälligen Befunden, die bodyplethysmographisch keine Korrelation fanden. Insofern handelt es sich vermutlich in der Mehrzahl der Fälle um atemtechnische Probleme. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass sich in Einzelfällen auch tatsächliche immunologische Isocyanat-Reaktionen in dieser Gruppe befinden. Die Frage, ob gegebenenfalls neuere nicht-invasive Verfahren wie die Bestimmung von exhaliertem Stickstoffmonoxid (eNO) hier die Sensitivität erhöhen ist bislang unklar und Gegenstand der Forschung – auch im IPA.

Das wesentliche Ziel der Studie war, die Sicherheit für die Versicherten zu gewährleisten. Sicherheit bei Provokationstests kann im Wesentlichen durch niedrige Anfangskonzentrationen und geringe Steigerungsfaktoren von Stufe zu Stufe erreicht werden. Die Eingangskonzentrationen können zurzeit nur mithilfe einer verkürzten Expositionsdauer verringert werden. Hierdurch wird eine Verringerung der Dosis erreicht, die für die Wirkung relevant ist (Vandenplas et al. 1993). Steigerungen durch Verdoppelungsdosen sind bei Provokationstests mit Allergenen üblich, gelegentlich werden auch Vierfachsteigerungen vorgenommen. Im Falle von Isocyanaten treten verzögerte Reaktionen häufig auf, so dass eine weitere Verlängerung der Gesamttestdauer einen zusätzlichen Sicherheits-

faktor schafft. Grundsätzlich interpretieren wir die asthmatischen Reaktionen in unserer Fallserie als zu ausgeprägt. Ein FEV₁-Abfall von mehr als 40 Prozent des Basiswertes bei mehr als der Hälfte der positiven Tests ist zu vermeiden, auch wenn die Reaktionen durch die Gabe von Medikamenten gut reversibel waren.

Schlussfolgerungen

Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Studie? Ein Isocyanat-Expositionstest mit einer Dosis von mehr als 20 ppb ist vermutlich nicht notwendig, trotz fehlender offensichtlicher irritativer Reaktionen bei Kontrollpersonen bis 30 ppb. Diese Änderung des Protokolls wurde im IPA bereits umgesetzt (s. Abb. 2). Eine weitere Verringerung der ersten Dosis wird angestrebt. Derzeit werden im IPA außerdem alternative Methoden geprüft, um Konzentrationen unter 5 ppb messtechnisch sicher erfassen zu können. Weiterhin ist eine Testung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen diskutabel, obwohl hier nichtlineare Verläufe der Dosis-Wirkungskurve beschrieben wurden (Malo et al. 1999). Es wird außerdem angestrebt nicht-invasive Verfahren wie eNO, induziertes Sputum, Atemkondensat und serielle Methacholintests als zusätzliche Effektmarker zu evaluieren.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning

Evelyn Heinze, Dr. Vera van Kampen, Dr. Boleslaw Marczyński,

Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Christian Monsé,

Lara Scheidler, Dr. Kirsten Sucker

IPA

Dr. Jens-Uwe Hahn

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen

Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin

Literatur

1. Baur X, Huber H, Degens PO, Allmers H, Ammon J (1998) Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med* 33:114-122
2. Malo JL, Ghezzo H, Elie R (1999) Occupational asthma caused by isocyanates: patterns of asthmatic reactions to increasing day-to-day doses. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1879-1883
3. Vandenplas O, Malo JL, Cartier A, Perreault G, Cloutier Y (1992) Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates. *Am Rev Respir Dis* 145:582-587
4. Vandenplas O, Cartier A, Ghezzo H, Cloutier Y, Malo JL (1993) Response to isocyanates: effect of concentration, duration of exposure, and dose. *Am Rev Respir Dis* 147:1287-1290
5. Vogelmeier C, Baur X, Fruhmant G (1991) Isocyanate-induced asthma: results of inhalation tests with TDI, MDI and methacholine. *Int Arch Occup Environ Health* 63:9-13

Exposition gegenüber Diisocyanaten

Biomonitoring als Element der Prävention



Heiko U. Käfferlein, Stephan Koslitz, Monika Raulf-Heimsoth, Klaus Kersting, Reinhold Rühl, Tobias Weiß, Thomas Brüning

Diisocyanate sind eine der wichtigsten Substanzklassen in der Industrie und können bei exponierten Beschäftigten obstruktive Atemwegserkrankungen sowie auch Alveolitis (BK 1315) induzieren. Erfolgreiche Arbeitsschutz- und Substitutionsmaßnahmen führten in den letzten Jahren zu einer deutlichen Reduktion der Exposition gegenüber Diisocyanaten in der Luft am Arbeitsplatz. Trotzdem werden weiterhin beruflich bedingte Atemwegserkrankungen bei Beschäftigten beobachtet. Gemeinsam mit der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU) ist das IPA daher in einem Forschungsprojekt der Frage nachgegangen, ob Beschäftigte eventuell gegenüber anderen als den bisher gemessenen „klassischen“ Diisocyanat-Isomeren exponiert sind. Desweiteren wurde untersucht, ob an bestimmten Arbeitsplätzen neben einer inhalativen auch eine dermale Exposition vorliegen kann.

Diisocyanate sind eine der wichtigsten Substanzklassen in der Industrie. Sie können jedoch bei exponierten Beschäftigten obstruktive Atemwegserkrankungen sowie auch eine Alveolitis induzieren. Im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens können diese Erkrankungen als BK 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate“ anerkannt werden. Technisch eingesetzt werden überwiegend die unterschiedlichen Isomeren des Toluylendiisocyanats (z.B. 2,4- und 2,6-TDI), Diphenylmethandiisocyanats (u.a. 4,4'-MDI), 1,5-Naphtyldiisocyanats (1,5-NDI) oder des 1,6-Hexamethyldiisocyanats (1,6-HDI). Der überwiegende Anteil (ca. 80%) aller Diisocyanate wird als Ausgangsmaterial für chemische Synthesen eingesetzt, während der Rest nahezu ausschließlich zur Produktion von polyurethanhaltigen Klebstoffen, Bindematerialien, Dichtungs- und Fugenmassen sowie Isoliermaterialien benutzt wird. In PU-Klebstoffen findet dabei hauptsächlich 4,4'-MDI Anwendung (EPA 1998, NIOSH 2004).

Toxizität

Da die Exposition gegenüber Diisocyanaten vorwiegend durch Diisocyanat-haltige Gase, Dämpfe, Aerosole und Staubpartikel erfolgt, können nach beruflicher Exposition Reizerscheinungen am Auge und im Atemtrakt auftreten. Gelegentlich können Diisocyanate eine Sensibilisierung im Sinne einer Typ-I-Allergie hervorrufen. Letzteres kann schon bei Einwirkung sehr geringer Konzentrationen erfolgen. In der internationalen Literatur werden in Serien von 5-20 Prozent der Exponierten spezifische IgE-Antikörper beschrieben. Wiederholter Hautkontakt kann neben lokalen toxischen und allergischen Reaktionen eine stoffspezifische bronchiale Überempfindlichkeit hervorrufen. Diese aufgezeigten Mechanismen können zu einer Bronchialobstruktion mit asthmaphähnlicher Symptomatik führen. In seltenen Fällen kommt es zu einer Schädigung des Alveolarepithels in den Lungen mit dem klinischen Bild einer Alveolitis (EPA 1998, Raulf-Heimsoth et al. 1998, Merkblatt zu BK 1315). Die Erkan-

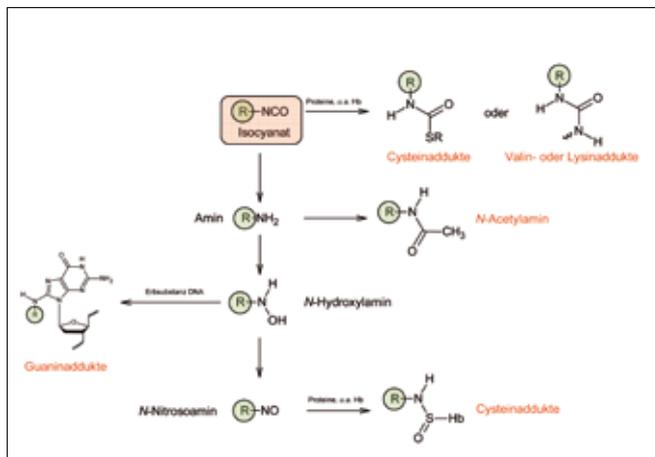


Abb. 1: Ausschnitt aus dem Metabolismus von Diisocyanaten im Menschen. Potenziell wichtige Biomarker für ein Humanbiomonitoring stellen die rot markierten Metabolite dar, unter anderem Reaktionsprodukte der Diisocyanate selbst mit Thiol- und Amingruppen von Proteinen (-> Cystein-, Valin- und Lysinaddukte), Reaktionsprodukte des intermediär entstandenen N-Nitrosoamins mit Thiolgruppen von Proteinen (-> Cysteinaddukte), Reaktionsprodukte mit Guanin in der Erbsubstanz DNA (-> Guaninaddukte) sowie das N-Acetylamin (konjugiertes Amin). R = aromatischer beziehungsweise aliphatischer Rest je nach Diisocyanat.

kungen werden nach heutigem Stand des Wissens überwiegend durch die freien Monomere und Oligomere, das heißt die nicht metabolisierten Ausgangssubstanzen verursacht.

Überwachung der Exposition

Die Messung von Monomeren beziehungsweise der Gesamtmenge an freien Isocyanatgruppierungen in der Luft am Arbeitsplatz ist dementsprechend eine wichtige Maßnahme zur Primärprävention,

Unterschiedliche Formen von Diisocyanaten

Bei Diisocyanaten wird grundsätzlich zwischen verschiedenen Formen unterschieden:

- Monomere, d.h. Einzelmoleküle eines bestimmten Isomers (z.B. 4,4'-MDI)
- Oligomere, d.h. niedermolekulare Reaktionsprodukte ($n \leq 10$) mit freien Isocyanatgruppen bestehend aus Reaktionsprodukten von Monomeren mit Alkoholen oder Monomeren untereinander (z.B. poly-MDI)
- Polyisocyanate, das heißt höhermolekulare Reaktionsprodukte ($n > 10$) mit freien Isocyanatgruppen aus Monomeren und Alkoholen oder Monomeren untereinander sowie
- Präpolymere, das heißt „Diisocyanate“ mit freien Isocyanatgruppen, die aus der Reaktion mit Alkoholen und einem Überschuss an Polyisocyanaten hergestellt werden.

Abhängig von der Anwendung und des PU-haltigen Produkts enthalten kommerziell erhältliche Formulierungen unterschiedliche Zusammensetzungen an Monomeren, Oligomeren, Polyisocyanaten und Präpolymeren.

die bezüglich des Endpunktes Asthma direkt auf das verursachende Agens und das relevante Zielorgan ‚Lunge‘ zielt. Zur Überwachung der Exposition am Arbeitsplatz wird jedoch seit Jahrzehnten ausschließlich ein Nachweis der „klassischen Monomere“ (u.a. 4,4'-MDI und 2,4- und 2,6-TDI) geführt, während die Gesamtmessung an freien Isocyanatgruppierungen unspezifischer Natur ist und es damit unklar bleibt, welche Form an Diisocyanaten in der Arbeitsplatzluft vorliegt. Gleichzeitig wird an vielen Arbeitsplätzen auch eine dermale Exposition vermutet, die neben lokalen toxischen und allergischen Reaktionen eine stoffspezifische bronchiale Überempfindlichkeit hervorrufen kann (Bello et al. 2007, Merkblatt 1315), mit der klassischen Expositionserfassung über die Luft jedoch nicht quantifiziert werden kann.

Beiträge zu offenen Fragestellungen wie denjenigen einer möglichen Hautresorption, Expositionen gegenüber zusätzlichen Isomeren (z.B. 3,4'-MDI), der Abgrenzung beruflicher von umweltbedingten Expositionen sowie die Metabolisierung von Diisocyanaten im Körper des Menschen können durch Untersuchungen mittels Humanbiomonitoring sowie durch den immunologischen Nachweis von Diisocyanat-spezifischen IgG-Antikörpern erfolgen. Letzterer fungiert dabei nicht als Erkrankungs- sondern vielmehr als Expositionsmarker.

Humanbiomonitoring und Metabolismus

Für das Humanbiomonitoring bietet sich vor allem der Nachweis von Metaboliten der Diisocyanate im Urin sowie von Stoffwechselprodukten von Diisocyanaten beziehungsweise deren reaktiven Intermediaten mit Hämoglobin (Hb-Addukte) im Blut an (Abb. 1). Im Metabolismus werden dabei aus den Diisocyanaten auch teilweise die korrespondierenden Amine gebildet, so dass mittels eines Humanbiomonitorings nicht nur Aussagen hinsichtlich einer inneren Exposition gegenüber Diisocyanaten sondern teilweise auch gegenüber aromatischen Aminen getroffen werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass seitens der IARC eine Vielzahl von Vertretern aromatischer Amine in die Kanzerogenitätsgruppen 1, 2A und 2B eingestuft wurden, das heißt entweder beim Menschen oder im Tierversuch krebserzeugend wirken. Insgesamt kann mit einem Humanbiomonitoring – mit Ausnahme spezifischer Hb-Addukte von Diisocyanaten mit Thiol- und Amingruppen (Thioladdukt, Aminaddukt, siehe Abb. 1) – nicht mehr auf die ursprünglich aufgenommenen Substanzen (Diisocyanate oder Amine) geschlossen werden. Zusätzlich können Diisocyanate insbesondere bei hoher Luftfeuchtigkeit bereits in der Luft, das heißt vor Aufnahme in den Körper, zum entsprechenden Amin hydrolysiert werden. Aus präventionsmedizinischer Sicht ist es jedoch zweitrangig, gegenüber welcher Spezies, einem potenziell allergisierenden Gefahrstoff (Diisocyanat) oder potenziell kanzerogenen Gefahrstoff (aromatisches Amin), der Beschäftigte exponiert ist. Aufgrund der hohen akuten beziehungsweise chronischen Toxizität und damit einhergehenden Gefährdung des Beschäftigten muss eine Exposition in beiden Fällen auf ein Mindestmaß reduziert werden.

Optimierte Biomonitoring-Verfahren im Ultraspurenbereich

Im IPA wurden Nachweismethoden, die in der Literatur bereits für aromatische (Weiß und Angerer 2002, Schettgen et al. 2011) als auch für aliphatische Amine (DFG 2003) beschrieben wurden, der-

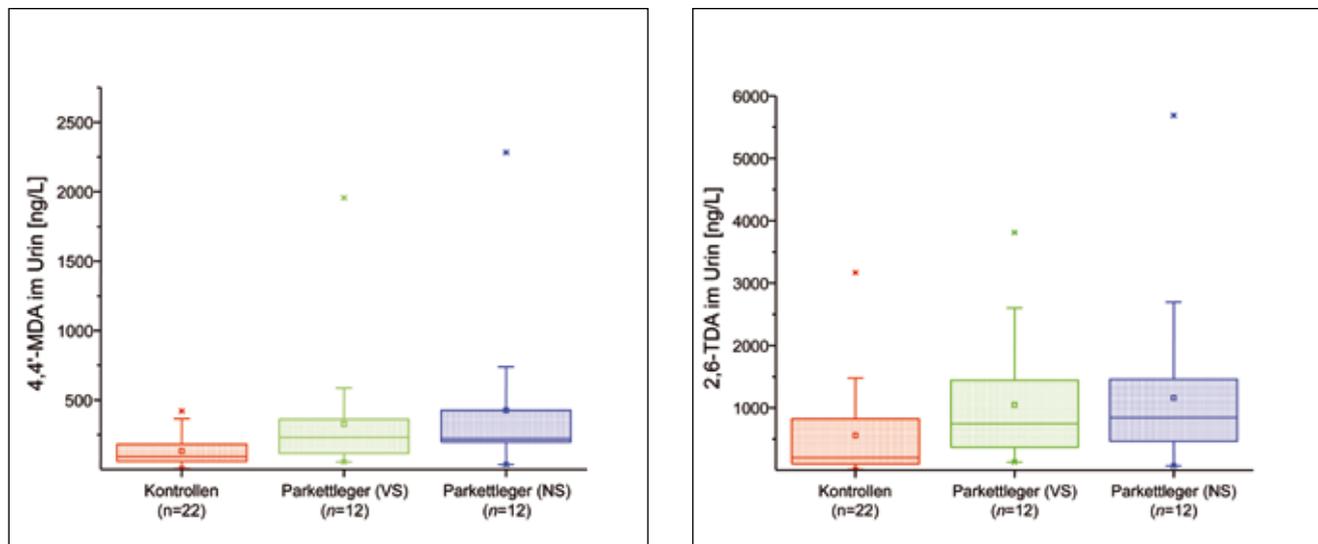


Abb. 2: Konzentration von 4,4'-Methyldiphenyldiamin (4,4'-MDA, links) und 2,6-Toluylidiamin (2,6-TDA, rechts) im Urin von beruflich nicht exponierten Personen aus der Allgemeinbevölkerung und Parkettlegern (VS=Vorsicht, NS=Nachschicht) bei beruflichem Umgang mit polyurethanhaltigen Klebstoffmaterialien.

art optimiert, dass mit diesen Verfahren die Quantifizierung weiterer Isomere einerseits und im Ultraspurenbereich andererseits, das heißt im Bereich der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung, ermöglicht wurde. Mit dem optimierten quantitativ-analytischen Verfahren können in einem Analysengang sieben aromatische Diamine (2,4-, 2,5-, 2,6-TDA; 3,3', 3,4', 4,4'-MDA; 1,5-NDA) sensitiv und spezifisch bis in den unteren ng/L-Bereich nachgewiesen werden (Koslitz et al. 2011). In einer Pilotstudie wurden mit diesem Verfahren Urinproben von 22 beruflich nicht gegenüber aromatischen Diaminen oder Diisocyanaten exponierten Personen untersucht. In allen untersuchten Urinproben konnte eine innere Belastung mit 2,4-, 2,5- und 2,6-TDA sowie 3,3'- und 4,4'-MDA nachgewiesen werden. Weiterhin konnte in einzelnen Proben auch eine Exposition gegenüber 3,4'-MDA sowie 1,5-NDA nachgewiesen werden. Unterschiede aufgrund von Tabakrauchen und Geschlecht waren dabei nicht feststellbar. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch beruflich nicht exponierte Personen gegenüber aromatischen Diaminen beziehungsweise Diisocyanaten exponiert sind. Die entsprechenden Untersuchungen zu aliphatischen Aminen beziehungsweise Diisocyanaten (u.a. 1,6-HDI) werden derzeit durchgeführt. Letztendlich können die am IPA vorhandenen Verfahren zum gleichzeitigen Nachweis mehrerer unterschiedlicher Diisocyanate jederzeit auf weitere Diisocyanate beziehungsweise Isomere erweitert werden und stehen damit allen Unfallversicherungsträgern für die Bewertung der Exposition und die Überwachung von Präventionsmaßnahmen an Arbeitsplätzen zur Verfügung.

Erste Untersuchungen bei Parkettlegern

Mit den etablierten Humanbiomonitoring-Verfahren wurden im Jahr 2011 zusammen mit der BG BAU bereits berufsbezogene Fragestellungen zur Exposition gegenüber Diisocyanaten am Arbeitsplatz untersucht. Analysiert wurden Urinproben von Parkettlegern, mit dem Ziel eine Exposition gegenüber Diisocyanaten als Folge der

Verwendung beziehungsweise Verarbeitung PU-haltiger Klebstoffe und Materialien mittels Biomonitoring zu charakterisieren. Dies war ein ambitioniertes Ziel. Bei Parkettlegern werden in der Regel keine Atemwegserkrankungen beobachtet und bisherige Luftmessungen und Biomonitoringuntersuchungen waren deutlich unterhalb der derzeit gültigen Arbeitsplatzgrenzwerte (Kersting und Rühl, 2011). Die Berufsgruppe der Parkettleger stellt somit eine besonders niedrig exponierte Personengruppe dar.

Die Ergebnisse an insgesamt 12 Parkettlegern mit jeweils vorhandenen Vor- und Nachschichturinproben zeigten im Vergleich zu beruflich nicht exponierten Personen eine höhere Exposition gegenüber den „klassischen Kandidaten“ 4,4'-MDA sowie 2,4- und 2,6-TDA im Urin (Abb. 2).

Darüber hinaus konnten erstmals auch höhere Konzentrationen an 3,3'- und 3,4'-MDA im Urin der Parkettleger im Vergleich zu Personen aus der Allgemeinbevölkerung aufgezeigt werden (Käfferlein et al. 2012). Ein derartig valider Nachweis einer Exposition in einem Bereich deutlich unterhalb von 0,5 µg/L für 4,4'-MDA und ca. 0,2-0,8 µg/L für 2,4- und 2,6-TDA war nur aufgrund der im Vergleich zu bisherigen Verfahren stark verbesserten Nachweisgrenze durch das optimierte Analyseverfahren möglich. Auffallend war, dass bereits in den Vorsicht-Urinproben der Parkettleger eine ähnlich hohe Exposition wie in deren Nachschicht-Urinproben feststellbar war. Ursächlich könnte hierfür eine verzögerte Ausscheidungskinetik sein. Die höheren Konzentrationen in den Vorsichturinproben können daher unter Umständen mit einer bereits vorliegenden Exposition in den Tagen vor der Probenahme erklärt werden.

Studienausweitung mit weiteren Unfallversicherungsträgern

Um die bisher gewonnenen Erkenntnisse am Arbeitsplatz auf eine breitere Basis zu stellen, ist in 2012 eine Ausweitung der Untersuchungen mit der BG BAU und anderen Unfallversicherungsträ-

gern, geplant. Im Fokus stehen dabei verschiedene Aspekte, unter anderem die Untersuchung der Ausscheidungskinetik der Diisocyanate beziehungsweise Amine im Urin, die Untersuchung relevanter Aufnahmewege am Arbeitsplatz (inhalativ vs. dermal) und deren relative Bedeutung zueinander sowie die Erfassung der Exposition an anderen relevanten Arbeitsplätzen (u.a. Umgang mit Heißklebstoffen, Montageschaumarbeiten, Hinterschäumen von Kunststoffhäuten, Buchbindearbeiten und Verlegung von Dichtungsmassen). Zusätzlich sollen erstmals Blutuntersuchungen hinsichtlich der Entstehung von Hämoglobin-Addukten und die Konzentration zirkulierender MDI-spezifischer IgG-Antikörper im Serum potenziell exponierter Personen ermittelt werden. Hierzu wurden in der Vergangenheit bereits ähnliche Untersuchungen zu 1,6-HDI durchgeführt, bei denen sich die entsprechenden zirkulierenden spezifischen IgG-Antikörper als möglicher Biomarker erwiesen haben (Pronk et al. 2007). Entsprechende Analysen sollen nun für MDI durchgeführt werden.

Gleichzeitig werden in Form eines Kurzfragebogens eventuell auftretende Gesundheitsbeschwerden der Beschäftigten sowie Vorerkrankungen und potenzielle Konfounder (u.a. Haarfärbemittelgebrauch, Hobbytätigkeiten im privaten Bereich) erhoben. Die hier gewonnenen Erkenntnisse können in Handlungsempfehlungen der Unfallversicherungsträger einfließen und erlauben darüber hinaus auch ein bessere Beurteilung beruflich bedingter Atemwegserkrankungen. Aus den Erkenntnissen lassen sich auch direkt arbeitsplatzspezifische Maßnahmen zur Primärprävention, wie dem Einsatz von persönlichen Schutzausrichtungen ableiten. Der Erfolg solcher Maßnahmen kann im Anschluss durch Kontrollmessungen objektiviert werden.

Weiterer Forschungsbedarf

Vor dem Hintergrund der aktuellen Prävalenz beruflich bedingter Atemwegserkrankungen besteht für den Bereich der Diisocyanate weiterhin Forschungsbedarf, um eine adäquate Gefährdungs- und vor allem Risikobeurteilung gewährleisten zu können. Insofern sind die bisher gewonnenen Erkenntnisse im Rahmen des Projektes erst der Anfang, um die komplizierte Materie der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen einer Exposition gegenüber niedermolekularen Stoffen mit zum Teil sensibilisierendem Potenzial und Gesundheitseffekten aufzuklären. Dies betrifft zukünftig nicht nur den Arbeitsplatz sondern aufgrund des Vorkommens von Diisocyanaten in der Umwelt auch den umweltmedizinischen Bereich.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning

Dr. Heiko U. Käfferlein, Stephan Koslitz,

Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth, Dr. Tobias Weiß,

IPA

Dr. Klaus Kersting, Dr. Reinhold Rühl

Berufsgenossenschaften der Bauwirtschaft (BG BAU)

Frankfurt am Main

Literatur

1. Bello D et al. (2007) Skin exposure to isocyanates: reasons for concern. *Environ Health Perspect* 115: 328-335
2. DFG (2003) Hexamethylene diisocyanate (HDI) and Hexamethylenediamine (HDA), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials, Vol. 8, Wiley-VCH, Weinheim, Germany
3. EPA (1998) Toxicological Review of Methylene Diphenyl Diisocyanate (MDI) in Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), Washington D.C., USA
4. Käfferlein HU et al. (2012) Humanbiomonitoring von aromatischen Diaminverbindungen im Urin bei Parkettlegern mit Exposition gegenüber Diisocyanaten. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 47: in press
5. Kersting K, Rühl R (2011) Ersatzstoffe nach der neuen TRGS 610. *Sicherheitsingenieur* 9: 72-77
6. Koslitz S et al. (2011) Humanbiomonitoring von aromatischen Diaminverbindungen und Diisocyanaten im Urin beruflich nicht belasteter Personen. *Umweltmed Forsch Prax* 16: 288
7. Merkblatt zur BK Nr. 1315 (2004) Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können. *BARBl* 3: 48.
8. NIOSH (2004) A Summary of Health Hazard Evaluations: Issues related to Occupational Exposure to Isocyanates, 1989 to 2002, Publication No. 2004-116, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA.
9. Pronk A et al. (2007) Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 1090-1097
10. Raulf-Heimsoth M, Baur X (1998) Pathomechanisms and pathophysiology of isocyanate-induced diseases--summary of present knowledge. *Am J Ind Med* 34: 137-143
11. Schettgen T et al. (2011) Determination of 2,5-toluylenediamine (2,5-TDA) and aromatic amines in urine after personal application of hair dyes: kinetics and doses. *Arch Toxicol* 85: 127-133
12. Weiß T, Angerer J (2002) Simultaneous determination of various aromatic amines and metabolites of aromatic nitro compounds in urine for low level exposure using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778: 179-192



„Welches zusätzliche Krebsrisiko ist am Arbeitsplatz vertretbar?“

Prof. Dr. Herbert F. Bender zum Thema Risikoakzeptanz am Arbeitsplatz

Vicki Marschall, Thomas Brüning

Am Arbeitsplatz können Beschäftigte unterschiedlichen Risiken ausgesetzt sein – unter anderem auch dem Risiko, das von der Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen ausgeht. Für nicht krebserregende Stoffe gelten gesundheitsbasierte Arbeitsplatzgrenzwerte, die nach Rechtslage nicht überschritten werden dürfen. Für krebserzeugende Stoffe kann aber häufig kein Grenzwert abgeleitet werden, bis zu dessen Erreichen eine Belastung gesundheitlich unbedenklich ist. Deshalb hat der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) ein neues, sogenanntes risikoorientiertes Konzept für die Beurteilung der Gefährdung durch krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz erarbeitet. Prof. Dr. Herbert F. Bender ist Vorsitzender des Arbeitskreises Risikoakzeptanz des AGS und erklärt das neue Konzept im Interview.

Das Risikokonzept ist ein neuer Ansatz, um eine Gefährdung der Gesundheit bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz zu bewerten. Warum war das überhaupt notwendig?

Bis 2005 wurden Gefahrstoffe bezüglich ihrer krebserzeugenden Wirkung nach dem damaligen TRK-Konzept eher pauschal bewertet. Waren diese TRK-Werte bei Tätig-

keiten mit krebserzeugenden Stoffen überschritten, zog dies erhebliche Folgen nach sich. Waren die TRK-Werte nicht überschritten, musste lediglich das allgemeine Minimierungsgebot zur Anpassung an den Stand der Technik beachtet werden. Es fehlte damit vor allem eine differenzierte Betrachtung der krebserzeugenden Wirkungen, die sich sehr stark von Stoff zu Stoff unterscheiden.

Wie hoch das zusätzliche Risiko ist, durch die Exposition am Arbeitsplatz im Laufe des Arbeitslebens an Krebs zu erkranken, war nicht bekannt und wurde bei den Schutzmaßnahmen nicht berücksichtigt. Das neue Konzept hat diese dringend notwendige Transparenz und in der Zwischenzeit verfügen wir über wissenschaftliche Methoden, um diese Fragen beantworten zu können.

Damit sollen die technischen Anstrengungen auf die Bereiche konzentriert werden, in denen die höchsten Arbeitsplatzrisiken vorliegen.

Wie wird dieses Thema in anderen Ländern gehandhabt?

Grundsätzlich ist festzustellen, dass das deutsche Konzept weltweit einmalig ist. Ähnliche Bestrebungen gibt es zurzeit nur noch in den Niederlanden. Unser Konzept wird in der internationalen Fachwelt zurzeit breit diskutiert.

Für welche Stoffe gilt das Konzept und für welche nicht?

Das Risikokzept wird angewendet für alle krebserzeugenden Stoffe der Kategorien 1A und 1B nach der CLP-Verordnung, soweit nach einem qualitätsgesicherten wissenschaftlichen Verfahren eine Beurteilung der Stoffe aufgrund der Datenlage möglich ist und keine Wirkschwelle abgeleitet werden kann. Dies ist der Fall bei genotoxischen Kanzerogenen, d. h. bei Substanzen, die Krebs erzeugen, indem sie das

genetische Material eines Organismus schädigen. Ergebnis dieser wissenschaftlichen Betrachtung ist dann eine sog. Expositions-Risiko-Beziehung (ERB). Diese ERB beschreibt das zusätzliche, das heißt über die Hintergrundrate hinausgehende Krebskrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Stoffkonzentration in der Luft. Für nicht-genotoxische Kanzerogene, die einen vollkommen anderen Wirkmechanismus mit einer Wirkschwelle aufweisen, sind hingegen Arbeitsplatzkonzentrationen ableitbar, bei denen ein Krebsrisiko auszuschließen ist. Für diese Stoffe kommt die Anwendung des ERB-Konzepts nicht infrage. Da auch für reproduktionstoxische Stoffe eine Wirkschwelle abgeleitet werden kann, ist die Erstellung einer Expositions-Risiko-Beziehung dafür ebenfalls nicht relevant.

Was ist das Besondere am neuen Konzept?

Erstmals werden die Gesundheitsrisiken bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen transparent beziehungsweise vergleichbar dargestellt. Die früheren TRK-Werte orientierten sich primär an dem,



was technisch machbar ist. Die toxikologischen Wirkungen wurden nur sekundär berücksichtigt. Das Risikokzept ist viel umfangreicher als das TRK-Kzept. Aus den Expositions-Risiko-Beziehungen werden stoffspezifische Expositions-konzentrationen für krebserzeugende Gefahrstoffe in der Luft am Arbeitsplatz abgeleitet, die dem sog. Akzeptanzrisiko und dem Toleranzrisiko entsprechen. Das ganze Konzept ist mit einem Maßnahmenkatalog unterfüttert. Durch diesen Katalog wird sichergestellt, dass je nach Expositionshöhe adäquate Schutzmaßnahmen ergriffen werden können.

Was bedeutet Akzeptanz- und Toleranzrisiko?

Das Akzeptanzrisiko und das Toleranzrisiko sind die Steuerungsgrößen des Konzeptes, die die drei Risikobereiche – hohes, mittleres und niedriges Risiko – voneinander abgrenzen. Durch die Einteilung in die drei Bereiche wird einfach erkennbar, in welchem Risikobereich sich die konkrete Expositionssituation befindet. Den jeweiligen „Ampelbereichen“ sind konkrete Maßnahmen zugeordnet: Im roten Bereich – also oberhalb der Toleranzkonzentration – sollen Arbeitnehmer nicht exponiert werden. Im gelben-Bereich – also zwischen Toleranz-

Stoffübergreifende Risikogrenzen

Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) hat folgende stoffübergreifende Risikogrenzen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen beschlossen:

Akzeptanzrisiko

übergangsweise von 4 : 10 000

spätestens ab 2018 von 4 : 100 000

Unterhalb dieser Werte wird ein Risiko akzeptiert und oberhalb ein Risiko unter Einhaltung der im Maßnahmenkatalog spezifizierten Maßnahmen toleriert.

Toleranzrisiko: von 4 : 1 000,

Oberhalb dieses Wertes ist ein Risiko nicht tolerabel.

Die Risiken beziehen sich auf eine Arbeitslebenszeit von 40 Jahren bei einer kontinuierlichen arbeitstäglichen Exposition. Die Festlegung erfolgte unter handlungsorientierten Gesichtspunkten und ist eng an ein gestuftes Maßnahmenkonzept zur Risikominderung gebunden, das ebenso beschlossen wurde.

CLP-Verordnung: EU-Verordnung zur Einstufung, Etikettierung und Verpackung chemischer Produkte (Classification, Labelling and Packaging), die seit dem 01.02.2009 für den Europäischen Wirtschaftsraum gilt.

Weitere Informationen:

www.dguv.de Webcode: d105371

www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Risikobewertung/Risikobewertung.html

und Akzeptanzkonzentration – sind zusätzliche Schutzmaßnahmen notwendig, deren Stringenz mit dem Abstand zur Akzeptanzkonzentration steigt. Im grünen-Bereich – also unterhalb der Akzeptanzkonzentration – reichen die Grundmaßnahmen nach dem Maßnahmenkatalog aus. Zusätzliche technische Maßnahmen sind nicht notwendig. Diese Steuerungsgrößen stellen eine gesellschaftspolitische Konvention dar.

Wie kommen diese „gesellschaftlich akzeptierten Werte“ zustande, die dem Konzept zugrunde liegen?

Lassen Sie mich dies mit Zahlen veranschaulichen: Von 10.000 Beschäftigten werden im Laufe ihres Lebens über 4.000 durch das so genannte „allgemeine Lebensrisiko“ an Krebs erkranken und 2.500 daran sterben, ohne beruflich bedingte Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen. Bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen in der Höhe der Akzeptanzkonzentration, die dem „Akzeptanzrisiko“ von 4:10.000 entspricht, werden vier zusätzliche Beschäftigte an Krebs erkranken. Das zusätzliche, berufsbedingte Risiko, an Krebs zu erkranken, beträgt daher 0,04 Prozent im Vergleich zu über 40 Prozent allgemeines Lebensrisiko. Bezogen auf die Allgemeinbevölkerung ist eine Zunahme der Krebshäufigkeit um 0,04 Prozent statistisch nicht mehr erfassbar. Ergänzend ist zu beachten, dass diese statistische Zunahme auf der Annahme basiert, dass eine kontinuierliche Exposition in der Höhe der Akzeptanzkonzentration während des gesamten Arbeitslebens von 40 Jahren herrscht. In der vom

AGS eingesetzten Projektgruppe, die aus Vertretern aus Industrie, Arbeitnehmern, Behörden und der Wissenschaft zusammengesetzt war, haben wir unter umfänglicher Abwägung der allgemeinen Lebensrisiken sowie der berufsbedingten Risiken die Toleranzrisiken und Akzeptanzrisiken in einem gesellschaftlichen Konsensprozess festgelegt.

Was bedeuten diese Einordnungen für die Praxis? Wozu ist der Arbeitgeber zukünftig verpflichtet?

Grundsätzlich muss bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen die Belastung der Beschäftigten in der Gefährdungsbeurteilung ermittelt werden. Der Arbeitgeber muss sicherstellen, dass seine Beschäftigten nicht oberhalb der Toleranzkonzentration exponiert werden. Die Toleranzkonzentration hat daher die Funktion eines „Grenzwertes“. Im gelben Bereich sind zusätzliche technische, organisatorische und gegebenenfalls persönliche Schutzmaßnahmen notwendig. Erst bei Unterschreitung der Akzeptanzkonzentration sind keine zusätzlichen Maßnahmen mehr verpflichtend.

Das Akzeptanzrisiko soll in den kommenden Jahren weiter gesenkt werden. Warum?

Im Rahmen eines gesellschaftlichen Konsensprozesses wurde festgelegt, dass das zusätzliche Risiko, aufgrund von Kanzerogenen am Arbeitsplatz an Krebs zu erkranken, so gering wie möglich sein soll. Ein „Null-Risiko“ ist aber – von Ausnahmen abgesehen – nicht möglich. Daher gibt es einen Zwischenschritt. Im Arbeitskreis Risikoakzeptanz wird zurzeit geprüft, wie diese Absenkung sinnvoll umgesetzt

werden kann. So wird beispielsweise durch Ergänzung des bisherigen Konzeptes und durch alternative Ansätze die Notwendigkeit einer Absenkung im konkreten Einzelfall geprüft.

Das Risikokzept ist noch in der Erprobung. Was bedeutet das für die Praxis?

In der Erprobungsphase sind nicht alle im Maßnahmenkatalog aufgeführten administrativen Restriktionen in der Gefahrstoffverordnung verankert. Darüber muss im Rahmen der Überarbeitung der Gefahrstoffverordnung diskutiert werden. Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen sind keine Arbeitsplatzgrenzwerte im Sinne der TRGS 900. Sie müssen im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung zur Bewertung der Arbeitsplatzsituation herangezogen werden. Dies ist beispielsweise in der TRGS 400 seit einiger Zeit festgelegt.

Wie viele Ableitungen von Expositions-Risiko-Beziehungen gibt es aktuell?

In den Bekanntmachungen zu Gefahrstoffen, der BekGS 910, sind bisher für neun Stoffe Expositions-Risiko-Beziehungen veröffentlicht worden. Für weitere fünf Stoffe werden zurzeit die Ableitungen im Arbeitskreis Risikoakzeptanz beraten. Die Verabschiedung im Ausschuss für Gefahrstoffe wird voraussichtlich in diesem Jahr kommen.

Ist die Wissenschaft hier gefordert oder kann aus vorhandenen Daten abgeleitet werden?

Grundsätzlich werden die Expositions-Risiko-Beziehungen auf Basis der vorhandenen tierexperimentellen und epidemiologischen Studien abgeleitet. Zusätzliche experimentelle Untersuchungen sind dafür im Moment nicht vorgesehen.

Was muss der Arbeitgeber tun, wenn es für Stoffe, die er verwendet, noch keine Expositions-Risiko-Beziehung gibt?

Bei diesen Stoffen gilt das „klassische“ Minimierungsgebot der Gefahrstoffverordnung. Das bedeutet, der Arbeitgeber muss alle technischen, organisatorischen und persönlichen Schutzmaßnahmen ausschöpfen, um die Arbeitsplatzkonzentration auf ein möglichst niedriges Niveau zu reduzieren. Eine untere Grenze – vergleichbar mit der Akzeptanzkonzentration – existiert dann nicht.

Zur Person:

Prof. Dr. Herbert F. Bender, geb. 1954, arbeitet seit mehr als 20 Jahren für die BASF SE in Ludwigshafen und leitet dort die Einheit „Gefahrstoffmanagement“. Seit 1990 hat er einen Lehrauftrag an der Universität Heidelberg der Fakultäten Chemie und Pharmazie „Spezielle Rechtsgebiete für Naturwissenschaftler – Sicherheit in der Chemie“ inne, seit einigen Jahren ebenfalls an der Universität Darmstadt und an der Fachhochschule Mannheim.

Professor Bender zählt zum Beraterkreis des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales und ist in zahlreichen Ausschüssen und Arbeitsgruppen der chemischen Industrie, der Europäischen Union und weiterer multinationaler Gremien tätig und hat zahlreiche Publikationen in renommierten Fachverlagen verfasst.



UroScreen – Früherkennung von Harnblasentumoren

Einsatz von Tumormarkern bei Beschäftigten mit beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen

Beate Pesch, Georg Johnen, Michael Nasterlack, Dirk Taeger, Katarzyna Gawrych, Nadine Bonberg, Gerhard Feil, Gabriele Leng, Matthias Kluckert, Harald Wellhäußer, Severine Banek, Arnulf Stenzl, Thomas Brüning und die UroScreen-Studiengruppe

UroScreen – Früherkennung von Harnblasentumoren

Einsatz von Tumormarkern bei Beschäftigten mit beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen



Beate Pesch, Georg Johnen, Michael Nasterlack, Dirk Taeger, Katarzyna Gawrych, Nadine Bonberg, Gerhard Feil, Gabriele Leng, Matthias Kluckert, Harald Wellhäußer, Severine Banek, Arnulf Stenzl, Thomas Brüning und die UroScreen-Studiengruppe

Für 2010 schätzt das Robert Koch Institut, dass in Deutschland etwa 21420 Männer und 8480 Frauen an einem Harnblasentumor erkrankt sind. In der prospektiven Längsschnittstudie UroScreen wurde geprüft, ob Harnblasentumoren in einem Risikokollektiv mit neuen urinbasierten Tumormarkern besser erkannt werden können als durch den Nachweis einer Hämaturie oder durch die Urinzytologie als herkömmliche Methoden. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Kombination der Tumormarker NMP22 und UroVysion als so genanntes Marker-Panel mehr Harnblasentumoren detektieren konnte als die Zytologie allein. Protein-basierte und Zell-basierte Tests ergänzten sich hierbei. NMP22 zeigte jedoch auch eine große Zahl falsch-positiver Befunde und kann daher nicht für symptomfreie Personen im Bereich der Tumervorsorge empfohlen werden. Die durch das Marker-Panel entdeckte größere Zahl von Tumoren spricht jedoch für eine Anwendung dieser Marker speziell in der Nachsorge von Blasenkrebspatienten.

Seit Mitte der 1990er Jahre ist bei Männern für Harnblasentumoren ein abnehmender Trend sowohl für die altersstandardisierte Inzidenz- als auch die Mortalitätsrate zu beobachten. Bei Frauen nimmt die Inzidenzrate dagegen weiter zu. Indirekt spiegelt sich – da Tabakrauch der stärkste Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasentumoren ist – damit auch der Trend im Rauchverhalten beider Geschlechter wider. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer mit 72 Jahren und für Frauen mit 74 Jahren im Vergleich zu Lungenkrebs (Männer und Frauen: 69 Jahre) oder Brustkrebs (64 Jahre) relativ hoch. Die überwiegende Zahl der Harnblasentumoren sind Urotheliumtumoren, die häufig multifokal auftreten. Das multifokale Auftreten erschwert die kurative Therapie, begünstigt

zusätzlich das häufigere Auftreten von Rezidiven und erfordert in der Konsequenz eine engmaschige Nachsorge.

Arbeitsmedizinische Vorsorge

Neben dem Rauchen ist eine berufliche Exposition gegenüber krebs-erzeugenden aromatischen Aminen ein bekannter Risikofaktor. Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine können in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt werden (BK Nr. 1301). Trotz des sukzessiven Verbots des Inverkehrbringens von für den Menschen stark krebs-erzeugenden aromatischen Aminen und des technologischen Fortschritts in der Großchemie sind Beschäftigte auch

heute noch insbesondere gegenüber mit humankanzerogenen aromatischen Aminen verunreinigten Stoffen exponiert. Vor dem Hintergrund langer Latenzzeiten und des noch nicht abschließend bewerteten krebserzeugenden Potenzials vieler weiterer aromatischer Amine werden Beschäftigten, die beruflich gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen exponiert waren, mit dem Ziel der Tumorerfrüherkennung spezielle arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach dem DGUV Grundsatz G 33 „Aromatische Nitro- und Aminoverbindungen“ als so genannte nachgehende Untersuchungen angeboten. Die entsprechend exponierten Beschäftigten werden einmal pro Jahr vom ‚Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen‘ (ODIN) zu einer Vorsorgeuntersuchung eingeladen. Beim Nachweis von Blut im Urin (Hämaturie) oder von morphologisch veränderten Urothelzellen (Urinzytologie) wird eine diagnostische Abklärung mit Sonographie und Zystoskopie empfohlen. Fakultativ war bislang im DGUV Grundsatz 33 auch die Bestimmung des Tumormarkers NMP22 vorgesehen.

Früherkennung erhöht Heilungschancen

Werden Harnblasentumoren in frühen Entwicklungsstadien diagnostiziert, bestehen bei dieser Tumorform vergleichsweise gute Heilungschancen. Die Behandlungsmöglichkeiten und Überlebenschancen sind in diesen Fällen gut. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt derzeit bei Frauen 70 Prozent und bei Männern 75 Prozent. Aufgrund der nicht-invasiven und einfachen Gewinnung von Urinproben bieten sich für die Früherkennung der Tumoren besonders urinbasierte Verfahren an. Zu den etablierten Untersuchungsverfahren gehören die Hämaturie und die zytologische Untersuchung der Urinproben auf veränderte Zellen. Von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) sind derzeit außerdem sechs diagnostische Tumormarker zugelassen. Dazu zählen die Bestimmung von NMP22 (Nukleäres Matrixprotein 22) und der UroVysion™-Test auf chromosomale Instabilität. Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass urinbasierte diagnostische Marker der Urinzytologie in der Früherkennung von Harnblasentumoren überlegen sein können. Das International Consensus Panel of Bladder Cancer Tumor Markers empfahl jedoch, vor einem Routineeinsatz in der Praxis den wissenschaftlichen Nachweis der Effektivität dieser Marker mit geeigneten prospektiven Studien kritisch zu untersuchen (Habuchi et al. 2005; Lokeshwar et al. 2005). Ziel der prospektiven Studie UroScreen war, diese Untersuchungen für NMP22 und den UroVysion-Test durchzuführen. Zusätzlich wurde der neue Tumormarker Survivin bestimmt. Da Survivin jedoch noch nicht zugelassen ist, wurde dieser Marker nicht für eine diagnostische Abklärung berücksichtigt.

UroScreen Studienkollektiv und Untersuchungsablauf

Die prospektive Studie UroScreen wurde von 2003 bis 2010 von der UroScreen-Studiengruppe unter Beteiligung des IPA und mit finanzieller Unterstützung der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung durchgeführt. ODIN hat für diese Studie von 2003 bis 2010 einmal pro Jahr 2214 ehemals bei BASF und BAYER Beschäftigten zusätzlich zur nachgehenden Untersuchung nach dem DGUV Grundsatz G 33 das erweiterte Früherkennungsprogramm von Uro-

UroScreen Studiengruppe

BASF SE, Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, Ludwigshafen: Friedhelm Eberle, Dr. Thomas Meyer, Dr. Michael Nasterlack, Dr. Bernd Scheuermann

Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie, Fachreferat Arbeitsmedizin, Bereich Prävention, Heidelberg: Dr. Matthias Kluckert, Dr. Harald Wellhäußer

Organisationsdienst für Nachgehende Untersuchungen (ODIN), Heidelberg: Reinhard Detzner

IPA Bochum: Nadine Bonberg, Heike Bontrup, Prof. Dr. Thomas Brüning, Judith Delbanco, Katarzyna Gawrych, Evelyn Heinze, Dr. Georg Johnen, PD Dr. Beate Pesch, Dirk Taeger

Currenta GmbH & Co. OHG, Sicherheit-Gesundheitsschutz, Leverkusen: Christian Bayer, Kay-Gerald Bierfreund, Prof. Dr. Gabriele Leng, Christian Wiens

Klinik für Urologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen: Aristotelis Anastasiadis, Severine Banek, Gundi Beger, Dr. Gerhard Feil, Margarete Geiger, Valentina Gerber, Andrea Hoheneder, Dr. Marcus Horstmann, Ursula Kuehs, Dr. Oliver Patschan, Prof. Dr. Christian Schwentner, Erika Senger, Prof. Dr. Karl-Dietrich Sievert, Prof. Dr. Arnulf Stenzl

Screen angeboten. Die Teilnahme war für alle Personen freiwillig. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Bis zum Juni 2010 hatten 1609 Personen mindestens einmal an der UroScreen-Untersuchung teilgenommen (Tab. 1). Dies entspricht einer vergleichsweise guten Teilnehmerate von 73 Prozent. Die Untersuchungen umfassten eine allgemeine Anamnese einschließlich Berufsanamnese und eines Kurzfragebogens zu Begleiterkrankungen und Lebensstilfaktoren sowie die Bestimmung des Urinstatus und die zytologische Untersuchung des Urinsediments nach Papanicolaou. Die quantitative Bestimmung von NMP22 und der UroVysion™-Test wurden im Institut für Urologie an der Eberhard Karls Universität Tübingen und die Analyse von Survivin am IPA vorgenommen.

Bei dem Nachweis von Blut im Urin, einem Harnwegsinfekt oder bei unzureichendem Zellmaterial im Urinsediment wurden die Probanden um eine zeitnahe Kontrolluntersuchung gebeten. Allen Teilnehmern mit positivem Befund bei Zytologie, UroVysion™ oder NMP22 wurde schriftlich eine diagnostische Abklärung mit Urethrozystoskopie empfohlen. Bei positivem Survivin-Befund wurden keine weiteren Untersuchungsempfehlungen ausgesprochen, da dieser Marker bislang nur experimentellen Charakter hat und für die Diagnostik außerhalb von Studien noch nicht zugelassen ist.

Bestimmung von Tumormarkern

In den frischen Urinproben wurde zunächst der Urinstatus bestimmt. Hierzu gehörte insbesondere der Nachweis von Blut und Leukozyten

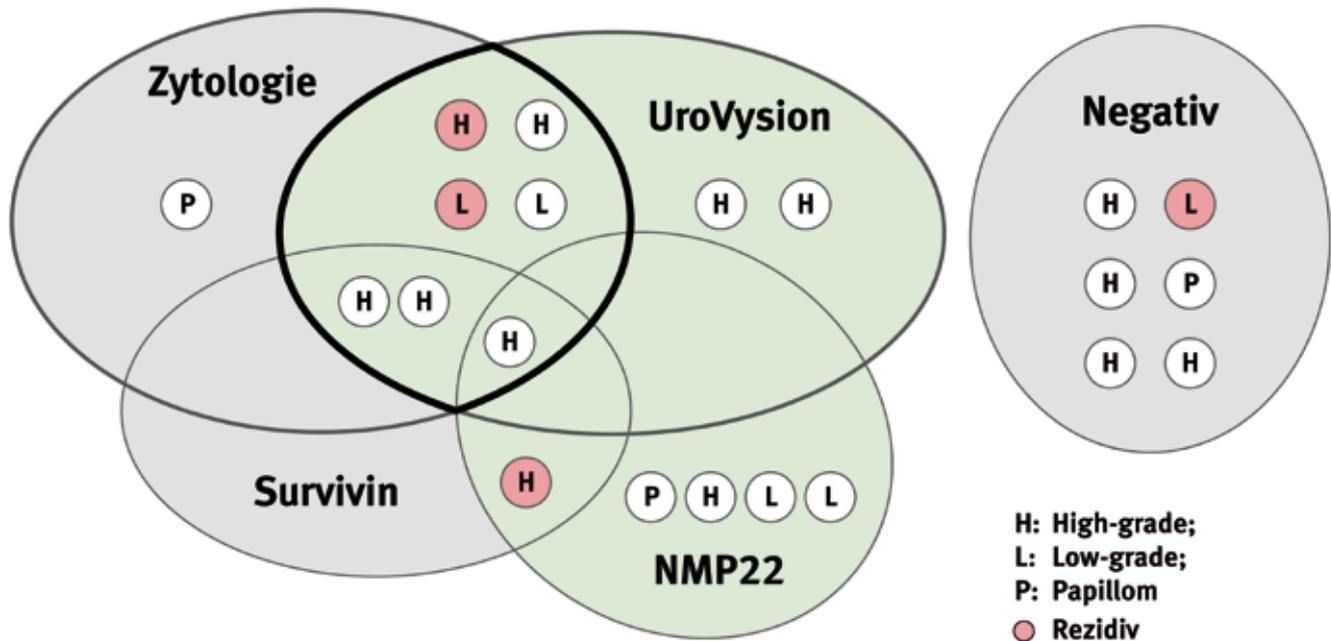


Abb. 1: Einzelresultate der Tumormarker in der UroScreen Studie

und bei Probanden aus dem BASF-Kollektiv auch die quantitative Bestimmung von Kreatinin. Nach Zentrifugation wurden Urin-Zell-pellet und Urin-Überstand getrennt bei -20°C zwischengelagert.

NMP22 wurde quantitativ nach den Angaben des Herstellers mit dem Testsystem der Firma Matritech (MA, USA) im Urin-Überstand bestimmt. Konzentrationen über 10 U/ml wurden als positive Befunde bewertet. Chromosomale Aberrationen wurden mit dem UroVysion Bladder Cancer Kit (Abbott, IL, USA) an Zellen aus dem Urinsediment bestimmt. Positive Befunde wurden nach den Angaben des Herstellers ermittelt. Survivin wurde auf mRNA-Basis nach dem Protokoll der Firma FDI (PA, USA) ebenfalls aus Zellen aus dem Urin-Pellet bestimmt (Kenney et al. 2007).

Marker entdecken Tumoren

Im Verlauf der Studie traten 21 Tumoren bei 20 Teilnehmern auf. Es handelte sich um drei Papillome, fünf low-grade und 13 high-grade Tumoren. Von den 21 Tumoren wurden acht durch eine auffällige Zytologie entdeckt (Sensitivität 44%). Mit dem Tumormarker-Panel NMP22/UroVysion™ konnten dagegen 14 Tumoren entdeckt werden (Sensitivität 67%) (Abb. 1). UroVysion™ und Zytologie zeigen dabei eine erhebliche Überlappung. Sieben der acht durch Zytologie nachgewiesenen Tumoren waren mit UroVysion™ positiv getestet worden. Ein Papillom wurde mit dem UroVysion-Test nicht entdeckt, jedoch wurden zwei weitere high-grade Tumoren gefunden. Sechs Tumorfälle konnten nicht durch positive Tests entdeckt werden. Darunter waren drei Probanden, die länger als 12 Monaten nicht zur Untersuchung erschienen waren. Eine regelmäßige, nicht-zeitverzögerte Teilnahme ist eine wesentliche Voraussetzung für effektive Früherkennungsuntersuchungen.

Die bessere Sensitivität der Tumormarker NMP22 und UroVysion™ geht jedoch zu Lasten einer großen Zahl falsch-positiver Befunde (Tab. 2). In mehr als 7000 Urinproben wurden über 300 positive Befunde ermittelt, meist wegen erhöhter NMP22-Konzentrationen. Den entsprechenden Probanden wurde eine invasive Urethrozystoskopie zur diagnostischen Abklärung empfohlen. Für etwa ein Viertel der positiv getesteten Befunde lag zum Studienende jedoch kein Urethrozystoskopie-Befund vor. Eine wiederholt durchgeführ-

te, von den Patienten meist als schmerzhaft empfundene invasive Urethrozystoskopie mit negativem Befund kann die Bereitschaft für eine weitere Zystoskopie senken. Auch aus dieser Tatsache leitet sich die Forderung nach der Entwicklung effektiver nicht-invasiver Marker für die Tumorfrüherkennung ab.

NMP22-Befunde

In 224 (3,2%) aller Proben wurde ein positiver NMP22-Befund ermittelt, im Vergleich zu sechs mit NMP22 entdeckten Tumorfällen. Als Ursache für falsch-positive Befunde muss vornehmlich der Nachweis von Leukozyten im Urin diskutiert werden. Das relative Risiko, beim Nachweis von Leukozyten im Urin einen positiven NMP22-Befund zu erhalten, ist deutlich höher als beim Vorliegen eines Blasenkrebses. Falsch negativ beziehungsweise schlechter entdeckt werden können dagegen Tumoren mit NMP22 in einem „dünnen“ Urin. Die Wahrscheinlichkeit, bei einer Kreatinin-Konzentration $< 0,5\text{ g/L}$ einen positiven NMP22-Befund zu finden, ist nur etwa halb so groß wie bei einer normalen Kreatinin-Konzentration (0,5-2,5 g/L). Bei sechs der 21 Tumoren war die Urindichte zu gering. Hier waren fünf NMP22-Tests negativ. Für proteinbasierte Tumormarker, die im Urin-Überstand bestimmt werden, ist eine Kreatinin-Adjustierung zu diskutieren.

UroVysion™-Befunde

Der UroVysion™-Test konnte vollständig in etwa 90 Prozent der Proben durchgeführt werden, in denen ausreichend Zellen vorlagen und die Fluoreszenzsignale auswertbar waren. Insgesamt zeigten von den mehr als 7000 untersuchten Urinsedimenten 107 Proben einen positiven UroVysion™-Befund, darunter 26 Proben, die auch zytologisch auffällig waren. Anders als bei NMP22 wurden positive UroVysion™-Befunde vermehrt bei Personen gefunden, deren Urinprobe eine niedrige Kreatinin-Konzentration ($< 0,5\text{ g/L}$) aufwies. Dagegen fand sich in Urinen mit einem sehr hohen Kreatinin-Gehalt ($> 2,5\text{ g/L}$) nur ein positiver UroVysion™-Befund. Die Ursachen hierfür sind bislang unklar. Leukozyten und Erythrozyten stellten, im Gegensatz zu NMP22, keine Störfaktoren bei der Bestimmung der chromosomalen Instabilität in Urothelzellen dar. Insgesamt jedoch bedarf dieser Tumortest einer Weiterentwicklung. Er ist bislang aufwändig und daher vergleichsweise teuer.

Survivin-Befunde

Das gewonnene Zellmaterial reichte nicht immer für die Survivin-Bestimmung. Für die Untersuchung standen daher nur 5.716 Urinproben von 1.540 Teilnehmern zur Verfügung. Für zwei Tumorfälle standen keine Proben für den Survivin-Test vor Diagnose zur Verfügung. Von den restlichen 19 Tumoren hatten vier positive Survivin-Befunde. Von diesen vier Tumoren zeigten drei gleichzeitig einen positiven Zytologie-Befund. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass bei erhöhtem Survivin-Befund keine Zystoskopie-Empfehlung ausgesprochen wurde und somit eventuell Fälle unentdeckt blieben. Die Sensitivität von Survivin lag – über alle Tumoren betrachtet – bei 21 Prozent. Berücksichtigt man nur high-grade Tumoren, erreicht Survivin eine Sensitivität von 36 Prozent. Mögliche Störfaktoren für falsch-positive Resultate wie Leukozyten oder ein Einfluss der Kreatinin-Konzentration konnten nicht nachgewiesen werden. Dagegen hatte die mRNA-Qualität einen deutlichen Einfluss auf das Testergebnis. Survivin ist ein viel versprechender Marker, für den jedoch ein stabileres Testverfahren entwickelt werden muss.

Diskussion der Studienergebnisse

Insgesamt konnten im Verlauf von UroScreen – von 2003 bis 2010 – 21 Tumoren bei 20 männlichen Probanden dokumentiert werden. Bei der Konzeption der Studie im Jahr 2003 war – basierend auf den Entwicklungen der Zahlen in den 1980er und 1990er Jahren – noch von einer maximalen Zahl von 50 ausgegangen worden. Die niedrigere Fallzahl kann verschiedene Gründe haben. So ist zu diskutieren, dass bedingt durch eine Verschiebung der Tumormanifestation in höhere Lebensalter, das untersuchte Kollektiv zu jung beziehungsweise das bisherige Beobachtungsfenster zu kurz ist. Zu diskutieren ist weiterhin, dass sich in den niedrigen Fallzahlen teilweise ein Präventionserfolg durch das sukzessive Verbot des Inverkehrbringens von für den Menschen stark krebserzeugenden aromatischen Aminen aus dem Produktionsprozess und der technologische Fortschritt in der Großchemie ablesen lassen. Ein statistischer Vergleich der in UroScreen beobachteten Fälle mit den zu erwartenden Krebsfällen in der Allgemeinbevölkerung ist zudem schwierig, da sich die Malignitätskriterien im Verlauf der

Zeit geändert haben. Im Rahmen von UroScreen wurde für alle Tumorfälle eine referenzpathologische Begutachtung nach der aktuellen WHO-Klassifikation durchgeführt, wohingegen außerhalb von Studien häufig noch die ältere Klassifikation Anwendung findet.

Entsprechend der Hauptfragestellung zur Wertigkeit von NMP22 im DGUV Grundsatz G33 kann durch UroScreen überzeugend gezeigt werden, dass 224 positiven Befunden nur sechs entdeckte Tumoren gegenüberstehen. Daher kann NMP22 nicht zur Früherkennung von Blasenkrebs bei ansonsten symptomfreien Versicherten empfohlen werden. Die falsch-positiven Befunde waren wesentlich durch Leukozyten im Urin bedingt. Dieser Störfaktor ist zwar bekannt, aber bei älteren Menschen prävalent. Eine zeitnahe Zweituntersuchung wurde meist nicht wahrgenommen. Insofern sind diese Umstände in der Praxis zu beachten. Ein positiver NMP22-Befund sollte in einem klinischen Entscheidungsprozess kritisch überprüft werden.

Untersucht wurde weiterhin, ob durch die Kombination von NMP22 mit dem UroVysion™-Test im Sinne eines Marker-Panels mehr Tumoren entdeckt werden können als durch die Urinzytologie. Bislang gilt die Urinzytologie als geeignete und ausreichend spezifische Methode, um nicht-invasiv Harnblasenkrebs nachzuweisen (Habuchi et al. 2005). Nachteil der Urinzytologie ist jedoch eine begrenzte Sensitivität. In UroScreen betrug sie 44 Prozent. Die Qualität des zytologischen Befundes ist grundsätzlich stark von der Erfahrung des jeweiligen Zytologen abhängig. Mit dem Marker-Panel UroVysion™/NMP22 wurden 14 Blasenkrebsfälle im Vergleich zu acht Fällen durch Zytologie detektiert. Die mit 67 Prozent wesentlich höhere Sensitivität des Marker-Panels im Vergleich zur Zytologie geht jedoch zu Lasten einer großen Zahl falsch-positiver Befunde. In der Konsequenz würden daher ansonsten symptomfreien Personen zu viele unnötige invasive Urethrozystoskopien zur weiteren Abklärungen empfohlen.

Tumormarker in der Nachsorge

Auch wenn nach den Ergebnissen der UroScreen-Studie das Marker-Panel UroVysion™/NMP22 für Screening-Untersuchungen aufgrund

	Insgesamt	Fälle	Nicht-Fälle
N (%)	1.609 (100)	20* (1,2)	1.589 (98,8)
Alter in Jahren (Median und Spannweite) Im Jahr 2010 Zur Diagnose	62 (27-90)	68 (43-80) 67 (38-76)	62 (27-90)
Rauchstatus zur Erstuntersuchung [N (%)]			
Unbekannt	4 (0,3)	-	4 (0,3)
Nie-Raucher	550 (34,2)	5 (25,0)	545 (34,3)
Ex-Raucher	618 (38,4)	12 (60,0)	606 (38,1)
Raucher	437 (27,2)	3 (15,0)	434 (27,3)
Blasenkrebs schon vor Eintritt in die Studie [N (%)]	23 (1,4)	3 (15,8)	20 (1,3)

* Eine Person hatte sowohl einen Ersttumor wie auch ein Rezidiv während der Studie

Tab. 1: Beschreibung des Studienkollektivs. Die an Blasenkrebs Erkrankten umfassten weniger Nieraucher (25% im Vergleich zu 34% der Nichterkrankten). Einen bereits früher diagnostizierten Blasenkrebs haben 23 Personen bei der Erstuntersuchung mitgeteilt, darunter drei spätere Fälle.



Urinproben können als Basis für den Nachweis von Biomarkern dienen.

einer großen Zahl von falsch-positiven Befunden für Vorsorgeuntersuchungen von symptomfreien Personen kritisch zu bewerten ist, so kann ihm bei der Nachsorge von Blasenkrebspatienten wahrscheinlich eine größere Bedeutung zukommen. Bei der Nachsorge bereits an einem Harnblasentumor Erkrankter sind falsch-positive Markerbefunde zunächst nachrangig, da eine invasive Urethrozystoskopie derzeit noch integraler Bestandteil der Nachsorgeleitlinien ist. Inwieweit nicht-invasive Tumormarker, wie das Markerpanel UroVysion™/NMP22 geeignet sind, die engmaschige Nachsorge mit Urethrozystoskopien ausreichend zuverlässig zu ersetzen, muss

jedoch erst durch eine randomisierte Studie wissenschaftlich nachgewiesen werden.

Ausrichtung zukünftiger Forschung

Der UroVysion™-Test nutzt wissenschaftliche Kenntnisse zu typischen chromosomalen Veränderungen bei der Tumorentstehung. Derzeit überschneiden sich die Ergebnisse noch sehr stark mit den Zytologiebefunden. Die sehr komplexen Daten des UroVysion™-Tests und die notwendige Vorauswahl von morphologisch veränderten Urothelzellen für die Durchführung des Tests bedürfen einer weiteren Forschung zur Verbesserung der Aussagekraft dieses sehr erfolgversprechenden Tests.

Bei quantitativen Tests (NMP22, Survivin) können die Grenzwerte (Cut-offs) für einen positiven Befund für das jeweilige Studienkollektiv möglicherweise noch optimiert werden. Die im Rahmen von UroScreen genutzten Grenzwerte wurden in der Regel in klinischen Kollektiven mit Erkrankten ermittelt und können nicht unkritisch für asymptomatische Probanden in Screening-Studien übernommen werden. Für NMP22 schwanken die in der Literatur genannten Grenzwerte zwischen 3,6 und 27 U/mL (Lokeshwar et al. 2005). Für Survivin als neueren Apoptose-Marker liegen noch zu wenig Ergebnisse aus belastbaren wissenschaftlichen Studien vor (Schmitz-Dräger et al. 2012). Als noch nicht zugelassener Marker war Survivin insoweit gegenüber den anderen Markern ‚benachteiligt‘, da ein positiver Befund nicht unmittelbar zu einer Überprüfung mittels Zystoskopie führte. Survivin ist nach den vorliegenden Daten gegenüber NMP22 deutlich weniger durch den Urinstatus beeinflusst. Im Vordergrund stehen derzeit noch Probleme mit der Probenqualität, die sich auf die empfindliche mRNA auswirken. Denkbar wäre ein Einsatz von Survivin in einem Markerpanel, wobei sich Zell- und Protein-basierte Marker ergänzen könnten. Die Präferenz von Survivin für high-grade Tumoren wäre von Bedeutung,

	Zytologie	UroVysion™	NMP22		NMP22 oder UroVysion™	Survivin
			Cut-off 10 U/mL	Cut-off 6.2 U/mL		
Analysierte Proben (N)	6.567 (92,6 %)	6.525 (92,0 %)	7.058 (99,5 %)		6.532 (92,1 %)	5.716 (80,6 %)
Positiv (alle Proben)	41 (0,6 %)	107 (1,6 %)	224 (3,2 %)	1.006 (14,3 %)	326 (5,0 %)	211 (3,7 %)
Negativ (alle Proben)	6.526 (99,4 %)	6.418 (98,4 %)	6.834 (96,8 %)	6.052 (85,7 %)	6.206 (95,0 %)	5.505 (96,3 %)
Richtig positiv	8	9	6	8	14	4
Falsch positiv	22	46	43	200	88	38
Sensitivität (%)	44,44	45,00	28,57	38,10	66,67	21,05
Spezifität (%)	98,53	96,97	97,29	87,37	94,22	97,50
Positiv prädiktiver Wert (%)	26,67	16,36	12,24	3,85	13,73	9,52
Negativ prädiktiver Wert (%)	99,33	99,26	99,04	99,07	99,51	99,00

Tabelle 2: Übersicht der Markertests für alle Proben und Vorhersagewerte für die letzte Untersuchung vor der Diagnose

da eine frühzeitige Entdeckung dieser gefährlichen Tumoren die Überlebensrate steigern könnte.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Im Rahmen des UroScreen-Projektes konnte weiterhin gezeigt werden, dass der Urinstatus ausreichend standardisiert und differenziert ermittelt werden sollte. Die Bestimmung von Kreatinin ist für die Bewertung der Befunde mit Tumormarkern wichtig. Während eine Makrohämaturie weiterhin als ein Zeichen eines Blasen Tumors betrachtet werden muss, trat Mikrohämaturie relativ häufig auf. Eine Mikrohämaturie ist erst dann als ausreichend verdachtsbe gründend für einen Harnblasenkrebs zu interpretieren, wenn mehr als 250 Erythrozyten/ μl nachgewiesen werden (Pesch et al., 2011).

Die Ergebnisse der UroScreen-Studie zeigen, dass urinbasierte molekulare Marker eine geeignete Ergänzung zur Bestimmung von Urinzytologie und Hämaturie darstellen können – dies insbesondere in der Nachsorge von Blasenkrebspatienten. Da die Schnittmenge positiver UroVysion™- und NMP22-Befunde relativ gering ist, können sich Zell-basierte und Protein-basierte Marker im Sinne eines Multimarker-Panels in der Praxis gut ergänzen. In UroScreen zeigte sich außerdem, dass die Urinqualität deutliche Einflüsse auf die urinbasierten Marker hat. Daher ist die Aufstellung von klinischen Entscheidungs-Algorithmus wichtig, um unter Kenntnis von Begleitbefunden und weiteren Störfaktoren invasive diagnostische Abklärungen mit der Zystoskopie einzuschränken. Positive Marker-Befunde müssen weiter dahingehend kritisch beobachtet werden, inwiefern sie helfen können, einen sich entwickelnden Tumor tatsächlich früher zu diagnostizieren. Auch der Einsatz höher auflösender Zystoskopiemethoden kann daher wichtig sein. Das Projekt UroScreen ermöglicht somit auch allgemeine Empfehlungen für die urologische Praxis.

Danksagung: Die Studie wurde gefördert durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Sankt Augustin, die Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Matritech Inc., Newton, MA, USA, und die Fujirebio Diagnostics Inc. (FDI), Malvern, PA, USA.

Die Autoren

Nadine Bonberg, Prof. Dr. Thomas Brüning, Katarzyna Gawrych,
Dr. Georg Johnen, PD Dr. Beate Pesch, Dirk Taeger

IPA

Dr. Michael Nasterlack

BASF SE, Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz,
Ludwigshafen

Severine Banek, Dr. Gerhard Feil, Prof. Dr. Arnulf Stenzl
Klinik für Urologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen

Prof. Dr. Gabriele Leng

Currenta GmbH & Co.OHG, Sicherheit-
Gesundheitsschutz, Leverkusen

Dr. Matthias Kluckert, Dr. Harald Wellhäußer
BG RCI, Heidelberg

und die UroScreen-Studiengruppe

Glossar

Inzidenzrate: Maßzahl für die Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in einem Kalenderjahr.

Mortalitätsrate: Maßzahl für die Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Einwohner in einem Kalenderjahr.

Hämaturie / Mikro- und Makrohämaturie: Ausscheidung von roten Blutkörperchen mit dem Urin. Bei der Makrohämaturie findet man sichtbare Blutspuren im Urin (ab ca. 5000 Erythrozyten/ μl). Bei der Mikrohämaturie (> 5 Erythrozyten/ μl) können die roten Blutkörperchen nur mit Hilfe des Mikroskops oder eines Streifentests („Dipstick“) entdeckt werden. Ursachen für eine Hämaturie können eine Entzündung der Harnblase oder der Harnröhrenschleimhaut, aber auch ein Harnblasentumor sein.

NMP22® (Nukleäres Matrixprotein 22): Der NMP22-Test detektiert ein Protein des Zellkerns, das von Tumoren der Harnblase vermehrt freigesetzt wird. Der quantitative Nachweis im Urin basiert auf dem ELISA-Verfahren (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Der Test ist in den USA von der FDA zugelassen.

UroVysion™: In Krebszellen sind häufig Chromosomenveränderungen nachweisbar. Der UroVysion™-Test detektiert typische Zugewinne bzw. Verluste der Chromosomen 3, 7, 17 und 9p21 in Zellen des Urins mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Der Test ist in den USA von der FDA zugelassen.

Survivin: Das Protein Survivin ist an mehreren zentralen Prozessen der Krebsentstehung beteiligt und wird in Tumoren vermehrt produziert. Der Survivin-Nachweis bei Blasenkrebs erfolgt beim hier verwendeten Verfahren auf der Ebene der mRNA, die aus zentrifugierten Zellen des Urins isoliert wird, mittels quantitativer Real-Time PCR.

Urethrozystoskopie: Hierbei handelt es sich um eine Untersuchung der Harnblase mittels eines speziellen Endoskops. Wird unter anderem dazu eingesetzt, um ein mögliches Harnblasenkarzinom auszuschließen.

Literatur

- Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet GP, III, Grossman HB, Schalken JA, Schmitz-Drager BJ, Murphy WM, Bono AV, Goebell P, Getzenberg RH, Hautmann SH, Messing E, Fradet Y, Lokeshwar VB (2005) Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 66: 64-74
- Huber S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G, Gawrych K, Bonberg N, Kluckert M, Feil G, Brüning T, Stenzl A, the UroScreen Study Group (2012) NMP22 - prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer: results from the UroScreen-Study. *BJU Epub ahead of Print*
- Kenney DM, Geschwindt RD, Kary MR, Linic JM, Sardesai NY, Li ZQ (2007) Detection of newly diagnosed bladder cancer, bladder cancer recurrence and bladder cancer in patients with hematuria using quantitative RT-PCR of urinary survivin. *Tumour Biol* 28: 57-62
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, III, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Drager BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ (2005) Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 66: 35-63
- Nasterlack M, Feil G, Leng G, Pesch B, Huber S, Sievert K-D, Johnen G, Taeger D, Mayer T, Kluckert M, Brüning T, Stenzl A, und die UroScreen-Studiengruppe (2012) Das Screening von Harnblasenkarzinomen mittels urinbasierter Tumormarker – Erfahrungen aus der Arbeitsmedizin: Bladder Cancer Screening with Urine-Based Tumour Markers – Occupational Medical Experience, *Aktuel Urol* 42: 128–134
- Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, Bonberg N, Taeger D, Leng G, Feil G, Johnen G, Ickstadt K, Kluckert M, Wellhöüßer H, Stenzl A, Brüning T (2011) The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. *BJU Int* 108: 546-552
- Schmitz-Dräger BJ, Shariat SF, Droller M, Lokeshwar VB, Lotan Y, Hudson ML, van Rijn BW, Marberger MJ, Fradet Y, Hemstreet GP, Malmstrom PU, Ogawa O, Karakiewicz PI (2012) Molecular markers for bladder cancer screening, early diagnosis, and surveillance. In: Khoury S, editor. *ICUD Bladder Tumors*. 2012 ed. Paris: EDITIONS 21 (in press)



Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe in Kompostierungsanlagen

Auswertung der dritten Untersuchung von Kompostwerkern

Vera van Kampen, Monika Raulf-Heimsoth, Jürgen Bünger

Beschäftigte in der Abfallwirtschaft sind gegenüber einer Vielzahl von Bioaerosolen und organischen Stäuben exponiert. Anfang der 1990er Jahre wurden erstmals Messungen zu Belastungen gegenüber diesen Stoffen in damals neu errichteten Kompostierungsanlagen durchgeführt. Sie ergaben vor allem hohe Belastungen durch Schimmelpilze. Daraufhin startete 1996 in 42 deutschen Kompostierungsanlagen eine Langzeitstudie zu Gesundheitsrisiken. Die Ergebnisse der dritten Untersuchung, die das IPA in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführte, wurden jetzt ausgewertet.

Knapp 290 Beschäftigte wurden in der Studie, die von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) finanziell unterstützt wurde, untersucht. Ziel war es, Risiken für chronische Erkrankungen zu erfassen, die durch eine Exposition gegenüber Bioaerosolen beziehungsweise organischen Stäuben in der Abfallverwertung ausgelöst worden sind. Die Studienteilnehmer waren 190 aktuell tätige Kompostwerker, 59 aus dem Beruf ausgeschiedene Arbeiter (Drop-Outs) sowie 38 nicht bioaerosolexponierte Kontrollpersonen (Büroangestellte).

Alle Teilnehmer wurden zwischen 2009 und 2010 unter anderem zu berufsbedingten Symptomen und dem Rauchverhalten befragt sowie medizinisch untersucht. Von jedem Probanden liegen Ergebnisse vor zur Lungenfunktion, den IgE- und IgG-Antikörperbestimmungen sowie Befunde von Untersuchungsmaterialien (Exhaliertes Stickstoffmonoxid (FeNO), Atemexhalat, Nasenspülflüssigkeit und induziertes Sputum), die mittels nicht-invasiver Methoden (NIM) gewonnen wurden.

In den 31 Kompostanlagen, die in der dritten Untersuchung teilnahmen, wurden Luftstaubmessungen durchgeführt. Die Analyse der beaufschlagten Filter erfolgte im IPA, wo die Konzentrationen an Endotoxinen, β -1,3-Glucan sowie spezifischen Schimmelpilz-Antigenen (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus versicolor*, *Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*) ermittelt wurden. Darüber hinaus ließen die Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswirtschaft (BG Verkehr) und die Unfallkasse NRW in neun

Kompostierungsanlagen Schimmelpilz-Konzentrationen an verschiedenen Arbeitsplätzen mit der indirekten Filtrationsmethode nach IFA Arbeitsmappe 9420 messen.

76 Kompostierer sind bereits seit 1996 Studienteilnehmer (1, 2). Für sie liegen Ergebnisse zu Anamnese, körperlicher Untersuchung, Lungenfunktion und Antikörperbestimmung vor, die mit identischen Untersuchungsinstrumentarien erstellt worden sind. Damit ist zusätzlich eine Längsschnittanalyse über einen Zeitraum von mehr als zwölf Jahren möglich. Auch die Drop-Outs und die Kontrollpersonen wurden in der aktuellen Studie bereits zum zweiten Mal befragt und untersucht.

Symptome und körperliche Untersuchung

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung zu Anamnese, Lungenfunktion und Antikörperbestimmung vorgestellt, da eine endgültige Auswertung der Längsschnittdaten noch nicht abgeschlossen ist. Im Vergleich zum Referenzkollektiv klagten die Kompostarbeiter vermehrt über Husten und litten signifikant häufiger unter Schleimhautreizungen der Augen im Sinne eines Mucous Membrane Irritation Syndrom (MMIS). Zwölf der 59 untersuchten Drop-Outs (20%) hatten die Tätigkeit in der Kompostierung aufgrund von gesundheitlichen Beschwerden aufgegeben. Als konkrete Gründe für die Tätigkeitsaufgabe wurden Asthma, exogen-allergische Alveolitis, Rückenschmerzen, chronische Sinusitis, Hauterkrankung, Koronare Herzkrankheit oder Darmkrebs genannt.

Die von den ausgeschiedenen Beschäftigten während der Arbeit in einer Kompostierungsanlage berichteten MMIS-Symptome besserten sich in der Mehrzahl der Fälle oder verschwanden sogar ganz nach der Tätigkeitsaufgabe (Abb. 1). Dies kann als Beleg für die Assoziation zwischen MMIS und Bioaerosolexposition angesehen werden. Anders sieht es für Husten und Atemnot aus: Hier klagten bei der aktuellen Untersuchung im Vergleich zu den Kompostarbeitern signifikant mehr Drop-Outs über Husten und Atemnot. Dabei fällt auch auf, dass sechs der zwölf Drop-Outs, die ihren Beruf als Kompostwerker aus gesundheitlichen Gründen aufgegeben hatten, auch noch aktuell über Husten klagten.

Im Kollektiv der Kompostarbeiter gaben 23 Prozent an, Allergiker zu sein. Bezogen auf die westdeutsche Allgemeinbevölkerung ist dies eher gering, da laut einer Studie an 3 000 Deutschen ein Drittel der Befragten angab, an einer Allergie zu leiden (3). Dies kann auf einen „Healthy-Worker-Survivor-Effect“ hinweisen, da man davon ausgehen kann, dass Allergiker Atemwegsbeschwerden befürchten und eine berufliche Bioaerosolexposition meiden oder einen solchen Arbeitsplatz nach kurzer Zeit wieder verlassen. Dazu passt auch, dass knapp 41 Prozent der Drop-Outs angaben, Allergiker zu sein.

Lungenfunktion

Die Messung der Lungenfunktion erfolgte mit dem Spirometer MasterScope (Viasys Healthcare, Hoechst). Jeder Proband absolvierte drei gültige Versuche, von denen automatisch der beste ausgegeben wurde. Für die Sollwertberechnung wurden die Werte der EGKS zugrunde gelegt. Aufgrund der Vielzahl der Lungenfunktionsparameter, beschränkte sich die Auswertung auf die relevanten Parameter FEV1 %Soll (forcierte Einsekundenkapazität), FVC %Soll (forcierte Vitalkapazität) und FEV1%FVC %Soll.

Die mittleren Lungenfunktionswerte der Kompostarbeiter lagen zwar im Normbereich, für FVC %Soll ergaben sich jedoch signifikant niedrigere Werte als für die Referenzgruppe. Auch beim Vergleich

	Kompostarbeiter (n=190)	Drop-Outs (n=59)	Referenzkollektiv (n=38)
Männlich: n (%)	181 (95,3%)	53 (89,8%)	37 (97,4%)
Alter: Jahre [MW ± SD]	45 ± 9,3	52 ± 10,6	58 ± 6,4
Größe: cm [MW ± SD]	179,6 ± 8,2	179,2 ± 8,3	178,0 ± 8,2
Gewicht: kg [MW ± SD]	88,6 ± 16,3	90,6 ± 16,4	86,0 ± 14,5
BMI	27,4 ± 4,3	28,1 ± 3,9	27,1 ± 4,1
Raucherstatus			
Raucher: n (%)	59 (31,0%)	14 (23,7%)	5 (13,2%)
Ex-Raucher: n (%)	71 (37,4%)	19 (32,2%)	14 (36,8%)
Nichtraucher: n (%)	60 (31,6%)	26 (44,1%)	19 (50,0%)

Tabelle 1: Charakteristika der Studienkollektive

der nicht-rauchenden Kollektive blieben diese Unterschiede signifikant. Hier könnten jedoch auch sozioökonomische Faktoren eine Rolle spielen. Eine Studie an 1644 norwegischen Personen hat gezeigt, dass „blue-collar“-Arbeiter mit eher niedrigem Bildungsstand eine um 13 mL höhere jährliche FEV1- und FVC-Abnahme aufweisen als „white-collar“-Beschäftigte mit eher hohem Bildungsstand (4). Andererseits ist jedoch auch bekannt, dass Personen, die einer körperlich anstrengenden Tätigkeit nachgehen, in der Regel bessere Lungenfunktionsparameter aufweisen als beispielsweise Büroangestellte (5). Da prinzipiell bei Querschnittsanalysen verschiedene Einflussfaktoren – insbesondere die Wahl des Kontrollkollektivs zu sozioökonomischer Faktoren, körperlicher Fitness oder Rauchverhalten – die Ergebnisse beeinflussen, können die hier beobachteten Unterschiede in der Lungenfunktion nicht zwangsläufig auf die Bioaerosolexposition zurückgeführt werden. Für die Beantwortung dieser Frage muss die Auswertung des Längsschnitts über 13 Jahre abgewartet werden.

Antikörperbestimmung

Der Gehalt an spezifischen IgE- und IgG-Antikörpern und des Gesamt-IgEs wurde mittels ImmunoCAP-System (Phadia, Freiburg) nach Angaben des Herstellers und unter Verwendung der vorgegebenen Positivkriterien bestimmt. Die serologische Antikörperbestimmung für IgE gegen Umweltallergene (sx1) ergab im Kollektiv der Kompostarbeiter eine Sensibilisierungsrate von 25 Prozent. Wie aus der Literatur hervorgeht, zeigen durchschnittlich 31 Prozent der Westdeutschen eine Sensibilisierung gegen diese Allergenmischung, bei den 20-44-jährigen sind es sogar 39 Prozent. In dem Referenzkollektiv betrug die sx1-Sensibilisierungsrate jedoch auch nur 26 Prozent, was das Ergebnis wieder relativiert.

Sieben Prozent der Kompostarbeiter zeigten eine Sensibilisierung gegen Schimmelpilze (mx1). Da jedoch das Referenzkollektiv eine Sensibilisierungsrate von 10,5 Prozent aufwies, kann nicht geschlussfolgert werden, dass Kompostarbeiter häufiger von Schimmelpilzsensibilisierungen betroffen sind als andere Kollektive. Die Tatsache, dass die höchste Schimmelpilz-Sensibilisierungsrate mit zwölf Prozent für die Drop-Outs ermittelt wurde, legt wieder einen Healthy-Worker-Survivor-Effekt nahe. Somit findet man im Kollektiv der Kompostarbeiter keine erhöhte Sensibilisierungsrate trotz vermehrter Exposition, da die Personen mit einer Schimmelpilzallergie aus dem Beruf vorzeitig ausscheiden.

Obwohl IgG-Antikörper in der Regel als Expositionsmarker angesehen werden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den IgG-Titern für Schimmelpilze und Actinomyceten zwischen den Kompostarbeitern und dem Referenzkollektiv, während in einer früheren Studie signifikant höhere spezifische Antikörper gemessen worden waren (6). Es ist unklar, warum sich die Bioaerosolexposition der Kompostarbeiter jetzt nicht mehr in erhöhten IgG-Titern widerspiegelt. Als Ursache hierfür sind am ehesten die zwischenzeitlich deutlich verbesserten Arbeitsschutzmaßnahmen anzusehen. Darüber hinaus haben einige Autoren auch für andere bioaerosolexponierte Kollektive keine Erhöhung der IgG-Antikör-

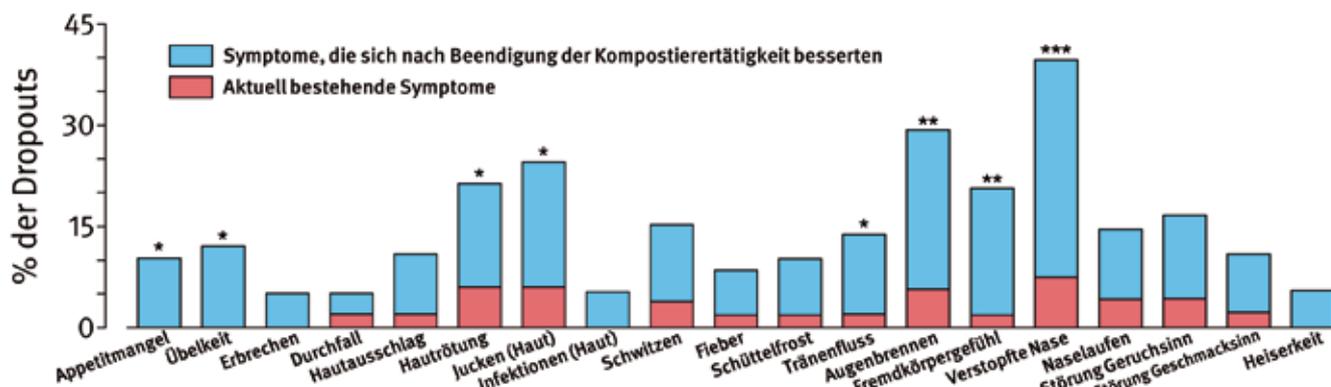


Abb. 1: Vergleich der Krankheitssymptome der ausgeschiedenen Kompostarbeiter (Drop-Outs, n = 59) während der Tätigkeit im Kompostwerk und aktuell (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

periter gefunden (7). Hinzu kommt, dass die IgG-Bildung noch von verschiedenen anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Rauchstatus beeinflusst wird.

Fazit

Klar erscheint der Zusammenhang von vermehrtem Husten sowie Schleimhautreizungen – insbesondere der Augen – im Sinne eines MMIS mit einer stattgehabten Bioaerosolexposition in Kompostanlagen. Die Kompostarbeiter wiesen im Vergleich zum Referenzkollektiv eine leicht, aber signifikant, erniedrigte FVC auf. Dies kann jedoch auch auf andere Faktoren zurückzuführen sein. In diesem Fall müssen die Ergebnisse der Längsschnittanalyse abgewartet werden. Die Konzentrationen an IgG-Antikörpern gegen Schimmelpilze und Actinomyceten korrelierten nicht mit der Exposition. Eine regelmäßige Überprüfung der IgG-Antikörper-Konzentrationen gegen Schimmelpilze oder Actinomyceten, wie im Rahmen von arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen, erscheint deshalb nach den vorliegenden Ergebnissen nicht notwendig.

Obwohl die niedrigen Antikörperspiegel und die bisherigen Auswertungen der Luftstaubmessungen darauf hinweisen, dass sich der Arbeitsschutz in Kompostanlagen seit Beginn der ersten Studie verbessert hat und umfangreiche Schutzmaßnahmen bereits existieren, sollten weitere organisatorische und technische Maßnahmen zur Reduktion der Bioaerosolexposition in Kompostierungsanlagen angestrebt werden. Wichtig ist in jedem Fall die strikte Einhaltung der vorhandenen Arbeitsschutzvorschriften und der persönlichen Arbeitshygiene der Beschäftigten. Auf Seiten der Betriebsleitungen ist auf die regelmäßige Reinigung und Wartung der Anlagen und Fahrzeuge, inklusive Filterwechsel, zu achten.

Die Autoren:

Prof. Dr. Jürgen Bünger, Dr. Vera van Kampen,

Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth

IPA

Literatur

- Schappler-Scheele B, Schürmann W, Hartung J, Missel Th, Benning Ch, Schröder H, Weber J: Untersuchung der gesundheitlichen Gefährdung von Arbeitnehmern der Abfallwirtschaft in Kompostierungsanlagen. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Fb 844) Dortmund / Berlin, NW-Wirtschaftsverlag, Bremerhaven (1999) 1-358
- Bünger J, Schappler-Scheele B, Hilgers R, Hallier E: A 5-year follow-up study on respiratory disorders and lung function in workers exposed to organic dust from composting plants. *Int Arch Occup Environ Health* 80(4) (2007) 306-312
- Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H: Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 9(12) (1996) 2541-2552
- Johannessen A, Eagan TM, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A: Socioeconomic risk factors for lung function decline in a general population. *Eur Respir J* 36 (2019) 480-487
- Pelkonen M, Notkola IL, Lakka T, Tukiainen HO, Kivinen P, Nissinen A: Delaying decline in pulmonary function with physical activity: a 25-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 168 (2003) 494-499
- Bünger J, Antlauf-Lammers M, Schulz TG, Westphal GA, Müller MM, Ruhnau P, Hallier E: Health complaints and immunological markers of exposure to bioaerosols among biowaste collectors and compost workers. *Occup Environ Med* 57 (2000) 458-464
- Taskinen TM, Laitinen S, Nevalainen A, Vepsäläinen A, Mecklin T, Reiman M, Korppi M, Husman T: Immunoglobulin G antibodies to moulds in school-children from moisture problem schools *Allergy* 57(1) (2002) 9-16



Holzstauballergie sicher diagnostizieren

IPA entwickelt und optimiert Testverfahren

Sabine Kespohl, Monika Raulf-Heimsoth

Holzstäube können sowohl allergische als auch irritative Atemwegsbeschwerden induzieren. Europaweit sind mehr als drei Millionen Beschäftigte gegenüber Holzstäuben exponiert. Die Sensibilisierungsprävalenz liegt in Abhängigkeit des verarbeiteten Holzes bei exponierten Beschäftigten zwischen drei Prozent für nicht tropische Hölzer und bis zu 30 Prozent bei tropischen Hölzern. Im Fokus dieser Übersicht steht die Diagnostik der IgE-vermittelten Holzstauballergie.

Aus einer EU-weiten Studie (1) geht hervor, dass im Jahr 2006 mehr als drei Millionen Beschäftigte beruflich gegenüber Holzstäuben exponiert waren. Im europäischen Vergleich hat Deutschland mit rund 700 000 Beschäftigten die meisten Arbeitsplätze in der Holzverarbeitenden Industrie, gefolgt von Spanien und Großbritannien mit jeweils rund 400 000 Beschäftigten.

Meist liegt an den Arbeitsplätzen eine Mischexposition gegenüber verschiedenen Holzstäuben vor. Die in Deutschland am häufigsten verarbeiteten Laubholz-/ Hartholz-Spezies waren Eichen- (*Quercus spec.*) und Buchenholz (*Fagus spec.*); die häufigsten Nadelholz-/ Weichholz-Spezies waren Kiefern- (*Pinus spec.*) und Fichtenholz (*Picea spec.*). Eine Exposition gegenüber unspezifizierten Hölzern, darunter auch tropische/exotische Hölzer, bestand bei mehr als 50 Prozent der Beschäftigten.

Studien zeigen Risiko asthmatischer Erkrankung durch Holzstaub

Das Risiko einer berufsbedingten asthmatischen Erkrankung bei Holzstaub-exponierten Beschäftigten wurde aktuell in einer Meta-Analyse mit 19 Studien in sechs Ländern über den Zeitraum von 1991-2008 gezeigt (2). Das relative Risiko einer asthmatischen Erkrankung war um den Faktor 1,53 bei Holzstaub-exponierten Beschäftigten im Vergleich zur Normalbevölkerung (95% CI: 1,25-1,87) erhöht. Eine weitere Literaturübersicht mit 37 Studien (3) stützt eine Assoziation zwischen Holzstaubexposition und dem Auftreten von Asthma, chronischer Bronchitis, Rhinokonjunktivitis und chronischer Verschlechterung der Lungenfunktion.

Eine aktuelle Auswertung der Verdachtsanzeigen auf eine Berufskrankheit (BK) der Nummer 4301, allergisch, obstruktive Atemwegserkrankungen, verursacht durch Holzstaub von 1999-2009 in Deutschland (DGUV Referat BK-Statistik/ZIGUV Sankt Augustin) zeigte insgesamt rückläufige Zahlen. Durchschnittlich wurden jährlich zwischen 116 (im Jahr 1999) und 55 (im Jahr 2009) Verdachtsfälle gemeldet. Allerdings sind bestätigte Verdachtsfälle einer allergisch obstruktiven Atemwegserkrankungen eher seltene Berufskrankheiten, die allerdings im Einzelfall mit gravierenden Einschnitten für das Berufsleben verbunden sein können.

Entwicklung optimierter Testverfahren

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes zur Verbesserung der Diagnostik der Holzstauballergie zwischen dem IPA und der BG Holz und Metall (BGHM) wurden im ersten Schritt unterschiedliche Extraktionsmethoden für Holzstäube getestet, um zunächst die Menge löslicher Proteine aus Holzstaub zu maximieren. Durch ein mehrstufiges Extraktionsverfahren war es möglich, den Gehalt IgE-bindender Proteinen aus Holzstäuben zu erhöhen und sogar bei einzelnen Holzarten, beispielsweise bei Abachiholz und Robinienholz IgE-bindende Proteine zu identifizieren (5). Kürzlich wurden neue Allergene aus Fichtenholz (*Picea abies*) als klinisch relevante Holzallergene beschrieben (6). Weiterhin konnte die *In-vitro*-Diagnostik für Holzallergene durch die mehrstufige Holzstaubextraktion und die Verwendung von im IPA hergestellten ImmunoCAPs im Gegensatz zur ursprünglich verwendeten

Expositionsbestimmung: Quantifizierung der Allergenbelastung in staub- und luftgetragenen Proben aus der Umgebung beziehungsweise dem Arbeitsplatz des Patienten (z.B. durch Sandwich-ELISA)

Hautpricktestung: Auftropfen der Allergenlösung und Anritzen der Haut, Messung der Histaminfreisetzung durch mastzellgebundene allergenspezifische IgE-Antikörper in der Haut, Auswertung erfolgt anhand der gebildeten Quaddeln bzw. Erythem auf der Haut

Serologischer IgE-Test: Nachweis einer IgE-vermittelten (Typ I) Sensibilisierung auf spezifische Allergene (z.B. ImmunoCAP) im Blutserum

CCD-Inhibitionstest: Serologische Spezifizierung der IgE-Allergenbindung hinsichtlich potentieller klinischer Relevanz (proteinogen: klinische Relevanz ist wahrscheinlich; glykogen: klinische Relevanz nicht wahrscheinlich)

Basophiler Aktivierungstest (BAT): Messung von Oberflächenmolekülen (z.B. CD63), die nach Stimulation mit Allergenen oder CCDs auf der Oberfläche von Basophilen verstärkt exprimiert werden. Auf diese Weise können auch Sensibilisierungen detektiert werden, bei denen der Nachweis von zirkulierenden IgE-Antikörpern im Blut nicht möglich war.

Provokationstestung: nasale oder bronchiale Applikation von Allergenlösungen bzw. -aerosolen, rhinomanometrische bzw. spirometrische Messung der Veränderungen an den oberen und unteren Atemwegen nach Allergenexposition



Abb. 1: Diagnostisches Stufendiagramm zur Bestimmung einer Holzallergie

Scheibentechnik zum Nachweis von holzspezifischem IgE deutlich verbessert werden (5). Die entsprechenden Nachweisverfahren sind so weit etabliert, dass sie in der Routinediagnostik bei Verdacht auf eine Holzstauballergie eingesetzt werden können. Die verfügbaren Holzallergene finden Interessierte auf dem aktuellen Anforderungsbogen des IPA für spezifische IgE-Diagnostik (www.ipa-dguv.de).

Diagnostik IgE-vermittelter Holzstaubsensibilisierung

Die Diagnose einer berufsbedingten Holzstauballergie wird entsprechend eines diagnostischen Stufendiagramms (Abb. 1), basierend auf Anamnese, Hauttestung, *In-vitro*-Tests und spezifischer Provokation, gestellt. Im Infokasten (S. 30) sind verschiedene Tests dargestellt, mit denen die Differentialdiagnostik bei einer Holzstaubsensibilisierung durchgeführt werden kann. Insbesondere bei polysensibilisierten Patienten, die gegenüber mehreren Stoffen sensibilisiert sind, ist es schwierig, den ursächlichen Auslöser allergischer Beschwerden zu bestimmen. Der Einsatz verschiedener Testsysteme kann im Einzelfall helfen, die klinische Relevanz einer Holzstaubsensibilisierung besser abzuschätzen.

Die serologische IgE-Bestimmung gibt Auskunft über zirkulierende IgE-Antikörper im Blut. Neben der spezifischen IgE-Bestimmung auf Holzallergene im Serum sollten zusätzlich kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten („cross-reactive carbohydrate determinant“ CCD; ► IPA-Journal 03/2010) getestet werden, um unspezifische Kreuzreaktionen aufzudecken. Wie verschiedene Untersuchungen zeigen, haben IgE-Antikörper gegen CCD-Strukturen in der Regel keine klinische Relevanz. Die CCD-Problematik bei der *In-vitro*-Testung von pflanzlichen Berufsallergenen wurde in zahlreichen Studien untersucht (6, 7, 8). Bei positiven CCD-Ergebnissen kann die IgE-Bindung an Holzallergene durch Inhibitionsteste spezifiziert werden.

Im Basophilen Aktivierungstest (BAT) wird die Expression von Oberflächenmolekülen (z.B. CD63) induziert durch die Stimulation mit Holzallergenen sowie CCDs und mittels durchflusszytometrischer Analyse erfasst. Auf diese Weise können auch Holzsensibilisierungen detektiert werden, bei denen der Nachweis von zirkulierenden IgE-Antikörpern im Blut nicht möglich war. Ergänzt werden diese *In-vitro*-Untersuchungen durch den Hautpricktest, der die Histaminfreisetzung durch Holzallergene in Form von Rötung/Quaddel auf der Haut anzeigt. Eine Summation aller Einzelergebnisse kann zur Detektion der

tatsächlich relevanten Holzspezies beitragen. Die Sensibilisierung gegen einzelne Holzarten kann nachfolgend in einem spezifischen Provokationstest mit Allergenlösungen überprüft werden.

Bislang gab es allerdings nur in sehr geringer Auswahl standardisierte, kommerzielle Holzallergentestlösungen für die Hauttestungen und die spezifische IgE-Bestimmung im Serum. Aufgrund der aktuell verfügbaren diagnostischen Testverfahren am IPA ist es jetzt möglich, auch in schwierigen Fällen (z. B. polysensibilisierte Patienten) eine Holzstauballergie standardisiert und gesichert zu diagnostizieren und das ursächliche Holzallergen zu identifizieren.

Die Autorinnen

Dr. Sabine Kespohl, Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth
IPA

Literatur

1. Kauppinen T, Vincent R, Liukkonen T, Grzebyk M, Kauppinen A, Welling I, et al. Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Ann Occup Hyg* 2006;50:549-61.
2. Perez-Rios M, Ruano-Ravina A, Etmann M, Takkouche B. A. Meta-analysis on wood dust exposure and risk of asthma. *Allergy* 2010;65:467-73.
3. Jacobsen G, Schaumburg I, Sigsgaard T, Schlünssen V. Non-Malignant Respiratory Diseases and Occupational Exposure to Wood Dust. Part II. Dry Wood Industry. *Ann Agric Environ Med* 2010;17:29-44.
4. Kespohl S, Kotschy-Lang N, Tomm J, von Bergen M, Maryska S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Occupational IgE-Mediated Softwood Allergy: Characterization of the Causative Allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157:202-208
5. Kespohl S, Merget R, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Immunglobulin-E-vermittelte Allergien durch Holzstäube - Identifizierung eines Majorallergens aus Abachtholz. *Allergo Journal* 2005;14:402-407
6. Jappe U, Raulf-Heimsoth M. Kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten (cross-reactive carbohydrate determinants = CCD) und ihre Bedeutung für die Allergiediagnostik. *Allergologie* 2008;31:82-90
7. Quirce S, Salcedo G. The role of cross-reactive carbohydrate determinants in the diagnosis of occupational allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:962-964
8. Kespohl S, Schlünssen V, Jacobsen G, Schaumburg I, Maryska S, Meurer U, Brüning T, Sigsgaard T, Raulf-Heimsoth M. Impact of cross-reactive carbohydrate determinants on wood dust sensitization. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1099-106



Forschung und Praxis Hand in Hand: Umsetzung von Präventionsmaßnahmen in der metallverarbeitenden Industrie

Vicki Marschall

Der Standort Flensburg des Krones Konzerns stellt Anlagen zur Pasteurisierung von Getränken, zum Reinigen von Mehrwegflaschen und Gebinden sowie PET-Recycling-Anlagen her. Der Betrieb nahm teil an der WELDOX-Studie des IPA, in der gesundheitliche Effekte als Folge des Schweißens untersucht wurden. Bei der Erstuntersuchung im Jahr 2008 zeigte sich ein Präventionsbedarf an verschiedenen Schweißarbeitsplätzen. Ein grundsätzliches Gebot zur Minimierung der Arbeitsstoffe mit krankheitserregendem Potenzial veranlasste das Unternehmen in unterschiedliche Maßnahmen zum Gesundheitsschutz seiner Mitarbeiter zu investieren – in Zusammenarbeit mit Experten der Berufsgenossenschaft Holz und Metall und nicht zuletzt mit den Mitarbeitern selbst. Das Ergebnis: Die Belastungen an den Arbeitsplätzen und damit auch das Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen der Beschäftigten konnte deutlich gesenkt werden.

Der Krones Konzern plant, entwickelt, fertigt und installiert Maschinen und komplette Anlagen für die Abfüllung und Verpackung von Getränken, Lebens- und Genussmitteln für Brauereien und Getränkehersteller sowie für die chemische, pharmazeutische und kosmetische Industrie. Durchschnittlich jede vierte Flasche weltweit und jede zweite in Deutschland, die geöffnet wird, ist auf einer Krones Maschine verarbeitet worden. Der 1951 gegründete Betrieb beschäftigt heute rund 11.400 Mitarbeiter. Allein in Flensburg arbeiten rund 520 Beschäftigte. Hier werden haushohe Flaschenreinigungsmaschinen produziert, die ein Leistungsspektrum von 5.000 bis 120.000 Behältern pro Stunde abdecken. Die größten Maschinen erreichen eine Länge von bis zu 30 Metern, eine Breite von sieben Metern und eine Höhe von über fünf Metern.

Bei der Herstellung der Maschinen zählen das Schneiden, Schweißen und Formen von Stahl- und Edelstahlblechen zu den wichtigsten Arbeitsschritten. Und genau dort liegt das Problem: 2008 nahm Krones an der Studie WELDOX des IPA teil, in der die Exposition von

Schweißern durch Schweißrauche und daraus resultierende gesundheitliche Effekte untersucht wurde. Bei zwölf Schweißern der Firma Krones wurden seinerzeit zum Teil höhere Belastungen gegenüber Chrom, Nickel und Mangan nachgewiesen. Für das Schweißen wurde überwiegend Fülldraht verwendet. Dieser enthält im Innern Flussmittel sowie Schlackebildner als zusätzlichen Oxidationsschutz für die Metallschmelze. Fülldraht entwickelt durchschnittlich mehr als doppelt so viel Schweißrauch wie das Verschweißen von Massivdraht. Neben Messungen der Staub- und Metallkonzentrationen in der Atemluft der Schweißer wurde in der Studie auch ein Biomonitoring durchgeführt. Hier zeigten sich zum Teil ebenfalls höhere Konzentrationen von Chrom und Nickel im Urin und Blut einiger Schweißer.

WELDOX-Studie zeigt Belastungen auf

„Epidemiologische Studien weisen auf ein um etwa 25 Prozent erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Schweißern hin“, erklärt Dr. Martin Lehnert, Wissenschaftler am IPA und wesentlich beteiligt an der WELDOX-Studie: „Hier spielen möglicherweise Expositionen ge-

genüber Chrom eine große Rolle“. Sechswertiges Chrom (Chrom-VI), das beim Schweißen insbesondere von Edelstahl freigesetzt wird, gilt als krebserregend.

Dr. Bernhard Hoppe kennt die Arbeitsbedingungen am Standort Flensburg sehr gut. Seit mehr als 20 Jahren ist er die zuständige Aufsichtsperson der Berufsgenossenschaft – vor der Fusion zur Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) bei der Berufsgenossenschaft Metall Nord Süd. „Nachdem die Ergebnisse der WELDOX-Studie vorlagen, habe ich das Gespräch mit Krones gesucht“, erinnert sich Hoppe, „das Unternehmen reagierte sofort unkompliziert und aufgeschlossen.“

Der zuständige Kontaktmann auf der Unternehmensseite ist Rolf Hansen, seit 2003 Leiter der Abteilung Fertigung. „Durch den Untersuchungsbericht von WELDOX sind wir zum ersten Mal bewusst mit dem Thema gesundheitliche Belastung von Schweißern direkt in Berührung gekommen“, erklärt Hansen, „und uns war sofort klar, dass wir diese Situation zum Wohle unserer Mitarbeiter ändern müssen.“

Reformierung des Gefahrstoffrechts

Das Problem: Mit der Reformierung des Gefahrstoffrechts wurden die TRK-Werte außer Kraft gesetzt. Bis 2004 gab die Technische Richtkonzentration vor, wie hoch die Konzentration eines möglicherweise krebserregenden Gefahrstoffs am Arbeitsplatz maximal sein durfte. Dieser Wert orientierte sich am Minimierungsgebot. Das hieß, alles technisch Machbare musste unternommen werden, um die Exposition der Beschäftigten zu reduzieren. Seit der Abschaffung dieser technisch basierten Richtkonzentrationen, gel-

ten nur noch gesundheitsbasierte Grenzwerte, die aber für krebserzeugende Stoffe – also auch Chrom VI – häufig nicht abgeleitet werden können. Vor kurzem hat der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) ein neues, risikobasiertes Konzept für die Beurteilung der Gefährdung durch krebserzeugende Stoffe erarbeitet, nach dem auch für krebserregende Stoffe risikobasierte Grenzwerte erstellt werden sollen. (► Interview S. 16).

Notwendigkeit zum Handeln in der Praxis

Das Unternehmen sah die Notwendigkeit zum Handeln. Um die Belastung der Beschäftigten zu minimieren, konzentrierte sich Krones erst einmal auf mögliche technische Veränderungen. Benjamin Clausen, der schon seine Ausbildung zum Industriemechaniker bei Krones absolviert hat, begann zu dieser Zeit gerade mit seiner Qualifizierung zur Fachkraft für Arbeitssicherheit und machte kurzerhand die Gefährdungsanalyse des MAG-Schweißens mit Fülldraht zu seinem Praktikumsthema. „Oberstes Ziel war, die Gesundheit der Beschäftigten“, sagt Clausen.

Clausen analysierte die komplette Fertigung der Gehäuse der Flaschenreinigungsmaschinen. „Allein durch die Ausmaße der haushohen Maschinen ergibt sich eine Gefährdung bei der Fertigung. Das ist zum einen die Unfallgefahr, aber auch die besonderen Raumsituationen, in denen sich die Schweißer befinden.“ Beim Schweißen der Behälter müssen die Schweißer in Zwischenräumen arbeiten, die mitunter nicht einmal einen halben Meter Abstand aufweisen. Dabei muss der Schweißer mitsamt seiner Ausrüstung und dem benötigten Zubehör durch Wartungsöffnungen in Behälter einsteigen und auf engstem Raum arbeiten.



Zusätzlich zu ihrer umfangreichen persönlichen Schutzausrüstung trugen die Schweißer verschiedene Geräte während der Messungen.

„Die physische Belastung ist häufig hoch, vor allem wenn an schwer zugänglichen Stellen und in ungünstigen Körperhaltungen gearbeitet werden muss.“, erklärt Dr. Martin Lehnert vom IPA, „dazu ist es heiß, die Ausrüstung ist schwer und der Schweißrauch staut sich, wenn er nicht richtig abgesaugt wird, in den engen Räumen.“ Natürlich gab es bereits Schutzmaßnahmen, wie Absaugeinrichtungen und Staubmasken. Trotzdem stellte Benjamin Clausen alles auf den Prüfstand. Können noch bessere Helme verwendet werden? Können Schweißbrenner mit einer integrierten Absaugung unter diesen besonderen Bedingungen eingesetzt werden? Sind die Schläuche für die Luftzufuhr und -absaugung in Ordnung? Können Materialien ausgetauscht werden? Kann der Arbeitsablauf geändert werden, um die Arbeitsplatzsituation zu verbessern?



Optimierte Produktionsabläufe durch Vorfertigung von Teilen außerhalb des Gehäuses.

Maßnahmen zur Optimierung der Produktionsbedingungen

Um die Basis für eine bessere Erfassung des Schweißrauchs zu schaffen, wurde zunächst die in der Werkshalle installierte Absauganlage grundlegend erneuert. Die Rohrleitung sind aerodynamisch optimiert worden, um eine gleichmäßige Absaugleistung an allen Absaugstellen zu erhalten. Die neue Anlage ist so leistungsfähig, dass jetzt viele Zapfstellen gleichzeitig benutzt werden können. Besonders wichtig war es Rolf Hansen und Benjamin Clausen, bei den Veränderungen die Mitarbeiter einzubeziehen. Ein Beispiel sind die Schweißbrenner mit integrierter Absaugung: Clausen wälzte Kataloge, verglich verschiedene auf dem Markt erhältliche Modelle. „Das Problem war, dass für unsere Ansprüche kein Modell von der Stange passt“, erklärt Clausen. Deshalb sprach er mit verschiedenen Herstellern, die zum Teil spezielle Modelle für Testläufe zur Verfügung stellten. Diese probierten die Schweißer jeweils eine Woche lang aus und bewerteten am Ende die Praxistauglichkeit. So fielen zwei wassergekühlte Brenner bei den Schweißern durch. Einer war zwar sehr leicht aber sperrig und unbeweglich. Ein anderer zeichnete sich vor allem durch einen schlechten Winkel beim Schweißvorgang aus und war zudem zu schwer. Ein Brennermodell überzeugte die Mitarbeiter am meisten. „Wir haben uns für dieses Modell entschieden, obwohl es immer noch nicht optimal ist“, betont Clausen.

Auch bei der persönlichen Schutzausrüstung gab es Veränderungen. So werden die Helme über ein Druckluftsystem mit Frischluft

versorgt. Zwei mobile Absauggeräte sorgen zusätzlich an schwer zugänglichen Stellen dafür, dass die Rauchgase in der Luft möglichst nah am Schweißort abgesaugt werden. „Wir sind mit der technischen Ausrüstung auf dem richtigen Weg“, so Rolf Hansen, „allerdings müssen wir schon darauf achten, dass alle Mitarbeiter die Maßnahmen auch umsetzen und ihre persönliche Schutzausrüstung benutzen.“

Eine weitere technische Neuerung ist der Einsatz von Massivdraht beim Schweißen. Dabei entwickeln sich im Gegensatz zur Verwendung von Fülldraht rund 50 Prozent weniger Rauchgase. „Das haben wir komplett umgestellt und benutzen nur noch Massivdraht“, meint Hansen.

Neben vielen kleinen Veränderungen gab es eine große beim Ablauf der Fertigung. Vorher wurde erst der komplette Blecheinbau der Maschine abgeheftet und danach final zusammengeschweißt. Nun wird am offenen Gehäuse gearbeitet und erst zum Schluss der Deckel der Maschine darauf gesetzt. Das hat gleich mehrere Vorteile: Zum einen entspannt sich die ergonomische Situation für die Schweißer und die körperliche Zwangshaltung besteht nur noch an wenigen Stellen. Zum anderen bleibt der Schweißrauch nicht auf engem Raum stehen, sondern kann über die vorhandene Absaugung direkt aufgenommen und „entsorgt“ werden.

Das bisherige Maßnahmenpaket war ein großer Schritt für das Unternehmen – nicht nur organisatorisch sondern auch finanziell. Allein die neuen Schweißgeräte waren eine Investition von rund 100.000 Euro. Die Absaugvorrichtungen kosteten rund 60.000 Euro. „Es ist wirklich beeindruckend, was Krones unternommen hat und wie sich die Situation vor Ort entwickelt hat“, lobt Dr. Bernhard Hoppe, der den gesamten Prozess von Seiten der BGHM eng begleitet hat.

Schweißer jetzt besser geschützt

Dass die Maßnahmen tatsächlich erfolgreich sind, zeigen aktuelle Untersuchungen des IPA und der BGHM. Auf Initiative der Berufsgenossenschaft und der Firma Krones organisierte das IPA eine Folgeuntersuchung, um Veränderungen bei der Belastung der Schweißer zu überprüfen. So wurden 2011 erneut Luftmessungen und Biomonitoring an zwölf Schweißern durchgeführt. Sieben der Schweißer hatten bereits an der Erstuntersuchung 2008 teilgenommen. Parallel zu den Messungen direkt am Arbeitsplatz der Schweißer wurde auch die Hallengrundlast, also die Luftbelastung in der kompletten Halle gemessen. Die Ergebnisse der Luftmessungen können sich sehen lassen. Der Grenzwert für Staub der sogenannten A-Fraktion, also der alveolengängigen Staubanteile wird eingehalten. Auch die Chrom- und Nickelkonzentrationen im Atembereich der Schweißer waren jetzt deutlich niedriger. Der von der MAK-Kommission empfohlene Grenzwert für Mangan in der A-Fraktion kann zwar nicht allein mit der Luftabsaugung eingehalten werden, wohl aber mit der Frischluftzufuhr der Schutzhelme.

Rolf Hansen sieht sich mit dem Maßnahmenpaket bestätigt. „Die neuen Ergebnisse zeigen, dass die Schweißer inzwischen die am



Beim Innenausbau der Maschinen müssen die Schweißer häufig auf engem Raum arbeiten. Um die gesundheitliche Belastung zu senken, hat Krones eine Reihe von Maßnahmen durchgeführt – mit Erfolg.

besten geschützten Mitarbeiter in der Halle sind“, meint der Abteilungsleiter humorvoll.

Auch bei den Untersuchungen von Blut und Urin durch das Humanbiomonitoring war ein Rückgang der Belastung der Beschäftigten durch Gefahrstoffe festzustellen. Die Reduktion der inneren Belastung fiel relativ gesehen aber etwas geringer aus als bei den Luftmesswerten. „Wir haben zwar einen Rückgang der inneren Belastung festgestellt, erwartungsgemäß war dieser aber nicht so deutlich wie bei den Luftmessungen“, erklärt der Leiter des Humanbiomonitorings am IPA Dr. Tobias Weiß. „Dies liegt im Wesentlichen darin begründet, dass bestimmte Metallspezies des Schweißrauchs nur verzögert aus der Lunge in den Körper aufgenommen und dann ausgeschieden werden. Die so genannte Eliminationskinetik, also die Geschwindigkeit der Konzentrationsabnahme der Gefahrstoffe im Körper ist bei Schweißrauchexpositionen sehr komplex. Während einige Metallspezies innerhalb von einem bis zwei Tagen mit dem Urin wieder ausgeschieden werden, dauert dies für andere Spezies mehrere Monate bis teilweise sogar Jahre.“

Weitere Präventionsmaßnahmen geplant

Nach den Ergebnissen der zweiten Untersuchung haben Hansen und Clausen dem Staub in der Halle den Kampf angesagt. Um ein Aufwirbeln von Staub beim regelmäßigen Bodenreinigen zu vermeiden, wird nicht mehr gefegt sondern mit Nasssaugern gearbeitet. Hierbei werden Staubpartikel durch Wasser gebunden und vom Boden gesaugt. Das schützt nicht nur die Schweißer sondern alle Mitarbeiter der Halle, selbst die, die nur etwas abholen oder liefern.

„Welche Faktoren am Arbeitsplatz die Schweißrauchexpositionen im einzelnen beeinflussen, haben wir in der WELDOX-Studie gut beobachten können“, sagt Martin Lehnert, „die Ergebnisse bei Krones

zeigen den Effekt des Gesamtpakets. Besonders eindrucksvoll war die Senkung der Staubbelastung bei Verwendung einer Helmbelüftung in engen Arbeitsräumen“. Wichtig für das Unternehmen Krones ist auch die gestiegene Mitarbeiterzufriedenheit. „Die Intention für die Veränderungen sind nicht einfach nur die erhöhten Werte, die im Rahmen von WELDOX festgestellt worden sind“, macht Hansen deutlich, „im Vordergrund stehen insbesondere die Gesundheit und Zufriedenheit unserer Mitarbeiter.“ Und die fühlen sich ernst genommen. Sie haben verstanden, dass ihre Bedürfnisse im Veränderungsprozess berücksichtigt werden und kommen inzwischen von selbst auf Hansen und Clausen zu, um Vorschläge für weitere Veränderungen zu machen. „Richtwerte für Chrom kann uns im Moment niemand geben, deshalb versuchen wir von uns aus, die Belastung für unsere Mitarbeiter so gering wie möglich zu halten“, erklärt Hansen seine persönliche Motivation. Unabhängig von der WELDOX-Studie wird auch zukünftig ein regelmäßiges Biomonitoring der betroffenen Mitarbeiter durch den betriebsärztlichen Dienst durchgeführt.

Bernhard Hoppe von der BGHM verfolgt zufrieden die Entwicklung bei Krones, denn sie ist vor allem nachhaltig – für die Beschäftigten und das Unternehmen. Vor allem Rolf Hansen sieht er als entscheidenden Katalysator in diesem Prozess: „Seit er in dieser Position ist, haben sich viele Dinge geändert.“ Hansen wolle seinen Mitarbeitern guten Gewissens in die Augen sehen können. Genau das bestätigt Rolf Hansen: „Ich frage mich immer: würde ich unter dieser Situation arbeiten wollen? Wenn ich das verneine, kann ich das auch nicht von meinen Mitarbeitern verlangen.“

Die Autorin
Vicki Marschall
IPA



Schichtarbeit

Rechtslage, gesundheitliche Risiken und Präventionsmöglichkeiten

Hiltraut Paridon

Das Thema Schichtarbeit rückt zunehmend in den Fokus der Präventionsarbeit der Gesetzlichen Unfallversicherung. In einem Projekt hat die DGUV den aktuellen Wissensstand zum Thema zusammengetragen.

Beschäftigte im Gesundheitswesen, im Handel und Gastgewerbe sowie in anderen Branchen arbeiten häufig in einer 24-Stunden-Arbeits- und Dienstleistungswelt. Ökonomische und gesellschaftliche Veränderungen führen dazu, dass dabei die Arbeitszeiten immer weiter in die Abend- und Nachtstunden und Wochenenden ausgedehnt werden.

Da Schichtarbeit negative Konsequenzen für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Beschäftigten haben kann, ist es auch für die gesetzliche Unfallversicherung ein wichtiges Thema. Um das komplexe Phänomen „Schichtarbeit“ angemessen bearbeiten zu können, waren alle drei Forschungsinstitute der DGUV – Institut für Arbeit und Gesundheit (IAG), Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) und Institut für Arbeitsschutz (IFA) – sowie der Präventionsstab der DGUV an einem Projekt dazu beteiligt.

Report fasst Projektergebnisse zusammen

Die Projektergebnisse liegen nun in Form eines Reports vor. Im ersten Schwerpunkt des Reports werden die rechtlichen Rahmenbedingungen des Themas umfassend aufbereitet sowie Charakteristika und Häufigkeit von Schichtarbeit beschrieben. Die Arbeitszeit der Nacht- und Schichtarbeiter ist laut gesetzlicher Regelungen nach den gesicherten arbeitswissenschaftlichen Erkenntnissen über die menschengerechte Gestaltung der Arbeit festzulegen. Somit ist die Qualität der gesetzlichen Regelung abhängig von der Qualität und den Erkenntnissen der Arbeitswissenschaften.

Einen zweiten Schwerpunkt des Reports bildet die Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu medizinischen und sozialen Aspekten der Schichtarbeit. Auch die Wirkungen von Schichtarbeit auf das Unfallrisiko werden betrachtet. Es lässt sich festhalten, dass sich Schichtarbeit auf physiologische Prozesse, wie z. B. Schlaf auswirkt. Die Untersuchungsergebnisse sind aber hinsichtlich der Auswirkungen auf verschiedene Erkrankungen nicht immer eindeutig. Schichtarbeit hat auch deutliche Konsequenzen

für das Sozial- und Privatleben. Als ausreichend gesichert kann gelten, dass die Dauer, Lage und Verteilung der Arbeitszeit das Unfallrisiko beeinflussen.

Im letzten Schwerpunkt des Reports werden schließlich Empfehlungen zum Umgang mit Schichtarbeit dargestellt, Forschungslücken identifiziert und Möglichkeiten für die zukünftige Präventionsarbeit abgeleitet. Der Report kann somit als Referenz und Handlungshilfe genutzt werden.

Veranstaltungen für Arbeitsschutzexperten

Um die Prävention bei Schichtarbeit weiter voranzutreiben, bietet die DGUV auch 2012 Veranstaltungen für interessierte Arbeitsschutzexperten an. So findet vom 4. bis 6. Juli das Seminar „Wieder die Nacht zum Tag gemacht? Prävention bei Schichtarbeit“ im IAG statt. In diesem Seminar erfahren die Teilnehmenden, welchen Belastungen Schichtarbeiter ausgesetzt sind und wie sich Schichtpläne möglichst gesundheitsgerecht gestalten lassen. Außerdem findet am 1. und 2. Oktober eine Tagung zum Thema Schichtarbeit in Dresden statt. Hier sollen aktuelle Forschungsergebnisse zu gesundheitlichen und sozialen Konsequenzen von Schichtarbeit sowie die aktuelle Gesetzeslage beleuchtet werden. Darüber hinaus sollen Präventionsmöglichkeiten vorgestellt und diskutiert werden. Zielgruppe sind Präventionsexperten, Aufsichtspersonen, Sozialpartner, Wissenschaftler sowie Unternehmen mit Schichtarbeit.

Die Autorin
Dr. Hiltraut Paridon
Institut für Arbeit und Gesundheit der DGUV (IAG)

Weitere Informationen:

DGUV Report zum Download
www.dguv.de/publikationen

Tagung: Schichtarbeit – Risiken und Präventionsmöglichkeiten
www.dguv.de, Webcode d127318

Für Sie gelesen

Aus dem IPA

Gestaltung und technische Ausstattung für ein Expositionslabor

Monsé C, Sucker K, van Thriel C, Broding HC, Jettkant B, Berresheim H, Wiethege T, Käfferlein H, Merget R, Bünger J, Brüning T: Considerations for the design and technical setup of a human whole-body exposure chamber. *Inhal Tox* 2012; 24: 99-108

Expositionen gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz in Form von chemischen Dämpfen und partikelförmigen Substanzen können eine Gefährdung der Gesundheit der dort Beschäftigten darstellen. Für viele Gefahrstoffe fehlen dabei bislang Kenntnisse zu genauen gesundheitlichen Effekten bis hin zu Dosis-Wirkungsbeziehungen. Experimentelle Kurzzeitexpositionen gegenüber solchen Stoffen unter standardisierten Bedingungen sind ein vielversprechender Ansatz, die akuten Effekte solcher Expositionen zu untersuchen. Insbesondere für die Festlegung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) können Erkenntnisse aus standardisierten Expositionen der Haut und/oder des Respirationstrakts wertvolle Informationen beitragen. Neben der genauen Erfassung der gesundheitlichen Effekte ist dabei die standardisierte Exposition gegenüber einem Stoff oder Stoffgemisch – egal ob gas-, aerosol- oder partikelförmig von entscheidender Bedeutung. Gesundheitliche Effekte und Exposition sollten dabei möglichst in Echtzeit überwacht werden. Beides ist mit dem 2010 im IPA in Betrieb genommenen Expositionslabor möglich.

Monsé et al. beschreiben in der vorliegenden Arbeit die realisierten technischen Voraussetzungen und Einsatzmöglichkeiten des Expositionslabors. Die Laboreinheit kombiniert eine ausgeklügelte technische Ausstattung mit neuesten analytischen Techniken, um diesen Anforderungen gerecht zu werden. Sowohl niedrig- als auch hochdosierte Expositionsszenarien können mit Hilfe eines Kalibriergasgenerators erreicht werden. Die Überwachung der Exposition erfolgt hauptsächlich online-massenspektrometrisch sowie durch andere Analysegeräte. Eine Vielzahl von Sicherheitsvorkehrungen garantiert dabei die Sicherheit der Probanden. Die Abluft des Labors kann entweder durch Aktivkohlefilter oder durch eine katalytische Nachverbrennung gereinigt werden. Bereits durchgeführte Messungen mit Schwefelhexafluorid, Kohlendioxid und Anilin zeigten die Leistungsfähigkeit der Expositionseinheit im Hinblick auf die zeitliche und räumliche Stabilität der generierten Gasatmosphären. Als Beispiel einer partikelhaltigen Atmosphäre wurde nanoskaliger Ruß gewählt, wobei ebenfalls eine langzeitstabile Homogenität der Verteilung festgestellt werden konnte.

Die technischen Komponenten des Expositionslabors und seiner Überwachungssysteme gewährleisten hohe Qualitätsstandards im Hinblick auf Validität und Betriebssicherheit bei der Erzeugung und Messung der Expositionsatmosphären und können somit einen wichtigen Beitrag im Rahmen der Grenzwertfindung leisten.

Dr. Monika Zaghow

Pilotstudie identifiziert miRNA-103 als möglichen Biomarker für maligne Mesotheliome

Weber DG, Johnen G, Bryk O, Jöckel KH, Brüning T: Identification of miRNA-103 in the cellular fraction of human peripheral blood as a potential biomarker for malignant mesothelioma – a pilot study. *PLoS ONE* 2012; 7: e30221

Mesotheliome sind bösartige Tumoren der serösen Häute, wie zum Beispiel der Pleura. Sie treten fast ausschließlich bei Personen auf, die früher gegenüber Asbest exponiert waren. Da die Latenzzeit von der Asbestexposition bis zum Ausbruch der Erkrankung bis zu 40 Jahre betragen kann, geht man davon aus, dass sich trotz des Verbots von Asbest in Deutschland seit 1993, die Anzahl der Erkrankungen auch in den nächsten Jahren weiterhin auf einem vergleichsweise sehr hohen Niveau bewegt. Wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie von Tumoren, ist eine Diagnose der Erkrankung in möglichst frühen Entwicklungsstadien.

Bis heute ist für die tägliche Praxis kein Verfahren oder Biomarker verfügbar, das für sich alleine oder in Kombination mit anderen Verfahren oder Markern gezielt für Früherkennungsuntersuchungen von malignen Mesotheliomen eingesetzt werden kann. Die Verwendung sogenannter microRNAs (miRNAs) als minimal-invasive Biomarker eröffnet hierbei ganz neue Möglichkeiten. Ihr großer Vorteil liegt vor allem in der Tatsache begründet, dass sie Tumorspezifische Expressionsprofile haben und sowohl im Blut von Tumorpatienten als auch gesunden Kontrollprobanden nachweisbar sind. Ziel der jetzt von Weber et al. publizierten Pilotstudie war es, miRNAs in der zellulären Fraktion menschlichen peripheren Bluts als mögliche neue Biomarker zum Nachweis von malignen Mesotheliomen zu identifizieren.

Die Autoren setzten so genannte Oligonukleotid-Microarrays ein, um miRNAs in der zellulären Fraktion des menschlichen Bluts von Mesotheliom-Patienten und Asbest exponierten Kontrollprobanden zu analysieren. Dabei wurde miRNA-103 als potentieller Biomarker identifiziert und mittels quantitativer Real-Time PCR validiert. Zur Unterscheidung von Mesotheliom-Patienten und Asbest exponierten Kontrollen wurde eine Sensitivität von 83 Prozent und eine Spezifität von 71 Prozent bestimmt. Bei der Unterscheidung zwischen Mesotheliom-Patienten und Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung lagen die Sensitivität bei 78 Prozent und die Spezifität bei 76 Prozent.

Die Ergebnisse zeigen, dass miRNA-103 ein möglicher minimal-invasiver Biomarker für die Diagnose von Mesotheliomen sein könnte. Für die Früherkennung von Mesotheliomen muss die Eignung von miRNA-103 allein oder in Kombination mit anderen Biomarkern allerdings in einer prospektiven Studie untersucht werden.

Dr. Monika Zaghow

Für Sie gelesen

Humanbiomonitoringstudie zur Phthalatbelastung in der KFZ-Industrie

Koch HM, Haller A, Weiß T, Käfferlein H, Stork J, Brüning T: Phthalate exposure during cold plastisol application – A human biomonitoring study. *Toxicol Lett* 2011 Epub ahead of Print

Phthalate stellen aus toxikologischer wie auch aus regulatorischer Sicht eine Substanzklasse von höchster Relevanz dar. Hochmolekulare Phthalate wie DEHP (Diethylexylphthalat), DiNP (Diisononylphthalat), DiDP (Diisodecylphthalat) und DPHP (Dipropylheptylphthalat) werden vor allem als Weichmacher in PVC verwendet. Diese sogenannten ‚Weichmacher‘ sind für die Biegsamkeit und Flexibilität von PVC notwendig. Im Jahr 2008 wurden weltweit ca. 4,8 Mio. Tonnen der vier o.g. Phthalate verbraucht.

Angesichts der Tatsache, dass die Allgemeinbevölkerung ständig und überall mit Phthalaten in Kontakt kommen kann, stehen Phthalate unter strenger Beobachtung im Hinblick auf ihre Toxizität, Wirkungsweise und mögliche gesundheitliche Effekte. Einige Phthalate stehen im Verdacht toxisch für die menschliche Reproduktion zu sein.

Die individuelle Belastung lässt sich besonders gut durch das Humanbiomonitoring durch den Nachweis der Phthalatmetabolite im Urin erfassen.

In der Studie von Koch et al. wurden Beschäftigte in der Automobilindustrie (beim Auftragen von Plastisol-Unterbodenschutz beziehungsweise Plastisol-Schweißnahtversiegelungen) auf ihre Belastung gegenüber den o.g. Phthalaten hin untersucht. Es wurden vor und Nachschicht Urinproben gewonnen. Die Vorschichtproben wurden nach zwei arbeitsfreien Tagen genommen. Als Kontrollgruppe wurden Beschäftigte aus der Verwaltung des gleichen Betriebs untersucht. Die Belastung der Kontrollgruppe lag im Bereich der Belastung der deutschen Allgemeinbevölkerung. Bei den Beschäftigten, die Umgang von Phthalaten hatten, lagen die Nachschichtwerte für DiNP und DiDP um ca. das 20fache über der Hintergrundbelastung. Auch die Vorschichtwerte waren um das 5 bis 10fache erhöht. Derzeit liegen keine Arbeitsplatz- beziehungsweise biologischen Grenzwerte zur weiteren Beurteilung dieser Belastungen gegenüber DiNP und DiDP vor.

Überraschend bei diesen Ergebnissen war, dass die Vorschichtwerte, die nach mindestens zwei freien Arbeitstagen gewonnen wurden, noch immer deutlich höher lagen, als in der Allgemeinbevölkerung. Gemeinhin wird 24 Stunden nach der oralen Aufnahme 90 Prozent der Phthalate mit dem Urin wieder ausgeschieden. Die Gründe für die deutlich erhöhten Vorschichtwerte werden aktuell in einer Folgestudie genauer untersucht. Hierbei steht insbesondere dann auch die dermale Aufnahme von Plastisolen im Mittelpunkt der Untersuchungen, um zu klären, inwieweit der Aufnahmeweg Einfluss auf die Eliminationskinetik und die Verteilung im Körper hat.

Dr. Monika Zaghaw

Impressum

Herausgeber: Institut für Prävention und Arbeitsmedizin, der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), **Verantwortlich:** Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor, **Redaktionsleitung:** Vicki Marschall, **Redaktion:** Vicki Marschall, Dr. Thorsten Wiethage, Dr. Monika Zaghaw, **Gestaltung:** Vicki Marschall, **Titelbild:** Olaf Ziegler, Lichtblick Fotos **Bildnachweis:** IPA (S. 27), Bernd Naurath (S. 5, 9, 16, 24, 40), Stephan Floss (S. 3), BASF (S. 17), BGHM (S. 32, 33, 35), BG RCI (S. 6), Kronen AG (S. 34), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 5, 40), Olaf Ziegler (S. 12) Fotolia: Tomas Skopal (S. 30), withGod (S. 39) **Grafiken:** Bernd Naurath, **Druck:** Druckerei Nolte, Iserlohn, **Auflage:** 2.100 Exemplare, **ISSN:** ISSN 1612-9857, **Erscheinungsweise:** 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Telefon: (0234) 302-4501

Fax: (0234) 302-4505

E-Mail: oeff@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

Internationale Literatur

Nachtschichtarbeit und Diabetesrisiko

Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB.
Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes:
Two Prospective Cohort Studies in Women. PLoS Med
2011 8: e1001141

Pan et al. analysierten die Daten von fast 180.000 Krankenschwestern aus den sogenannten beiden „Nurses Health Studies“ (NHS) aus den USA im Hinblick auf den Endpunkt Typ 2-Diabetes (im Unterschied zu Typ 1-Diabetes mit Insulinresistenz, die angeboren / begünstigt durch Übergewicht oder Bewegungsmangel ist). In beiden Studien zusammen wurden 18 bis 20 Jahre lang rund 10.000 Fälle neu aufgetretenen Typ 2-Diabetes von den Krankenschwestern selbst berichtet. Dabei fand sich eine mäßige Assoziation zwischen rotierender Nachtschichtarbeit – hier definiert als mindestens drei Nächte pro Monat zusätzlich zu einer Tätigkeit tagsüber beziehungsweise abends im selben Monat – und dem Diabetesrisiko. Der Risikoquotient von Krankenschwestern mit Nachtschichtarbeit bezogen auf Krankenschwestern ohne Nachtschichtarbeit nahm in beiden Studien konsistent mit der Dauer der Nachtschichttätigkeit zu: Für beide Studien zusammen ergaben sich Werte (95% Konfidenzintervall) von 1,05 (1,00–1,11) für 1-2 Jahre, 1,20 (1,14–1,26) für 3-9 Jahre, 1,40 (1,30–1,51) für 10-19 Jahre und 1,58 (1,43–1,74) für 20 und mehr Jahre Nachtschichttätigkeit. Bei Adjustierung für den aktualisierten Body Mass Index (BMI) wurden die Assoziationen allerdings erheblich abgeschwächt: 1,03 (0,98–1,08), 1,06 (1,01–1,11), 1,10 (1,02–1,18) und 1,24 (1,13–1,37) bei weiterhin eindeutigem Trend ($p < 0,001$).

Auch wenn diese Daten es nicht erlauben, klare Rückschlüsse auf einen möglichen Mechanismus zu ziehen, und die Diabetesdiagnosen nicht ärztlich verifiziert wurden, lässt sich die Assoziation als solche aufgrund der Studiengröße und -qualität, des prospektiven Designs, der Konsistenz der Ergebnisse zwischen den beiden Studien und des klaren Trends mit zunehmender Dauer kaum in Frage stellen. Einer Gewichtszunahme mit längerer Dauer der Nachtschichttätigkeit, ob nur durch veränderte Essgewohnheiten oder anders bedingt, kommt sicherlich eine relevante Rolle zu.

Auffällig ist allerdings, dass die zum Teil selben Autoren wenige Monate zuvor auf Basis unter anderem auch der NHS eine sehr ähnliche Assoziation zwischen – insbesondere weiterverarbeitetem - rotem Fleisch und Typ 2-Diabetes publiziert haben (Pan et al.: Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis, Am J Clin Nutr 2011), ohne diese Arbeit hier zu erwähnen beziehungsweise entsprechend zu berücksichtigen.

Dr. Dirk Pallapies



Aus dem IPA

Neuer Mitarbeiter und Doktorand in Toxikologie

Das Kompetenz-Zentrum Toxikologie ist im Januar um zwei wissenschaftliche Mitarbeiter erweitert worden. Georg Dierkes



schloss nach seinem Studium der Lebensmittelchemie an der Bergischen Universität Wuppertal eine Promotion im Fach Lebensmittelchemie auf dem Gebiet der Aromastoffanalytik

ab. Am IPA wird Georg Dierkes im Team Human-Biomonitoring die Schnittstelle zwischen Laboranalytik und wissenschaftlicher Interpretation besetzen und dabei gezielt auch laufende Drittmittel-Projekte unterstützen sowie Neuprojekte anstoßen und federführend bearbeiten. Zudem soll er auch das inzwischen auf vier Doktoranden angewachsene Jungwissenschaftlerteam unterstützen.

Neu im Doktorandenteam ist Hendrik Modick. Nach seiner Ausbildung zum Koch studierte er an der Bergischen Universität Wuppertal Lebensmittelchemie und war dort unter anderem in der Organischen Chemie tätig. Seine Ausbildung zum staatlich geprüften Lebensmittelchemiker absolvierte er am Chemischen- und Veterinäruntersuchungsamt Rhein-Ruhr-Wupper (CVUA-RRW) in Krefeld. Hendrik Modick wird unter anderem im Rahmen des BMU-VCI Kooperationsprojekts zum Human-Biomonitoring neue Analysemethoden entwickeln und Humanmetabolismus-Studien durchführen. Derzeit stehen Phthalate beziehungsweise Phthalatersatzprodukte sowie verschiedene als sogenannte Sunscreens/UV-Screens eingesetzte Chemikalien im Fokus.



ab. Am IPA wird Georg Dierkes im Team Human-Biomonitoring die Schnittstelle zwischen Laboranalytik und wissenschaftlicher Interpretation besetzen und dabei gezielt auch laufende Drittmittel-Projekte unterstützen sowie Neuprojekte anstoßen und federführend bearbeiten. Zudem soll er auch das inzwischen auf vier Doktoranden angewachsene Jungwissenschaftlerteam unterstützen.

Task-Force-Treffen zu luftgetragenen Allergenen

Mitte Dezember 2011 traf sich in Zürich die EAACI Task-Force zum Thema „Monitoring of occupational and environmental aero allergens“. Diese Task-Force ist eine Initiative der Europäischen Allergiegesellschaft (EAACI) und setzt sich aus Mitgliedern der beiden EAACI Interest Groups „Occupational Allergy“ und „Aero Biology and Pollution“ zusammen. An dem Treffen nahmen Teilnehmer aus fünf Staaten teil. Das Ziel dieser Task-Force, die unter anderem von Prof. Monika Raulf-Heimsoth vom IPA geleitet wird, ist die Erstellung eines Positionspapier zur Bestimmung von luftgetragenen Allergenen am Arbeitsplatz und in der Umwelt. Dabei sollen sowohl Strategien für die Expositionsermittlung als auch Hinweise für die Verwendung von Staubsammel-Verfahren und Allergenquantifizierungsmethoden dargestellt werden. Das Positionspapier wird eben epidemiologischen Aspekten auch Hinweise für den klinisch-tätigen Allergologen beinhalten. Die abschließende Diskussion des Positionspapieres wird im Rahmen des Europäischen Allergiekongress im Juni 2012 in Genf erfolgen.

Statistischer Herbstworkshop am IPA



Der jährlich stattfindende statistische Herbstworkshop wurde Ende vergangenen Jahres vom IPA ausgerichtet. Insgesamt fünf Arbeitsgruppen aus vier wissenschaftlichen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) und Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (GSMP)) trafen sich, um über die Themen „Interaktionsanalysen in der Epidemiologie“ und „Reproducible Research“ zu diskutieren. Unter Interaktionsanalysen versteht man das Analysieren von gegenseitigen Abhängigkeiten von Effekten auf einen Endpunkt. Das Thema „Reproducible Research“ ist vielschichtig: Zum einen geht es darum, wie Originalarbeiten durch das Veröffentlichen der Originaldaten validiert werden, zum anderen wie diese Daten in vernünftiger Art und Weise zur Verfügung gestellt werden können. Zu jedem Thema wurden Einführungsvorträge gehalten, die danach durch weitere Vorträge vertieft wurden. Die zwei Tage waren geprägt durch intensiven wissenschaftlichen Austausch und Diskussionen.

Tagung zur Schichtarbeit

Am 1. und 2. Oktober 2012 findet die Tagung „Schichtarbeit – Risiken und Präventionsmöglichkeiten“ im Institut für Arbeit und Gesundheit der DGUV unter Beteiligung des IPA statt. Hier sollen aktuelle Forschungsergebnisse zu gesundheitlichen und sozialen Konsequenzen von Schichtarbeit sowie die aktuelle Gesetzeslage beleuchtet werden. Darüber hinaus sollen Präventionsmöglichkeiten vorgestellt und diskutiert werden. Zielgruppe sind Präventionsexperten, Ausichtspersonen, Sozialpartner, Wissenschaftler sowie Unternehmen mit Schichtarbeit. Anmeldung unter: www.dguv.de Webcode d127318

Faxanforderung

IPA
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 Fax: 0234/302-4505

Neue Publikationen

- Behrens T, Pesch B, Brüning T: Urinary bladder cancer risk factors in Egypt - Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; Epub ahead of Print
- Behrens T, Lynge E, Cree I, Lutz JM, Eriksson M, Guenel P, Merletti F, Morales-Suarez-Varela M, Afonso N, Stengrevics A, Stang A, Fevotte J, Sabroe S, Llopis-Gonzalez A, Gorini G, Hardell L, Ahrens W: Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and the risk of uveal melanoma. *Scand J Work Environ Health* 2011; Epub ahead of Print
- Behrens T, Mester B, Fritschi L: Sharing the knowledge gained from occupational cohort studies: a call for action. *Occup Environ Med* 2012; Epub ahead of Print
- Biemann R, Navarrete SA, Navarrete SD, Riemann D, Knelangen J, Blüher M, Koch H, Fischer B: Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417: 747-752
- Diepgen TL, Fartasch M: Vitiligo als Folge physikalischer oder chemischer beruflicher Exposition? *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 59: 14-20
- DGUV-Report 1/2012: Schichtarbeit - Rechtslage, gesundheitliche Risiken und Präventionsmöglichkeiten Hrsg. DGUV, Berlin 2012
- DGUV-UVT-Report 1/2011: Passivrauchen am Arbeitsplatz. Hrsg. DGUV, Berlin, 2. Auflage 2012
- Ghousaini, M., Fletcher, O., Michailidou, K., Turnbull, C., Schmidt, M.K., Dicks, E., Dennis, J., Wang, Q., Humphreys, M.K., Luccarini, C., Baynes, C., Conroy, D., Maranian, M., Ahmed, S., Driver, K., Johnson, N., Orr, N., Dos Santos Silva, I., Waisfisz, Q., Meijers-Heijboer, H., Uitterlinden, A.G.; Rivadeneira, F.; Hall, P.; Czene, K.; Irwanto, A.; Liu, J.; Nevanlinna, H., Aittomaki, K., Blomqvist, C., Meindl, A., Schmutzler RK, ...Justenhoven, C., Brauch, H., Brüning, T., GENICA Network, ...Swann, R., Velentzis, L., Eccles, D.M., Tapper, W.J., Gerty, S.M.; Graham, N.J., Ponder, B.A., Chenevix-Trench, G., Pharoah, P.D., Lathrop, M.; Dunning, A.M., Rahman, N., Peto, J., Easton, D.F.: Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2012; Epub ahead of Print
- Haiman CA, Chen GK, Vachon CM, Canzian F, Dunning A, Millikan RC, Wang X, Ademuyiwa F, Ahmed S, Ambrosone CB, Baglietto L, Balleine R, Bandera EV, Beckmann MW, Berg CD, Bernstein L, Blomqvist C, Blot WJ, Brauch H, ... GENICA Consortium, Ko YD, Kolonel ..Wauters E, Weaver J, Wildiers H, Winqvist R, Berg DV, Wan P, Xia LY, Yannoukakos D, Zheng W, Ziegler RG, Siddiq A, Slager SL, Stram DO, Easton D, Kraft P, Henderson BE, Couch FJ: A common variant at the TERT-CLPTM1L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2011; 43: 1210-1214
- Hippler J, Zdrenka R, Reichel RAD, Weber DG, Rozynek P, Johnen G, Dopp E, Hirner AV: Intracellular, time-resolved speciation and quantification of arsenic compounds in human urothelial and hepatoma cells. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 2011; 26: 2396-2403
- Huber S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G, Mayer T, Gawrych K, Bonberg N, Pelster M, Johnen G, Bontrup H, Wellhäußer H, Bierfreund HG, Wiens C, Bayer C, Eberle F, Scheuermann B, Kluckert M, Feil G, Brüning T, Stenzl A: Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study. *BJU Int* 2012; Epub ahead of Print

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:



Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel

Faxanforderung

IPA
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 Fax: 0234/302-4505

Neue Publikationen

- Kespohl S, Raulf-Heimsoth M: Holzstauballergie – Prävalenz und Diagnostik einer seltenen Typ I-Allergie. *Allergologie* 2011; 34: 550-554
- Koets M, Renstrom A, Zahradnik E, Bogdanovic J, Wouters IM, van AA: Rapid one-step assays for on-site monitoring of mouse and rat urinary allergens. *J Environ Monit* 2011; 13: 3475-3480
- Lehnert M, Kraywinkel K, Pesch B, Holleczeck B, Brüning T: New malignancies following cancer of the urinary bladder: analysis of German cancer registry data. *Eur J Cancer Care* 2011; Epub ahead of Print
- Lotz A, Raulf-Heimsoth M, Brüning T, Pesch B: Strukturlernverfahren von DAGs oder Bayes'schen Netzen mit einem Beispiel aus der Humanstudie Bitumen. *Gesundheitswesen* 2011; 73: 912-914
- Merget R: Lungenkrebs durch Arbeit. *Atemw Lungenkrkh* 2011; 37: 492-496
- Merget R: Isocyanate - inhalative Expositionstestung und Diagnostik von arbeitsbedingtem Asthma und exogen-allergischer Alveolitis. *Atemw Lungenkrkh* 2011; 37: 81-84
- Merget R: Allergische und nicht-allergische Erkrankungen der Lungen und Atemwege durch Schimmelpilze im Beruf. *Umwelt-med Forsch Prax* 2011; 16: 95-97
- Pesch B, Weiß T, Kendzia B, Henry J, Lehnert M, Lotz A, Heinze E, Käfferlein H, van Gelder R, Berges M, Hahn JU, Mattenklott M, Punkenburg E, Hartwig A, Brüning T, The WELDOX Group: Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; Epub ahead of Print
- Monsé C, Sucker K, van TC, Broding HC, Jettkant B, Berresheim H, Wiethage T, Käfferlein H, Merget R, Bünger J, Brüning T: Considerations for the design and technical setup of a human whole-body exposure chamber. *Inhal Toxicol* 2012; 24: 99-108
- Rabstein S, Behrens T, Brüning T: Light Exposure and Melatonin among Rotating Shift Nurses - Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; Epub ahead of Print
- Raulf-Heimsoth M: Neue Inhalationsallergene mit Relevanz. *Allergologie* 2011; 34: 447-451
- Raulf-Heimsoth M, van Kampen V, Kespohl S, Sander I, Merget R, Brüning T: Inhalationsallergien am Arbeitsplatz. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 363-72
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M, Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency: Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 215: 26-35
- Steinsträßer L, Hauk J, Al-Benna S, Langer S, Ring A, Kesting M, Sudhoff H, Becerikli M, Käfferlein H, Jacobsen F: Genotoxic and cytotoxic activity of host defense peptides against human soft tissue sarcoma in an in vitro model. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35: 96-103
- Weber DG, Johnen G, Bryk O, Jöckel KH, Brüning T: Identification of miRNA-103 in the cellular fraction of human peripheral blood as a potential biomarker for malignant mesothelioma - a pilot study. *PLoS ONE* 2012; 7: e30221

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:

Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel



**Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung**
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Telefon: +49 (0)234 / 302-4501
Fax: +49 (0)234 / 302-4505

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de
Internet: www.ipa-dguv.de

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1,
44789 Bochum

Mittwoch, 21. März 2012, 15:00 Uhr
Einführung eines Gesundheits- und
Präventionsmanagements
Dr. rer. pol. Andreas Blume, Bochum

Mittwoch, 18. April 2012, 15:00 Uhr
Borreliose als Berufskrankheit
**PD Dr. med. Dieter Hassler,
Münzesheim**

Mittwoch, 23. Mai 2012, 15:00 Uhr
Erfahrungen mit dem
Hautarztverfahren
Dr. med. Beate Grunenberg, Köln

Mittwoch, 13. Juni 2012, 15:00 Uhr
Führung und Gesundheit – Update des
Wissensstandes
**Univ.- Prof. Dr. med. Peter Angerer,
Düsseldorf**

Änderungen im Programm vorbehalten!
Weitere Informationen unter www.ipa-dguv.de Webcode 525824

DGPT-Weiterbildung

Im Rahmen der Weiterbildung zum Fachtoxikologen führt das IPA vom 12. bis 16. November erstmalig zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) den Pflichtkursteil „Grundlagen der Epidemiologie“ unter Leitung von PD Dr. Thomas Behrens in Bochum durch. Die Ausbildung zum Fachtoxikologen der DGPT wurde 1979 zur Förderung des Toxikologennachwuchs eingerichtet. Er richtet sich an Mediziner, Tiermediziner, Biochemiker, Biologen, Pharmazeuten oder andere Naturwissenschaften mit ähnlicher Ausrichtung, die ihr Hochschulstudium erfolgreich abgeschlossen haben.

Weitere Kursinformationen finden Sie auf den Internetseiten der DGPT:

www.dgpt-online.de/weiterbildung.html

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztchammer Westfalen-Lippe
Seit 2010 kann die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 26.07.2005. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 60 Punkten pro Abschnitt zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch Dr. Christoph Broding. Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1. Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249.

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: Mo. 24.09. - Mi. 03.10.2012	Abschnitt B1: Mo. 28.01. - Mi. 06.02.2013	Termine für die Kursteile C1 und C2 werden rechtzeitig bekannt gegeben.
Abschnitt A2: Mo. 19.11. - Mi. 28.11.2012	Abschnitt B2: Mo. 25.02. - Mi. 06.03.2013	

Schriftliche Anmeldung erforderlich an:
Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL
und der KVWL, Postfach 4067, 48022 Münster,
E-Mail: akademie@aekwl.de. Nutzen
Sie den Online-Fortbildungskatalog, um
sich für die Veranstaltungen anzumelden:
www.aekwl.de

Teilnehmergebühren pro Abschnitt:
Euro 440,00 (Mitgl. der Akademie)
Euro 495,00 (Nichtmitglieder)
Euro 395,00 (Arbeitslose Ärzte/innen)

Mangan-Symposium

Internationales Mangan-Symposium
„Exposure to Manganese and Neurotoxicity in Welders“ am 9. Mai 2012,
IPA, Bochum

Schweißer sind einer Vielzahl von Metallen im Schweißrauch ausgesetzt. Unter anderem auch Mangan. Das IPA stellt im Mai ein Symposium unter das Thema Exposition und Neurotoxizität von Mangan bei Schweißarbeiten.

Für das internationale Symposium sind Referenten aus dem In- und Ausland eingeladen. Die Veranstaltung ist in vier große Themenbereiche eingeteilt: Exposition gegenüber Mangan, Mangan und Neurodegeneration, Mangan und neurotoxische Wirkungen bei Schweißern sowie ein Konzept einer multizentrischen Studie mit Schweißern. Die Anmeldung ist bis zum 15. April möglich. Die Teilnehmerzahl ist begrenzt. Weitere Informationen und Anmeldung unter:

www.ipa-dguv.de Webcode 582656

Weltkongress

Globales Forum Prävention

24.-27. August 2014, Frankfurt/Main

Der nächste Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit – Globales Forum Prävention – findet vom 24. bis 27. August 2014 in Frankfurt am Main statt. Im Mittelpunkt dieses alle drei Jahre stattfindenden einzigartigen Weltkongresses stehen die Themen Austausch – Debatte – Handeln. Gastgeber ist die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) zusammen mit ihren Kooperationspartnern: der Internationalen Arbeitsorganisation (ILO) und der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS). Die Internetseite zum Kongress bietet erste Informationen sowie die Möglichkeit, sich für einen Newsletter anzumelden.



**XX. World Congress on Safety
and Health at Work 2014**

www.safety2014germany.com/de