

IPA-Journal 02/2013



Wissenschaftliche Netzwerke für die Krebsforschung

Qualitätssicherung Allergiediagnostik

EAACI-Positionspapier veröffentlicht

Früherkennung von Harnblasenkrebs

Automatisierte Fluoreszenzanalyse chromosomaler
Aberrationen

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghaw

Redaktion: Vicki Marschall, Dr. Thorsten Wiethage, Dr. Monika Zaghaw

Gestaltung: IPA

Titelbild: Fotolia, Alexander Raths

Bildnachweis: IPA (S. 22 unten), Christina Köhler (S. 17), Vicki Marschall (S. 19 rechts), Bernd Naurath (S. 4 Mitte, 5, 15), privat (S. 5, rechte Spalte, Mitte), Superschleck (S. 3), DGAUM (S. 5; linke Spalte), KVWL (S. 11), Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum, Institut für Radiologie (S. 8), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 16, 19), Fotolia: chaoss (S. 20), Kadmy (S. 4, 6), Marcito (S. 4, 24), Monropic (S. 26), Mopic (S. 12), D. Ott (S. 25), Tobif82 (S. 27), Wong Siew Tung (S. 22 oben)

Grafiken: Bernd Naurath

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.200 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

Bei den Beiträgen im IPA-Journal handelt es sich im Wesentlichen um eine Berichterstattung über die Arbeit des Instituts und nicht um Originalarbeiten im Sinne einer wissenschaftlichen Publikation.

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Der Countdown läuft! In weniger als einem Jahr – genau vom 24.-27. August 2014 – findet in Frankfurt unter dem Motto „Prävention nachhaltig gestalten“ der XX. Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit statt. Dies ist die größte internationale Veranstaltung für Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Arbeit. Symposien, Technical Sessions und das Forum für Prävention werden in Frankfurt auch dazu genutzt werden, die Arbeitsmedizin als eine der tragenden Säulen des Arbeitsschutzes zu präsentieren. Der Kongress bietet dabei die Möglichkeit, sich mit internationalen Experten über das breite Spektrum und die innovativen Ansätze bei der Entwicklung und Realisierung nachhaltiger Präventionsstrategien auszutauschen.

Wie mannigfaltig das Spektrum der Arbeitsmedizin und damit auch der arbeitsmedizinischen Forschung sein kann, zeigen Ihnen auch die Themen in diesem IPA-Journal:



In Zusammenarbeit mit dem Europäischen Proteinforschungszentrum PURE wurde im IPA eine neue Methode zur Früherkennung von Harnblasenkrebs entwickelt (► S. 16).

Bei der Prävention von allergischen Erkrankungen kommt der frühen, besonders aber auch der sicheren Diagnose eine zentrale Bedeutung zu. Wichtig hierfür sind validierte, qualitätsgesicherte Testverfahren. Zwei Projekte des IPA, die sich mit diesem Themenkomplex auseinandersetzen, stellen wir Ihnen in dieser Ausgabe des IPA-Journals vor. (► S. 14 und 22).

Der Kampf gegen den Krebs bleibt auch im 21. Jahrhundert einer der größten Herausforderungen für die medizinische Forschung. Das Mega-Konsortium COGS hat es sich zur Aufgabe gemacht, genetische Faktoren aufzuspüren, die die Empfindlichkeit bestimmte Krebserkrankungen zu entwickeln fördern. Hier fließen auch die Ergebnisse der GENICA-Studie mit ein, an der das IPA maßgeblich beteiligt war (► S. 12).

Im Interview mit Dr. Theodor Windhorst, Präsident der Ärztkammer Westfalen-Lippe, geht es um die Rolle der Arbeitsmedizin in der Versorgungsforschung und hier insbesondere die Möglichkeit einer übergreifenden Prävention (► S. 10).

In der neuen Rubrik „Kurzmeldungen – Regulation“ berichten wir ab sofort über Themen aus dem Bereich „Regulation und Arbeitsschutz“, die für die Arbeitsmedizin relevant sind (► S. 18).

Dies ist nur ein Teil der vielen Themen in der Arbeitsmedizin. Der XX. Weltkongress 2014 in Frankfurt bietet Gelegenheit, das ganze Spektrum darzustellen. Ich lade Sie deshalb herzlich dazu ein. Weitere Informationen finden Sie unter: www.safety2014germany.com

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

Thomas Brüning

Inhalt



Belastungsdyspnoe bei normaler Spirometrie nach Asbestexposition (► S. 6)



EAACI-Positionspapier zur Qualitätssicherung der Typ I Allergiediagnostik (► S. 14)



BG Transport und Verkehr untersucht Ursachen gesundheitlicher Beschwerden von Passagieren und Crewmitgliedern (► S. 24)

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Belastungsdyspnoe bei normaler Spirometrie nach Asbestexposition: HRCT und erweiterte Lungenfunktionsuntersuchung als Mittel der Wahl

10 Interview

Die Rolle der Arbeitsmedizin in der Versorgungsforschung: Interview mit Dr. med Theodor Windhorst, Präsident der Ärztekammer Westfalen-Lippe

12 Forschung

12 Wissenschaftliche Netzwerke für die Krebsforschung

14 Qualitätssicherung in der Allergiediagnostik: EAACI Positionspapier zur Qualitätssicherung der Typ I Allergiediagnostik

16 Früherkennung von Harnblasenkrebs: Automatisierte Fluoreszenzanalyse chromosomaler Aberrationen im Urin

20 Gesundheitsaspekte faserförmiger Nanomaterialien

22 Hausstaubmilbenantigene in Luftstaubproben: Neues IPA-Messverfahren auch zur Messung an Arbeitsplätzen geeignet.

24 Aus der Praxis

Dicke Luft in der Luft? BG Transport und Verkehr untersucht Ursachen gesundheitlicher Beschwerden von Passagieren und Crewmitgliedern

26 Für Sie gelesen

19 Kurzmeldungen - Regulation

28 Publikationen

31 Termine

IPA-Journal als PDF



Meldungen

Ehrenpreis für Walter Eichendorf



Dr. Walter Eichendorf (li.) hat den Ehrenpreis der DGAUM für seine vielfältigen Verdienste erhalten. Prof. Dr. Thomas Kraus (Mi.) und Prof. Dr. Thomas Brüning überreichten die Auszeichnung.

Die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) hat dem langjährigen stellvertretenden Hauptgeschäftsführer der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), Dr. Walter Eichendorf, für sein vielfältiges Engagement um den Arbeitsschutz und die nachhaltige Förderung der Arbeitsmedizin den Ehrenpreis der DGAUM verliehen. Mit dieser Auszeichnung würdigte die Fachgesellschaft die langjährige Arbeit und die vielfältigen Verdienste von Dr. Eichendorf um sichere Arbeitsbedingungen. Für die DGAUM überreichten die Mitglieder im Vorstand, Prof. Dr. Thomas Kraus, Aachen, und Prof. Dr. Thomas Brüning, Bochum, die Auszeichnung im Rahmen eines wissenschaftlichen Symposiums zu aktuellen Erkenntnissen aus Wissenschaft und Forschung im Arbeitsschutz und in der Verkehrssicherheit. Dieses Symposium unter dem Motto „Zeit für Visionen“ fand Ende Juli anlässlich des 60. Geburtstags von Dr. Eichendorf im Bonner „Wasserwerk“ statt.

Japanische Delegation besucht IPA

Eine Delegation vom Osaka Occupational Health Service Center der Japanese Industrial Safety and Health Association, vergleichbar mit der DGUV in Deutschland, und vom Center for Environmental and Health Service der Hokkaido Universität waren Ende August zu einem Arbeitsbesuch im IPA zu Gast. Im Vordergrund standen dabei der wissenschaftliche Austausch und mögliche Kooperationen. Prof. Kawai berichtete unter anderem über Luftmessungen von organischen Lösungsmitteln und anderen VOC an Arbeitsplätzen sowie verschiedenen Ansätzen des Biomonitorings in Japan. Dr. Araki referierte über den Aufbau einer japanischen Geburtskohorte mit medizinischer Nachverfolgung. Aus dem IPA stellte Dr. Holger Koch die Arbeit des Humanbiomonitorings insbesondere auf dem Gebiet der Phthalate vor. Großes Interesse bestand bei den Gästen an einer Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Expositionsbestimmung gegenüber Phthalaten, Flammschutzmitteln und Lösungsmitteln.

XXIII. Weltallergie-Kongress

Der diesjährige Weltallergie-Kongress fand in Mailand unter dem Motto „Allergy: A global health challenge“ statt. Das IPA war mit mehreren Beiträgen vertreten. So hielt Monika Raulf-Heimsoth unter anderem einen Vortrag über die Verbesserung der Diagnostik berufsbedingter Allergien. Eva Zahradnik und Ingrid Sander waren mit verschiedenen Beiträgen zu aktuellen Forschungsthemen des IPA vertreten. Vera van Kampen und Sabine Kespohl referierten über die klinischen Ergebnisse der IPA-Kompostiererstudie beziehungsweise zur Quantifizierung von Abachiholz-Antigenen. Im Rahmen des Kongresses fand auch unter Beteiligung des IPA eine Arbeitssitzung der Interest Group „Occupational Allergy“ und ihren Task Force-Initiativen statt.

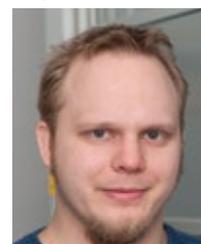
Neue Mitarbeiter



Das wissenschaftliche Team der Abteilung Human-Biomonitoring im Kompetenz-Zentrum Toxikologie wird seit dem Frühjahr durch Dr. Nadin Ulrich ergänzt. Nach ihrem

Studium der Chemie hat sie am Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung promoviert. Thema ihrer Doktorarbeit war die Entwicklung von Identifizierungsstrategien in der Non-Target Analytik von komplexen Proben. Am IPA betreut sie unter anderem das Human-Biomonitoring von organophosphorhaltigen Flammschutzmitteln und beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Analysemethoden. Ebenfalls seit dem Frühjahr arbeitet Dr.

Jan Gleichenhagen im wissenschaftlichen Studienzentrum von PURE. Nach dem Biologiestudium mit den Schwerpunkten Mikrobiologie, Molekularbiologie und Proteinbiochemie, promovierte er am Lehrstuhl für Biologie der Mikroorganismen der Ruhr-Universität Bochum über „Bakterielle Phospholipid N-Methyltransferasen“. Sein Schwerpunkt am IPA wird die Etablierung neuer Methoden zum Nachweis von neuen oder auch bereits bekannten Biomarkern sein.



Broding habilitiert

PD Dr. Horst Christoph Broding hat die *Venia Legendi* im Fach Arbeitsmedizin und Umweltmedizin erhalten. Er absolvierte sein Habilitationskolloquium zum Thema: „UV-Strahlung und Berufskrankheit – ein Widerspruch?“. Das Thema seiner Habilitationschrift lautet: „Möglichkeiten und Grenzen neuer Methoden und Matrices zur Erfassung von Exposition und Belastung in der Arbeits- und Umweltmedizin“.



Meldungen als PDF





Belastungsdyspnoe bei normaler Spirometrie nach Asbestexposition

HRCT und erweiterte Lungenfunktionsuntersuchung als Mittel der Wahl

Rolf Mergel, Olaf Hagemeyer, Eike Marek, Andreas Weber

Vorgestellt wird der Fall eines 67-jährigen Versicherten, der zu Beginn der 1960er Jahre als KFZ-Mechaniker gearbeitet hatte und dort mit asbesthaltigen Bremsbelägen in Kontakt gekommen war. Bei ihm bestand seit vielen Jahren eine leichte Belastungsdyspnoe. Der Erstgutachter kam aufgrund der nur geringen Asbestexposition bei normaler Spirometrie zu dem Schluss, dass keine rentenberechtigende MdE vorliegt. Im Rahmen eines Sozialgerichtsverfahrens wurde der Versicherte im IPA untersucht.

Die Berufskrankheit 4103 „Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura wurde 1936 in die Berufskrankheitenliste aufgenommen. Trotz zunehmender Verwendungseinschränkungen und eines vollständigen Asbestverbots in Deutschland im Jahre 1993 gehören asbestbedingte Erkrankungen wegen ihrer langen Latenzzeit immer noch zu den häufigsten Erkrankungen der Gruppe 4 der Berufskrankheitenliste (Abbildung 1). Im Jahr 2011 wurden mehr als 1.800 entsprechende neue Berufskrankheiten anerkannt. Hierbei handelte es sich überwiegend um Fälle mit ausschließlich umschriebenen Pleuraveränderungen, die in der Regel nicht mit nennenswerten Funktionseinschränkungen einhergehen. Bei etwa 500 Fällen wurde auch eine rentenberechtigende Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) festgestellt. Die aktuelle Kasuistik zeigt, wie wichtig eine detaillierte medizinische Untersuchung und Beurteilung ist. Die Begutachtungsgrundlage bildet hierbei die Falkensteiner Empfehlung (1). Im Vordergrund der Diagnostik stehen – neben der qualifizierten arbeitsmedizinischen Anamnese – insbesondere bei der Erstdiagnostik die radiologische Bildgebung mittels High Resolution Computertomographie-Technik (HRCT) und eine erweiterte Lungenfunktion.

Vorgeschichte

Ein 64-jähriger Versicherte stellte sich im November 2010 bei einem Pneumologen wegen einer seit Ende der 1980er Jahre bestehenden Belastungsdyspnoe vor. Aufgrund des Röntgenbildes wurde eine ärztliche Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit BK 4103 erstattet.

Nachdem der radiologische Befund vorlag, wurde arbeitsanamnestisch festgestellt, dass der Versicherte von 1961 bis 1965 als Kfz-Mechaniker gearbeitet hatte. In dieser Zeit war er durch das Abschmiegeln von Bremsbelägen und dem Ausblasen von Bremsen gegenüber Asbeststaub exponiert. Diese Tätigkeiten führte er als Lehrling meist über mehrere Stunden pro Tag durch. Seit 1965 bis zu seiner Berentung 2011 bestand keine erhöhte berufliche Asbestbelastung.

Der Präventionsdienst des zuständigen Unfallversicherungsträgers (UVT) errechnete eine kumulative Asbeststaubexposition von 1,8 Faserjahren. Der Versicherte war nicht bei der Gesundheitsvorsorge (GVS) zur Teilnahme an nachgehenden Vorsorgeuntersuchungen gemeldet.

Erstgutachten

Im Rahmen einer auswärtigen Erstbegutachtung im September 2011 gab der Versicherte Belastungsdyspnoe ohne Husten und Auswurf seit Ende der 1980er Jahre an. Er berichtete, bis 1989 rund 15 Zigaretten pro Tag geraucht zu haben, seitdem maximal eine Zigarre pro Tag. Die computertomographische Untersuchung des Thorax wurde im Sinne von teilweise verkalkten Pleuraplaques, einer leichten Lungenfibrose und einem Lungenemphysem interpretiert. Die Spirometrie mit einem FEV1 von 81 ProzentSoll und die Vitalkapazität (VCmax) mit 79 ProzentSoll sowie der CO-Transferfaktor und -koeffizient (72 %Soll und 98 %Soll) wurden vom Gutachter als normal interpretiert. Die bodyplethysmographisch beziehungsweise mit der Fremdgasmethode gemessene Totalkapazität wurden mit 93 Prozent Soll beziehungsweise 74 Prozent Soll angegeben. Die Spiroergometrie zeigte bei einer maximalen Belastung von 152 Watt (75 %Soll) eine maximale Sauerstoffaufnahme von 62 Prozent Soll, der Sauerstoffpartialdruck fiel von 69 auf 58 mmHg. Der Befund wurde im Sinne einer pulmonalen Leistungslimitierung interpretiert.

Der Erstgutachter empfahl aufgrund der Pleuraplaques die Anerkennung einer BK 4103 ohne MdE. Die Lungenfibrose wurde als idiopathisch angesehen, weil eine so geringe Asbestfaserdosis hierfür nicht ursächlich sein könne. Ein Lungenemphysem wurde auf einen ehemaligen Zigarettenkonsum zurückgeführt.

Der UVT folgte dieser Empfehlung und erkannte eine BK 4103 als Versicherungsfall an. Der Versicherte legte Widerspruch gegen diesen Bescheid ein, da seiner Ansicht nach eine beruflich verursachte Beeinträchtigung seiner Belastbarkeit vorlag. Nach Ablehnung des Widerspruchs wurde Klage beim Sozialgericht eingereicht.

Untersuchungen im IPA

Im November 2012 wurde der Versicherte im Rahmen des Sozialgerichtsverfahrens im IPA begutachtet. Die Angaben zur Asbestexposition und zum Erkrankungsverlauf waren unstrittig.

Der Versicherte gab an seit etwa Ende der 1980er Jahre Belastungsdyspnoe zunächst beim Sport bemerkt und seit dieser Zeit mehrere Ärzte aufgesucht zu haben. Vom zuständigen Unfallversicherungsträger wurden Befunde aus diesen Arztbesuchen für die BK-Ermittlungen nicht herangezogen. Der Versicherte suchte erst im Jahr 2010 einen Pneumologen auf, von dem die BK-Anzeige erstattet wurde. Bei der Begutachtung im IPA wurde wenig progrediente Belastungsdyspnoe beschrieben. Zuletzt wurde nach 2 Etagen zügigem Treppensteigen pausiert. Laut jetzigen Angabe des Versicherten rauchte er 2 Zigaretten pro Tag von 1966 bis 1975 und seit 2000 ohne Inhalation des Rauches 5 Zigarren pro Woche.

Bei der Untersuchung der Lungen waren links mehr als rechts feuchte Rasselgeräusche hörbar. Laborwerte und Elektrokardiogramm waren unauffällig.

HRCT-Untersuchung

Wesentliche Untersuchungen bei der Beurteilung von asbestbedingten Krankheiten sind die radiologische Bildgebung und Funktionsdiagnostik. Es wurde eine erneute Computertomographie in HRCT-Technik durchgeführt. Dabei standen die Fragen der Progredienz der Erkrankung und der Möglichkeit eines Malignoms im Vordergrund. Im HRCT zeigten sich unverändert zum Vorbefund umschriebene beidseitige Pleuraveränderungen im Sinne von Pleuraplaques sowie eine linksseitige Ergussverschattung mit Parenchymbändern und Krähfüßen im Sinne einer diffusen Pleuraveränderung (*Hyalinosis complicata*). Weiterhin bestanden rechtsseitig kurvilineare Veränderungen, die wir im Sinne einer initialen Asbeststaublungenfibrose interpretierten. Die indirekten Zeichen eines Lungenemphysems wurden dagegen in den aktuellen radiologischen Aufnahmen nicht bestätigt (Abbildung 2).

Lungenfunktion

Lungenfunktionsanalytisch zeigte sich bei ausgezeichneter Atemtechnik eine normale Spirometrie (VCmax 101% Soll, bei sechs Ver-

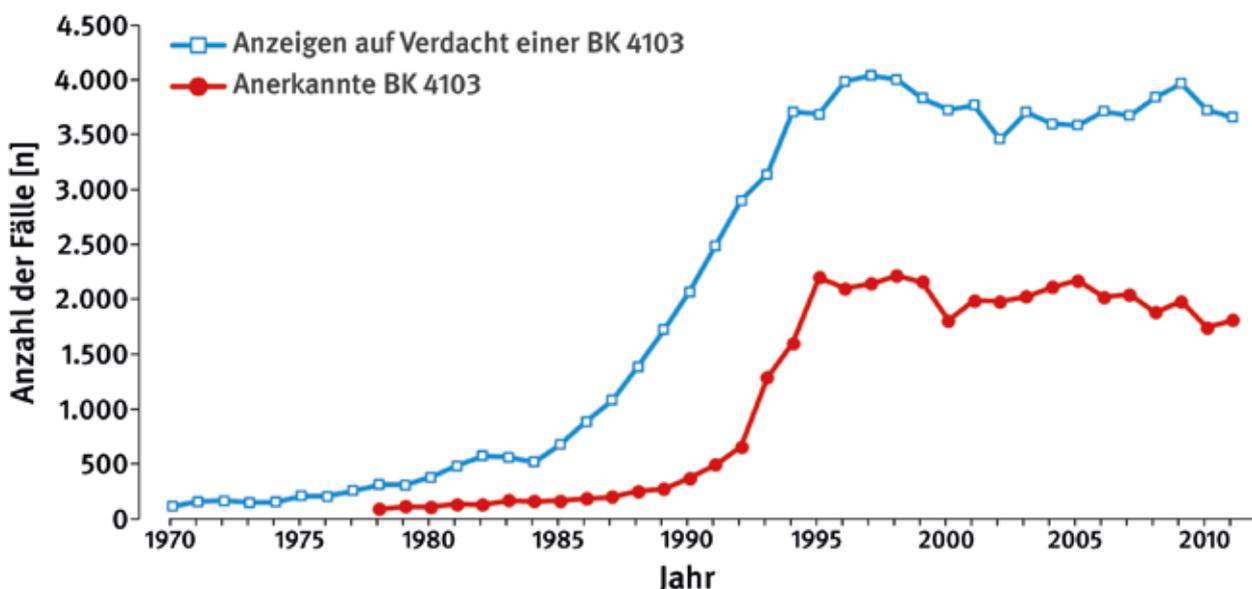


Abbildung 1: Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit und anerkannte Fälle einer BK 4103 (nach BK-Dok, DGUV).

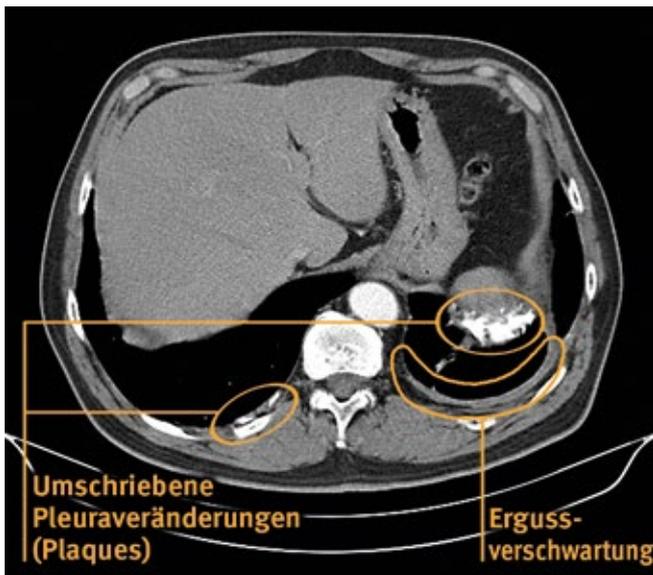
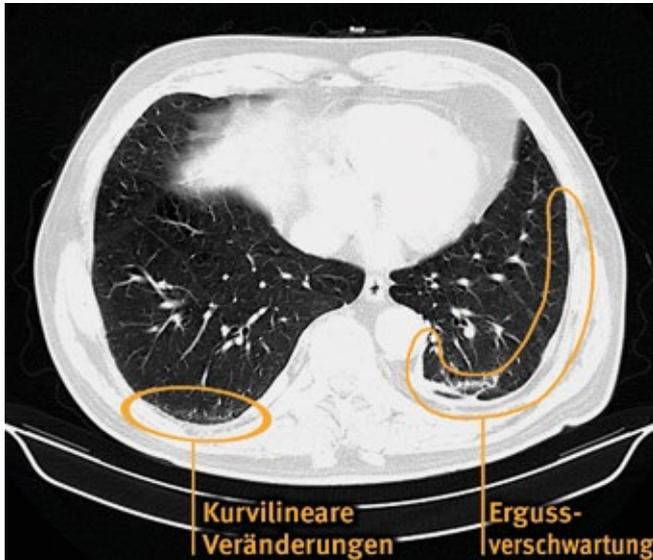


Abbildung 2: HRCT des Thorax im Lungen- (oben) und Weichteilfenster (unten). Beachte die umschriebenen Pleuraveränderungen (Plaques) und die Ergussverschwartung links (*Hyalinosis complicata*). Die Hinweise für eine Asbestexposition sind diskret und in Form von Parenchymbändern, weiten Bronchien und kurvilinearen Veränderungen (rechtsseitig) erkennbar.

suchen 4,43 bis 4,53 L; FEV1 107 %Soll; 3,51 bis 3,55 L). Die Totalkapazität wurde bei einem Sollmittelwert von 7,3 L zwischen 6,9 und 7,42 L (6 Versuche) bestimmt. Eine Restriktion lag somit nicht vor. Der CO-Transferfaktor und -koeffizient waren mit jeweils 64 Prozent Soll (ohne Varianz; jeweils Doppelbestimmung an zwei verschiedenen Geräten, somit insgesamt 4 Messungen) leicht erniedrigt. Trotz der relativen Kontraindikation eines gestenteten abdominalen Aortenaneurysmas entschlossen wir uns bei normaler Atemmechanik und der nur geringen Einschränkung des CO-Transferkoeffizienten (die zudem nicht konsistent mit dem Vorbefund war) zu einer maximalen Belastungsuntersuchung. Die Spiroergo-

metrie ergab Hinweise für eine geringe, aber eindeutige pulmonale Limitierung, die sich in einem maximalen Sauerstoffverbrauch von 70 Prozent Soll, einer maximalen Ventilation von 64 Prozent Soll und einer maximalen Leistung von 140 Watt (85 %Soll) zeigte. Passend hierzu waren die Atemäquivalente für Sauerstoff (Minimum vor Belastung 35; nach Belastung 45) und die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO₂) mit 33 mmHg in Ruhe und bis zu 32 mmHg unter Belastung leicht erhöht.

Beurteilung der Kausalität

Die dargestellte Kasuistik ist bezüglich des Zeitverlaufs typisch für asbestbedingte Erkrankungen. Die Entwicklung einer Asbeststaublungenerkrankung verläuft über Jahrzehnte, so dass Funktionsausfälle erst sehr spät lungenfunktionsanalytisch offenbar werden. Ebenso tritt oft erst nach Jahren eine sogenannte gutartige Pleuraergussbildung auf, die in eine Ergussverschwartung übergehen kann. Folge kann eine *Hyalinosis complicata* sein.

KFZ-Mechaniker mit Asbestexposition

Bei Kfz-Mechanikern wurden asbestbedingte Erkrankungen nach Kontakt zu asbesthaltigen Bremsbelägen beschrieben, wobei nur wenig über nichtmaligne asbestbedingte Veränderungen bekannt ist (2). Normalerweise bestand bei dieser Berufsgruppe nur eine vergleichsweise geringe Exposition. Im vorliegenden Fall mit nur wenigen Jahren Expositionsdauer lag eine kumulative Exposition von 1,8 Faserjahren vor.

Medizinische Beurteilung

Differentialdiagnostisch sprechen geringe Beschwerden mit langer Dauer und geringer Progredienz eher für eine asbestbedingte Erkrankung als beispielsweise für eine idiopathische Lungenfibrose. Eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war aufgrund des fehlenden Obstruktions- und Emphysemnachweises nicht begründbar.

In dem vorliegenden Fall stellt sich die Frage, ob die Ergussverschwartung und die lungenfibrotischen Veränderungen auch Folge der Asbestexposition oder anderer Genese sind. Die ausgeprägten hyalinen Plaques an typischer Stelle am Zwerchfell und der Pleura müssen als typisches Zeichen einer erhöhten Asbestexposition interpretiert werden. Da auch die *Hyalinosis complicata*, die kurvilinearen Veränderungen und die Parenchymbänder typische Veränderungen nach Asbestbelastung sind, steigt damit der prädiktive Wert von lungenfibrotischen Veränderungen. Somit ist es wegen der nachgewiesenen typischen Zeichen einer Asbestexposition wahrscheinlicher, dass die Ursache der fibrotischen Lungenveränderungen auch asbestbedingt ist. Dieser Ansicht folgt auch die Falkensteiner Empfehlung bezüglich des Anerkennungsverfahrens. Im vorliegenden Fall halten wir die bildmorphologischen intrapulmonalen Veränderungen für vereinbar mit einer initialen Asbeststaublungenfibrose.

Über den Verlauf der Dosis-Wirkungskurve bei der Asbeststaublungenfibrose ist wenig bekannt. Die Schlussfolgerung des Erstgutachters, der eine Kausalität der ehemaligen Asbestexposition auf-

Fazit für die Praxis

- » Aktuelle Grundlage der Begutachtung asbestbedingter Erkrankungen ist die „Falkensteiner Empfehlung“.
- » Die Latenzzeit asbestbedingter Erkrankungen ist ausgesprochen lang und kann 30-50 Jahre betragen.
- » Auch geringe kumulative Asbestfaserbelastungen können zu asbestbedingten Erkrankungen führen.
- » Die arbeitsmedizinische Begutachtung von Versicherten mit Verdacht auf eine BK 4103 setzt eine HRCT des Thorax und eine detaillierte qualitätsgesicherte Lungenfunktionsdiagnostik – ggf. einschließlich Spiroergometrie – voraus.

grund zu geringer Expositionsquantität ablehnte, ist im konkreten Fall bei geringem Fibrosegrad und in Anbetracht der Pleuraplaques unseres Erachtens nicht gerechtfertigt.

Bei dem Versicherten wurden bereits im Rahmen des Erstgutachtens asbestassoziierte Pleuraveränderungen im Sinne einer BK 4103 beschrieben. Der Gutachter differenzierte jedoch nicht zwischen umschriebenen Pleuraveränderungen (parietalen Plaques), die üblicherweise nicht mit Funktionseinschränkungen einhergehen, und diffusen Pleuraveränderungen im Sinne einer *Hyalinosis complicata*. Insofern können Funktionseinschränkungen im vorliegenden Fall als BK-Folge anerkannt werden, zumal konkurrierende Ursachen für die Beschwerden nicht vorlagen (1).

Beurteilung der Lungenfunktionsmessung

Eine Diffusionsstörung wurde beim Erstgutachter (hier fand sich ein normaler CO-Transferkoeffizient) nicht diagnostiziert. Die Messung des CO-Transferfaktors/-koeffizienten ist eine komplexe Untersuchungsmethode. Inkonsistente Befunde zwischen unterschiedlichen Lungenfunktionslabors oder zwischen einzelnen Untersuchungen sind unseres Erachtens häufig und sollten Anlass sein, die Befunde zu hinterfragen. Im vorliegenden Fall war bei der Untersuchung im November 2012 die Atemtechnik des Versicherten gut. Bei jeweils zwei Messungen an jeweils zwei Geräten ließen sich geringe Einschränkungen konsistent nachweisen. Zur Qualitätskontrolle wird im IPA bei einer Normalperson wöchentlich geprüft, ob die Messungen zuverlässig sind.

Spiroergometrisch kann der Befund im Sinne einer leichtgradigen pulmonalen Limitierung interpretiert werden. Es ergaben sich keine wesentlichen Diskrepanzen zum Erstgutachten. Die Beschwerden des Klägers lassen sich somit sowohl bildgebend (*Hyalinosis complicata*) als auch funktionsanalytisch (Einschränkung des CO-Transferfaktors/-koeffizienten und spiroergometrische Einschränkungen) erklären. Die Einschränkungen sind zwar gering, aber eindeutig nachweisbar.

Bei normaler Spirometrie pulmonale Einschränkungen möglich

Diese Kasuistik zeigt eindrücklich, dass auch bei normaler Spirometrie eine deutliche pulmonale Leistungslimitierung bestehen kann. Die Belastungsdyspnoe bei mittleren Belastungen ist durch die bei uns erhobenen Befunde plausibel erklärt. Fraglich ist, ob sich eine BK-bedingte MdE von mindestens 20 v.H. ergibt. Bei dem Versicherten besteht eine normale Lungenfunktion in Ruhe. Verlaufsmessungen sind nicht verfügbar. Auch unter Heranziehung im Vergleich zu den EGKS-Sollwerten validerer neuer Sollwerte kann eine Restriktion nicht festgestellt werden. Auffällig ist jedoch eine geringe Erniedrigung des CO-Transferfaktors und -koeffizienten sowie eine spiroergometrisch darstellbare deutliche pulmonale Limitierung. Eine eindeutige Zuordnung der Funktionseinschränkungen zu pulmonalen oder pleuralen Veränderungen ist unseres Erachtens nicht möglich, die Einschränkung des CO-Transferkoeffizienten spricht eher für eine pulmonale Ursache.

Unseres Erachtens sind entsprechende Fälle mit normaler Spirometrie, aber eingeschränktem CO-Transferfaktor/-koeffizienten sowie spiroergometrisch darstellbarer pulmonaler Limitierung relativ selten. Unter Anwendung der Empfehlungen der Falkensteiner Empfehlung haben wir eine BK-bedingte MdE von 20 v.H. empfohlen.

Die Autoren

Dr. Olaf Hagemeyer,
Eike Marek, Prof. Dr. Rolf Merget
IPA

Dr. Andreas Weber

Institut für Diagnostische Radiologie,
Interv. Radiologie und Nuklearmedizin des
Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums
Bergmannsheil

Literatur

1. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Empfehlung für die Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten — Falkensteiner Empfehlung. DCM Druck Center Meckenheim, 2011
2. Ameille J, Rosenberg N, Matrat M, Descatha A, Mompont D, Hamzi L, Atassi C, Vasile M, Garnier R, Pairon JC. Asbestos-related diseases in automobile mechanics. *Ann Occup Hyg.* 2012;56:55-60

Beitrag als PDF



analysiert und aufbereitet zu werden. Daraus könnten dann wesentliche Erkenntnisse abgeleitet werden wie die Arbeitnehmer möglichst lange gesund erhalten werden können.

Es bedarf als Grundlage für eine evidenzbasierte betriebliche Prävention und praktische Arbeitsmedizin vermehrter arbeitsmedizinischer Forschung, die sowohl den Wandel der Arbeitswelt als auch die gesamtgesellschaftlichen Veränderungen berücksichtigt.



Welche Rolle spielen aus Ihrer Sicht die Präventionskampagnen der gesetzlichen Unfallversicherer wie „Risiko raus“ oder aktuell „Denk an mich. Dein Rücken“ auch bei der „außerberuflichen“ Prävention? Welche Rolle spielen Präventionsmaßnahmen und Gesundheitsförderung am Arbeitsplatz generell für die medizinische Versorgung?

Alle Maßnahmen, die der Förderung der Gesundheit und der Früherkennung von Krankheiten dienen, sollten unterstützt werden. Daher ist der derzeitige Vorstoß der Bundesregierung zu einem Präventionsgesetz nachhaltig zu begrüßen. Insbesondere die Rolle der Betriebsärzte wird darin deutlich gestärkt. Bei einer länger werdenden Lebensarbeitszeit müssen ältere Beschäftigte und chronisch Kranke gezielter bei präven-

tiven Maßnahmen berücksichtigt werden, um ihnen die längere, gesetzlich verankerte Lebensarbeitszeit zu ermöglichen.

Der Arbeitsplatz ist ein Umfeld, das einen wesentlichen Einfluss auf die körperliche, psychische und soziale Gesundheit hat – mit rund 40 Millionen beschäftigten Menschen handelt es sich um den größten Setting-Ansatz im Gesundheitssystem. Eine nachhaltige gesundheitliche Prävention muss daher den betrieblichen Bereich mit einschließen. Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass diese Präventionsmaßnahmen nur qualitätsgesichert und ausreichend evaluiert durchgeführt werden.

Was kann getan werden, um arbeitsmedizinische Forschung und Versorgungsforschung noch weiter zu vernetzen? Wo sehen Sie in Primär- und Sekundärprävention zwischen Arbeitsmedizin und Versorgungsforschung besondere Synergien?

Nur in einer engen Vernetzung aller in die Arbeitsmedizin eingebundenen Partner wird ein tragbares Ergebnis zu erreichen sein. Es sollte daher ein Netzwerk aus Forschergruppen, Forschungsförderern und wesentlichen Akteuren der Arbeitsmedizin vorangebracht werden. Auch Praktiker aus Klinik und Praxis sollten in dieses Netzwerk eingebunden werden, um die Implementierung der Forschungsergebnisse in die Versorgungsrealität zu ermöglichen. Für den Aufbau solcher Netzwerke und Kooperationen müssen die entsprechenden Ressourcen zur Verfügung gestellt werden.

Kann die Versorgungsforschung auch dazu beitragen, Behandlungserfolge bei arbeitsbedingten Krankheiten zu verbessern und ggf. Kosten zu senken?

Mit den Daten und dem Wissen über die arbeitsmedizinische Versorgungssituation kann das arbeitsmedizinische Versorgungsangebot gezielter als bisher auf die Beschäftigten zugeschnitten werden. Aktuelle Untersuchungen zufolge zahlt sich jeder Euro, der in betriebliche Gesundheitsförderung und Prävention investiert wird, für die Unternehmen und die Volkswirtschaft mit 5 bis 16 Euro aus. Betriebliche Gesundheitsvorsorge hilft Unternehmen, die erwerbstätigen Menschen gesund und arbeitsfähig zu

erhalten und damit Kosten zu senken sowie die Produktivität zu steigern.

Würde das Modell einer integrierten medizinischen Versorgung in der Praxis mit fester Eingliederung der Arbeitsmedizin Sinn machen?

Ein sektorübergreifendes Konzept zur Vernetzung von betrieblicher Gesundheitsförderung und Prävention durch den Betriebsarzt im Betrieb sowie weitere Diagnostik und Therapie durch niedergelassene Haus- und Fachärzte oder Kliniken sollte vorangetrieben und durch entsprechende strukturelle Rahmenbedingungen unterstützt werden.

Könnten Beschäftigte mit chronischen Krankheiten von solch einem Modell profitieren?

Müsste dazu das „Therapieverbot“ der Betriebsärzte gelockert werden?

Zunächst besteht kein Therapieverbot für Betriebsärzte. Die Behandlung arbeits- und umweltmedizinischer Erkrankungen und Berufskrankheiten ist Bestandteil der Fachdefinition in der Weiterbildungsordnung. Wie Betriebsärzte zukünftig in diesem Rahmen tätig werden, muss in enger Kooperation mit anderen Fachgruppen insbesondere mit den Hausärzten diskutiert werden.

Kann der Hausarzt auch dazu beitragen, Berufskrankheiten und arbeitsbedingte Erkrankungen zu vermeiden beziehungsweise frühzeitig zu erkennen?

Im Idealfall ergänzen sich Haus- und Betriebsarzt zum Wohle des Patienten. Während dem Hausarzt oft das familiäre Umfeld gut vertraut ist, hat der Betriebsarzt gute Kenntnisse über den Arbeitsplatz. Nicht selten findet der Hausarzt bei einer Vorsorge- oder Routineuntersuchung einen Zufallsbefund, der im Zusammenhang mit einer Berufskrankheit steht. Hier wäre es wünschenswert, wenn es zu einer verbesserten Kommunikationsstruktur von Haus- und Betriebsärzten kommen könnte. Die Rolle des Hausarztes als Partner des Betriebsarztes sollte gestärkt werden.

Beitrag als PDF



Wissenschaftliche Netzwerke für die Krebsforschung

COGS – ein Mega-Konsortium bringt die Krebsforschung voran



Georg Johnen, Hans-Peter Rihs, Thomas Brüning

Wieso erkrankt der eine Mensch an Krebs und ein anderer nicht? Bei den in den vergangenen Jahren gemachten Anstrengungen den möglichen Krebserkrankungsrisiken auf die Spur zu kommen, sind genetische Ursachen als ein entscheidender Faktor zunehmend in den Fokus der Forscher gerückt. Das Mega-Konsortium COGS hat es sich zur Aufgabe gemacht, genetische Faktoren aufzuspüren, die die Empfindlichkeit fördern bestimmte Krebserkrankungen zu entwickeln.

Die Suszeptibilität, also die individuelle Empfindlichkeit als Folge der Exposition gegenüber äußeren Faktoren wie an Krebs zu erkranken, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem großen Anteil genetisch bestimmt. Die Identifizierung und Charakterisierung entsprechender genetischer Eigenschaften ist daher wissenschaftlich von großem Interesse. Die Komplexität des Zusammenspiels von verschiedenen Genen untereinander sowie von Genen mit der Umwelt kann jedoch nicht mit kleinen Studien erfasst werden, sondern verlangt äußerst umfangreiche Studien mit sehr großen Probandenzahlen, um statistisch belastbare Aussagen zu erhalten. Eine Möglichkeit, ausreichende statistische Power zu erreichen, besteht darin, dass sich mehrere große internationale Arbeitsgruppen zu einem Konsortium zusammenschließen. Das Mega-Konsortium COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) ist das Ergebnis einer derartigen wissenschaftlichen Zusammenarbeit. In COGS haben sich mehrere 100 Institutionen – darunter auch das IPA – auf internationaler Ebene mit dem Ziel zusammengeschlossen, genetische Faktoren aufzuspüren, die die Empfindlichkeit fördern, bestimmte Krebserkrankungen zu entwickeln. COGS besteht aus vier großen Unterkonsortien, die unterschiedliche Krebserkrankungen beziehungsweise Spezifitäten im Fokus haben: Brustkrebs allgemein (BCAC), vererbare Formen des Brustkrebs (CIMBA), Ovarialkrebs (OCAC) und Prostatakrebs (PRACTICAL). In COGS konnten bisher über 200.000 Personen, zumeist europäischen Ursprungs hinsichtlich genetisch- und umweltrelevanter Daten in die Studie einbezogen werden. Es handelt sich somit um die bisher größte

Aktion zur Genotypisierung von Krebserkrankungen. Jedes der organspezifischen Konsortien begann zunächst mit sogenannten „Genome-Wide Association Studies“ abgekürzt GWAS, an die sich eine Meta-Analyse anschloss.

Neuartiger Array entwickelt

In Zusammenarbeit mit der Firma Illumina wurde schließlich „iCOGS“ entwickelt, eine kundenspezifische Plattform („Array“), die es ermöglicht rund 211.000 genetische Varianten in Form von Einzelnukleotidnachweisen (single nucleotide polymorphisms, „SNPs“) gleichzeitig zu untersuchen. Dieses Array wurde so bestückt, dass die Resultate der GWAS-Vorläuferstudien sowie die Feinkartierungen der Genorte und der Kandidaten-SNPs einbezogen wurden. Auf diese Art und Weise konnten nach Auswertung der Ergebnisse 74 neue Krebsassoziationen entdeckt werden und somit die Anzahl der Genorte, die ein erhöhtes Krebsrisiko bei Brust-, Ovarial-, und Prostatakrebs anzeigen, nahezu verdoppelt werden. Im Einzelnen wurden für Brustkrebs 41 neue Assoziationen beschrieben (1). An diesem Teil der Studie waren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IPA im Rahmen der GENICA-Studie maßgeblich beteiligt. Die GENICA-Studie (Gene-Environment Interaction and Breast CAncer in Germany) ist eine deutsche bevölkerungsbezogene prospektive Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren des Mammakarzinoms, die von 2000 - 2004 unter der Leitung der Principal Investigators Prof. Hiltrud Brauch (Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut f. Klin. Pharmakologie), Prof. Thomas Brüning (IPA),

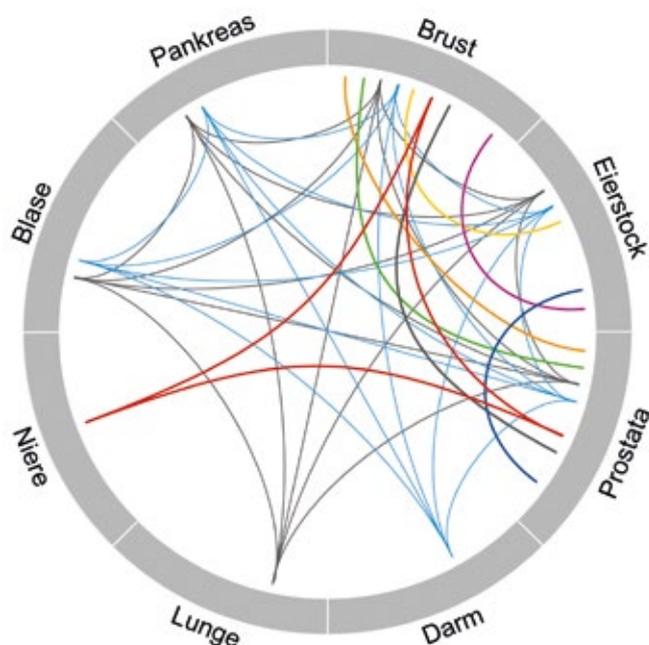


Abbildung 1: Die "Weltkarte" der Krebsgenome. Die Genome zahlreicher Krebsarten sind bereits entschlüsselt und deren Signalwege, Funktionen und Gemeinsamkeiten bekannt, jedoch gibt es noch viele „weiße Flecken“ zu erforschen (modifiziert nach Sakoda et al. Nature Genetics 45; 2013)

Prof. Ute Hamann (Deutsches Krebsforschungszentrum) und Prof. Yon Dschung Ko (Ev. Kliniken Bonn) durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind unter anderem im Schwerpunktthema von „Nature Genetics“ zum Thema „Focus on Cancer Risk“ nachzulesen (1-3). Insgesamt hat das COGS-Konsortium seine Ergebnisse in 13 parallel erschienenen Artikeln publiziert. Für Prostatakrebs konnten 23 Assoziationen neu beschrieben werden (4), für Ovarialkrebs drei (5).

Ein wichtiger und faszinierender Erkenntnisgewinn aus COGS selber, sowie in Verbindung mit Resultaten von anderen Studien, besteht darin, dass es offensichtlich eine Überlappung zwischen Orten der Empfindlichkeit bei Brustkrebs mit denjenigen für Ovarial- und Prostatakrebs gibt. So ist zum Beispiel die doppelmutierte Sequenzvariante des SNP mit der Bezeichnung rs2242562 mit einem höheren Brust- und Ovarialkrebsrisiko assoziiert, gleichzeitig aber auch mit einem verminderten Prostatakrebsrisiko (6). Solche unterschiedlichen, phänotypischen Manifestationen von Austausch werden als Pleiotropie bezeichnet. Im vorliegenden Fall lässt sich dieses Phänomen durchaus damit erklären, dass es sich bei allen drei hier untersuchten Krebsarten um hormonell vermittelte Prozesse handelt, die ähnliche Signalwege verwenden. Diese Erkenntnisse helfen nicht nur, die Mechanismen der Krebsentstehung zu verstehen und Krebsrisiken besser einzuschätzen, sondern können ultimativ auch zu besseren und gezielteren Therapieansätzen führen.

Erforschung der Krebsgenome steht noch am Anfang

Betrachtet man die bisherigen Entdeckungen im Bereich der Erforschung der Krebsgenome (s. Abbildung 1), so könnte man diese mit jenen historischen Weltkarten vergleichen, auf denen sich bereits

Literatur

1. Michailidou K. et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. Nature Genetics 2013; 45: 353-361
2. Bojesen SE et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. Nature Genetics 2013; 45: 371-384
3. Garcia-Closas M et al. Genome-wide association studies identify four ER-negative-specific breast cancer risk loci. Nature Genetics 2013; 45: 392-398
4. Eeles RA et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. Nature Genetics 2013; 45: 385-391
5. Pharoah P et al. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. Nature Genetics 2013; 45: 362-370
6. Burton H et al. Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. Nature Genetics 2013; 45: 349-351

die allgemeinen Umriss der Kontinente abzeichneten, die aber noch viele weiße Flecken aufwiesen. Man steht also offensichtlich noch am Anfang vieler großer Entdeckungen.

Es zeigt sich aber auch, dass derartige Erkenntnisse einen langen Atem erfordern und nicht über Nacht gewonnen werden können. Weiterhin werden nationale und internationale Kooperationen immer wichtiger. Dies gilt insbesondere arbeitsmedizinische Fragestellungen, die häufig nicht mehr mit nur kleinen Studienpopulationen bearbeitet werden können. Daher empfehlen sich hier die Zusammenarbeit im Rahmen von Kohortenstudien beruflich Exponierter und der Austausch mit großen Bioprobenbanken (z.B. Heinz Nixdorf Recall und Nationale Kohorte).

Im Lichte der Fortschritte, die hier mit Hilfe des COGS Mega-Konsortium erzielt wurden, sollte es zukünftig auch verstärkt möglich sein, für andere Zielorgane wie Lunge, Haut, Niere und Blase große GWAS durchzuführen, um diese dann in einem geeigneten Mega-Konsortium zusammenzufassen und so einen entscheidenden Fortschritt zum Verständnis genetisch und umweltbedingter Faktoren hinsichtlich berufsbedingter Erkrankungen zu erlangen.

Beitrag als PDF



Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Georg Johnen,
Dr. Hans-Peter Rihs
IPA

Qualitätssicherung Allergiediagnostik

EAACI-Positionspapier zur Qualitätssicherung bei Hauttestextrakten für die Diagnostik berufsbedingter Typ 1-Sensibilisierungen

Monika Raulf-Heimsoth, Vera van Kampen

Die Diagnostik berufsbedingter allergischer Erkrankungen vom Soforttyp (Typ I) ist häufig schwierig, da die unterschiedlichen auslösenden Stoffe nicht immer leicht zu identifizieren sind und geeignete Diagnostika nicht immer zur Verfügung stehen. Dabei ist die eindeutige Diagnostik von IgE-vermittelten Allergien sowohl für Untersuchungen in Betrieben im Rahmen der Präventionen als auch für wissenschaftliche epidemiologische Studien sowie für die Begutachtung von großer Bedeutung.

Die Differenzialdiagnostik einer Typ I Allergie wird meist in Form eines Stufentestes mit den vier Schritten „Anamnese“, „Hauttest“, „In-vitro-Test“ (in der Regel die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper) und „Provokationstest“ durchgeführt. Vor allem die Hautpricktestung ist ein schnelles und preiswertes Nachweisverfahren für Sensibilisierungen und daher auch für die arbeitsmedizinische allergologische Praxis bedeutsam. Obwohl die serologische Bestimmung des spezifischen IgEs und der Pricktest zum Nachweis einer IgE-vermittelten Soforttypallergie als gleichwertig anzusehen sind, ist der Haut-Pricktest jedoch zunächst die Methode der Wahl. Im Vergleich zum Haut-Pricktest ist der Intrakutantest zwar häufig sensitiver, jedoch auch schmerzhafter für den Patienten, da die Testlösung streng intrakutan meist in den Rücken injiziert wird. Die Durchführung des Haut-Pricktests sollte nach den entsprechenden deutschen beziehungsweise europäischen Positionspapieren erfolgen. Bei der Hauttestung wie auch bei der serologischen Bestimmung des spezifischen IgEs beeinflusst die Qualität der verwendeten Allergenextrakte entscheidend das Testergebnis. Um die Qualität ausgewählter kommerzieller Testlösungen für Berufsallergene beurteilen zu können, wurde das IPA-Projekt STADOCA als europäische Multicenterstudie mit dem Ziel der vergleichenden qualitativen Beurteilung von Pricktestlösungen in Kooperati-

on mit 16 europäischen Allergiezentren initiiert. STADOCA ist das Akronym für **ST**andard **D**iagnosis for **OC**cupational **A**llergy type 1. In Form einer Task Force der Interest Group „Occupational Allergy“ wurde diese Initiative auch von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) unterstützt.

Berufsgruppen	Haut-Pricktest-Repertoire
Bäcker/Müller	Weizenmehl, Roggenmehl, Maismehl, Soja, α -Amylase, Vorratsmilben, Mehlmotte (<i>Ephestia</i>)
Beschäftigte aus dem Gesundheitswesen (einschließlich Nahrungsmittelallergie)	Latex, kreuzreagierende Nahrungsmittel (Avocado, Banane, Paprika)
Beschäftigte mit Labortieren	Maus, Ratte, Kaninchen, Meer-schweinchen, Vorratsmilben, Latex
Landwirte	Rind, Schwein, Pferd, Schaf, Ziege, Heustaub, Vorratsmilben, Schimmel, Latex
Getreidearbeiter	Weizenstaub, Roggenstaub, Getreidestäube, Vorratsmilben, Schimmel, Latex

Tabelle 1: Haut-Pricktest-Repertoire für die fünf Berufsgruppen

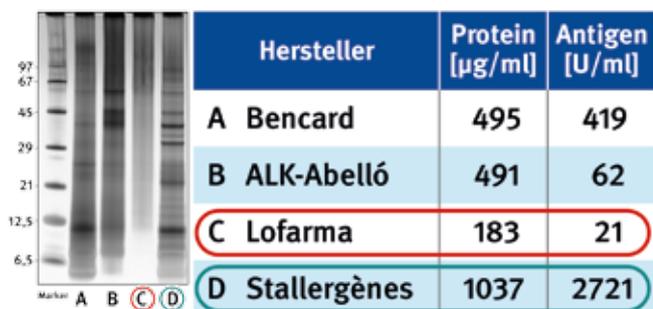


Abbildung 1: Qualitätskontrolle: Proteinauftrennung mittels SDS-Gelelektrophorese sowie Protein- und Antigen-Quantifizierung bei vier verschiedenen kommerziellen Pricktestlösungen für Roggenmehl.

Bevor mit den eigentlichen *In-vivo*-Untersuchungen im Haut-Pricktest begonnen werden konnte, wurden am IPA mehr als 170 kommerziell verfügbare Hauttestlösungen unterschiedlicher Berufsallergene (Tabelle 1) von verschiedenen Herstellern biochemisch und immunologisch überprüft. Dabei zeigte sich, dass die Protein- und Antigengehalte der Hauttestlösungen für alle Allergene, je nach Hersteller, deutlich variierten. Beispielhaft sind hier die Ergebnisse von vier Roggenmehlextrakten dargestellt (Abbildung 1). Anhand der *In-vitro*-Ergebnisse wurde eine Auswahl geeigneter Testlösungen getroffen und jeweils ein Repertoire für die zu testende Berufsgruppe zusammengestellt. Verbindliche einheitliche Fragebögen, Protokolle und Prick-Schemata wurden erstellt und ein Votum der Ethik-Kommission eingeholt. Die beteiligten Ärzte und Zentren hatten die Auflage, die vom IPA getesteten identischen Chargen der Hauttestlösungen für bestimmte Berufsgruppen einzusetzen und die festgelegten Prick-Schemata zu verwenden sowie Serum des Patienten an das IPA zur Bestimmung des spezifischen IgEs zu schicken. Die Untersuchungen konnten bei 116 Bäckern (Weizen- und Roggenmehl, Soja, α -Amylase und bei den deutschen Bäckern auch noch Lupinenmehl), 33 Beschäftigten aus dem Gesundheitswesen und 47 Landwirten durchgeführt werden. Während alle Hauttest-

lösungen für Weizenmehl und Soja geringe Sensitivitäten aufwiesen, war die Sensitivität der anderen Hauttestlösungen deutlich vom Hersteller abhängig. In der Regel zeigten Lösungen mit höherem Protein- und Antigengehalt auch eine höhere Sensitivität und Testeffizienz in der Testung am Patienten.

Die ausgewerteten Daten wurden in einer Originalpublikation in der Zeitschrift „Allergy“ veröffentlicht. Basierend auf diesen Ergebnissen und dem Vergleich mit der Literatur wurden die Daten der STADOCA-Studie auch in Form eines Positionspapiers der EAACI gemeinsam mit den europäischen Partnern als abgeleitete Empfehlung für den Haut-Pricktest mit kommerziellen Hauttestlösungen für Berufsallergene zusammengefasst und publiziert [1, 2].

Als Take-Home-Message kann aus dem Positionspapier festgestellt werden: Die Untersuchungen zeigen, dass Lösungen mit höherem Proteingehalt auch eine höhere Sensitivität und Testeffizienz aufweisen. Ein hoher Proteingehalt von Hauttestlösungen ist jedoch nicht immer ein Zeichen eines hohen Allergengehalts, da einige Hersteller unter anderem zur Verbesserung der Stabilität Proteine (z.B. Humanserumalbumin) zusetzen, die keine allergene Bedeutung haben. Es zeigte sich für die meisten Berufsallergene, dass auch kleine Quaddeln berücksichtigt werden sollten. Gegebenenfalls ist dabei eine Wiederholung der Untersuchung und eine Bestätigung mittels *In-vitro*-Testdiagnostik erforderlich. Natürlich gilt auch hier, dass der Hauttest, wie auch die *In-vitro*-Verfahren, nur eine Sensibilisierung nachweisen, der kausale Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition und der Sensibilisierung kann in der Regel nur durch einen Provokationstest abgeleitet werden. Das EAACI-Positionspapier empfiehlt weiterhin, bei unklaren Fällen, insbesondere im Rahmen von Begutachtungen, die gleichzeitige Verwendung von Hauttestextrakten der gleichen Allergenquelle unterschiedlicher Hersteller zu verwenden, da nicht alle Extrakte eines Herstellers die gleiche Qualität aufweisen. Da die Reproduzierbarkeit der Haut-Pricktestergebnisse nicht immer optimal ist, sind insbesondere bei schwach-sensibilisierten Personen Mehrfach-, mindestens jedoch Doppelbestimmungen sinnvoll. Weiterhin bleibt die Forderung bestehen, dass der Allergengehalt von Hauttestlösungen für Berufsallergene, auch wenn diese für die Firmen keinen großen kommerziellen Markt darstellen, optimiert und standardisiert werden sollte.

Die Autorinnen

Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth,
Dr. Vera van Kampen
IPA

Literatur

- van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Kotschy-Lang N, Muesken H, Mahler V, Schliemann S, Ochmann U, Sültz J, Worm M, Sander I, Zahradnik E, Brüning T, Merget R, Raulf-Heimsoth M. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy* 2013; 68: 651-658
- van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf-Heimsoth M. EAACI Position Paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013; 68: 580-584

Beitrag als PDF





Früherkennung von Harnblasenkrebs

Automatisierte Fluoreszenzanalyse chromosomaler Aberrationen im Urin

Heiko U. Käfferlein, Christina U. Köhler, Laura Martin, Nadine Bonberg, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Harnblasenkrebs gehört zu den weltweit am häufigsten diagnostizierten Krebsarten. Neben dem individuellen Rauchverhalten ist vor allem der berufliche Umgang mit aromatischen Aminen ursächlich für die Entstehung von Harnblasenkrebs. Auch heutzutage stellen aromatische Amine wichtige Start- und Zwischenprodukte in der chemischen Industrie dar, zum Beispiel bei der Herstellung von Kunststoffen sowie von Farb- und Arzneimitteln. Neben der Primärprävention haben daher auch Fragestellungen aus dem Bereich der Sekundärprävention von Harnblasenkrebs einen hohen Stellenwert in der arbeits- und betriebsmedizinischen Forschung. Das IPA beschäftigt sich im Rahmen seiner Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Entwicklung effizienter Biomarker mit der Etablierung neuer beziehungsweise Weiterentwicklung vorhandener Früherkennungsmaßnahmen von Harnblasenkrebs.

Harnblasenkrebs zählt in den Industrienationen zu den bedeutendsten Krebserkrankungen. In Deutschland treten nach Angaben des Robert-Koch-Instituts etwa 29.000 Blasenkrebsfälle pro Jahr auf; Männer sind dabei etwa dreimal so häufig betroffen wie Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit oberflächlichen, lokal begrenzten Harnblasenkarzinomen beträgt nahezu 80 Prozent (Siegel et al., 2012). Während oberflächliche Tumoren nicht akut lebensbedrohlich sind, steigt mit dem Eindringen des Tumors in die Muskelschicht der Blase das Risiko einer möglichen Todesfolge. Da sich alle oberflächlichen Blasentumoren durch eine etwa 70 Prozent hohe Rezidivrate auszeichnen, ist eine regelmäßige Nachsorge nach der Entfernung von Ersttumoren zur Vermeidung eines progressiven Krankheitsverlaufs essenziell.

Potenzial Biomarker-basierter Ansätze bisher wenig genutzt

Für Harnblasenkrebs gibt es in Deutschland bislang kein etabliertes und anerkanntes Screeningverfahren. Als diagnostisches Instrument im Verdachtsfall von Harnblasenkrebs wird derzeit standardmäßig die Zytologie durchgeführt. Diese besitzt jedoch eine geringe Sensitivität (Halling et al., 2000). Die Abklärung eines positiven zytologischen Befundes erfolgt durch die Blasenpiegelung, die auch in der Nachsorge von Harnblasenkrebspatienten in drei- bis sechsmonatigen Abständen über zwei Jahre zur Früherkennung

eines Rezidivs angewendet wird. Problematisch an der Blasenpiegelung ist dabei nicht nur die Schmerzhaftigkeit für den Patienten – sie übersieht auch oft flache und aggressive Tumore wie In-situ-Karzinome, die nur schwer von einer Entzündung zu unterscheiden sind. Ein klinisch etablierter Biomarker könnte bei regelmäßiger Erfassung die schmerzhaften Blasenpiegelungen auf solche Fälle reduzieren, in denen der Marker auffällig war. Da Urin aufgrund seines direkten Kontaktes zum Zielorgan und seiner leichten Zugänglichkeit die ideale Matrix für solche Biomarker darstellt, wird auf den verschiedensten molekularen Ebenen nach einem solchen Marker gesucht.

Nachweis chromosomaler Aberrationen – der UroVysion™-Test

Das Blasenkrebs-Genom ist gegenüber dem gesunden Urothel stark verändert, was sich unter anderem in der Veränderung der Anzahl einzelner oder mehrerer Chromosomen beziehungsweise Chromosomen-Abschnitte äußert (Knowles, 2008). So ist der Chromosomensatz bei gesunden Menschen diploid, das heißt ein Chromosom ist jeweils zweifach vertreten. Bei Blasenkrebs treten zunehmend Abweichungen von diesem diploiden Chromosomensatz auf, die mit Hilfe der sogenannten Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (kurz FISH) unter dem Mikroskop sichtbar gemacht werden können. Zu diesem Zweck werden Chromosomen mit fluo-

reszierenden Farbstoffen markiert und gleichzeitig die Zellkerne der Urinzellen eingefärbt. Harnblasentumorzellen zeichnen sich durch mehrfaches Vorliegen der Chromosomen 3, 7 und 17 und/oder durch den Verlust des Tumorsuppressor-Gens p16 auf dem kurzen Arm des Chromosoms 9 (9p21) aus (Sokolova et al., 2000). Auf Basis dieser Veränderungen entwickelte die Firma Abbott ein nicht-invasives Test-Kit für die unterschiedliche FISH-Färbung dieser Chromosomen im Urinsediment, den sogenannten UroVysion™. Der Test zeigte in initialen Studien bei ähnlicher Spezifität eine höhere Sensitivität als die Urinzytologie (Halling et al., 2000; Skacel et al., 2003) und erhielt durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA 2001 zunächst die Zulassung für die Rezidivdiagnostik und 2005 schließlich auch die Zulassung zur Erstdiagnose von Harnblasenkrebs.

Uro-Vysion™ – Auswerter-abhängig

Beim UroVysion™ werden, ähnlich der Urinzytologie, bereits morphologisch auffällige Kerne des Urinsediments untersucht. Die Auswertung erfolgt nach einem strengen Algorithmus und der Test gilt als positiv, wenn nach Auswertung von 25 morphologisch auffälligen Zellen in mindestens vier der Zellkerne zwei der drei Chromosomen 3, 7 und 17 vermehrt auftreten (>2 Signale) beziehungsweise bei mindestens 12 Zellkernen ein Verlust an 9p21, das heißt keine Signale zu sehen sind. Die Durchführung des UroVysion™ am Urinsediment erweist sich in der Praxis als äußerst zeit- und personalintensiv und damit teuer. Insbesondere die Signalerfassung mit der Fluoreszenz-Mikroskopie erfordert einen gut ausgebildeten und äußerst routinierten Auswerter und bleibt dabei dennoch in beträchtlichem Maße subjektiv. Die eingangs beschriebenen krankheitsdefinierenden Kriterien (Signalhäufigkeiten) wurden darüber hinaus mehrfach in Frage gestellt beziehungsweise modifiziert (Pajor et al., 2011; Bubendorf et al., 2001; Friedrich et al., 2003; Varella-Garcia et al., 2004), was für den Anwender in der Praxis die Frage aufwirft, nach welchen Kriterien die Probe zu bewerten ist.

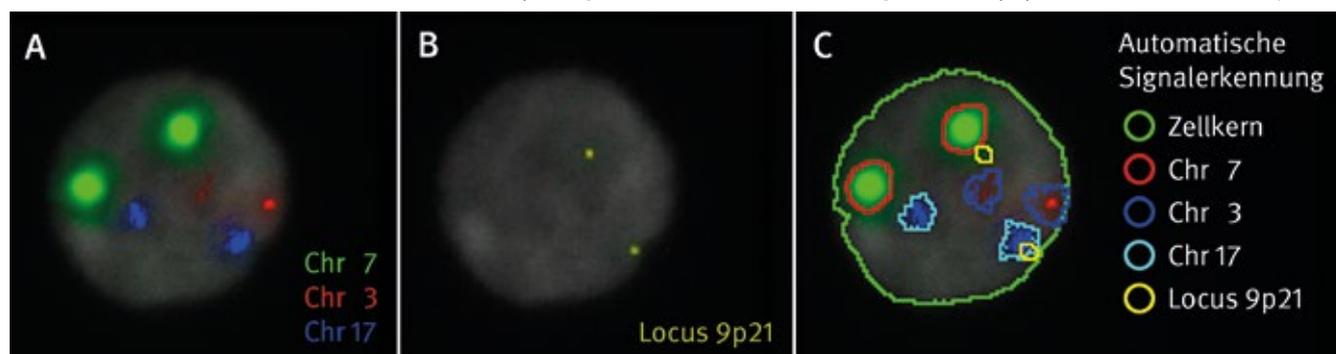
Automatisiertes Verfahren am IPA entwickelt

In Zusammenarbeit mit dem durch das Wissenschaftsministerium des Landes Nordrhein-Westfalen geförderten Drittmittelprojekt PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe, Sprecher Prof. Dr. K. Gerwert) wurde am IPA ein automatisiertes Computer-gestütz-

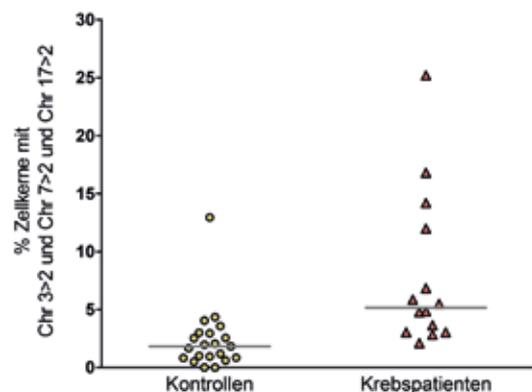
tes Verfahren für die FISH-Auswertung etabliert, welches objektive, reproduzierbare und archivierbare Ergebnisse generiert und darüber hinaus die quantitative Erfassung von Kernpopulationen verschiedener FISH-Muster erlaubt. Letztere wurde in Studien mit Urinproben von Krebskranken und Kontrollpersonen für die Suche nach diagnostisch sensitiven und spezifischen Auswertungskriterien für eine zuverlässige Unterscheidung von Tumorkontrollpersonen und gesunden Kontrollen angewendet. Das Fluoreszenz-Mikroskop konnte zunächst so programmiert werden, dass es die FISH-Proben vollautomatisch abfotografiert. Die standardisierte und automatisierte Belichtung vermindert Fehler bei der Signalzählung, die in der manuellen Version aufgrund der oftmals unterschiedlich langen und wiederholten Belichtungen und dem damit verbundenen inhomogenen Ausbleichen der Fluoreszenzfarbstoffe kaum vermieden werden können. Gleichzeitig limitiert das automatisierte Abfotografieren lange Arbeitsperioden im Dunkeln, entkoppelt die mikroskopische „Betrachtung“ von der Auswertung und ermöglicht damit ein flexibleres und weniger kostenintensives Zeit-Management im Labor. Die Bildauswertung konnte so automatisiert werden, dass sie die Zellkerne und die einzelnen FISH-Signale in der Probe automatisch erkennt und den einzelnen Chromosomen 3, 7 und 17 sowie dem Locus 9p21 zuordnet. Auf der Basis der erkannten Zellkerne und der zugeordneten FISH-Signale ermöglicht die verwendete Software die quantitative prozentuale Erfassung von numerischen Chromosomenaberrationen und deren Kombinationen im Zellkern.

Pilotstudie mit humanen Urinproben

In einer Pilotstudie mit Urinproben von gesunden Kontrollpersonen und Harnblasenkrebspatienten konnten insgesamt 54 verschiedene FISH-Muster zur zuverlässigen Unterscheidung von Tumor- und Kontrollpatienten getestet werden. Die Proben der Krebspatienten wurden im Rahmen einer Kooperation vom Marienhospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. J. Noldus) bereitgestellt. Die Proben der tumorfreien Kontrollpersonen stammen von der Heinz Nixdorf Recall Studie, einer populationsbasierten Kohorte (Schmermund et al., 2002), und wurden von der Universitätsklinik Essen (Prof. Dr. K.-H. Jöckel) bereitgestellt. Die beste Unterscheidung von Tumor- und Patientenproben wurde hierbei durch die Erfassung einer Kernpopulation erreicht, welche jeweils



Signalerkennung durch die automatisierte Analyse am Beispiel eines gesunden Zellkerns. Weil die Software nur 4 Farben anzeigen kann, werden zwei Bilder zur Darstellung aller Signale im selben Zellkern benötigt (A) Signale der Sonden gegen die Chromosomen 3, 7 und 17 (B) Signale der Sonde gegen den 9p21-Locus (C) Erkennung von Zellkern und FISH-Spots durch die automatisierte Analyse.



Häufigkeiten analysierter Zellkerne mit mehr als 2 Kopien der Chromosomen 3 und 7 und 17 bei Krebspatienten und Kontrollen. Der Anteil von Zellen mit diesem FISH-Muster ist bei Krebspatienten signifikant höher als bei Kontrollen. Der waagerechte Strich kennzeichnet den Median.

mehr als zwei Kopien der Chromosomen 3 und 7 und 17 enthielt. Im Gegensatz dazu erwiesen sich die Signale der 9p21-Sonde von geringerem diagnostischem Wert. Um die Voraussetzung für eine „Hochdurchsatz-Analyse“ zu schaffen, wurde im Laufe der Arbeiten eine Apparatur entwickelt, mit der bis zu acht Proben auf demselben Objektträger bearbeitet werden können, während beim konventionellen UroVysion™ lediglich eine einzige Probe pro Objektträger analysiert wird. Damit können beim Einsatz eines 4-er-Adapters für Objektträger in Abwesenheit eines Bedieners bis zu 24 Proben in einem Batch-Prozess gescannt werden. Die Pilotstudie mit humanen Urinproben bestätigte den Wert der Chromosomen 3, 7 und 17 für die Detektion von Blasenkrebs. Für die vielversprechendsten Kombinationen dieser Parameter werden derzeit verlässliche diagnostische Cut-Offs entwickelt.

Fazit für die Praxis

Die entwickelte automatisierte FISH-Analyse ermöglicht eine objektive und umfassende Zählung der Kopienzahl der Chromosomen 3, 7 und 17 in Zellkernen des Urinsediments sowie die komplexe Quantifizierung von Kern-Populationen definierter FISH-Muster zur Früherkennung von Harnblasenkrebs. Zeit und Kosten der Analyse werden dabei durch die Automatisierung gegenüber den herkömmlichen Protokollen erheblich reduziert. In Kombination mit der standardisierten automatischen und damit nachvollziehbar objektiven Auswertung ist das Testverfahren – im Gegensatz zur manuellen Auswertung – damit deutlich interessanter für die Praxis, unter anderem auch für dessen Anwendung im Bereich der arbeitsmedizinischen und betrieblichen Vor- und Nachsorge. Das Verfahren steht am IPA allen Unfallversicherungsträgern für die Früherkennung von Harnblasenkrebs bei Beschäftigten, die beruflich Umgang mit krebserzeugenden Gefahrstoffen haben, unter anderem aromatischen Aminen, zur Verfügung.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Behrens,

Nadine Bonberg, Prof. Dr. Thomas Brüning,

Dr. Heiko U. Käfferlein, Dr. Christina U. Köhler, Laura Martin

IPA

Beitrag als PDF



Literatur

Bubendorf L, Grilli B, Sauter G, et al. Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 79

Friedrich MG, Toma MI, Hellstern A et al. Comparison of multitarget fluorescence in situ hybridization in urine with other noninvasive tests for detecting bladder cancer. *BJU Int* 2003; 92: 911

Halling KC, King W, Sokolova IA, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000; 164: 1768

Knowles MA. Bladder cancer subtypes defined by genomic alterations. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 218 (Suppl): 116

Pajor G, Somogyi L, Melegh B, et al. Urovysion: Considerations on modifying current evaluation scheme, including immunophenotypic targeting and locally set, statistically derived diagnostic criteria. *Cytometry A* 2011; 79: 375

Schmermund A, Mohlenkamp S, Stang A, Gronemeyer D, Seibel R, et al. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *Am Heart J* 2002; 144: 212-218

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10

Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003; 169: 2101

Sokolova IA, Halling KC, Jenkins RB, et al. The Development of a Multitarget, Multicolor Fluorescence in Situ Hybridization Assay for the Detection of Urothelial Carcinoma in Urine. *J Mol Diagn* 2000; 2: 116

Varela-García M, Akduman B, Sunpaweravong P, et al. The UroVysion fluorescence in situ hybridization assay is an effective tool for monitoring recurrence of bladder cancer. *Urol Oncol* 2004; 22: 16

Kurzmeldungen – Regulation

Neufassung der BiostoffV und GefahrstoffV

Die Verordnung zur Neufassung der Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit Biologischen Arbeitsstoffen (BioStoffV) und zur Änderung der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) wurde am 15. Juli 2013 im Bundesgesetzblatt veröffentlicht.

Die Biostoffverordnung

Anlass für die Neufassung der BioStoffV war die nötige Umsetzung der „EU-Nadelstichrichtlinie“ 2010/32/EU in nationales Recht. Diese EU-Richtlinie beinhaltet Regelungen zur Vermeidung von Verletzungen durch scharfe oder spitze Instrumente im Krankenhaus- und Gesundheitssektor. Daneben wurde die Biostoffverordnung an den Stand der Wissenschaft und Technik angepasst. Eckpunkte der Neufassung sind unter anderem:

- » Formulierungen zu Grundpflichten, die seitens des Arbeitgebers zu erfüllen sind sowie Aussagen zu allgemeinen und zusätzlichen Schutzmaßnahmen.
- » Für viele nicht gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen müssen keine Schutzstufen mehr festgelegt werden. Bei diesen Tätigkeiten stehen oftmals jedoch die sensibilisierenden oder toxischen Wirkungen der Biostoffe im Vordergrund.
- » In Einrichtungen des Gesundheitsdienstes sind auch zukünftig vom Arbeitgeber Schutzstufen festzulegen. Soweit dies technisch möglich und zur Vermeidung einer Infektionsgefährdung erforderlich ist, sind spitze und scharfe Instrumente durch solche zu ersetzen, bei denen keine oder eine geringere Gefahr von Stich- und Schnittverletzungen besteht.
- » Umwandlung des bisherigen Anzeigeverfahrens für Tätigkeiten mit hochpathogenen Biostoffen in Laboratorien, der Biotechnologie und in der Versuchstierhaltung in ein Erlaubnisverfahren.
- » • Konkretisierung der Anforderungen an die Fachkunde in Abhängigkeit von der durch zuführenden Aufgabe und Höhe der Gefährdung bei Tätigkeiten mit Biostoffen.

www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/Aktuelle-Informationen/Biostoffverordnung-Neufassung.html

Die Gefahrstoffverordnung

Die Änderungen der GefStoffV umfassen im Wesentlichen:

- Bei Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen der Kategorie 1 oder 2 Anwendung eines geeigneten risikobezogenen Maßnahmenkonzeptes zur Umsetzung des Minimierungsgebotes (§ 10 Abs. 1) und Aufstellung eines Maßnahmenplans (§ 6 Abs. 8).
- » Eine Regelung zur Übergabe des Verzeichnisses nach § 14 Abs. 3 zur Exposition von Beschäftigten bei Tätigkeiten mit krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fruchtbarkeitsgefährdenden Gefahrstoffen der Kategorie 1 oder 2 durch den Arbeitgeber an den zuständigen Unfallversicherungsträger.
- » Eine Regelung zur Gültigkeitsdauer von Sachkundenachweisen (6 Jahre) bezüglich der Durchführung von ASI-Arbeiten mit Asbest.
- » Einfügung einer Ausnahme vom Verbot, an asbesthaltigen Erzeugnissen zu arbeiten betreffend Tätigkeiten mit messtechnischer Begleitung, die zu einem Abtrag der Oberfläche von Asbestprodukten führen und die notwendigerweise durchgeführt werden müssen, um eine Anerkennung als emissionsarmes Verfahren zu erhalten.
- » Einfügung neuer Regelungen zu organischen Peroxiden.
- » Ergänzung des Anhang II Nr. 6 „Besonders gefährliche krebserzeugende Stoffe“ um o-Toluidin. Wegen der unsicheren Datenlage hat der AGS für o-Toluidin keine Risikokonzentrationen beschlossen. Stattdessen wurde o-Toluidin in den Anhang II Nr. 6 GefStoffV aufgenommen.

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



Hautkrebs durch UV-Licht



Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 29. November 2012 empfohlen, in die Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung die neue Berufskrankheit „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ aufzunehmen. Die hierzu vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat erarbeitete wissenschaftliche Begründung wurde am 12.08.2013 im Gemeinsamen Ministerialblatt veröffentlicht.

www.baua.de

Arbeitsmedizinische Regel: Biomonitoring

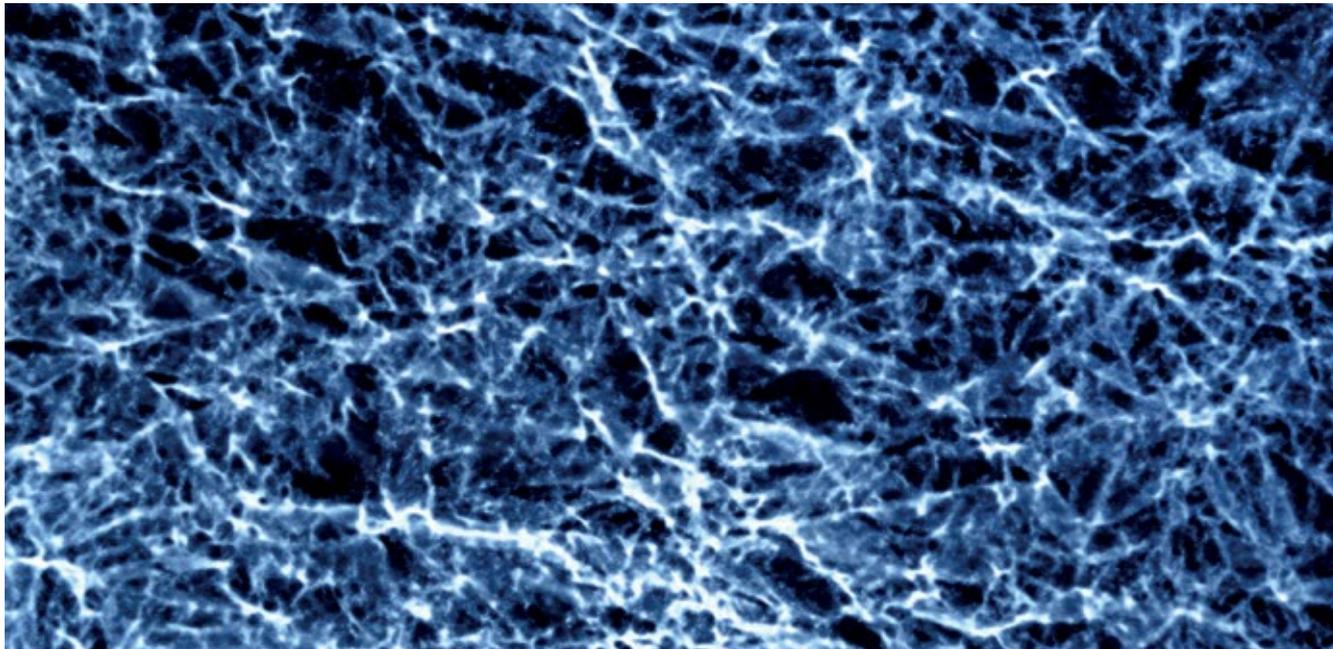
Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat die Arbeitsmedizinische Regel (AMR) „Biomonitoring“ im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL Nr. 32 vom 25. Juli 2013, S. 623 – 628) veröffentlicht. Biomonitoring ist Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge, soweit dafür arbeitsmedizinisch anerkannte Analyseverfahren und geeignete Werte zur Beurteilung zur Verfügung stehen (§ 6 Abs. 2 ArbMedVV). Diese AMR legt fest, wann und unter welchen Bedingungen ein Biomonitoring bei Beschäftigten durch den vom Arbeitgeber beauftragten Arzt oder die beauftragte Ärztin angeboten werden soll und wie die Ergebnisse zu bewerten und dem oder der Beschäftigten zu vermitteln sind.

www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Ausschuesse/AfA-Med/AMR/AMR-6-2.html

Meldungen als PDF



Gesundheitsaspekte faserförmiger Nanomaterialien



Dirk Pallapies

Die Nanotechnologie gilt als eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts. Viele industrielle Errungenschaften sind ohne Nanomaterialien nicht denkbar. Sie besitzen Eigenschaften, die mit anderen Materialien nicht vergleichbar sind. Faserförmige Nanopartikel haben dabei eine besondere Bedeutung, sie werden unter anderem zur Verstärkung der Zugfestigkeit von Werkstoffen eingesetzt. Im Tierversuch konnten allerdings auch bei bestimmten biobeständigen faserförmigen Nanomaterialien entzündliche und fibrotische Effekte mit dem Asbest vergleichbarer Potenz beobachtet werden. Die vorliegende Übersicht fasst die Erkenntnisse zu gesundheitlichen Effekten faserförmiger Nanomaterialien zusammen.

Eindeutige und verlässliche Aussagen zu möglichen gesundheitlichen Effekten faserförmiger Nanomaterialien - also solchen mit einem Durchmesser von weniger als 100 Nanometern, aber sehr viel größerer Länge - lassen sich bislang nicht treffen. Prinzipiell muss man davon ausgehen, dass eine Aufnahme durch Einatmen oder Verschlucken möglich ist, während es bislang keine Hinweise dafür gibt, dass eine relevante Aufnahme faserförmiger Nanomaterialien über die Haut erfolgen könnte. Beim Menschen sind bisher in wissenschaftlichen Untersuchungen keine adversen Effekte nachgewiesen worden, was aber auch damit zusammenhängen kann, dass Expositionen nur gegenüber niedrigen Konzentrationen, über kurze Dauer oder / und in vergleichsweise kleinen Beschäftigungskollektiven erfolgten.

Faserförmige Nanomaterialien im Beruf

Im beruflichen Umfeld ist die Inhalation auch in die unteren Atemwege von größter Relevanz, und damit verbunden müssen insbesondere mögliche gesundheitlicher Effekte auf die Lunge in Betracht gezogen werden. Sekundäre Effekte auf Herz und Kreislaufsystem können zwar nicht generell ausgeschlossen werden; Hinweise darauf gibt es aber gegenwärtig ebenso wenig wie auf Effekte in anderen Organen, auch nicht nach Verschlucken.

Nanomaterialien, auch faserförmige, sind so klein, dass sie problemlos eingeatmet werden können. Ob sie dabei aber aggregie-

ren, wo sie sich ablagern und insbesondere welche Wirkungen sie entfalten können, hängt wesentlich von ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften wie Morphologie, Oberfläche, spezifischer chemischer oder biologischer Reaktivität ab. Pauschale Aussagen zu gesundheitlichen Effekten sind somit nicht möglich.

Wie in Tierversuchen gezeigt, kann es nach Phagozytose gefolgt von oxidativem Stress und Aktivierung zellulärer Signalwege zur Beeinflussung des Zellmetabolismus beziehungsweise zellulärer Funktionen kommen, so dass schließlich Entzündungsreaktionen resultieren.

Vor allem, wenn aufgenommene Fasern biopersistent sind, besteht die Gefahr einer auch nach Ende der Exposition andauernden ständigen Reizung des Lungengewebes mit chronischer Entzündung, Fibrosen, Granulomen bis hin zu Krebserkrankungen von Lunge und Pleura. Derartige Effekte sind nach Exposition gegenüber Asbest bekannt geworden; schwerwiegende klinische Effekte beziehungsweise Symptome traten aber oft erst über 20 Jahre nach der erstmaligen Exposition auf. Für biobeständige Kohlenstoffnanoröhrchen (CNT) lässt sich aufgrund von Tierversuchen vermuten, dass Asbest-analoge Effekte dann vorkommen könnten, wenn diese CNT Dimensionen aufweisen, die den kritischen Fasern nach WHO-Definition entsprechen: Längen/Durchmesser-Verhältnis von $> 3:1$; so dünn, dass sie in die Alveolen gelangen können (< 3

μm); so lang, dass sie nicht von Phagozyten aufgenommen und abtransportiert werden ($> 5 \mu\text{m}$).

Aktuelle Publikation des NIOSH

Das U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) hat kürzlich die wohl umfassendste aktuelle Darstellung und Bewertung der Exposition gegenüber CNT und Kohlenstoffnanofasern (CNF) am Arbeitsplatz unter dem Titel „Current Intelligence Bulletin 65: Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers“ publiziert (s. Infokasten). Die wichtigsten Aussagen dieser Publikation werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Ein Review von über 50 tierexperimentellen Studien zeigte, dass CNT/CNF-Exposition in der überwiegenden Anzahl der Studien zu entzündliche Effekten, in rund der Hälfte der Studien zu Granulomen beziehungsweise Fibrosen im Bereich der Lunge führte. Aufgrund ähnlicher beziehungsweise stärkerer Potenz im Vergleich zu anderen fibrogenen Materialien im Tierexperiment und bekannter adverser pulmonaler Effekte anderer faser-/partikelförmiger Substanzen beim Menschen geht NIOSH davon aus, dass die tierexperimentellen Befunde im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf dem Menschen sehr ernst zu nehmen sind, obwohl auch NIOSH gegenwärtig noch keine direkten Beobachtungen derartiger Effekte aufgrund von CNT-/CNF-Exposition beim Menschen bekannt sind.

Auf Basis insbesondere zweier subchronischer (90 Tage-) Inhalationsstudien an Ratten mit gut dokumentierter Dosis-Wirkungs-Beziehung und fünf weiterer tierexperimenteller Studien sah sich NIOSH in der Lage, eine quantitative Risikobewertung vorzunehmen. Danach wurde das Risiko für erste leichte Lungeneffekte bei einer CNT-Exposition über die gesamte Lebensarbeitszeit in Höhe der analytischen Nachweisgrenze (nach der NIOSH-Methode 5040) von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8-Stunden-Mittelwert, gemessen als elementarer Kohlenstoff) mit 0,5 Prozent beziffert. Bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegt auch die Schätzung des Lebensarbeitszeitäquivalents für den tierexperimentellen No observed adverse effect level (NOAEL) für CNT / CNF.

Dies hat NIOSH dazu bewogen, den Wert von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als recommended exposure limit (REL), also als Arbeitsplatzgrenzwertempfehlung, zu publizieren, was einer Absenkung um den Faktor 7 gegenüber einem vorhergehenden Entwurf gleichkommt. Auf die vielen Unsicherheiten in der Risikoabschätzung wird deutlich hingewiesen. Andererseits wird betont, dass andere Autoren auch zu Grenzwertvorschlägen im Bereich von $1\text{-}50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gekommen seien.

Während die bislang untersuchten CNT/CNF nur einen Teil an den jetzt oder zukünftig im Handel befindlichen Nanomaterialien ausmachen, sei anzunehmen, dass Materialien mit unterschiedlichen physikalischen und chemischen Parametern eine andere Toxizität aufweisen könnten.

Keine spezielle arbeitsmedizinische Vorsorge empfohlen

Eine spezifische arbeitsmedizinische Vorsorge für den Umgang mit faserförmigen Nanomaterialien kann zurzeit nicht empfohlen

werden, da keine „nano-spezifischen“ Erkrankungen bekannt sind. Im Rahmen der Primärprävention sollte darauf geachtet werden, dass faserförmige Nanomaterialien gar nicht erst in die Umgebung gelangen. Vor Tätigkeitsaufnahme ist allerdings ein initiales Screening mit körperlicher Untersuchung, Spirometrie und einmaliger Thoraxröntgenaufnahme sinnvoll.

Abschließend sei betont, dass die zukünftige Herausforderung im Hinblick auf die Bewertung faserförmiger Nanomaterialien darin besteht, Kriterien aufzustellen, die Nanomaterialien ohne beziehungsweise mit nur geringem Gefährdungspotenzial mit hinreichender Sicherheit von denjenigen mit unklarem oder relevantem Gefährdungspotenzial differenzieren.

Der Autor
Dr. Dirk Pallapies
IPA

Beitrag als PDF

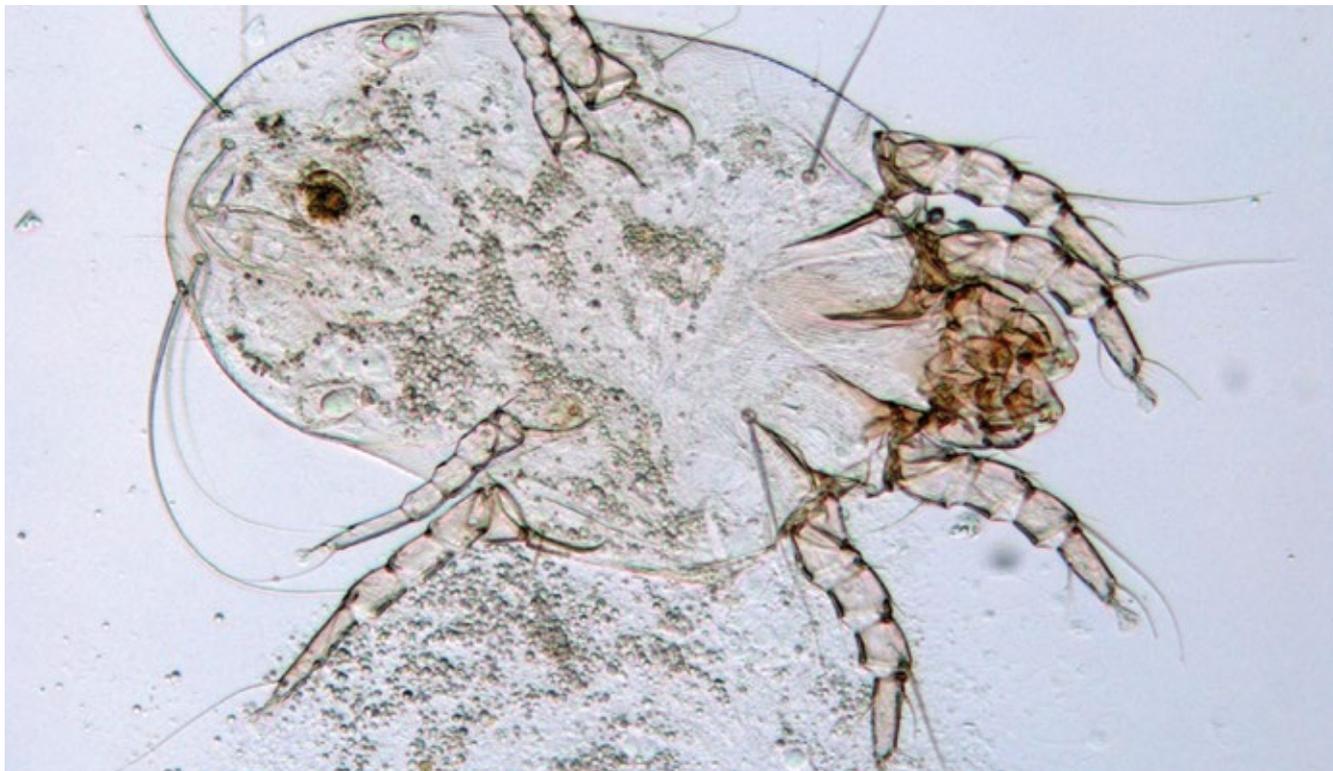


Weiterführende Informationen im Internet

1. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung:
www.dguv.de//Prävention/Themen-A-Z/Nanotechnologie/index.jsp
2. 10 Fragen und Antworten zum Umgang mit Nanomaterialien
www.dguv.de/Prävention/Themen-A-Z/Nanotechnologie/Nanomaterialien-am-Arbeitsplatz-10-Fragen-und-Antworten/index.jsp
3. Ausschuss für Gefahrstoffe zum Thema Nano
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/AGS/AGS-zu-Nanomaterialien.html
4. Bekanntmachung 527
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Bekanntmachung-527.html
5. European Agency for Safety and Health at Work
www.osha.europa.eu/en/topics/nanomaterials
6. United States Department of Labour (US-OSHA)
www.osha.gov/dsg/nanotechnology/nanotechnology.html
7. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
www.cdc.gov/niosh/docs/2013-145/pdfs/2013-145.pdf

Hausmilbenantigene in Luftstaubproben

Neues IPA-Messverfahren auch zur Messung an Arbeitsplätzen geeignet



Ingrid Sander, Monika Raulf-Heimsoth

Hausstaubmilben stellen die wichtigsten Innenraumallergene in Europa dar. Die Hauptallergene der Hausstaubmilbenspezies sind Proteine, die sich im Milbenkot oder sich zersetzenden Milbenkörpern befinden. Wie die Belastung an Arbeitsplätzen mit Milben ist, wurde bislang noch wenig untersucht.

Hausstaubmilben sind die Innenraumallergene, die in Europa die höchste Sensibilisierungsfrequenz hervorrufen. Die aktuellen Auswertungen der GA2LEN-Hautteststudie zum Sensibilisierungsmuster für Inhalationsallergene in Europa zeigten an mehr als 3.000 nach einem Standardprotokoll untersuchten Probanden in 14 europäischen Ländern, dass die beiden Hausstaubmilben *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* die bedeutendsten Innenraumallergenquellen darstellen (Abbildung 1) [1]. Sie erhöhen das Risiko für Atemwegsallergien und gehören zu den Allergenen, die besonders häufig asthmatische Beschwerden auslösen. Weltweit wurden bislang etwa 150 verschiedene Milbenarten im Hausstaub nachgewiesen, neben den zu den Astigmata gehörenden Hausstaub- und Vorratsmilben auch Vertreter anderer Milbenordnungen.

Milben gibt es überall

Milben (*Acari*) gehören zur Klasse der Spinnentiere und stellen mit über 20.000 Arten die größte Unterklasse der Spinnentiere dar. Untersuchungen zum Vorkommen von Milben und zu ihrer Sensibilisierungsfähigkeit führten zur Einführung des Terminus „Domestic Mite“ („Hausmilben“), der alle im menschlichen Umfeld vorkommenden Milben umfasst, die die Bildung von spezifischem IgE induzieren. Milben kommen dort vor, wo organischer Staub zu finden ist, das heißt im Hausstaub aber auch an diversen Arbeitsplätzen und vermehren sich bevorzugt oberhalb von 60 Prozent

relativer Luftfeuchtigkeit (am besten zwischen 25 und 30°C und 70% Luftfeuchtigkeit). Auch findet man in Räumen mit Schimmelpilzbefall vermehrt Milben, während in Höhen über 1600 m ü.M. Milben nicht vorkommen. Die Hauptallergene der Hausstaubmilbenspezies *Dermatophagoides farinae* und *Dermatophagoides pteronyssinus* (Abbildungen 1a und b) sind Proteine, die sich im Milbenkot oder sich zersetzenden Milbenkörpern befinden. Da der Milbenkot eine wesentliche Quelle der Allergene darstellt, basieren sehr frühe Testsysteme zur Abschätzung einer Milbenexposition auf der Bestimmung von Guanin im Milbenkot (Grundprinzip des semiquantitativen Acarex-Testes (Milbentest), der aber sehr unspezifisch auch auf andere Guaninquellen anspricht). Darüber hinaus kann die Anzahl und Artzugehörigkeit der Milbenkörper durch visuelle Beurteilung im Mikroskop bestimmt werden und Hin-

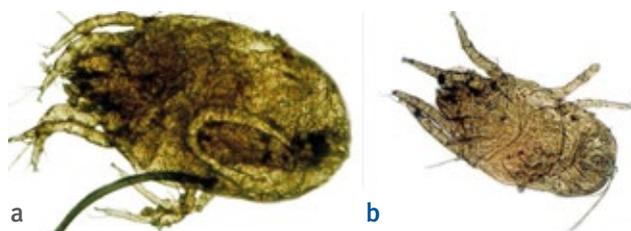


Abbildung 1: Hausstaubmilbenspezies (a) *Dermatophagoides farinae*; (b) *Dermatophagoides pteronyssinus*

weise auf die Milbenbelastung geben. Diese Methodik ist nicht nur zeitaufwändig, sondern erfordert auch akarologische Kenntnisse.

Hausstaubmilbenbelastung am Arbeitsplatz noch unerforscht

Allerdings gibt es schon seit über 20 Jahren Messverfahren, welche die Konzentration der Hauptallergene aus *Dermatophagoides farinae* (Der f 1) und *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1) messen können. Die meisten Studien zur Hausstaubmilbenallergenbelastung fanden dabei im Wohnbereich statt und erfassten die Allergenkonzentration in abgesaugten Stäuben von Matratzen, Möbeloberflächen oder Fußböden. Vergleichsweise wenige Studien gibt es zur Hausstaubmilbenallergenbelastung an Arbeitsplätzen. Eine Schwierigkeit dabei ist, dass bei den üblichen Staubmessverfahren am Arbeitsplatz personengetragene Luftstaubproben gesammelt werden, in denen in der Regel die Milbeneinzelallergene unterhalb der Nachweisgrenzen bleiben. Das war der Grund, weshalb insbesondere für die Messung von Luftstaubproben durch das IPA ein neues Verfahren entwickelt wurde. Die neue Methode, aktuell in PLoS One publiziert [2,3], basiert auf polyklonalen Antikörpern, die gegen Antigene der Hausstaubmilbe *Dermatophagoides farinae* gerichtet sind. Diese Antikörper erkennen neben den Hauptallergenen Der f 1 und Der f 2 der Milbe *D. farinae* auch zahlreiche andere Antigene und Allergene dieser und anderer im Innenraumbereich vorkommender Milbenspezies, die ebenfalls allergische Reaktionen auslösen können. Diese Milbenspezies, zu denen neben den Hausstaubmilben auch Vorratsmilben gehören, werden unter dem Begriff „Domestic Mites“ oder hier auch „Hausmilben“ zusammengefasst. Um eine Nachweisgrenze von 50 pg/ml *D. farinae* Protein erreichen zu können, wurde eine Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay Variante gewählt. Mit dem neuen Messverfahren wurden sowohl Bodenstäube als auch Luftstaubproben von verschiedenen Arbeitsplätzen und aus dem Wohnbereich analysiert und mit den Ergebnissen der gängigen Verfahren zur Bestimmung der Hauptallergene von *Dermatophagoides* verglichen. Dabei gab es zwischen der Konzentration der Hausmilbenantigene und dem Hauptallergen Der f 1 eine exzellente Korrelation. Allerdings lag die Konzentration der Hausmilbenantigene im Vergleich zu diesem Hauptallergen um zwei Größenordnungen (> Faktor 100) höher und wesentlich mehr Proben lagen über der Nachweisgrenze. Der Vorteil des neuen Verfahrens ist, dass damit nun auch die überwiegende Zahl der untersuchten Luftstaubproben messbar war. Die ersten exemplarischen personenbezogenen Messungen an Arbeitsplätzen mit vermuteter Milbenexposition im Vergleich zu Messungen in Haushalten zeigten für einige besondere Bereiche wie zum Beispiel die Alttextiliensortierung eine deutlich erhöhte Exposition. Das neue Messverfahren steht nun sowohl für Studien als auch für Arbeitsplatzmessungen zur Verfügung.

Beitrag als PDF



Die Autoren
Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth
Dr. Ingrid Sander
IPA

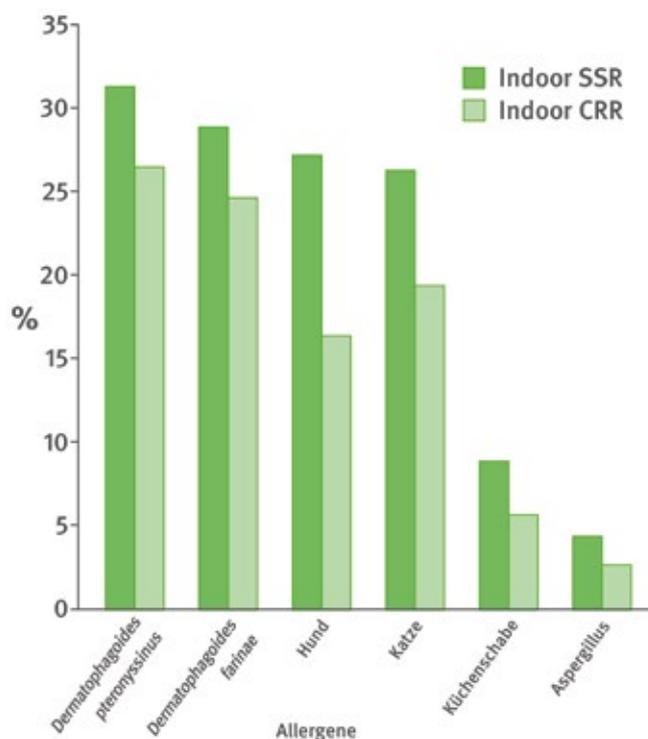


Abbildung 2: Sensibilisierungshäufigkeiten von Innenraumallergenen in Europa. Daten aus [1]

SSR = standardisiert erhobene Sensibilisierungsrate; CRR = klinisch relevante Sensibilisierungsrate. Die Milben *Dermatophagoides farinae* und *Dermatophagoides pteronyssinus* gehören zu den häufigsten Innenraumallergenen.

Literatur

1. Heinzerling LM et al.: GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009; 64: 1498-1506
2. Sander I, Zahradnik E, Kraus G, Mayer S, Neumann HD, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: a new immunoassay to assess personal airborne allergen exposure. *PLoS One* 2012;7:e52981
3. Sander I, Zahradnik E, Kraus G, Mayer S, Neumann HD, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Neues Messverfahren zum Nachweis von Hausmilbenantigenen auch in Luftstaubproben aus Innenräumen von Wohnungen und Arbeitsplätzen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2013; 73: 281-284

Dicke Luft in der Luft?

BG Transport und Verkehr untersucht Ursachen für die gesundheitlichen Beschwerden von Crewmitgliedern und Passagieren



Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswirtschaft

Sind Ölrückstände in der Kabinenluft verantwortlich für gesundheitliche Beschwerden von Crewmitgliedern und Passagieren? Dieser Frage geht die Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswirtschaft (BG Verkehr) auf den Grund. Trikresylphosphat – der Zusatzstoff von Turbinenölen – konnte in einer Untersuchung des IPA an 300 Proben von Piloten und Flubegleitern als Ursache für die gesundheitlichen Beschwerden nicht belegt werden.

Wiederholt haben die Medien in den letzten Monaten das Thema „Nervengift in der Kabinenluft von Flugzeugen“ aufgegriffen. Betroffen von den berichteten gesundheitlichen Beschwerden sind Passagiere, aber auch Piloten und Flugbegleiter. Ursächlich in Verdacht stehen Trikresylphosphate (TCP). Bestimmte TCP-Isomere werden dem Triebwerksöl von Flugzeugen beigemischt, um Ablagerungen zu vermeiden. Unter ungünstigen Umständen kann der Öldampf ins Flugzeuginnere gelangen und eingeatmet werden. Obgleich in dem geschilderten Fall kein Zusammenhang zwischen TCP und den Symptomen der Passagierin festzustellen war, wirft er die Frage auf, ob Fluggäste und -personal durch TCP potenziell gefährdet sind.

BG Verkehr geht Gesundheitsgefährdungen an Bord nach

„Wir nehmen das sehr ernst“, erklärt Dr. Jörg Hedtmann. „Auch wenn die bekannt gewordenen Symptome und Diagnosen nicht in jedem Fall typisch für Vergiftungen durch TCP sind.“ Hedtmann leitet bei der Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswirtschaft (BG Verkehr) den Geschäftsbereich Prävention und war

früher selbst als Flieger- und Betriebsarzt tätig. Bei der BG Verkehr ist das Personal deutscher Fluggesellschaften gesetzlich unfallversichert, weshalb sich die Berufsgenossenschaft intensiv mit berufsbedingten Gesundheitsgefährdungen beschäftigt. Experten gingen unterschiedlichen Symptomen wie Übelkeit und Schwindel nach, die im Zusammenhang mit Geruchsereignissen an Bord von Flugzeugen gemeldet wurden. In einigen Medien wurden solche Reaktionen als „aerotoxisches Syndrom“ oder „Sick-Aeroplane-Syndrom“ diskutiert. „Es handelt sich dabei nicht um ein anerkanntes Krankheitsbild“, stellt Hedtmann klar und warnt: „Ein solches Etikett kann Crewmitglieder und Fluggäste verunsichern und möglicherweise auf eine falsche Ursache fixieren.“

Ortho-TCP, das toxikologisch als Nervengift einzustufen ist, kann inzwischen als Ursache für die Beschwerden und Erkrankungen ausgeschlossen werden. Zu dieser Erkenntnis kommt die BG Verkehr dank einer neuen Messmethode, die am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

entwickelt wurde. Das IPA untersuchte im Auftrag der BG Verkehr mehr als 300 Urinproben von Piloten und Flugbegleitern, die während eines Fluges auffällige Gerüche wahrgenommen hatten. Einige berichteten auch über gesundheitliche Beschwerden.

Kein TCP in Proben nachweisbar

„In keiner einzigen untersuchten Probe der Piloten und Flugbegleiter wurden Spuren von einem als neurotoxisch bekannten TCP-Isomeren nachgewiesen, lediglich in einer Probe fanden wir Metaboliten, also Stoffwechselprodukte von nicht-neurotoxischen, so genannten meta- und para-TCP-Isomeren“, berichtet Dr. Tobias Weiß, der als Leiter des Humanbiomonitorings am IPA für die Untersuchung verantwortlich war. Die Nachweisgrenze des am IPA eingesetzten Nachweisverfahrens liege so niedrig, dass bereits Konzentrationen erkannt werden würden, die noch weit entfernt sind von neurotoxischen Wirkungen beziehungsweise von Urinkonzentrationen, die man bei Expositionen in Höhe des in den USA bestehenden Grenzwerts für Ortho-TCP erwarten würde. Weiß: „Die hohe Probenanzahl der Untersuchung, exemplarische Luftmessungen und Literaturrecherchen lassen die Aussage zu, dass an den betroffenen Arbeitsplätzen offensichtlich auch bei Geruchsereignissen - sog. „oil smell events“ - TCP-Isomere nicht in toxikologisch relevanter Konzentration auftreten. Zudem ist in den heutigen TCP-haltigen Triebwerksölen praktisch kein ortho-TCP mehr enthalten. Es muss also andere Ursachen als TCP für die berichteten Beschwerden geben.“ Wenn es nicht TCP ist, welcher Stoff steigt dann den Betroffenen in die Nase und löst die Beschwerden aus? „Gesundheitsbeschwerden während oder nach einem Flug können vielfältige Ursachen haben“, erklärt Hedtmann, der auch Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin ist. „Der Einzelfall erfordert immer eine weitergehende Diagnostik. Als Auslöser für Unwohlsein an Bord kommen ebenso die geringe Luftfeuchtigkeit und die veränderten Druckverhältnisse in Frage, aber auch personenbezogenen Faktoren wie Stress, Jetlag oder akute Erkrankungen.“ Die untersuchten Ereignisse lassen sich offensichtlich nicht auf eine isolierte Ursache zurückführen. Denn sowohl die unter dem Syndrom beschriebenen Beschwerden als auch die als Auslöser genannten Gerüche sind allzu vielfältig. Nach sorgfältiger Analyse der Gegebenheiten und nach derzeitigem Stand

der Wissenschaft geht die BG Verkehr aber davon aus, dass es für chronische Erkrankungen keinen Zusammenhang mit Geruchsvorfällen im Flugzeug gibt. Die BG Verkehr wird dennoch den möglichen Ursachen der geschilderten Symptome und der bekannten Vorfälle weiterhin nachgehen, um diese nachhaltig zu vermeiden. So fand auf Einladung der BG Verkehr Anfang Juni 2013 eine Branchenkonferenz unter Beteiligung von Wissenschaft, Gewerkschaften, Flugzeug- und Turbinenherstellern, Fluggesellschaften, Behörden und Politik statt, um den aktuellen Wissensstand aufzuzeigen und daran anknüpfend weiter nach tatsächlichen Einflussgrößen und Präventionsmaßnahmen zu suchen.

Aerotoxisches Syndrom ist weiterhin Thema

Abgeschlossen ist das Thema „aerotoxisches Syndrom“ für die BG Verkehr also nicht. Hedtmann warnt sogar: „Unangenehme oder belästigende Gerüche während des Fluges können Ängste auslösen – zumal die Ursache oft nicht auf Anhieb feststellbar ist.“ So könne leicht ein Bedrohungsgefühl entstehen – selbst wenn die Gerüche harmloser Natur sind und zum Beispiel von verschmorten Folienresten aus der Küche oder verdorbenen Lebensmitteln im Gepäck stammen. Einerseits ist nicht jeder unangenehme Geruch gefährlich, andererseits gibt es geruchlose Gase wie Kohlenmonoxid, die in höheren Konzentrationen bedrohlich sind. Bei Vorfällen mit Ölgeruch (oil smell events) können zudem durch Hitze entstandene Zersetzungsprodukte für akute Reizungen von Atemwegen und Augen, aber auch für Übelkeit verantwortlich sein.

Der Beitrag wurde in ähnlicher Form auch in der Ausgabe 3/4 2013 der Zeitschrift „DGUV Arbeit und Gesundheit“ des Universum Verlages abgedruckt (www.dguv-aug.de).

Die Autoren

Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswirtschaft

Ottenser Hauptstraße 54

22765 Hamburg

Beitrag als PDF



Für Sie gelesen

Lungenkrebsrisiko für Bäcker: Ergebnisse aus der SYNERGY Studie

Behrens T, Kendzia B, Treppmann T, Olsson A, Jöckel KH, Gustavsson P, Pohlabein H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann E, Merletti F, ..., Bofetta P, Straif K, Schüz J, Pesch B, Brüning T. *Occup Environ Med* 2013 Epub ahead of Print

Die Ergebnisse einiger Studien deuten darauf hin, dass bei Bäckern und deren verwandten Berufen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko besteht, jedoch sind die Resultate teilweise widersprüchlich. Gegensätzliche Ergebnisse wurden zum Beispiel hinsichtlich geschlechtsspezifischer Risiken gefunden.

Die vorliegende Analyse ist Teil der gepoolten Fall-Kontroll-Studie SYNERGY aus 16 Ländern in Europa, Kanada und China. Untersucht werden hierbei insbesondere die stoffspezifischen Risiken bei der Ätiologie von Lungenkrebs. In der vorliegenden Auswertung wurde das Lungenkrebsrisiko von Bäckern und verwandten Berufen (Konditoren, Pasta- oder Schokoladenmachern) untersucht.



Zur Abschätzung der beruflichen Belastung wurden detaillierte Angaben zur Berufsbiographie und Rauchverhalten von mehr als 19.000 Personen mit Lungenkrebs und über 23.000 gesunden Vergleichspersonen erhoben. Als exponiert galten alle Personen, die mindestens ein Jahr als Bäcker oder in einem verwandten Beruf tätig waren. Als Risikoschätzer wurden Odds Ratios (OR) mit den zugehörigen 95 Prozent Konfidenzintervallen (KI) mittels unbedingter logistischer Regression berechnet. Die Analysen wurden nach Studienzentrum, Alter, Rauchverhalten und anderen Tätigkeiten in Berufen mit nachgewiesenem Lungenkrebsrisiko adjustiert. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse nach Geschlecht und histologischem Lungenkrebssubtyp stratifiziert dargestellt.

473 Personen mit Lungenkrebs (415 Männer, 58 Frauen) und 501 (437 Männer, 64 Frauen) gesunde Kontrollen hatten jemals in einer Bäckerei oder einem verwandten Beruf gearbeitet. Für männliche Bäcker konnte kein erhöhtes Risiko ermittelt werden (OR 1,0195% KI 0,86–1,18). Ebenfalls gab es keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der Berufstätigkeit und dem Erkrankungsrisiko. Einige Ergebnisse bei Bäckerinnen deuteten zunächst auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko hin (z.B. für Frauen, die länger als 30 Jahre als Bäckerin gearbeitet hatten). Dieser Effekt war jedoch im wesentlichen nur durch den Befund einer einzelnen Studie bedingt.

Insgesamt konnte in dieser großen internationalen Kooperationsstudie, die sowohl die gesamte Berufsbiographie als auch detaillierte Informationen zum Rauchverhalten erhoben hat, kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Bäcker festgestellt werden. Das erhöhte Risiko für Frauen in einer einzelnen Studie ist dabei vermutlich eher auf einen Zufallsbefund als auf eine wahre Risikoerhöhung zurückzuführen.

Dr. Monika Zaghow

Mesotheliomsterblichkeit in Italien

Gatto MP, Di Tanna GL: *Distribution and trends in mesothelioma mortality in Italy from 1974 to 2006. Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86: 489–496

Gatto und Di Tanna haben Daten zur Sterblichkeit an Pleuramesotheliomen in Italien im Hinblick auf regionale Muster und zeitliche Trends analysiert. Zwischen 1974 und 2006 wurden bösartige Neubildungen der Pleura bei 20 417 Männern und 10 425 Frauen als Todesursache auf Todesbescheinigungen dokumentiert (bis 2003 ICD9: 163, dann ICD-10: C38.4 und C45.0). Die kartographische Darstellung altersstandardisierter Sterberaten für die 107 Provinzen Italiens zeigt die vergleichsweise hohe Sterblichkeit an Mesotheliomen in Norditalien. Hier lagen die Schwerpunkte der Verarbeitung von Asbest in der Zementindustrie und im Schiffbau. In so genannten Joinpoint-Regression-Modellen zeigt sich in 11 der 20 italienischen Regionen zwischen 1981 und 2006 ein stetiger Anstieg der ursachenspezifischen Sterblichkeit. In diesem Zeitraum wird für ganz Italien ein jährlicher Anstieg der Sterblichkeit an Mesotheliomen von durchschnittlich drei Prozent beobachtet. Bis zum Ende des analysierten Zeitraums ist somit noch kein Effekt des bereits im Jahr 1992 in Italien verhängten Verbots zur Verarbeitung von Asbest erkennbar.

Die Autoren prognostizieren eine weiterhin hohe Sterblichkeit für die folgende Dekade. Kritisch geben sie zu bedenken, dass eine Prognose deshalb schwierig sei, da der Einfluss der Umweltkontamination durch die frühere Asbestverwendung auf das Erkrankungsgeschehen nicht abzuschätzen wäre.

Die Studie bestätigt die Erfahrungen aus Deutschland. Auch hier ist eine Senkung der Mesotheliomsterblichkeit bis heute aus den entsprechenden Daten nicht erkennbar. Retrospektiv sind zwar heute auch in Deutschland besonders gefährdende Tätigkeiten bekannt, es fehlen jedoch weiterhin verbesserte Ansätze für eine Früherkennung und wirksame Therapie der Erkrankung als Voraussetzung für eine Senkung der Sterblichkeit.

Dr. Martin Lehnert, Dr. Olaf Hagemeyer

IARC stuft polychlorierte und polybromierte Biphenyle neu ein

Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K, on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC, Lyon, France: Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol* 2013; 14: 287-288.

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat die Stoffgruppen der polychlorierten Biphenyle (PCB) und der polybromierten Biphenyle (PBB) hinsichtlich ihrer krebserzeugenden Wirkung im Februar 2013 neu bewertet. Dabei konnten über 70 epidemiologische Studien mit relevanten Daten zur Kanzerogenität von PCB



berücksichtigt werden. In mehreren Studien wurden übereinstimmend Erhöhungen der Melanom-Raten gefunden. Zusätzlich gab es Hinweise auf erhöhte Risiken für Non-Hodgkin-Lymphome und Brustkrebs, die allerdings nicht konsistent waren. Die Befunde aus den epidemiologischen Studien gemeinsam mit den Ergebnissen aus tierexperimentellen Untersuchungen führten dazu, dass die IARC die PCB insgesamt als „krebserzeugend für den Menschen“, das heißt in Gruppe 1, einstuft.

Die Gruppe der PCB umfasst 209 Einzelverbindungen, die sich im Chlorierungsgrad (d. h. der Zahl der Chlor-Atome am Biphenyl-Gerüst) und der Stellung der Chlor-Atome unterscheiden und als Kongenere bezeichnet werden. Die unterschiedliche Anzahl und Stellung der Chlor-Atome haben Auswirkungen auf das toxikologische Verhalten. PCB kommen im Allgemeinen als Gemische verschiedener Kongenere vor. Sie sind sehr persistent und bioakkumulieren in der Nahrungskette und im menschlichen Körper. Ihre Herstellung und ihr Gebrauch sind seit vielen Jahren in den meisten Ländern der Welt verboten.

Früher wurden PCB überwiegend als Dielektrika z. B. in Transformatoren oder Kondensatoren verwendet, in geringerem Ausmaße auch in Baumaterialien wie Farben oder Dichtmaterialien. Hohe berufliche Expositionen gegen technische PCB-Gemische kamen in der Vergangenheit besonders bei der PCB-Produktion oder der Herstellung von Transformatoren beziehungsweise Kondensatoren vor. Heute können hohe berufliche Expositionen vorkommen,

wenn PCB-haltige Materialien und Geräte beschädigt oder unsachgemäß recycelt werden.

Die polybromierten Biphenyle (PBB) sind strukturell mit den PCB verwandt, nur tragen sie Brom- anstelle der Chlor-Atome am Biphenyl-Gerüst. Sie wurden hauptsächlich als Flammschutzmittel verwendet, ihre Produktion wurde in den meisten Ländern eingestellt. Wie die PCB sind PBB stark lipophil und können daher ebenfalls bioakkumulieren. PBB wurden aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit PCB und vergleichbaren Wirkungen sowie ausreichenden Belegen aus Tierexperimenten in die Gruppe 2A („wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen“) eingestuft.

Kommentar:

Während die IARC die gesamte Gruppe der PCB jetzt als gesichert krebserzeugend für den Menschen ansieht, differenziert die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) in ihrer Einstufung aus dem Jahr 2012 zwischen niedrig- und höherchlorierten PCB. Kongenere mit vier oder mehr Chlor-Atomen werden von der MAK-Kommission ebenfalls als kanzerogen für den Menschen eingestuft. Da die krebserzeugende Wirkung jedoch primär auf einem nicht-genotoxischen Wirkmechanismus beruht und bei Einhaltung des MAK-Wertes kein Beitrag zum Krebsrisiko zu erwarten ist, wurden gemäß den Kriterien der MAK-Kommission diese höherchlorierten PCB-Kongenere in Kategorie 4 eingestuft. Das bedeutet, dass bei Expositionen oberhalb des MAK-Wertes die gleichen Vor- und Nachsorgemaßnahmen wie bei Stoffen der MAK-Kategorien 1 und 2 erforderlich sind.

Im Gegensatz zur IARC sieht die MAK-Kommission bei PCB-Kongeneren mit ein bis drei Chlor-Atomen die Datengrundlage nicht als ausreichend an, um diese Verbindungen als eindeutig kanzerogen für den Menschen einzustufen und kategorisiert sie dementsprechend in MAK-Kategorie 3 B (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung, aber wegen unzureichender Informationen nur vorläufige Einstufung). Trotz der unterschiedlichen Einschätzung der Güte der vorhandenen Daten sieht also auch die MAK-Kommission einen Verdacht auf krebserzeugende Wirkung.

Vor diesem Hintergrund und aufgrund der Tatsache, dass mit Mischexpositionen gegenüber niedrig- und höherchlorierten PCB-Kongeneren zu rechnen ist, sind Arbeitsschutzmaßnahmen einschließlich einer regelmäßigen Überwachung des Arbeitsumfeldes und der Exposition notwendig.

Dr. Sabine Plöttner, Peter Welge

[Beiträge als PDF](#)



Neue Publikationen aus dem IPA

Arnold S, Angerer J, Boogaard P, Hughes M, O'Lone R, Robison S, Schnatter A: The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 119–153

Behrens T, Bonberg N, Casjens S, Pesch B, Brüning T: A practical guide to epidemiological practice and standards in the identification and validation of diagnostic markers using a bladder cancer example. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* 2013: Epub ahead of Print

Behrens T, Kendzia B, Treppmann T, Olsson A, Jöckel K, Gustavsson P, Pohlabeln H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann H, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Simonato L, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardón A, Field J, Stanescu Dumitru R, Bencko V, Foretova L, Janout V, Siemiatycki J, Parent M, McLaughlin J, Demers P, Landi M, Caporaso N, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Benhamou S, Stücker I, Guida F, Consonni D, Bueno-de-Mesquita B, Mannetje A, Pearce N, Tse L, Yu I, Plato N, Boffetta P, Straif K, Schüz J, Pesch B, Brüning T: Lung cancer risk among bakers, pastry cooks and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med* 2013: Epub ahead of Print

*Bojesen SE, Pooley KA, Australian Cancer Study Australian Ovarian Cancer Study Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab) Gene Environment Interaction and Breast Cancer (GENICA) Swedish Breast Cancer Study (SWE-BRCA) Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), Epidemiological study of BRCA1 & BRCA2 Mutation Carriers (EMBRACE), Genetic Modifiers of Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers (GEMO), Chang-Claude J, Cicek MS, P, Brauch H, Garcia-Closas M, Hillemanns P, Hamann U, Karlan BY, Brüning T, Pike MC, Ko Y, Schmutzler RK, Ito H, Chenevix-Trench G, Dunning AM: Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat. Genet.* 2013; 45: 371–384

Casas M, Valvi D, Luque N, Ballesteros-Gomez A, Carsin A, Fernandez M, Koch H, Mendez M, Sunyer J, Rubio S, Vrijheid M: Dietary and sociodemographic determinants of bisphenol A urine concentrations in pregnant women and children. *Environ Int* 2013; 56: 10–18

Casjens S, Eckert A, Woitalla D, Ellrichmann G, Turewicz M, Stephan C, Eisenacher M, May C, Meyer H, Brüning T, Pesch B: Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2013; 8: e64735

Enke U, Schleussner E, Pälme C, Seyfarth L, Koch H: Phthalate exposure in pregnant women and newborns - The urinary metabolite excretion pattern differs distinctly. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 735-742

Euler U, Dahmann D, Follmann M, Gaede K, Gäßler A, Groneberg D, Heger M, Krutz K, Latza U, Lelgemann M, Letzel S, Merget R,

Müller-Quernheim J, Nauert T, Seidler A: S3-Leitlinie Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei berylliumassoziiierter Erkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 488–492

Ewald-Kleimeier S, Lotz A, Merget R, Brüning T, Hagemeyer O: Exhaled nitric oxide in specific inhalation challenge. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 255–264

Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Brauch H, Chang-Claude J, Carpenter J, Godwin AK, Justenhoven C, Ko Y, Gene Environment Interaction and breast CAncer (GENICA) Network, Familial Breast Cancer Study (FBCS), Rahman N, Meijers-Heijboer H, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Australian Breast Cancer Tissue Bank (ABCTB) Investigators, Brüning T, Weaver J, Kaaks R, Figueroa JD, Chasman DI, Gaudet MM, Vachon C, Easton DF, Haiman CA, Kraft P: Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet* 2013 45: 392-398

Hagemeyer O, Bünger J, van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Drath C, Merget R, Brüning T, Broding H: Occupational allergic respiratory diseases in garbage workers: relevance of molds and actinomycetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 313–320

Hein R, Flesch-Janys D, Dahmen N, Beckmann L, Lindström S, Schoof N, Czene K, Mittelstraß K, Illig T, Seibold P, Behrens S, Humphreys K, Li J, Liu J, Olson J, Wang X, Hankinson S, Truong T, Menegaux F, dos Santos Silva I, Johnson N, Chen S, Yu J, Ziogas A, Kataja V, Kosma V, Mannermaa A, Anton-Culver H, Shen C, Brauch H, Peto J, Guénel P, Kraft P, Couch F, Easton D, Hall P, Chang-Claude J: A genome-wide association study to identify genetic susceptibility loci that modify ductal and lobular postmenopausal breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy use: a two-stage design with replication. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 138: 529–542

Hoffmeyer F, Sucker K, Monsé C, Berresheim H, Rosenkranz N, Jettkant B, Beine A, Brüning T, Bünger J: Relationship of pulmonary function response to ozone exposure and capsaicin cough sensitivity. *Inhal Toxicol* 2013; 25: 569-576

Hoffmeyer F, Sucker K, Rosenkranz N, Berresheim H, Monsé C, Brüning T, Bünger J: Reproducibility of sensitivity to capsaicin assessed by single breath inhalation methodology. *Adv Exp Bio Med* 2013; 755: 71–78

Johnen G, Rozynek P, Gathen Y von der, Bryk O, Zdrenka R, Johannes C, Weber D, Igwilo-Okuefuna O, Raiko I, Hippler J, Brüning T, Dopp E: Cross-Contamination of a UROtsa Stock with T24 Cells - Molecular Comparison of Different Cell Lines and Stocks. *PLoS ONE* 2013; 8: e64139

Justenhoven C, Obazee O, Winter S, Rabstein S, Lotz A, Harth V, Pesch B, Brüning T, Baisch C, Hartikainen J, Mannermaa A, Kosma

Neue Publikationen aus dem IPA

- V, Kataja V, Winqvist R, Pylkäs K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Fasching P, Beckmann M, Ekici A, Hein A, Hall P, Li J, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Seibold P, Rudolph A, Hamann U, Ko Y, Brauch H: The UGT1A6_19_GG genotype is a breast cancer risk factor. *Front Genet* 2013; 4: 104
- Justenhoven C, Pentimalli D, Rabstein S, Harth V, Lotz A, Pesch B, Brüning T, Dörk T, Schürmann P, Bogdanova N, Park-Simon T, Couch F, Olson J, Fasching P, Beckmann M, Häberle L, Ekici A, Hall P, Czene K, Liu J, Li J, Baisch C, Hamann U, Ko Y, Brauch H: CYP2B6*6 is associated with increased breast cancer risk. *Int. J. Cancer* 2013; Epub ahead of Print
- Kendzia B, Behrens T, Jöckel K, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, van Gelder R, Olsson A, Brüske I, Wichmann H, Stucker I, Guida F, Tardon A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi M, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, Mannetje A, Pearce N, Tse L, Yu I, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schuz J, Straif K, Pesch B, Brüning T: Welding and Lung Cancer in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 2013; Epub ahead of print
- Köhler C, Bryk O, Meier S, Lang K, Rozynek P, Brüning T, Kählerlein H: Analyses in human urothelial cells identify methylation of miR-152, miR-200b and miR-10a genes as candidate bladder cancer biomarkers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 438: 48-53
- Lehnert M, Weiss T, Pesch B, Lotz A, Zilch-Schöneweis S, Heinze E, van Gelder R, Hahn J, Brüning T: Reduction in welding fume and metal exposure of stainless steel welders: an example from the WELDOX study. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
- Lotz A, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Brüning T, Pesch B: Statistical methods for the analysis of left-censored variables. *Med Inform Biometrie Epidemiologie* 2013; 9: 1-7
- Merget R, Sander I, van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Rabente T, Kolk A, Brüning T: Hypersensitivity Pneumonitis due to Metalworking Fluids: How to Find the Antigens. *Adv Exp Med Biol* 2013; 788: 335-340
- Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, Wang Q, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), Australian Ovarian Cancer Study Group, Brauch H, Hamann U, Brüning T, GENICA (Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany) Network, Brennan P, McKay J, Blot WJ, Signorello LB, Cai Q, Zhen W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Simard J, Garcia-Closas M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Benitez J, Easton DF: Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013; 45: 353-361
- Modick H, Schütze A, Pälme C, Weiss T, Brüning T, Koch H: Rapid determination of N-acetyl-4-aminophenol (paracetamol) in urine by tandem mass spectrometry coupled with on-line clean-up by two dimensional turbulent flow/reversed phase liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; 925: 33-39
- Monsé C, Broding H, Sucker K, Berresheim H, Jettkant B, Hoffmeyer F, Merget R, Brüning T, Büniger J: Exposure assessment of potash miners at elevated CO2 levels. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
- Monsé C, Monz C, Dahmann D, Asbach C, Stahlmecke B, Lichtenstein N, Buchwald K, Merget R, Büniger J, Brüning T: Vorbereitungen zur Untersuchung gesundheitlicher Effekte von Zinkoxidpartikeln. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2013; 73: 144-147
- Nickels S, Truong T, Hein R, Stevens K, Buck, Behrens S, Brauch H, Brüning T, Harth V, The Genica Network, Paridaens R, Flesch-Janys D, Obi N, Wang-Gohrke S, Pharoah PD, Schmidt MK, Hall P, Easton DF, Garcia-Closas M, Milne RL, Chang-Claude J: Evidence of Gene-Environment Interactions between Common Breast Cancer Susceptibility Loci and Established Environmental Risk Factors. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1003284
- Obazee O, Justenhoven C, Winter S, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Hannelius U, Li J, Humphreys K, Hall P, Giles G, Severi G, Baglietto L, Southey M, Rabstein S, Harth V, Lotz A, Pesch B, Brüning T, Baisch C, Ko Y, Hamann U, Brauch H: Confirmation of the reduction of hormone replacement therapy-related breast cancer risk for carriers of the HSD17B1_937_G variant. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 543-548
- Ollesch J, Drees S, Heise H, Behrens T, Brüning T, Gerwert K: FTIR spectroscopy of biofluids revisited: an automated approach to spectral biomarker identification. *Analyst* 2013; 138: 4092-4102
- Olsson A, Xu Y, Schüz J, Vlaanderen J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Stucker I, Guida F, Brüske I, Wichmann H, Consonni D, Landi M, Caporaso N, Tse L, Yu I, Siemiatycki J, Richardson L, Mirabelli D, Richiardi L, Simonato L, Gustavsson P, Plato N, Jöckel K, Ahrens W, Pohlabeln H, Tardón A, Zaridze D, Marcus M, Mannetje A, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru R, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Fortes C, Bueno-de-Mesquita B, Kendzia B, Behrens T, Pesch B, Brüning T, Straif K: Lung Cancer Risk Among Hairdressers: A Pooled Analysis of Case-Control Studies Conducted Between 1985 and 2010. *Am. J. Epidemiol* 2013
- Pallapies D, Taeger D, Bochmann F, Morfeld P: Comment: Carcinogenicity of diesel-engine exhaust (DE). *Arch Toxicol* 2013; 87: 547-549
- Pallapies D, Taeger D, Hagemeyer O, Merget R, Brüning T: Clinically significant lung function impairment due to current levels of respirable quartz? *Occup Environ Med* 2013; Epub ahead of Print

Neue Publikationen aus dem IPA

Pesch B, Weiss T, Pallapies D, Schlüter G, Brüning T: Re: Seidler A, Jänichen S, Hegewald J et al. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; Epub ahead of Print

Plöttner S, Käfferlein H, Brüning T: Miniaturization of cytotoxicity tests for concentration range-finding studies prior to conducting the pH 6.7 Syrian hamster embryo cell-transformation assay. *Mutat Res* 2013; 755; 108-114

Rabstein S, Harth V, Pesch B, Pallapies D, Lotz A, Justenhoven C, Baisch C, Schiffermann M, Haas S, Fischer H, Heinze E, Pierl C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Brüning T: Night work and breast cancer estrogen receptor status - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2013; Epub ahead of print

Raulf-Heimsoth M: Allergietests: Was ist sinnvoll, was ist unsinnig? *Internist Prax* 2013; 53: 41-53

Raulf-Heimsoth M, Liebig R, Marczynski B, Borowitzki G, Bernard S, Freundt S, Heinze E, Brüning T, Merget R: Implementation of Non-invasive Methods in the Diagnosis of Diisocyanate-Induced Asthma *Adv Exp Med Biol* 2013; 788: 293-300

Raulf-Heimsoth M, Zahradnik E, Sander I, Liebers V, Kespohl S, Brüning T 2013: Neuere Entwicklungen zum Nachweis von Schimmelpilzantigenen, Beta-Glucanen, Endotoxinen: Stellenwert von immunologischen Assays. In: G.A Wiesmüller und B. Heinzow (Hg.): *Gesundheitsrisiko Schimmelpilze im Innenraum: Ecomed Medizin Verlag*: 116-123

Rudolph A, Hein R, Lindström S, Beckmann L, Behrens S, Liu J, Aschard H, Bolla MK, Wang J, Truong T, Cordina-Duverger E, Mengaux F, Brüning T, Harth V, Genica Network T, Severi G, Baglietto L, Southey M, Chanock SJ, Lissowska J, Figueroa JD, Eriksson M, Humphreys K, Darabi H, Olson JE, Stevens KN, Vachon CM, Knight J, Glendon G, Mulligan AM, Ashworth A, Orr N, Schoemaker M, Webb PM, Investigators K, Management Group A, Guénel P, Brauch H, Giles G, Garcia-Closas M, Czene K, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Andrulis IL, Swerdlow A, Hunter DJ, Flesch-Janys D, Easton DF, Hall P, Nevanlinna H, Kraft P, Chang-Claude J: Genetic modifiers of menopausal hormone replacement therapy and breast cancer risk: a genome-wide interaction study. *Endocr Relat Cancer* 2013; Epub ahead of Print

Sander I, Zahradnik E K, Mayer H, Neumann H, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Neues Messverfahren zum Nachweis von Hausmilbenantigenen auch in Luftstaubproben aus Innenräumen von Wohnungen und Arbeitsplätzen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2013; 73: 281-284

Schäfer J, Klug K, van Kampen V, Jäckel U: Quantification of *Saccharopolyspora rectivirgula* in Composting Plants: Assessment of the Relevance of *S. rectivirgula*. *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 875-883

Schindler B, Koslitz S, Weiß T, Broding H, Brüning T, Bünger J: Exposure of aircraft maintenance technicians to organophosphates from hydraulic fluids and turbine oils: A pilot study. *Int J Hyg Environ Health* 2013; Epub ahead of Print

Schütze A, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch HM: Entering markets and bodies: Increasing levels of the novel plasticizer Hexamoll® DINCH® in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health* 2013; Epub ahead of Print

Taeger D, Wellmann J: Statistical interaction in epidemiology and interaction among epidemiologists and statisticians. *GMS Medical Informatics. Biometry and Epidemiology* 2013; 9: 1-2

Turewicz M, May C, Ahrens M, Woitalla D, Gold R, Casjens S, Pesch B, Brüning T, Meyer H, Nordhoff E, Böckmann M, Stephan C, Eisenacher M: Improving the default data analysis workflow for large autoimmune biomarker discovery studies with protoarrays. *Proteomics* 2013; 13: 2083-2087

van Kampen V, Lessmann H, Brüning T, Merget R: Berufliche Allergien gegen Pepsin, Chymosin und mikrobielle Labersatzstoffe. *Pneumologie* 2013; 67: 260-264

Westphal G, Krahl J, Munack A, Rosenkranz N, Schröder O, Schaak J, Pabst C, Brüning T, Bünger J: Combustion of hydrotreated vegetable oil and jatropha methyl ester in a heavy duty engine: emissions and bacterial mutagenicity. *Environ. Sci. Technol.* 2013; 47: 6038-6046

Zahradnik E, Kespohl S, Sander I, Schies U, Khosravie-Hohn J, Lorenz W, Engelhart S, Kolk A, Schneider G, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: A new immunoassay to quantify fungal antigens from the indoor mould *Aspergillus versicolor*. *Environ Sci Process Impacts* 2013; 15: 1162-1171

Bei Bedarf können Kopien einzelner Publikationen unter folgender Adresse angefordert werden:

IPA
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Fax: 0234 / 302 4505
oeff@ipa-dguv.de

Liste als PDF



Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 16. Oktober 2013

Die neue ArbMedVV

Dr. Michael Heger, Saarbrücken

Mittwoch, den 27. November 2013

Wieder da als ob nichts war? - BEM - Berufliches Eingliederungsmanagement

Dr. Rolf Hess-Gräfenberg, Düsseldorf

Mittwoch 11. Dezember 2013

Problemfälle in der Begutachtung orthopädischer Berufskrankheiten

Dr. Thomas F.A. Falkenstein, Bochum

Mittwoch 15. Januar 2014

Kosten-Nutzen-Bewertungen in der Arbeitsmedizin – Wo stehen wir?

Prof. Dr. Benno Neukirch, Krefeld

Mittwoch 12. Februar 2014

The selfish Brain - Neue Konzepte für das Verständnis der Adipositas

Prof. Dr. med. Achim Peters, Lübeck

Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit jeweils 3 Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

DGAUM Jahrestagung

02.-04. April 2014, Dresden

Die 54. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) findet vom 02. bis zum 04.04.2014 im HygieneMuseum Dresden statt. Die Hauptthemen sind: „Evidenzbasierte Arbeitsmedizin“ und „Physikalische Einflussfaktoren in Arbeitswelt und Umwelt“. Abstraktthemen sind unter anderem: „Gefahrstoffe und Biomonitoring“; „Versorgungsforschung“; „Berufsdermatosen“; „betriebliche Gesundheitsforschung und Prävention“. Deadline für Kongressbeiträge ist der 31.10.2013. Weitere Informationen: www.dgaum.de/dgaum-jahrestagungen

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer 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 11.06. 2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch PD Dr. Horst Christoph Broding, Oberarzt.

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1. Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249. Schriftliche Anmeldung erforderlich an:

Kursteil A

Abschnitt A1:

Mo. 23.09. - Mi. 02.10.2013

Abschnitt A2:

Mo. 18.11. - Mi. 27.11.2013

Kursteil B

Abschnitt B1:

Mo. 27.01. - Mi. 05.02.2014

Abschnitt B2:

Mo. 24.02. - Mi. 05.03.2014

Kursteil C

Abschnitt C1:

Mo. 05.05. - Mi. 14.05.2014

Abschnitt C2:

Mo. 23.06.-Mi. 02.07.2014

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

Airmon 2014

8th International Symposium on Modern Principles of Air Monitoring and Biomonitoring, 15.-19. Juni 2014, Marseille

Im Rahmen von Prävention und Früherkennung von Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz und in der Umwelt nimmt das Ambientmonitoring und das Biomonitoring eine immer bedeutendere Stellung ein. Dafür werden zur Charakterisierung der Exposition gegenüber chemischen und biologischen Stoffen sensitive, selektive und nutzerfreundliche Methoden benötigt. Das Symposium bietet die Gelegenheit sich über Exposure Assessment Strategien und Analytische Luftprobensammlung auszutauschen. Zusätzlich sollen Aspekte des Biomonitorings und der Identifizierung von biologischen Markern der Exposition erörtert werden.

Deadline für Symposiumsbeiträge ist der 15. Dezember 2013.

www.inrs-airmon2014.fr

XX. Weltkongress

Globales Forum Prävention 24.-27. August 2014, Frankfurt/Main

Der XX. Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2014 steht unter dem Motto „Prävention nachhaltig gestalten“. Als nationaler Ausrichter wurde die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) von der Internationalen Arbeitsorganisation (IAO) und der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS) ausgewählt. „Wir wollen auf dem Weltkongress 2014 mit den Fachleuten aus aller Welt die drängendsten Themen im Arbeitsschutz diskutieren“, so Dr. Walter Eichendorf, stv. Hauptgeschäftsführer der DGUV. Insgesamt werden über 400 Referentinnen und Referenten aus aller Welt Symposien, Technical Sessions und politische Foren gestalten. Das Forum Prävention bietet die Plattform verschiedene Themen aus dem Arbeitsschutz in direktem Dialog mit den Teilnehmern zu diskutieren und neue Kontakte zu knüpfen.

Eng verzahnt mit dem Weltkongress 2014 ist die Messe „Arbeitsschutz aktuell“ sowie der angeschlossene national orientierte Fachkongress.

Die Deadline für die Einreichung der Beiträge ist der 30. November 2013.

www.safety2014germany.com/de

Termine als PDF



**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

IPA-Journal als PDF

