

IPA-Journal 03/2013

Novellierung der Verordnung zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge

Interview mit Michael Koll,
Bundesministerium für
Arbeit und Soziales



Arbeitsmedizinische
Vorsorge

Lungenkrebsrisiko für Schweißer?

Neue Erkenntnisse zum Lungenkrebsrisiko bei Schweißern
in gepoolter Analyse von Fall-Kontroll-Studien

Expositionslabor des IPA

Messung und Bewertung akuter Effekte mit Hilfe physiologischer
Parameter, nicht-invasiver Methoden und Biomonitoring



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

„Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge“. Wie kaum ein anderes Thema in den letzten Jahren bewegt in diesen Wochen die Novellierung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge – kurz ArbMedVV – die Arbeits- und Betriebsmedizin. Besonders betroffen sind die Kolleginnen und Kollegen, die in der täglichen Praxis die Schnittstelle zwischen Beschäftigten, Arbeitgeberinnen und Arbeitgebern und den Inhalten der neuen ArbMedVV bilden. Die Arbeitsmedizinische Vorsorge ist ein Gesamtpaket aus Pflichtvorsorge, Angebotsvorsorge, Wunschvorsorge und auch nachgehender Vorsorge. Im Interview auf Seite 12 erläutert Michael Koll, Leiter der Unterabteilung Arbeitsschutz des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) die wesentlichen Inhalte und Ziele der neuen Änderungen.



Die Verordnung gibt – unterstützt von Regeln, Empfehlungen und Bekanntmachungen des Ausschusses für Arbeitsmedizin, der Fachgesellschaften und nicht zuletzt der gesetzlichen Unfallversicherung – ganz wesentlich den Rahmen für die ärztliche Tätigkeit in der Praxis vor. Effektive und effiziente Präventionsarbeit ist in der täglichen Praxis aber nur möglich, wenn sie bei den Menschen – Beschäftigte und Arbeitgeberinnen und Arbeitgebern gleichermaßen – auf Akzeptanz stößt. Sowohl die Akzeptanz als auch die Effektivität von Prävention hängen ganz wesentlich von einer soliden Grundlage ab. Eine wichtige Grundlage sind gesicherte Erkenntnisse über die Notwendigkeit und den Erfolg der Präventionsmaßnahme. Genau hier setzt die Forschung an. Ohne Forschung keine erfolgreiche Prävention!

In der vorliegenden Ausgabe des IPA-Journals stellen wir Ihnen wieder verschiedene Projekte aus dem IPA vor, die mit ihren Ergebnissen wesentlich zu einer größeren Akzeptanz und Effektivität von Prävention in der Praxis beitragen.

So berichten wir unter anderem über Ergebnisse aus dem SYNERGY-Projekt zum Lungenkrebsrisiko von Schweißern (► Seite 6), zu zellbiologischen Untersuchungen als Instrument zur Beurteilung von Kombinationswirkungen von Gefahrstoffen (► Seite 16) und zur Bedeutung epigenetischer Faktoren als Biomarker (► Seite 20) sowie zur Messung, Bewertung akuter Effekte mit Hilfe physiologischer Parameter, nicht-invasiver Methoden und dem Biomonitoring im Expositionslabor (► Seite 9). In der Rubrik „Aus der Praxis“ berichten wir – praxisnah – wie das Projekt MoMar zur Entwicklung und Validierung von Biomarkern zur Früherkennung asbestverursachter Tumoren vor Ort durch die beteiligten Arbeitsmedizinerinnen und Arbeitsmediziner sowie durch die Unfallversicherungsträger unterstützt wird (► Seite 24).

Verbunden mit den besten Wünschen zum anstehenden Jahreswechsel wünsche ich Ihnen eine spannende Lektüre

Ihr

Thomas Brüning

Beitrag als PDF



Inhalt



Zellkulturmodelle können helfen, Kombinationswirkungen von Gefahrstoffen, wie PAK zu beurteilen. ▶Seite 16



Biomarker sind von besonderer Bedeutung für die Sekundärprävention, beispielsweise im Rahmen nachgehender Untersuchungen und besonderer Vorsorgeprogramme. ▶Seite 20



Im Projekt MoMar werden molekulare Marker entwickelt und validiert, um sie langfristig zur Früherkennung von Krebserkrankungen einzusetzen. ▶Seite 24

- 3 Editorial
- 5 Neues aus der Regulation
- 6 Aus der Forschung
 - 6 Erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Schweißer? Neue Erkenntnisse zum Lungenkrebsrisiko bei Schweißern in einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien (SYNERGY)
 - 9 Das Expositionslabor des IPA – Teil 2: Messung und Bewertung akuter Effekte mit Hilfe physiologischer Parameter, nicht-invasiver Methoden und Biomonitoring
 - 16 Kombinationswirkungen von PAK: Zellbiologische Untersuchungen als Instrument zur Beurteilung von Kombinationswirkungen
 - 20 Epigenetik und Biomarker: Welche Rolle können epigenetische Marker bei der Sekundärprävention spielen?
- 12 Interview
 - Novellierung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge: Interview mit Michael Koll, Bundesministerium für Arbeit und Soziales
- 15 Kongresse
 - 15 XX. Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2014: Globales Forum Prävention
 - 28 Allergie und Umwelt: 8. Allergiekongress tagte in Bochum
- 24 Aus der Praxis
 - „Asbest wird uns noch lange begleiten“ – Projekt MoMar untersucht über 2.000 Versicherte mit anerkannter BK 4103
- 27 Meldungen
- 30 Für Sie gelesen
- 33 Publikationen
- 34 Termine
- 35 Impressum

Neues aus der Regulation

DGUV-Arbeitshilfe „Hautkrebs durch UV-Strahlung“

Am 12.08.2013 wurde vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales die wissenschaftliche Begründung für die neue Berufskrankheit „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ veröffentlicht. Die Frage, ab wann ein Hautkrebs durch die Arbeit verursacht wird, ist nicht einfach zu beantworten. Für die praktische Anwendung der wissenschaftlichen Begründung durch die Unfallversicherungsträger wurde jetzt eine Arbeitshilfe entwickelt. Die Arbeitshilfe wurde von der DGUV gemeinsam mit UV-Trägern und unterstützt von Vertretern der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie, der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin, des Instituts für Arbeitsschutz der DGUV, des Instituts für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV sowie weiterer Forschungsinstitute erarbeitet. In dieser werden die Inhalte der wissenschaftlichen Empfehlung für die praktische Anwendung aufbereitet und konkretisiert. Neben Hinweisen zum Beispiel zum medizinischen Bild sowie Leistungen nach § 3 BKV enthält die Arbeitshilfe auch Hinweise zur Ermittlung der arbeitsbedingten UV-Strahlung.

www.dguv.de Webcode: d649737

Arbeitsschutzgesetz

Im Rahmen des „Gesetzes zur Neuorganisation der bundesunmittelbaren Unfallkassen, zur Änderung des Sozialgerichtsgesetzes und zur Änderung anderer Gesetze (BUK-Neuorganisationsgesetz - BUK-NOG)“ wurden auch Änderungen im Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG) vorgenommen. Die Änderungen beinhaltet insbesondere die explizite Nennung der psychischen Gesundheit beziehungsweise psychischer Belastungen in § 4 und § 5. Von den Änderungen betroffen ist auch die Dokumentation der Gefährdungsbeurteilung. Betriebe mit weniger als 10 Beschäftigten waren bisher von der Pflicht zur Dokumentation der Gefährdungsbeurteilung befreit. Diese Regelung wurde jetzt gestrichen.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 119

Arbeitsmedizinische Empfehlung

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) hat die vom Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) entwickelte Arbeitsmedizinische Empfehlung (AME) „Erhalt der Beschäftigungsfähigkeit“ veröffentlicht. Die AME richtet sich insbesondere an Betriebsärzte, darüber hinaus aber auch an die betrieblichen Sozialpartner, weitere Präventionsexperten, betriebliche Entscheidungsträger sowie an Prävention interessierte Beschäftigte. Sie soll die wesentlichen Merkmale einer guten betrieblichen Praxis von Prävention und Gesundheitsförderung zum Erhalt der Beschäftigungsfähigkeit konkretisieren und damit Arbeitgeber wie Betriebsärzte ermutigen und befähigen, die Chancen von Prävention und Gesundheitsförderung im Betrieb aktiv zu nutzen.

Ebenfalls 2013 wurde die AME „Zeitarbeit“ vom BMAS veröffentlicht. Auch diese AME wurde von Fachleuten in Gremien des AfAMed erarbeitet. Die AME „Zeitarbeit“ soll als Handlungshilfe sowohl für das Entleih- als auch für das Verleihunternehmen verstanden werden. Sie richtet sich primär sowohl an Arbeitgeber als auch an Betriebsärzte. Betriebsräte oder Fachkräfte für Arbeitssicherheit können ebenfalls Nutzen aus den Informationen der AME ziehen.

AME Beschäftigungsfähigkeit:

www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 124

AME Zeitarbeit:

www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 125

Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge – ArbMedVV

Am 24.12.2008 trat die Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) in Kraft. Hierzu hat das BMAS im Internet Informationen, den aktuellen Text der Verordnung sowie Fragen und Antworten veröffentlicht. Ziel der Verordnung ist es, Rechtssicherheit durch Klarstellung und Änderungen der Terminologie zu schaffen, die Inanspruchnahme von Wunschuntersuchungen zu erhöhen und den Anhang der Verordnung zu aktualisieren. Durch diese Änderungen soll der Schutz der Gesundheit der Beschäftigten sowie ihre Rechte auf informationelle Selbstbestimmung gestärkt und der notwendige Datenschutz gewährleistet werden. Zugleich wird die arbeitsmedizinische Vorsorge an den Stand der Wissenschaft angepasst und auf das notwendige Maß beschränkt. Es wird eine neue Terminologie (Pflicht-, Angebots-, Wunschvorsorge anstelle der bisherigen Begriffe Pflicht-, Angebots-, Wunschuntersuchung) eingeführt. Im Vordergrund stehen individuelle Aufklärung und Beratung des Beschäftigten. Eine Untersuchung findet nur noch statt, wenn der Arzt oder die Ärztin sie für erforderlich hält und der Beschäftigte diese nicht ablehnt. Die Bescheinigung, die nach einer Pflicht-, Angebots- oder Wunschvorsorge für den Arbeitgeber ausgestellt wird, enthält kein Untersuchungsergebnis mehr. Er erhält lediglich eine Mitteilung darüber, dass der Beschäftigte den Vorsorgetermin wahrgenommen hat.

Im Interview auf S. 12 in dieser Ausgabe des IPA-Journals erläutert Michael Koll, Leiter der Unterabteilung III b des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) die wesentlichen Inhalte und Ziele der Änderungen.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 118



Beitrag als PDF





Erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Schweißer?

Neue Erkenntnisse zum Lungenkrebsrisiko bei Schweißern in einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien (SYNERGY)

Beate Pesch, Benjamin Kendzia, Thomas Behrens, Thomas Brüning

In der gepoolten Analyse von internationalen Fall-Kontroll-Studien im Rahmen des Projekts SYNERGY wurde das Lungenkrebsrisiko für Schweißer und Berufe mit gelegentlichen Schweiß Tätigkeiten untersucht. Sowohl für Schweißer als auch für Personen, die gelegentlich geschweißt hatten, wurden erhöhte Lungenkrebsrisiken beobachtet. Die Risikoschätzer wurden nach Rauchen und einer Beschäftigung in anderen Berufen mit bekanntem Lungenkrebsrisiko adjustiert. Das Lungenkrebsrisiko stieg in beiden Gruppen mit zunehmender Beschäftigungsdauer an, war aber für Gelegenheitsschweißer insgesamt weniger stark erhöht als für hauptberufliche Schweißer. Erhöhte Risiken wurden auch bei nie rauchenden Schweißern beobachtet. Die bisherigen Untersuchungen in SYNERGY lassen keinen Bezug zu einzelnen kanzerogenen Gefahrstoffen im Schweißrauch, wie zum Beispiel Chrom(VI)- und Nickelverbindungen zu.

Weltweit sind mehrere Millionen Beschäftigte gegenüber Schweißrauch exponiert. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) stufte 1990 Schweißrauch nicht als gesichert, sondern als möglicherweise krebserregend für den Menschen in Gruppe 2B ein (1). Diese Einstufung beruhte auf Erkenntnissen, dass zwar in verschiedenen Studien ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Schweißern nachgewiesen wurde, dass jedoch das eingesetzte Schweißverfahren und die Zusammensetzung der Werkstoffe und Elektroden nicht im Detail untersucht werden konnten. Eine Assoziation mit der Exposition gegenüber Gefahrstoffen wie Chrom(VI)- oder Nickelverbindungen war nicht darstellbar. Die Beurteilung des Lungenkrebsrisikos von Schweißern war seinerzeit auch aufgrund mangelnder Informationen über die Rauchgewohnheiten der Studienteilnehmer schwierig (2).

Übereinstimmend ergaben auch verschiedene neuere Studien Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Schweißern. Eine Meta-Analyse aus 66 epidemiologischen Studien beschrieb ein um 26 Prozent erhöhtes Lungenkrebsrisiko (3). Auch in der bisher umfangreichsten „Sekundärdatenanalyse“ zum Lungenkrebsrisiko von Berufsgruppen, der NOCCA-Studie (4), wurde – basierend auf rund 1800 männlichen Schweißern – eine um 33 Prozent höhere Lungenkrebsinzidenz ermittelt. Das Rauchverhalten, die Dauer der

Tätigkeit und die Schweißverfahren konnten auch in dieser Studie wegen fehlender Daten nicht berücksichtigt werden.

Lungenkrebsrisiko von Schweißern im SYNERGY-Projekt

Demgegenüber konnte im Rahmen des SYNERGY-Projektes das Lungenkrebsrisiko von Schweißern und Gelegenheitsschweißern auch unter Berücksichtigung umfangreicher Daten zum Rauchverhalten untersucht werden (5). SYNERGY wurde mit finanzieller Unterstützung der Forschungsförderung der DGUV durchgeführt und von der IARC, dem Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) der Universität Utrecht und dem IPA koordiniert (► IPA-Journal 02/2012). Im Rahmen von SYNERGY wurde eine umfangreiche epidemiologische Datenbank mit detaillierten Informationen zur Berufs- und Rauchbiographie von Lungenkrebsfällen und Kontrollen erstellt. Für SYNERGY sind bislang Daten von 16 Fall-Kontroll-Studien gepoolt worden. Dazu wurden alle Berufsangaben in die internationale Klassifikation der Berufe und Branchen überführt. Mit derzeit 19.370 Lungenkrebsfällen und 23.674 Kontrollpersonen aus Europa, Kanada, Neuseeland und China steht der bisher umfangreichste Datensatz zur Untersuchung von beruflichen Lungenkrebsrisiken zur Verfügung. Der Datensatz besitzt, anders als frühere Studien, eine ausreichende statistische Aussagekraft, um detaillierte Analysen auch in Subgruppen (z.B. bei Nie-Rauchern) durchzuführen.

SYNERGY hat sich dabei als eine international beachtete Plattform für Lungenkrebsstudien entwickelt. Weitere Informationen zum SYNERGY-Projekt können unter <http://synergy.iarc.fr> abgerufen werden.

Schweißer und Berufe mit gelegentlichen Schweiß Tätigkeiten

Das Schweißen stellt eine Tätigkeit dar, die hauptberuflich als Schweißer oder gelegentlich in verschiedenen anderen Berufen (zum Beispiel als Klempner und Schlosser) ausgeübt werden kann. Da Frauen Schweißarbeiten nur selten ausüben, wurde die Analyse in SYNERGY auf Männer beschränkt. Der verwendete Datensatz umfasste insgesamt 33.871 Männer (15.483 Lungenkrebsfälle und 18.388 Kontrollpersonen). Davon hatten 995 Männer (568 Lungenkrebsfälle und 427 Kontrollen) jemals als Schweißer gearbeitet. Weitere 1.994 Lungenkrebsfälle und 1.930 Kontrollen waren in Berufen mit gelegentlichen Schweißarbeiten beschäftigt.

Untersucht wurde das Lungenkrebsrisiko für Personen, die jemals geschweißt hatten in Abhängigkeit von der Dauer der Schweiß Tätigkeit und der Zeit seit der letzten Beschäftigung als Schweißer oder Gelegenheitschweißer. Die Auswertungen wurden getrennt für Schweißer und Gelegenheitschweißer durchgeführt. Alle Risikoschätzer wurden eingehend für Rauchen und Tätigkeiten in bekannten anderen Risikoberufen adjustiert (6, 7). Weiterhin wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Beispielsweise wurde das Auswertekollektiv auf die Gruppe der Arbeiter („blue-collar workers“) beschränkt, um eine größere Ähnlichkeit der Studiengruppen zu erreichen und damit möglicherweise „unkontrolliertes“ Confounding abzufangen.

Lungenkrebsrisiko steigt mit Beschäftigungsdauer

Das Lungenkrebsrisiko für Schweißer war auch nach Adjustierung für das Rauchverhalten und eine mögliche Beschäftigung in anderen Risikoberufen signifikant erhöht (OR 1,44; 95% Konfidenzintervall (KI) 1,25-1,67). Das Risiko für Männer in Berufen mit gelegentlichen Schweißarbeiten war zwar niedriger, aber immer noch erhöht (OR=1,19; 95% KI 1,10-1,28). Mit zunehmender Beschäftigungsdauer

er stieg das Lungenkrebsrisiko bei Schweißern und Gelegenheitschweißern an. Für Männer, die 25 Jahre oder länger als Schweißer gearbeitet hatten, war das Risiko um 77 Prozent erhöht (OR=1,77; 95% KI 1,31-2,39). In Berufen mit gelegentlichen Schweißarbeiten stieg das Lungenkrebsrisiko, nach 25 oder mehr Jahren Beschäftigungsdauer etwas geringer als bei regulären Schweißern an (OR 1,40; 95% KI 1,21-1,62).

Lungenkrebsrisiko bei Nie-Rauchern

Bei dieser gepoolten Analyse lag der Anteil der Nie-Raucher unter männlichen Lungenkrebsfällen bei etwa zwei Prozent (8). Es ist in vielen Studien aufgrund geringer Fallzahlen nicht möglich, das beruflich-bedingte Lungenkrebsrisiko von Nie-Rauchern zu untersuchen. Auf Basis des großen SYNERGY-Datensatzes konnten hier 15 Lungenkrebsfälle und 78 Kontrollen, die als Schweißer gearbeitet und nie geraucht hatten, analysiert werden. Nie-rauchende Schweißer zeigten dabei ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko von 2,34 (95% KI 1,31-4,17). Für Nie-Raucher in Berufen mit gelegentlichen Schweißarbeiten (48 Lungenkrebsfälle, 408 Kontrollen) deutete sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko an, das jedoch vergleichsweise geringer und nicht statistisch signifikant war (OR=1,31; 95% KI 0,95-1,81).

Lungenkrebsrisiko in ausgewählten Industriezweigen

Die Auswertung zum Lungenkrebsrisiko von Schweißern in ausgewählten Industriezweigen (Tabelle 1) ergab erhöhte Lungenkrebsrisiken für Schweißer im Schiffbau, im Baugewerbe, in der Herstellung von Maschinen und in der Reparatur von Transporteinrichtungen. Geringer war das Lungenkrebsrisiko in der Fahrzeugherstellung. In diesem Industriezweig sind seit längerem Automatisierung und Kapselung von Schweißrobotern eingeführt worden, so dass hier von einer eher geringen Schweißrauchexposition auszugehen ist.

Sensitivitätsanalysen prüfen Zuverlässigkeit der Ergebnisse

Fall-Kontroll-Studien wie SYNERGY unterliegen verschiedenen Limitationen, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken können. So kann ein eingeschränktes Teilnahmeverhalten, insbesondere bei den Kontrollpersonen, die Risikoschätzer verzerren, wenn vermehrt gesundheitsbewusste Probanden teilnehmen, die weniger rauchen oder seltener in „blue-collar“-Berufen arbeiten. Umgekehrt können Kontrollpersonen aus Krankenhäusern, die in einigen Teilstudien von SYNERGY rekrutiert wurden, an Krankheiten leiden, die durch das Rauchen mit verursacht sind, was zu einer systematischen Abschwächung der beobachteten Risiken führen kann. Aus diesem Grund wurden ergänzende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die helfen können, diese möglichen Verzerrungen aufzudecken.

In SYNERGY waren die Lungenkrebsrisiken geringer, wenn nur die Teilstudien mit Hospitalkontrollen analysiert wurden. Da Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung häufig eine niedrige Teilnehmerate zeigen, ist denkbar, dass die populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien das Risiko für Lungenkrebs überschätzt haben könnten. Dieser Umstand wird auch durch das höhere Risiko für Schweißer nach Adjustierung für Rauchen im Vergleich zur dem nicht nach Rauchen adjustierten Risiko in der NOCCA-Studie

Industriezweig	Anzahl Kontrollen	Anzahl Fälle	Odds Ratio	95% KI
Referenzgruppe	16.031	12.921	1,00	
Schiffsbau	59	93	1,53	1,06-2,21
Baugewerbe	240	336	1,47	1,22-1,78
Herstellung von Maschinen	271	352	1,40	1,17-1,68
Fahrzeugherstellung	93	102	1,30	0,94-1,80
Reparatur von Transporteinrichtungen	101	136	1,51	1,12-2,03
Andere	13	22	2,31	0,99-5,39
Mehrfachnennungen möglich.				

Tabelle 1: Adjustierte Lungenkrebsrisiken von Schweißern nach Industriezweig

angedeutet, bei der alle Schweißer aus Skandinavien erfasst und mit Krebsregisterdaten verglichen wurden.

Limitationen der SYNERGY-Analysen

Schweißrauch besteht aus Partikeln, die überwiegend Metalle wie Eisen, Mangan, Chrom, Nickel enthalten, sowie aus Gasen wie Stickstoffoxiden und Ozon. Konzentration und Zusammensetzung des Schweißrauchs sind insbesondere vom Schweißverfahren und den eingesetzten Werkstoffen abhängig. Detaillierte Angaben zum Schweißprozess, zur Schweißrauchzusammensetzung und zur Höhe der Exposition wurden in den Einzelstudien, die dem gepoolten SYNERGY-Datensatz zu Grunde liegen, nicht dokumentiert. Insofern kann die Studie nicht die Frage beantworten, ob zum Beispiel Edelstahl-Schweißer im Vergleich zu Baustahlschweißern ein unterschiedlich hohes Risiko für Lungenkrebs haben.

Fazit

Die in SYNERGY durchgeführte gepoolte Analyse von internationalen Fall-Kontroll-Studien weist auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Schweißern hin. Das Lungenkrebsrisiko stieg mit längerer Beschäftigungsdauer an und war auch bei Schweißern, die nie geraucht hatten, erhöht. In Berufen, in denen nur gelegentlich geschweißt wird, war das Lungenkrebsrisiko ebenfalls erhöht, blieb jedoch auf einem niedrigeren Niveau.

Derzeit ist Schweißrauch von der IARC in Gruppe 2B eingestuft. Diese Klassifikation erfolgte bereits im Jahr 1990. Die vorliegenden Ergebnisse können zu einer aktualisierten Evaluierung der krebserzeugenden Wirkung von Schweißrauch beitragen. Darüber hinaus ist zu prüfen, inwieweit die SYNERGY-Ergebnisse auch in die Bewertung der Frage nach einer möglichen beruflichen Verursachung von Lungenkrebserkrankungen bei Schweißern von Bedeutung sein können. Für Schweißarbeiten an unlegierten Stählen, bei denen im Schweißrauch keine als kanzerogen bekannten Einzelsubstanzen vorkommen, ist die Frage des ursächlichen Agens für eine Erhöhung des Lungenkrebs-Risikos noch ungeklärt (9).

Schweißrauch ist jedoch ein komplexes Gemisch, das bei Einsatz hochlegierter Werkstoffe und Elektroden Nickelverbindungen und unter bestimmten Bedingungen auch Chrom(VI)-Verbindungen enthalten kann, die als krebserzeugend beim Menschen eingestuft sind. In Einzelfällen ist daher bei entsprechender Exposition die Anerkennung von Lungenkrebserkrankungen nach der BK 1103 (Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen) beziehungsweise 4109 (Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen) möglich.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Grenzwertdiskussion bei krebserzeugenden Metallen sollen deshalb in SYNERGY in weiteren Analysen Erkenntnisse zu Dosis-Wirkungsbeziehungen für hexavalentes Chrom und Nickelverbindungen in Bezug auf das Lungenkrebsrisiko von Schweißern und anderen Berufen auf der Grundlage von Messdaten gezielter untersucht werden. In einem nächsten Schritt soll auch versucht werden, das synergistische Zusammenwirken von Chrom(VI)- und Nickelverbindungen eingehender zu untersuchen.

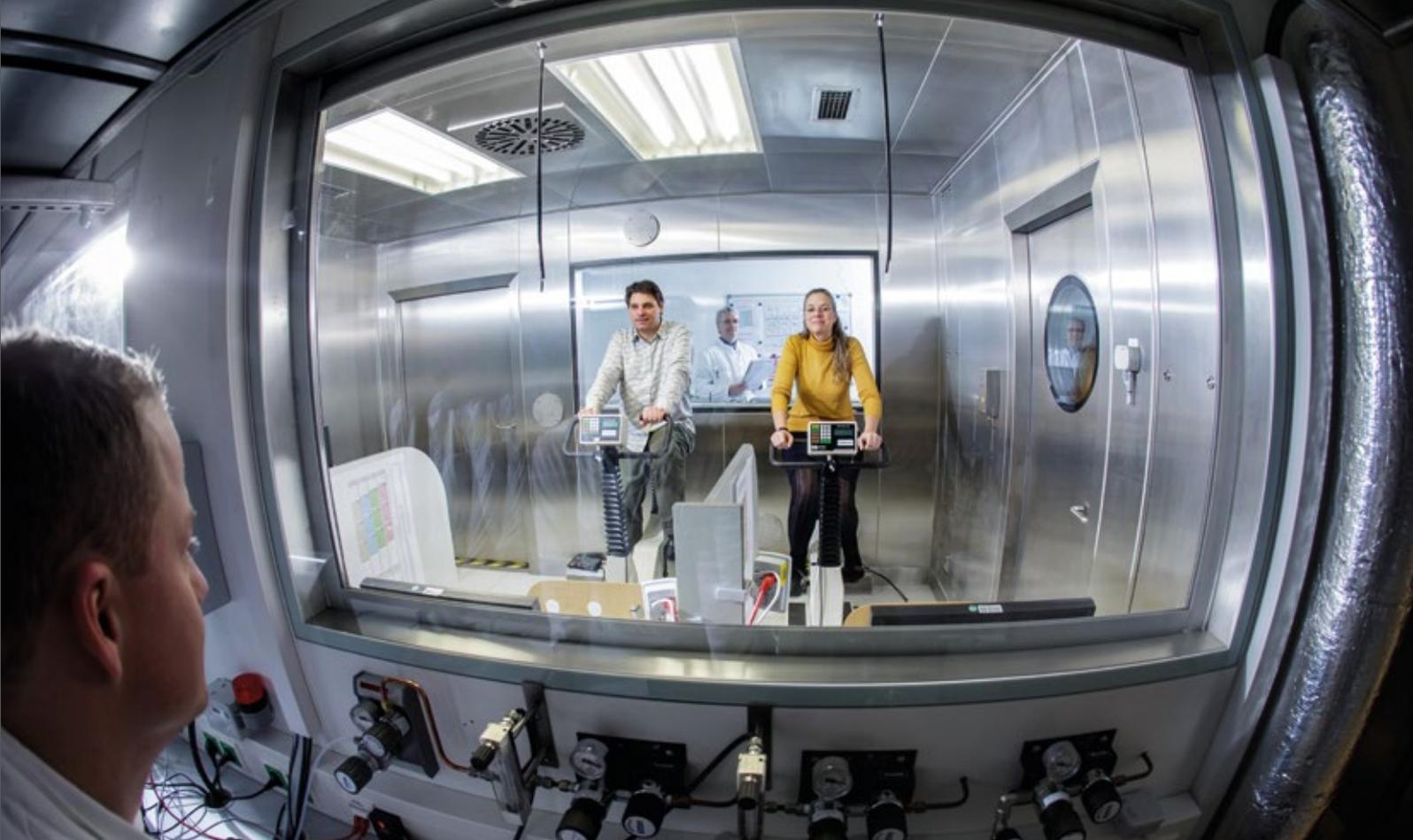
Literatur

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC. Chromium, nickel and welding. IARC Monogr Eval Carcinog Risks to Hum. 1990; 49
2. Gerin M, Fletcher AC, Gray C, Winkelmann R, Boffetta P, Simonato L. Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders. *Int J Epidemiol.* 1993; 22 Suppl 2: S22
3. Ambroise D, Wild P, Moulin JJ. Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Work Environ Health.* 2006; 32: 22-31
4. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol.* 2009; 48: 646-790
5. Kendzia B, Behrens T, Jöckel K, et al. Welding and Lung Cancer in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Epidemiol.* 2013; Epub ahead of print
6. Mirabelli D, Chiusolo M, Calisti R, et al. Database of occupations and industrial activities that involve the risk of pulmonary tumors. *Epidemiol Prev.* 2001; 25: 215-221
7. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health.* 1998; 4: 236-240
8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2012; 131: 1210-1219
9. International Institute of Welding (IIW), Commission VIII "Health, Safety and Environment. Lung cancer and arc welding of steels. *Welding in the World.* 2011; 55: 12-20

SYNERGY ist ein internationales Verbundprojekt. Alle teilnehmenden Wissenschaftler sind in der Originalarbeit [Kendzia B, Behrens T, Jöckel K, et al. Welding and Lung Cancer in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Epidemiol.* 2013.] aufgelistet, die wir Ihnen auf Wunsch gerne zusenden.

Beitrag als PDF





Das Expositionslabor des IPA – Teil 2

Messung und Bewertung akuter Effekte mit Hilfe physiologischer Parameter, nicht-invasiver Methoden und Biomonitoring

Jürgen Büniger, Kirsten Sucker, Christoph Broding, Monika Raulf, Christian Monsé, Birger Jettkant, Hans Berresheim, Frank Hoffmeyer, Tobias Weiß, Heiko Udo Käßlerlein, Olaf Hagemeyer, Rolf Merget, Christoph van Thriel, Thomas Brüning

Im ersten Teil dieser Artikelserie wurden die Möglichkeiten der Generierung und des Monitorings von Expositionen im Expositionslabor (ExpoLab) des IPA dargestellt. Durch die sehr exakte Messung von Höhe und Zeitverlauf der Stoffkonzentrationen von am Arbeitsplatz sehr häufigen störenden Ko-Expositionen werden mögliche spezifische Effekte hinsichtlich ihrer Stärke und des zeitlichen Verlaufs genau erfasst. Für die Grenzwertableitung und weitere Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz können durch verschiedene Expositionshöhen Dosis-Wirkungsbeziehungen dargestellt werden. Dieser Beitrag beschreibt nun anhand der ersten Studienergebnisse ausgewählte Beispiele zur Erfassung verschiedener Effekte unter definierten Expositionsbedingungen.

In humanen Kurzzeit-Expositionsexperimenten können akute lokale und systemische Effekte durch Arbeitsstoffe exakt erfasst werden. Nach der Bewertung, ob es sich bei diesen Effekten um adverse Wirkungen mit dem Risiko einer Gesundheitsschädigung handelt, können die Ergebnisse solcher Studien einen wichtigen Beitrag zum Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz durch Etablierung von Schutzmaßnahmen einschließlich der Festsetzung von Arbeitsplatzgrenzwerten leisten. Am Beispiel von vier im ExpoLab getesteten Substanzen (CO₂, Ozon, Ethylacetat, Anilin) werden Möglichkeiten und Strategien im IPA zur Erfassung von Effekten durch diese Expositionen dargestellt.

Nach intensiver Beratung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum und eines entsprechenden positiven Votums für die Studien, werden freiwillige Personen im Alter von 20 bis 65 Jahren gesucht, die einem eintägigen Gesundheits-Check-up unterzogen werden. Dieser umfasst ein sehr breites Untersuchungsspektrum – vom ärztlichen Gespräch mit Erhebung der persönlichen medizinischen Vorgeschichte über die eingehende Prüfung der Atmung und des Herz-Kreislaufsystems bis hin zur Messung des Riechvermögens. Bislang werden nur gesunde Nichtraucher für die Studienteilnahme zugelassen. Später sind auch Untersuchungen mit Allergikern (z.B. Heuschnupfen) und Asthma-

tikern geplant, da diese Erkrankungen auch in der Arbeitsbevölkerung häufig auftreten und die Erkrankten möglicherweise einem erhöhten Risiko bei Inhalation von Gefahrstoffen ausgesetzt sind.

Höhe und Dauer der Expositionen orientiert sich eng an den derzeit gültigen Grenzwerten am Arbeitsplatz in Deutschland. Liegen solche nicht vor, werden internationale Grenzwerte herangezogen. Allem Anderen übergeordnetes Ziel ist es, ohne Risiko für die Probanden mögliche gesundheitsgefährdende Effekte eindeutig zu identifizieren.

Die Zahl der Probandinnen und Probanden variiert je nach Fragestellung und den erwarteten Effekten (bislang bis zu 24 Personen). Statistische Poweranalysen zeigen, dass mit diesen Stichprobengrößen kleine und mittlere Effekte statistisch abgesichert werden können. Jede Person wird in der Regel gegenüber drei bis fünf verschiedenen Expositionshöhen (Dauer jeweils 2 bis 8 Stunden) und zum Vergleich gegenüber Reinluft exponiert. So bildet jede Person auch ihre eigene Kontrolle. Je nachdem wie lang es bis zum völligen Abklingen von Effekten dauert, müssen bis zum nächsten Test Abstände von mehreren Tagen bis Wochen eingehalten werden. Je nach Studiendesign erfolgen vor, während und nach der Exposition physiologische Untersuchungen (z.B. Lungenfunktion), die Gewinnung von Proben aus den oberen und tiefen Atemwegen mittels nicht-invasiver Methoden (z.B. Nasallavage) sowie Blutabnahmen und die Abgabe von Urinproben (z.B. für das Biomonitoring).

Physiologie

Die Inhalation von Gefahrstoffen hat oft unmittelbare Auswirkungen auf Atmung und Herz-Kreislaufsystem. Daher werden kontinuierlich die wichtigsten physiologischen Parameter von der Herzfrequenzvariabilität über die Atemtiefe bis zur Lidschlussfrequenz gemessen und telemetrisch zur Datenspeicherung übertragen. Dies dient einerseits der Sicherheit der Probandinnen und Probanden, andererseits werden die Ergebnisse auch zur Erfassung adverser Effekte wissenschaftlich ausgewertet. Auch die körperliche Belastung am Arbeitsplatz hat je nach Schwere der Arbeit großen Einfluss auf physiologische Parameter. Diese körperliche Arbeit wird im ExpoLab durch an die individuelle Leistungsfähigkeit adaptierte Ergometerbelastungen simuliert. Der Verlauf von Sauerstoffgehalt und vielen weiteren Parametern bis hin zum Laktat wird mittels Blutgasanalysen (BGA) gemessen, die vor, während und nach der Exposition mit einer Kapillare aus dem Ohrläppchen abgenommen werden.

Beispiel: Im Kalibergbau können beim Abbau des Salzes CO_2 -Expositionen der Bergleute bis zu 1,5 Vol.-% (Arbeitsplatzgrenzwert 0,5 Vol.-%) auftreten. In der ersten Studie im ExpoLab wurden daher Arbeiten unter einer CO_2 -Exposition an 24 Freiwilligen untersucht. Bei der höchsten Konzentration von 2 Vol.-% und gleichzeitiger ergometrischer Belastung wurden ein messbarer Anstieg des Blut- CO_2 und ein geringer Abfall des Blut-pH beobachtet. Die Effekte blieben jedoch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreiten und waren 20 Minuten nach Ende der Ergometrie nicht mehr nachweis-

bar. Auch sonstige akute Effekte traten nicht auf. Auf Basis dieser Studie wurde für das Bergwerk eine Sonderbetriebserlaubnis mit zeitlich genau begrenzter Exposition bis zu 1,5 Vol.-% CO_2 erteilt.

Nicht invasive Methoden

Mit dem Nachweis von Botenstoffen, Entzündungsmarkern und bestimmten Zellpopulationen in Proben, die mit nicht-invasiven Methoden (NIM) aus den Atemwegen gewonnen werden, können bereits sehr frühe Zeichen von schädlichen Wirkungen auf die Atemwege erfasst werden. Diese Effekte sind oft schon nachweisbar, bevor andere Parameter wie die Lungenfunktion reagieren. Auch inhalede Gefahrstoffe wie zum Beispiel Metalle aus Schweißrauchen können so erfasst werden. Die schonende Probengewinnung mittels NIM hat Vorteile gegenüber der bronchoskopischen Untersuchung mit Lavage, weil sie von den Probandinnen und Probanden auch mehrfach gut toleriert wird, so dass Verlaufsbeobachtungen vor, während und nach Exposition möglich sind.

Zur Verfügung stehen die Probengewinnung durch nasale Lavage, induziertes Sputum und die Kondensation von Atemexhalat (EBC). Diese Proben werden dann im Labor je nach Fragestellung auf die entsprechenden Parameter untersucht. Direkt gemessen werden kann das ausgeatmete Stickstoffmonoxid (FeNO), das bei (allergischen) Entzündungsreaktionen ansteigt.

Reizstoffe

Häufigste Ursache solcher Entzündungsreaktionen der Atemwege sind zahlreiche Reizstoffe. In der Luft am Arbeitsplatz können sie zu Belästigungen, Geruchs- und Reizeffekten, gesundheitlichen Beschwerden und manchmal manifesten Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege führen. Etwa die Hälfte der deutschen Grenzwerte für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz beruht auf der Vermeidung von Irritationen durch Reizstoffe. Aufgrund ihrer großen Bedeutung unterstützt die DGUV seit vielen Jahren die „Reizstoff-Forschung“ am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), die eng mit den Arbeiten am IPA verknüpft ist. Zudem ist in der von Professor Thomas Brüning geleiteten gemeinsamen Arbeitsgruppe „Lokale Effekte“ des Ausschuss für Gefahrstoffe und der MAK-Kommission der DFG ein einheitlicher Bewertungsmaßstab für die Ableitung von Grenzwerten für diese große Gruppe von Gefahrstoffen erarbeitet worden. Beispiele: Als typische Vertreter dieser Gefahrstoffklasse wurden im ExpoLab bisher Ozon und Ethylacetat an je 16 Freiwilligen getestet. Die Exposition bis zu 240 ppb Ozon führte zu leichten pH-Verschiebungen im EBC und zu einem signifikanten, jedoch reversiblen Abfall des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO). Bei einem Drittel der Probandinnen und Probanden verschlechterte sich vorübergehend auch die Lungenfunktion geringfügig. Bei der Exposition gegenüber 10 ppm bis 550 ppm Ethylacetat konnten keine signifikanten adversen Effekte beobachtet werden, so dass der derzeitige Arbeitsplatzgrenzwert von 400 ppm in Bezug auf akute Wirkungen auch weiterhin als sicher angesehen werden kann. Die beobachteten Effekte zu Ozon beziehungsweise das Fehlen von Effekten bei Ethylacetat stimmen mit den bisher in der Literatur zu diesen beiden Substanzen be-

schriebenen Wirkungen beim Menschen überein und zeigen, dass mit dem am IPA etablierten Expositionslabor adverse Effekte von Gefahrstoffen – sofern sie auftreten – zuverlässig und valide und im noch reversiblen Dosisbereich nachgewiesen werden können („Validierung des Expositionslabors“ auf der Effektseite).

Gerade bei der Untersuchung von Reizstoffen werden auch Fragebögen zur Erfassung von subjektiven Reiz- und Geruchswirkungen eingesetzt und mit objektiven psychophysiologischen Methoden validiert. Diese dienen zum Beispiel zur Bewertung einer eventuellen nicht tolerierten Belästigung. Weitere Verfahren sollen zum Beispiel durch Messung von Reaktionszeiten oder Ablenkbarkeit Aufschluss über möglicherweise erhöhte Unfallrisiken geben. Diese komplexe Thematik wird Gegenstand eines weiteren Artikels dieser Serie sein.

Biomonitoring

Mit dem Humanbiomonitoring können quantitativ Gefahrstoffe und deren Stoffwechselprodukte (Metabolite) im Blut und Urin bestimmt werden. Im Expositionslabor werden damit Studien zur Aufnahme (Resorption) und zum Metabolismus von Arbeitsstoffen ermöglicht. Für zahlreiche Substanzen fehlen bislang diese für die Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz essentiellen Daten. Gleichzeitig können Art und Dauer der Ausscheidung (Toxikokinetik) von Gefahrstoffen untersucht werden. Das Biomonitoring erfasst aber nicht nur inhalative Expositionen sondern bei hautresorptiven Substanzen zusätzlich auch denjenigen Anteil, der aus der Gasphase über die Haut in den Körper des Menschen aufgenommen wird.

Beispiel: Anilin ist ein sowohl inhalativ als auch hautresorptiv relevanter, weit verbreiteter Arbeitsstoff. Im ExpoLab wurde an 19 Freiwilligen untersucht, ob eine Exposition bis zu 2 ppm Anilin über acht Stunden zur Überschreitung der biologischen Grenzwerte (BGW) im Blut (100 µg/L, aus Hämoglobin-Addukt freigesetzt) oder Urin (1 mg/L, ungebunden) oder einer gesundheitlich relevanten Methämoglobinbildung (MetHb) von mehr als fünf Prozent führt und ob bei längerer Exposition eine Kumulation des Stoffes oder seiner Metaboliten droht. Die MetHb-Bildung wurde mittels BGA, die innere Anilinbelastung wurde mittels Biomonitoring gemessen. Die MetHb-Bildung stieg zwar signifikant an, blieb jedoch unterhalb von zwei Prozent und sank bis zum nächsten Tag wieder weitgehend auf das Ausgangsniveau. Ebenso war keine Gefahrstoffakkumulation im Körper über die übliche Arbeitswoche mit Arbeitszeiten von acht Stunden pro Tag anzunehmen. Die BGW für Anilin im Urin wurden in allen Fällen eingehalten.

In einem nächsten Schritt soll bei einer Exposition von 2 ppm im ExpoLab geklärt werden, ob beim Tragen üblicher Arbeitsbekleidung eine relevante Hautresorption des Anilins aus der Gasphase erfolgt. Dazu werden die Probandinnen und Probanden über eine Maske Reinluft atmen, während sie sich im ExpoLab aufhalten. Dadurch ist der Anteil einer etwaigen Hautresorption bestimmbar.

Wie diese Beispiele zeigen, sind die im ExpoLab möglichen Expositionsszenarien wertvoll für die Bearbeitung sehr vieler Fragestellungen aus der Praxis der Unfallversicherungen und darüber hinaus. Die Studien liefern entscheidende Daten für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. In Zukunft wird das Spektrum der Studiendesigns weiter ausgebaut, um zum Beispiel auch partikuläre Expositionen einschließlich der Nanopartikel zu untersuchen.

Ausblick und Kooperationen

Weitere mögliche Anwendungsfelder für das ExpoLab sind zum Beispiel Adaptationseffekte bei Exposition gegenüber chemosensorisch bedeutsamen Gefahrstoffen, die Untersuchung der Bedeutung von physikochemischen Eigenschaften (Dichte, Löslichkeit) von Partikeln für irritativ-toxische Atemwegserkrankungen sowie der Effekte von Mischexpositionen auf die Lunge.

Seit mehr als zehn Jahren wird das Feld der experimentellen Humanexpositionen mit dem Schwerpunkt auf der Untersuchung von „Reizstoffen“ in enger Kooperation mit dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) und dem dortigen Expositionslabor unter der Leitung von PD Dr. Christoph van Thriel bearbeitet. Seine Arbeitsgruppe untersucht vor allem chemosensorische und neurotoxische Wirkungen von Arbeitsstoffen. Darüber hinaus arbeitet das IPA auch mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover unter Leitung von Prof. Dr. Uwe Heinrich zusammen. Das ITEM betreibt mehrere Expositionslabore (Fraunhofer Environmental Challenge Chambers). Den arbeitstoxikologischen Schwerpunkt bildet dort die Partikelinhalation. Diese Kooperationen und deren Einbettung in die Forschung und Gesetzgebung für die Gesundheit der Beschäftigten in Deutschland sind Inhalt des nächsten Artikels dieser Serie.

Die Autoren

Hans Berresheim, PD Dr. Horst Christoph Broding,
Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger,
Dr. Olaf Hagemeyer, Dr. Frank Hoffmeyer,
Dr. Birger Jettkant, Dr. Heiko Udo Käfferlein, Prof. Dr.
Rolf Merget, Dr. Christian Monsé, Prof. Dr. Monika
Raulf, Dr. Kirsten Sucker, Dr. Tobias Weiß

IPA

PD Dr. Christoph van Thriel
Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo)

Beitrag als PDF



Novellierung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge

Interview mit Michael Koll, Bundesministerium für Arbeit und Soziales



Am 24. Dezember 2008 trat die Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) in Kraft. Ziel der Verordnung ist es, durch Maßnahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge arbeitsbedingte Erkrankungen einschließlich Berufskrankheiten frühzeitig zu erkennen und zu verhüten. Arbeitsmedizinische Vorsorge soll zugleich einen Beitrag zum Erhalt der Beschäftigungsfähigkeit und zur Fortentwicklung des betrieblichen Gesundheitsschutzes leisten. Mit der Veröffentlichung im Bundesgesetzblatt (BGBl. I, S. 3882) trat jetzt am 31.10.2013 die „Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge“ in Kraft. Im Interview erläutert Michael Koll, Leiter der Unterabteilung Arbeitsschutz des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) die wesentlichen Inhalte und Ziele der Änderungen.

Herr Koll, knapp fünf Jahre nach dem Inkrafttreten der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) trat kürzlich die Novelle der ArbMedVV in Kraft. Was sind die Ziele dieser Novelle?

Die Novelle der ArbMedVV verfolgt drei Ziele: 1. Mehr Rechtsklarheit: Uns ist wichtig, dass arbeitsmedizinische Vorsorge nicht mit Untersuchungen zum Nachweis der gesundheitlichen Eignung beziehungsweise Tauglichkeit für berufliche Anforderungen verwechselt wird. Die ArbMedVV regelte auch bisher schon, dass eine Eignungsuntersuchung nicht zusammen mit einer arbeitsmedizinischen Vorsorge(untersuchung) durchgeführt werden soll. Ist dies aus betrieblichen Gründen nicht möglich, müssen

die unterschiedlichen Zwecke offengelegt werden. Neu ist in diesem Zusammenhang, dass der Arbeitgeber den Arzt zu dieser Offenlegung verpflichten muss.

2. Stärkung des Rechts der Beschäftigten auf arbeitsmedizinische Vorsorge: Nach dem Arbeitsschutzgesetz haben Beschäftigte einen eigenständigen, persönlichen Anspruch auf arbeitsmedizinische Vorsorge. Wir haben daher die Wunschvorsorge über § 5a ArbMedVV stärker als bisher hervorgehoben. Denn die individuelle ärztliche Aufklärung und Beratung ist eine wichtige Ergänzung der allgemeinen Arbeitsschutzmaßnahmen.

3. Aktualisierung des Anhangs: Hier ist hervorzuheben, dass wir für Tätigkeiten

mit krebserzeugenden oder erbgutverändernden Stoffen die rechtliche Grundlage für Pflichtvorsorge geschaffen und für Tätigkeiten mit wesentlich erhöhten körperlichen Belastungen einen neuen Anlass für eine Angebotsvorsorge aufgenommen haben. Beides war längst überfällig.

Warum wurden die Begrifflichkeiten geändert?

Arbeitsmedizinische Vorsorge muss nicht zwangsläufig körperliche oder klinische Untersuchungen beinhalten. Das wollen wir mit den neuen Begriffen verdeutlichen. Außerdem suggerierte der Begriff „Pflichtuntersuchung“ eine Verpflichtung des Beschäftigten, sich untersuchen zu lassen.

Die ArbMedVV kannte und kennt aber keine Zwangsuntersuchungen.

Wenn ein Beschäftigter zur arbeitsmedizinischen Vorsorge erscheint, beinhaltet dies also nicht automatisch auch eine körperliche Untersuchung?

Ja, das stimmt. Und das war schon immer so, wurde aber in der Praxis unterschiedlich gehandhabt. Mit der Novellierung haben wir das nun klargestellt. Wir haben die dem Standesrecht entsprechende Pflicht des Arztes, vor Durchführung körperlicher oder klinischer Untersuchungen nach pflichtgemäßem Ermessen deren Erforderlichkeit zu prüfen, ausdrücklich aufgenommen. Die Beschränkung der Untersuchung auf das erforderliche Maß erspart den Beschäftigten unnötige Eingriffe in ihre körperliche Unversehrtheit. Im Arbeitsschutzrecht kennen wir bezüglich körperlicher oder klinischer Untersuchungen keine Duldungspflicht und damit auch keinen Untersuchungszwang. Körperliche und klinische Untersuchungen können nur erfolgen, wenn der Beschäftigte diese Untersuchungen nicht ablehnt. Damit der Beschäftigte eine informierte Entscheidung treffen kann, muss ihn der Arzt über Inhalt, Zweck und Risiken einer jeden Untersuchung informieren. Auch das stellt die ArbMedVV klar. Damit trägt die ArbMedVV zu einem vertrauensvollen und zeitgemäßen Arzt-Beschäftigten-Verhältnis bei.

Warum wird die psychische Gesundheit nunmehr explizit im Verordnungstext genannt?

Auch dies ist eine Klarstellung. Der Gesundheitsbegriff umfasst die Physis und die Psyche, Gesundheit ist nicht teilbar. Uns ist wichtig, dass bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge der ganze Mensch und seine gesamte Arbeitssituation in den Blick genommen werden. Die alleinige Betrachtung von Einzelgefährdungen genügt den Anforderungen an eine moderne Arbeitsmedizin nicht mehr. Im Übrigen ist die arbeitsbedingte psychische Belastung ein wichtiges Thema von Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Psychische Erkrankungen nehmen zu und sind immer häufiger Anlass für ein vorzeitiges Ausscheiden aus dem Arbeitsleben. Neben privater Vorsorge sind auch präventive Maßnahmen zur Reduzierung der psychischen

Belastung am Arbeitsplatz nötig. Das BMAS kümmert sich intensiv um diese Thematik. Es hat dazu unter anderem eine arbeitsmedizinische Empfehlung veröffentlicht, die im Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) erarbeitet wurde. Auch die Ausrichtung der Gemeinsamen Deutschen Arbeitsschutzstrategie (GDA) auf die psychische Gesundheit trägt dieser Entwicklung Rechnung.

In der Verordnung wird besonders betont, dass die arbeitsmedizinische Vorsorge nicht zum Nachweis der gesundheitlichen Eignung für berufliche Anforderungen dient. Warum wurde dies so in der neuen Verordnung herausgehoben?

Wie eingangs gesagt, darf arbeitsmedizinische Vorsorge nicht mit Untersuchungen zum Nachweis der gesundheitlichen Eignung beziehungsweise Tauglichkeit für berufliche Anforderungen verwechselt werden. Das ist wegen der unterschiedlichen Rechtsfolgen wichtig. Eignungsuntersuchungen sind gutachtliche Untersuchungen im Auftrag des Arbeitgebers. Bei Eignungsuntersuchungen muss seitens des Beschäftigten der Nachweis der gesundheitlichen Eignung für berufliche Anforderungen erbracht werden. Gelingt das nicht, ist ein Tätigkeitsausschluss die Folge, der regelmäßig dazu führt, dass der Beschäftigte den Arbeitsplatz nicht bekommt oder ihn aufgeben muss. Das ist bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge anders. Hier geht es um die persönliche Aufklärung und Beratung des Beschäftigten über persönliche Gesundheitsrisiken bei der Arbeit. Die „DGUV-Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen“ (sog. G-Grundsätze) haben diese Unterscheidung bislang nicht klar zum Ausdruck gebracht.

Kann man denn arbeitsmedizinische Vorsorge und Eignungsuntersuchungen konkret trennen?

Man muss arbeitsmedizinische Vorsorge sogar strikt trennen von Eignungsuntersuchungen. Wie gesagt, es stehen unterschiedliche Rechtsfolgen im Raum, über die der Beschäftigte informiert sein muss. Am besten geht das, wenn arbeitsmedizinische



Vorsorge und Eignungsuntersuchungen getrennt voneinander durchgeführt werden. Geht das aufgrund betrieblicher Gegebenheiten nicht, muss der Beschäftigte über die unterschiedlichen Zwecke informiert werden. Verstehen Sie mich nicht falsch, auch in der arbeitsmedizinischen Vorsorge können Eignungsfragen eine Rolle spielen, aber zunächst allein im Innenverhältnis zwischen Arzt und Beschäftigtem. Entscheidend ist, wie mit den Ergebnissen und Befunden umgegangen wird. Der Beschäftigte muss sich darauf verlassen können, dass personenbezogene Ergebnisse und Befunde aus der arbeitsmedizinischen Vorsorge vom Arzt nicht an den Arbeitgeber weitergegeben werden. Aus diesem Grund und wegen des möglichen Arbeitsplatzverlustes darf der Arzt dem Arbeitgeber einen Tätigkeitswechsel auch nur vorschlagen, wenn der Beschäftigte eingewilligt hat.

Eine tiefgreifende Änderung ist die neue Form der Vorsorgebescheinigung. Auf der Bescheinigung wird zukünftig nur der Name des Probanden, der Tag der Untersuchung,

der Untersuchungsanlass und die Frist zur Wiederholung der Untersuchung vermerkt sein. Aussagen zu dem Ergebnis der Vorsorge wird man auf der Bescheinigung nicht mehr finden. Ist damit zu rechnen, dass diese gravierende Neuerung zügig in die Praxis umgesetzt werden kann?

Der Ausschuss für Arbeitsmedizin erarbeitet aktuell eine arbeitsmedizinische Regel (AMR), die Konkretisierungen zur Vorsorgebescheinigung vornehmen wird.

Geht Biomonitoring nach wie vor zur arbeitsmedizinischen Vorsorge?

Biomonitoring ist unverändert ein Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge, wenn dafür arbeitsmedizinisch anerkannte Analyseverfahren und geeignete Werte zur Beurteilung zur Verfügung stehen. Der Arzt muss auch hier die Erforderlichkeit im Einzelfall prüfen und den Beschäftigten über Inhalt, Zweck und Risiko der Untersuchung aufklären. Gegen den Willen des Beschäftigten darf Biomonitoring nicht durchgeführt werden. Aber ich gehe davon aus, dass ein guter Arbeitsmediziner den Beschäftigten überzeugen kann, dieses wertvolle Instrument im Rahmen der Vorsorge anzuwenden.

Neu in den Pflichtenkatalog der Ärztin oder des Arztes (§ 6) wurden Impfungen aufgenommen. Als Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge sind sie den Beschäftigten anzubieten, soweit das Risiko einer Infektion tätigkeitsbedingt besteht und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist.

Ja, Impfungen waren bis dahin nur im Anhang Teil 2 der ArbMedVV bei Pflichtuntersuchungen bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen ausdrücklich vorgesehen. Die Notwendigkeit einer Impfung kann aber auch im Rahmen einer Angebots- oder Wunschvorsorge bestehen und auch bei Tätigkeiten in Tropen, Subtropen und sonstigen Auslandsaufenthalten mit besonderen klimatischen Belastungen und Infektionsgefährdungen. Zur Klarstellung will ich aber betonen: Im Arbeitsschutz kennen wir keine Impfpflicht, Beschäftigte müssen in die Impfung einwilligen. Ihnen kann die Impfung daher lediglich angeboten werden. Sie haben es selbst gesagt: Das Impfangebot und damit die Impfung beschränkt sich auf Fälle, in denen das Infektionsrisiko der Beschäftigten tätigkeitsbedingt und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Das heißt, es bedarf eines unmittelbaren Bezugs zur Tätigkeit des Beschäftigten. Impfungen zum Dritt- oder Bevölkerungsschutz sind keine Aufgabe des Arbeitsschutzes. Der AfAMed ist dabei, über eine arbeitsmedizinische Regel (AMR) zu konkretisieren, welche Impfungen unter welchen Bedingungen in Betracht kommen.

Mit dem Inkrafttreten der ArbMedVV im Jahr 2008 gab es widersprüchliche Aussagen dazu, ob bei Tätigkeiten mit krebserzeugenden Stoffen der Kategorie 1 oder 2 eine Pflichtuntersuchung zu erfolgen hat, da die entsprechenden Arbeitsplatz-Grenzwerte fehlten. Wie ist dies in der neuen Verordnung geregelt?

Für Tätigkeiten mit krebserzeugenden oder erbgutverändernden Stoffen oder Zubereitungen der Kategorie 1 und 2 im Sinne der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) schrieb die ArbMedVV grundsätzlich Angebotsuntersuchungen vor. Einige dieser Stoffe waren zusätzlich im Katalog speziell benannter Gefahrstoffe enthalten, für die Pflichtuntersuchungen vorgeschrieben waren, wenn Arbeitsplatzgrenzwerte überschritten wurden oder die Stoffe über die Haut aufgenommen werden konnten. Für Tätigkeiten mit krebserzeugenden oder erbgutverändernden Stoffen oder Zubereitungen der Kategorie 1 und 2 im Sinne der GefStoffV, die nicht hautresorptiv sind, lief der Tatbestand der Pflichtuntersuchung mangels Arbeitsplatzgrenzwerten seinerzeit ins Leere. Dieser Zustand war nicht länger hinnehmbar, weil die Begründung für die Notwendigkeit einer arbeitsmedizinischen Pflichtvorsorge unverändert geblieben ist. Vor diesem Hintergrund entfällt in der aktuellen ArbMedVV der Bezug zum Arbeitsplatzgrenzwert. Damit gilt für Tätigkeiten mit den in Anhang Teil 1 Absatz 1 ArbMedVV konkret benannten krebserzeugenden oder erbgutverändernden Stoffen oder Zubereitungen der Kategorie 1 und 2 im Sinne der GefStoffV nunmehr grundsätzlich die Pflichtvorsorge.

Es gab einen Untersuchungsanlass, der eindeutigen Eignungscharakter hatte. Es handelt sich hier um Untersuchungen bei Tätigkeiten in Druckluft. Was ist mit diesem Untersuchungsanlass passiert?

Die Pflichtuntersuchung bei Tätigkeiten in Druckluft war der einzige Fall in der ArbMedVV, bei dem die gesundheitliche Unbedenklichkeit bescheinigt werden musste. Aus diesem Grund wurde dieser Anlass in die Druckluftverordnung zurückverlagert, die ArbMedVV insoweit bereinigt.

Die Fragen stellten Prof. Dr. Jürgen Büniger, IPA, und Dr. Matthias Kluckert, Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI)

Weiterführende Informationen

- ArbMedVV in der aktuellen Fassung:
Weitere Informationen unter: www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 120
- BMAS-Broschüre zur ArbMedVV unter: www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 123
- Fragen und Antworten zur arbeitsmedizinischen Vorsorge nach der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) – eine Information des BMAS
Weitere Informationen unter: www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 121
- Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge vom 23.10.2013 im Volltext: BGBl I, S. 3882; Nr. 64 v. 30.10.2013; www.bgbl.de

Beitrag als PDF



Kombinationswirkungen von PAK

Zellbiologische Untersuchungen als Instrument zur Beurteilung von Kombinationswirkungen



Sabine Plöttner, Heiko U. Käfferlein, Peter Welge, Thomas Brüning

Die regulatorische Toxikologie evaluiert und bewertet die Risiken von in der Regel einzelnen Gefahrstoffen für den Menschen und schlägt Maßnahmen zur Expositionsminde rung vor. Dementsprechend beziehen sich nahezu alle Arbeitsplatzgrenzwerte auf Einzelsubstanzen. Die Realität am Arbeitsplatz ist jedoch deutlich komplexer. Häufig liegen Mischexpositionen vor, deren Wirkung in der Gesamtheit der Exposition nur sehr schwer beurteilt werden kann. Es können dabei Effekt-Verstärkung aber auch – seltener – Effekt-Verminderung beobachtet werden. Dies betrifft auch Expositionen gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), komplexen Gemischen aus kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Verbindungen. Für die standardisierte und qualitätsgesicherte Bewertung von Mischexpositionen gibt es nur wenige praktische Lösungsansätze, unter anderem Untersuchungen an Zellkulturen. Die Ergebnisse erlauben einen ersten Einblick in die komplexen Dosis-Wirkungsbeziehungen von Mischexpositionen. Am Beispiel der PAK wird aufgezeigt, welchen Beitrag Zellkultursysteme hier konkret leisten können.

Berufliche Exposition gegen PAK

Im Beruf kommen viele Beschäftigte mit Gefahrstoffen in Kontakt, die über die Atemwege oder die Haut in den Körper aufgenommen werden können. Dabei sind die Beschäftigten häufig gegen Substanzgemische und nicht nur gegen Einzelsubstanzen exponiert. Ein Beispiel hierfür ist die berufliche Exposition gegen PAK, die unter anderem ein bekannter Risikofaktor für die Lungenkrebsentstehung ist. Lungenkrebs nach beruflich bedingter PAK-Exposition kann als Berufskrankheit unter den Nummern 4110, 4113 oder 4114 anerkannt werden. Arbeitsplätze, an denen hohe PAK-Expositionen vorkommen können, sind zum Beispiel Kokereien, Teerverarbeitungsbetriebe, Aluminiumproduktion, Eisen- und Stahlgießereien oder Untertagebergbau (DFG 2008, AGS 2010). Da PAK durch unvollständige Verbrennung aus organischem Material entstehen, treten sie in der Realität niemals als einzelne Verbindungen, sondern ausnahmslos in komplexen Gemischen auf. Insgesamt umfasst die Substanzgruppe der PAK mehrere hundert Einzelverbindungen mit unterschiedlicher kanzerogener Wirkstärke. Eine Auswahl an Strukturformeln häufig am Arbeitsplatz vorkommender PAK ist in

Abbildung 1 exemplarisch dargestellt. Für die Abschätzung des kanzerogenen Potenzials von PAK-Gemischen wird dabei zumeist das kanzerogene Benzo[a]pyren (B[a]P) als Leitsubstanz verwendet. Allerdings können PAK-Gemische – je nach Arbeitsplatz – unterschiedliche Vertreter dieser Substanzgruppe enthalten und damit im Vergleich zu B[a]P allein deutlich unterschiedliche kanzerogene Wirkstärken aufweisen.

Metabolische Aktivierung von Benzo[a]pyren (B[a]P)

Einzelne PAK sind insbesondere im Hinblick auf ihre genotoxischen und kanzerogenen Wirkungen gut untersucht (DFG 2008). So weiß man, dass PAK in ihrer Ausgangsform reaktionsträge sind und zunächst den Menschen kaum schädigen würden. Erst nach ihrer Aufnahme in den Körper des Menschen werden sie zu hochreaktiven Zwischenprodukten (u.a. Diolepiden) verstoffwechselt, die an die DNA des Menschen binden und in Folge die Krebsentstehung einleiten können. Diese so genannte metabolische Aktivierung von PAK verläuft über mehrere Zwischenschritte, an denen verschiedene Enzyme beteiligt sind.

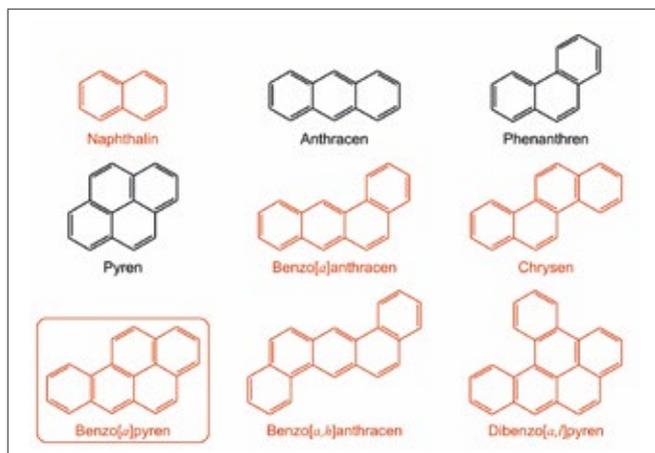


Abb. 1: Strukturformeln einiger ausgewählter PAK. Kanzerogene PAK sind rot, nicht-kanzerogene schwarz dargestellt. Benzo[a]pyren (eingerahmt) gilt häufig als Leitsubstanz für die Abschätzung des kanzerogenen Potenzials von PAK-Gemischen.

B[a]P, der vermutlich am besten untersuchte Vertreter aller PAK, wird unter anderem durch die Enzyme Cytochrom P450 1A1 und 1B1 (CYP1A1 und CYP1B1) sowie Epoxidhydrolasen metabolisch aktiviert (Abb. 2). Insgesamt ist der B[a]P-Metabolismus sehr komplex und es können zahlreiche verschiedene Metaboliten entstehen (Miller & Ramos 2001). Einer der wichtigsten Metaboliten ist jedoch das B[a]P-7,8-Diol-9,10-Epoxid (BPDE), das hochreaktiv ist, mit der Erbsubstanz DNA reagiert und somit genotoxisch wirkt. Wenn solche Reaktionsprodukte (DNA-Addukte) nicht repariert werden, können Mutationen zum Beispiel in Tumorsuppressorgenen wie p53 entstehen. Derartige Vorgänge sind wichtige Initialschritte bei der Entstehung von Lungenkrebs.

Ein weiterer gut untersuchter Aspekt in diesem Kontext ist, dass B[a]P selbst in der Lage ist, seine metabolische Aktivierung zu fördern, indem es über bestimmte molekulare Mechanismen bewirkt, dass verstärkt unter anderem CYP1A1 und CYP1B1 gebildet werden. Man spricht dabei von einer Enzyminduktion, welche wiederum zu einer verstärkten Bildung von BPDE und damit der kanzerogenen Wirkung führen kann. B[a]P verstärkt seine Wirkung also selbst.

Basierend auf dem vorgenannten Wissensstand und der bekannten lungenkanzerogenen Wirkung von PAK werden am IPA entsprechende Untersuchungen zu Kombinationswirkungen von PAK in einem Lungenzellmodell durchgeführt. Zu Beginn des Projektes wurde zunächst ein geeignetes Zellkultursystem als Untersuchungsmodell identifiziert, an dem die Fragestellung zur Beeinflussung der genotoxischen Wirkung von B[a]P durch andere PAK untersucht werden kann.

Auswahl eines geeigneten *In-vitro*-Modells

Als *In-vitro*-Modell erwiesen sich A549-Zellen als besonders geeignet. Hierbei handelt es sich um eine humane Lungenkarzinomzelllinie, die Eigenschaften von Alveolarepithelzellen (Typ II-Zellen) aufweist. Eigene Untersuchungen zur Enzymausstattung bestäti-

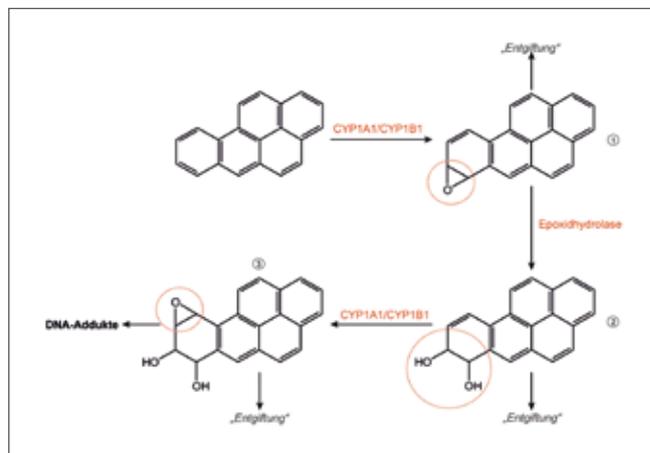


Abb. 2: Vereinfachtes Schema der metabolischen Aktivierung des Benzo[a]pyrens über die Zwischenprodukte B[a]P-7,8-Epoxid (1) und B[a]P-7,8-Diol (2) zum hochreaktiven B[a]P-7,8-Diol-9,10-Epoxid (3), dem ultimalen kanzerogenen Metaboliten, der unter anderem DNA-Addukte bilden kann.

gen gemeinsam mit Daten aus der Literatur, dass die Zellen über die erforderliche Enzymausstattung, insbesondere die relevanten Cytochrom P450 Enzyme und Epoxidhydrolasen, verfügen, um PAK metabolisch aktivieren zu können (Castell et al. 2005; Plöttner et al. 2012). Im Rahmen der Voruntersuchungen am IPA konnte gezeigt werden, dass A549-Zellen nach Exposition gegenüber B[a]P spezifische DNA-Addukte bilden. Die DNA-Adduktbildung war konzentrationsabhängig, das heißt mit steigenden B[a]P-Konzentrationen wurde auch eine Zunahme der DNA-Adduktraten beobachtet. Zudem wurde mittels Western Blot, einem Proteinnachweisverfahren, bestätigt, dass das an der metabolischen Aktivierung des B[a]P beteiligte Enzym CYP1B1 in A549-Zellen nach Behandlung mit B[a]P konzentrationsabhängig induziert wird. Das verwendete Zellmodell ist also in der Lage, bei B[a]P-Exposition seine eigene metabolische Aktivierung zu initiieren und spezifische DNA-Addukte zu bilden. Ein Zellkulturmodell mit A549-Zellen eignet sich also zur Untersuchung von Kombinationswirkungen von PAK in Lungenzellen.

Pilotstudie mit binären PAK-Gemischen

Im Rahmen einer Pilotstudie zur *In-vitro*-Untersuchung von Kombinationswirkungen von PAK-Gemischen wurden das kanzerogene B[a]P und das nicht-kanzerogene Pyren, zwei typische PAK-Vertreter am Arbeitsplatz, verwendet (Plöttner et al. 2013). In den Untersuchungen wurden A549-Zellen gegen binäre Gemische aus einer konstanten B[a]P-Konzentration aber unterschiedlichen Pyren-Konzentrationen beziehungsweise gegen Pyren alleine exponiert. Um die mögliche Beeinflussung genotoxischer Wirkungen des B[a]P durch Pyren zu untersuchen, wurden als Endpunkte sowohl die Bildung von BPDE-DNA-Addukten als auch die relativen Aktivitäten der am PAK-Metabolismus beteiligten Enzyme CYP1A1 und CYP1B1 analysiert.

Nach Behandlung der A549-Zellen mit Pyren alleine waren aufgrund des Fehlens von B[a]P erwartungsgemäß keine BPDE-DNA-Addukte nachweisbar, da es sich bei diesen um spezifische Adduk-

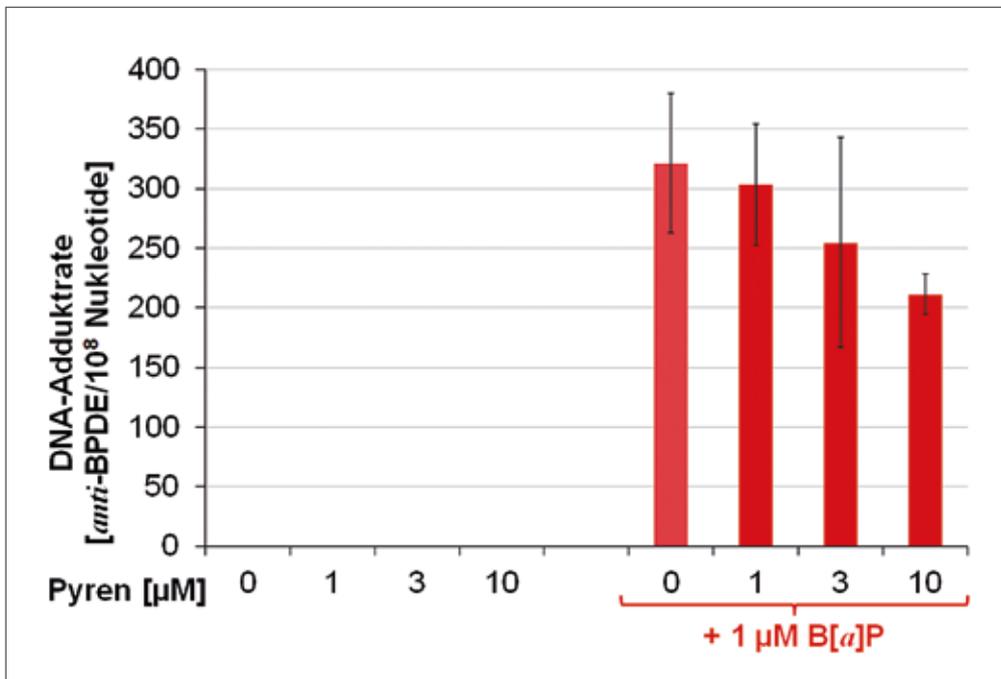


Abb. 3: Spezifische anti-BPDE-DNA-Adduktrate in A549-Zellen wurden mittels HPLC und Fluoreszenzdetektion bestimmt. Nach Inkubation mit Pyren alleine wurden erwartungsgemäß keine spezifischen anti-BPDE-DNA-Addukte gefunden (links im Diagramm). Nach 24-stündiger Inkubation mit 1 µM B[a]P und verschiedenen Pyren-Konzentrationen wurde eine Abnahme der Adduktrate im Vergleich zu 1 µM B[a]P alleine beobachtet (rechts im Diagramm).

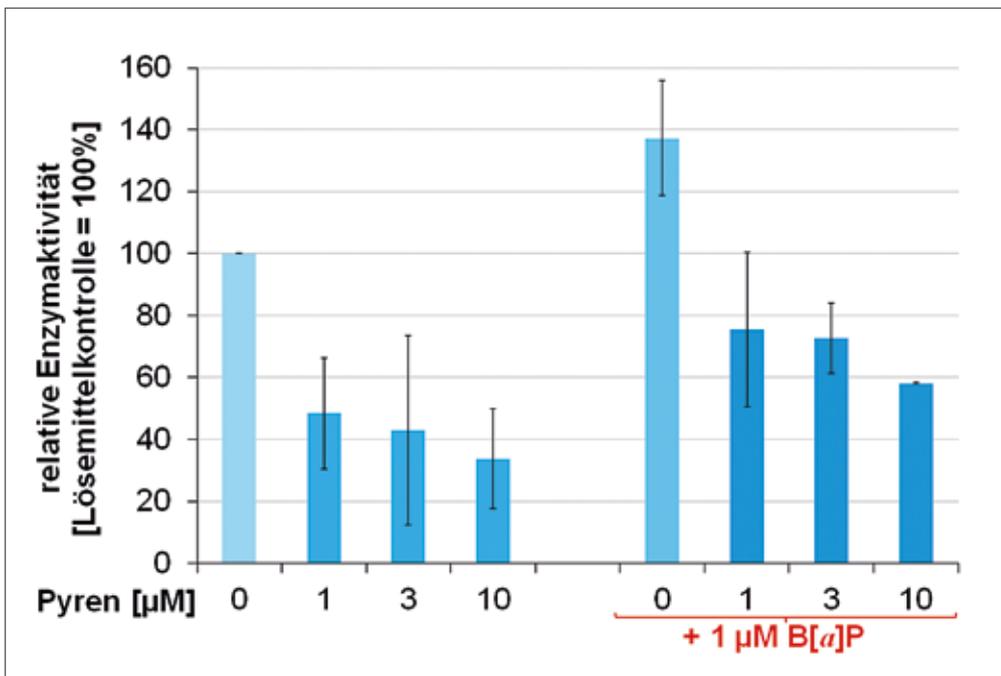


Abb. 4: Relative CYP1A1/CYP1B1-Enzymaktivitäten in A549-Zellen wurden mit Hilfe eines Lumineszenz-basierten Tests gemessen. Nach 24-stündiger Inkubation der Zellen mit verschiedenen Pyren-Konzentrationen nahm die Enzymaktivität im Vergleich mit Kontrollzellen ab (links im Diagramm). Nach 24-stündiger Inkubation mit 1 µM B[a]P nahm die Enzymaktivität im Vergleich mit Kontrollzellen (0 µM Pyren) zu. Bei einer Co-Inkubation der Zellen mit 1 µM B[a]P (konstant) und verschiedenen Pyren-Konzentrationen war die Enzymaktivität reduziert (rechts im Diagramm).

te des Benzo[a]pyrens handelt (Abb. 3). Im Enzymaktivitätstest konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung der Zellen mit Pyren im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle zu einer Reduktion der Enzymaktivität führte (Abb. 4). Nach Co-Exposition der Zellen mit einer konstanten B[a]P-Konzentration aber unterschiedlichen Pyren-Konzentrationen nahmen die BPDE-DNA-Adduktrate im Vergleich zu B[a]P alleine stetig ab (Abb. 3). Die beobachtete Reduktion der BPDE-DNA-Addukte durch Pyren im binären Gemisch (B[a]P konstant + Pyren) war dabei mit entsprechenden Veränderungen der relativen CYP1A1/CYP1B1-Enzymaktivitäten assoziiert (Abb. 4).

Die Ergebnisse mit zwei typischen PAK-Vertretern am Arbeitsplatz zeigen bereits, dass die genotoxische Wirkung von B[a]P durch Pyren reduziert wird und dass dies mit den entsprechenden Veränderungen der Enzymaktivitäten einhergeht. Aktuell laufen weitere Untersuchungen, in denen noch geringere Konzentrationen der beiden PAK verwendet werden. Zukünftig sollen die Untersuchungen weiter ausgedehnt werden, unter anderem auf weitere Endpunkte und andere Gemische mit zunehmender Komplexität, um die wissenschaftlichen Erkenntnisse über Kombinationswirkungen von Gefahrstoffen zu erweitern.

Fazit und Ausblick

Mit Hilfe von *In-vitro*-Zellkultursystemen können gezielt Wirkungen und Prozesse untersucht werden, die für die Krebsentstehung relevant sind. Auch wenn die hier verwendete Lungenzelllinie A549 ein stark vereinfachtes Untersuchungs-

modell ist, kann mit ihrer Hilfe gezielt untersucht werden, wie Gemische bekannter Zusammensetzung im Vergleich zu Einzelstoffen auf zellulärer Ebene wirken. Bei Einwirkung von mehreren Stoffen muss es dabei – wie hier für eine Kombination aus zwei PAK gezeigt – nicht notwendigerweise zu einer Verstärkung der Einzelstoff-Wirkung kommen. Das Ausmaß der Effekte hängt vielmehr von der Art und Konzentration der jeweils beteiligten Partner im Gemisch ab.

Die Anzahl der Stoffe, die mit zellbiologischen Verfahren untersucht werden kann, ist theoretisch unendlich. Allerdings muss man sich bewusst machen, dass insbesondere bei der Substanzklasse der PAK, die aus mehreren hundert Einzelverbindungen besteht, nur eine endliche Auswahl an Substanzen und Substanzkombinationen untersucht werden kann. Insofern ist es sowohl unter Forschungsaspekten wie auch aus Gründen der praktischen Relevanz sinnvoll, sich zunächst auf die Untersuchung von Kombinationswirkungen ausgewählter arbeitsplatzrelevanter Vertreter von Gefahrstoffen zu fokussieren.

Die Kombinationswirkungen zwischen B[a]P und Pyren sind für die Unfallversicherungsträger damit wohl nur ein Beispiel unter vielen, welches zeigt, dass mit standardisierten und qualitätskontrollierten wissenschaftlichen Daten aus zellbiologischen Untersuchungen ein Beitrag zur Gefährdungs- und Risikobeurteilung und damit zur Ableitung von Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz geleistet werden kann.

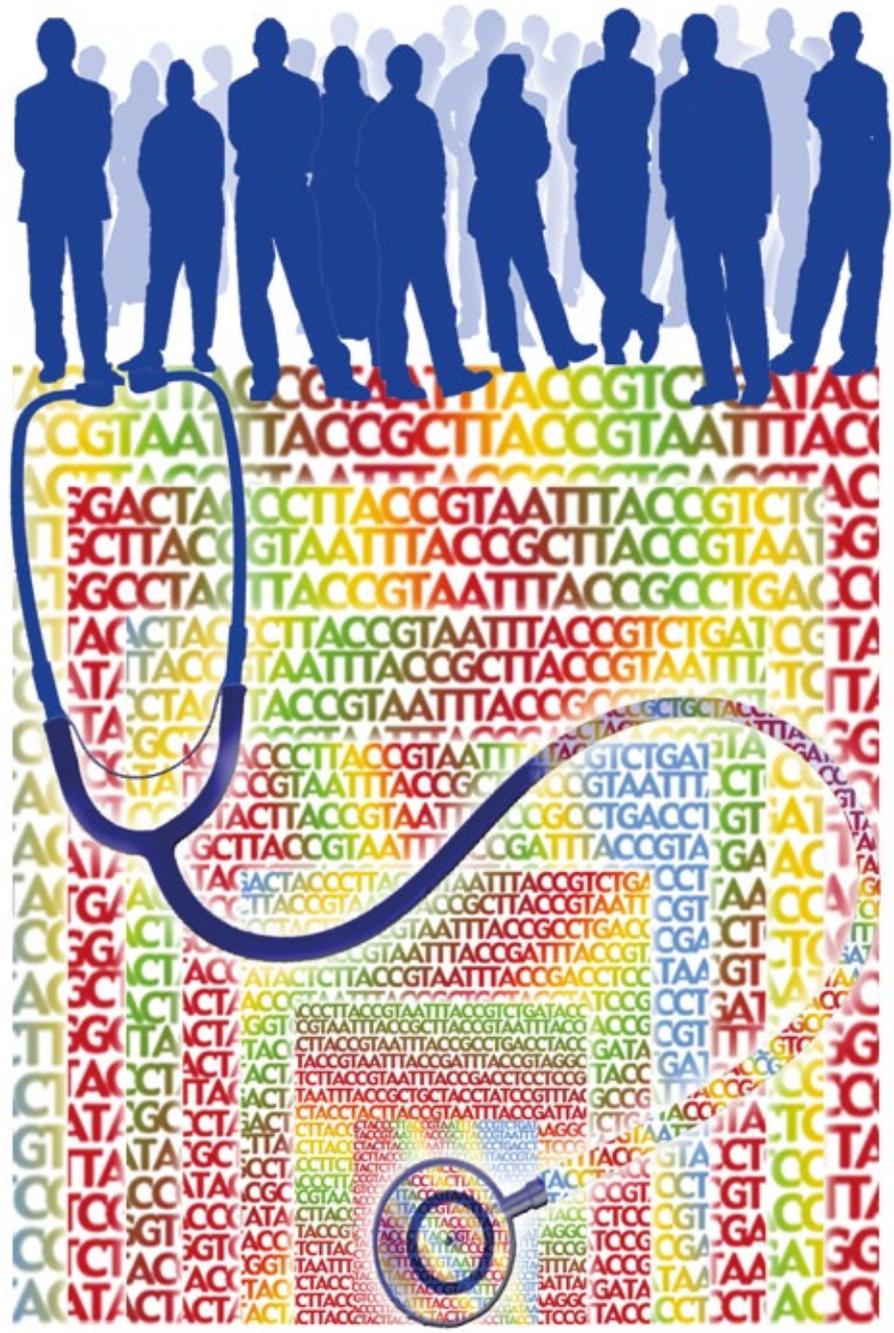
Die Autoren
 Prof. Dr. Thomas Brüning,
 Dr. Heiko U. Käfferlein,
 Dr. Sabine Plöttner, Peter Welge
 IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. AGS (2010) ERB (Exposition-Risiko-Beziehung)-Begründung zu Benzo[a]pyren in BekGS 910. www.ipa-dguv.de/Links Linkcode: 122
2. Castell JV et al. Metabolism and bioactivation of toxicants in the lung. The in vitro cellular approach. *Exp Toxicol Pharmacol* 2005; 57 Suppl 1: 189-204
3. DFG: Polycyclische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 45. Lieferung. 2008; Wiley-VCH, Weinheim
4. Merkblatt zu BK Nr. 4110 Bösartige Neubildungen der Atemwege durch Kokereirohgase. *BArbl* 1990; 2: 135
5. Merkblatt zu BK Nr. 4113 Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(Mikrogramm/m³) x Jahre]. *BArbl* 2010; 5/6: 105
6. Merkblatt zu BK Nr. 4114 Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 entspricht. *BArbl* 2010; 5/6: 107
7. Miller KP, Ramos KS: Impact of cellular metabolism on the biological effects of benzo[a]pyrene and related hydrocarbons. *Drug Metab Rev* 2001; 33: 1-35
8. Plöttner S et al.: Cytochrome P450 1A1/1B1-activities and anti-benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide DNA-adducts in A549 lung carcinoma cells after B[a]P-incubation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2012; 385 Suppl 1: 69.
9. Plöttner S et al.: Beeinflussung von CYP1A1/1B1-Enzymaktivitäten und der Bildung von anti-BPDE-DNA-Addukten in A549-Lungenkarzinomzellen durch Exposition gegenüber binären PAK-Gemischen. Abstraktband der 53. Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGAUM, Jahrestagung der ÖGA und Frühjahrstagung der SGARM 2013; Gentner Verlag: 34



Epigenetik und Biomarker

Welche Rolle können epigenetische Marker bei der Sekundärprävention spielen?

Georg Johnen, Peter Rozynek, Thomas Brüning

Biomarker sind Moleküle, die sich im menschlichen Körper nachweisen lassen und uns etwas über den Gesundheitszustand und die Gefährdung einer Person verraten. Sie spielen in allen Stadien der Entstehung und des Verlaufs von beruflich bedingten Erkrankungen eine wichtige Rolle. Biomarker können bei Krebserkrankungen als Indikatoren für die innere Belastung nach einer Schadstoffexposition, die individuelle Suszeptibilität, die initiale Schädigung an der Erbsubstanz, die frühen und späten Stadien der Tumorentwicklung und letztlich auch als Indikatoren für die Prognose dienen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, mit Biomarkern den Therapieverlauf zu überwachen. Von besonderer Bedeutung sind sie für die Sekundärprävention im Rahmen von nachgehenden Untersuchungen und anderen Vorsorgeprogrammen der Unfallversicherungsträger bei berufsbedingten Krebserkrankungen.

In der Sekundärprävention von berufsbedingten Krebserkrankungen – also der Tumorfrüherkennung – kann Biomarkern zukünftig eine zentrale Rolle bei der Verbesserung von Vorsorgeuntersuchungen zukommen. Da sie in der Regel in nicht- oder minimal-invasiv gewonnenen Körperflüssigkeiten ohne Belastungen für den Patienten bestimmt werden, kann mit ihnen unter anderem die Akzeptanz für entsprechende Vorsorgeuntersuchungen erhöht werden. Ziel des Einsatzes von Biomarkern in der Sekundärprävention von Krebserkrankungen ist die Diagnose von Tumoren in frühen Stadien, so dass die Therapieoptionen besser und die Erfolgsaussichten höher sind.

Biomarker stehen im besonderen Fokus des IPA-Projektes MoMar (Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung) und des europäischen Verbundprojektes PURE (Protein-Research Unit Ruhr within Europe), an dem das IPA maßgeblich beteiligt ist. Bei der Biomarker-Entwicklung gibt es zwei Hauptphasen, die so genannte „Entdeckungsphase“ und die „Validierungsphase“. In PURE steht derzeit vor allem die Entdeckung neuer Marker im Vordergrund. Hier liegt der Schwerpunkt auf den Protein-Biomarkern, daneben werden aber auch so genannte epigenetische Marker untersucht. Epigenetische Marker sind vererbare Faktoren, die nicht direkt in der Abfolge der „Buchstaben“ der DNA-Sequenz verankert sind.

In MoMar werden für Biomarker sowohl neue Nachweisverfahren entwickelt als auch in einer prospektiven Studie validiert. Dabei werden in MoMar grundsätzlich alle Formen von Biomarkern untersucht, also neben Protein-Biomarkern auch alle anderen molekularen Ebenen. Primäres Ziel von MoMar und PURE ist die Entwicklung von Biomarkern für die Früherkennung beruflich relevanter Krebserkrankungen wie Harnblasentumoren, Lungentumoren und Mesotheliome.

Formen molekularer Biomarker

Als Biomarker können grundsätzlich alle molekularen Ebenen eines Organismus dienen. Schon früh wurden die „kleinen“ Moleküle, also beispielsweise Hormone, Zytokine, Neurotransmitter, Aminosäuren, Fette, Zucker etc. und deren Stoffwechselprodukte untersucht. Zwischenzeitlich traten sie etwas in den Hintergrund. Erst durch neuere technische Fortschritte bei den analytischen Verfahren sind diese für die Krebsfrüherkennung wieder interessant geworden.

Durch die Entdeckung von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen – und verstärkt durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms vor zehn Jahren – sind genetische Biomarker (DNA-Marker)

insbesondere bei der Krebsdiagnostik in den Vordergrund gerückt. Diese Marker zeichnen sich besonders gegenüber Protein-Biomarkern durch eine hohe Stabilität aus. Krebserzeugende Mutationen oder Marker der individuellen Empfindlichkeit gegenüber Erkrankung werden zum Beispiel auf der genomischen Ebene bestimmt.

Werden die Gene abgelesen, entstehen temporäre Kopien, die RNA-Moleküle. Die wichtigste Klasse dieser Moleküle sind die messenger RNAs (mRNAs, Boten-RNA), die gut detektierbar und grundsätzlich auch als Marker geeignet sind, jedoch wegen ihrer meist geringen Stabilität für eine Anwendung in der Praxis der arbeitsmedizinischen Vorsorge in der Regel nicht eingesetzt werden können. Die mRNA stellt eine Zwischenform der genetischen Information dar, die letztendlich in Proteine übersetzt wird.

Proteine stehen in ihrer Stabilität zwischen RNA und DNA und stellen den funktionellen Endpunkt der genomischen Informationskette dar. Sie sind damit unmittelbar für die Effekte verantwortlich, die durch krankheitsbedingte Veränderungen im Genom entstehen, und in funktioneller Hinsicht besonders gut als Marker geeignet. Ein gewisser Nachteil gegenüber den DNA-Markern besteht hinsichtlich einer insgesamt geringeren Stabilität sowie im Allgemeinen bezüglich ihrer Nachweisempfindlichkeit. Proteine können noch nicht, wie die Nukleinsäuren DNA und RNA, durch Verfahren wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) massiv vervielfältigt und damit einfach und schnell nachgewiesen werden.

Epigenetische Veränderung als weitere Form von Biomarkern

Es gibt jedoch eine weitere molekulare Ebene, die als Quelle für potenzielle Biomarker in Frage kommt. Es handelt sich hierbei um die so genannte epigenetische Ebene. Die Epigenetik beschreibt diejenigen Informationen der Zellen, die nicht direkt durch die Sequenz der DNA kodiert aber dennoch vererbt werden können. Der Begriff Epigenom bezeichnet die Gesamtheit der epigenetischen Informationen, so wie der Begriff Genom die Gesamtheit der genetischen Informationen definiert. Das Informationsmuster des Epigenoms kann durch Schadstoffexpositionen und Krankheiten charakteristisch verändert werden. Krankheitsbedingte Veränderungen auf der epigenetischen Ebene vereinen die gute Stabilität und Detektierbarkeit von DNA mit einer hohen ursachenspezifischen Relevanz für die jeweilige Erkrankung. Jedes Gewebe, einschließlich Tumorgewebe, besitzt ein eigenes spezifisches epigenetisches Informationsmuster, das in seinen Zellen kodiert vorliegt. Dadurch können epigenetische Muster zur Identifizierung von Geweben und unterschiedlichen Tumoren genutzt werden. Veränderungen dieser Muster treten häufig bereits in frühen Erkrankungsstadien auf. Da die Ursache von Krebserkrankungen auf einer Fehlsteuerung des Genoms beruht, sind Veränderungen auf der epigenetischen Ebene prädestiniert, um als Biomarker für die (Früh-) Diagnose von Tumoren zu dienen.

Epigenetik steuert die Ein- und Ausschaltung von Genen

Der Zellkern ist die Steuerzentrale der Zelle. Darin sind 23 Chromosomen-Paare mit rund drei Milliarden Basenpaaren Information untergebracht. Als „Faden“ abgewickelt hätte die DNA in jedem

Zellkern eine Länge von fast drei Metern. Hinzu kommen unzählige Proteine zur Strukturierung/Organisation, Reparatur, Kopie, Ablesung und Steuerung der Informationen. All dies ist in einem kugelartigen Gebilde verstaut, dessen Durchmesser 100 Mal kleiner ist als der Punkt am Ende dieses Satzes. Die auf den ersten Blick chaotischen Strukturen sind jedoch wohlorganisiert. Die Organisation erfolgt für jede Entwicklungsstufe einer Zelle und für jedes Gewebe unterschiedlich. Die Epigenetik ist maßgeblich daran beteiligt, diese Ordnung aufrecht zu erhalten. Dies wird auch durch die Ergebnisse des ENCODE Consortiums verdeutlicht, über die wir hier bereits berichtet haben (► IPA Journal 03/2012).

Das gesamte Genom kann in aktive, teilweise inaktive und dauerhaft inaktive Bereiche unterteilt werden. Die Aktivität des Genoms, insbesondere die mittel- und langfristige Ein- und Ausschaltung von Genen, die dieser Aktivität zu Grunde liegt, wird zu einem großen Teil durch die Epigenetik gesteuert. Deutliche Unterschiede im epigenetischen Programm sieht man beispielsweise zwischen Stammzellen und hochspezialisierten, differenzierten Zellen wie Nerven- oder Muskelzellen (Abb. 1). Vollständig ausdifferenzierte Zellen teilen sich nicht mehr und haben einen weitgehend festgelegten Satz an aktiven Genen, die jeweils für ihre spezialisierte Funktion notwendig sind. Die meisten anderen Gene sind dabei inaktiviert und die zugehörige DNA liegt in kompakter, unzugänglicher Form vor. Dagegen sind Stammzellen weitaus wandlungsfähiger. Sie sind wenig differenziert, können sich unbegrenzt teilen und zu verschiedenen Gewebetypen entwickeln. Große Teile der Stammzell-DNA sind zugänglich und können daher abgelesen werden. Hier bestehen viele Parallelen zu Tumorzellen, die oft Stammzell-ähnliche Eigenschaften aufweisen und dabei viele Gene irregulär aktiviert haben. Die epigenetischen Mechanismen steuern unter anderem die „Verpackung“ des Genoms und somit die Zugänglichkeit zu den Genen.

Die epigenetischen Informationen sind meist in Form von kleinen chemischen Modifikationen kodiert. Sie „sitzen“ entweder auf dem DNA-Strang selbst (z.B. durch Anheftung von Methylgruppen) oder

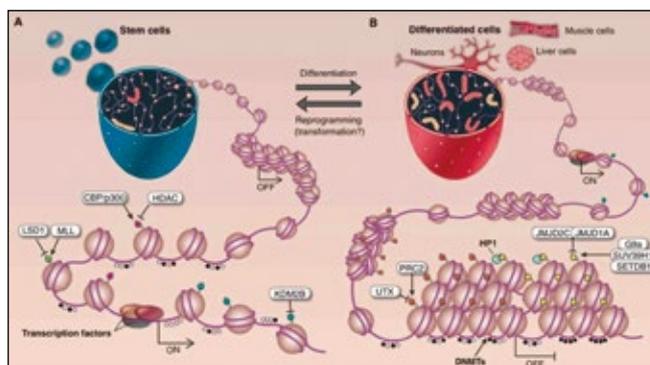


Abb. 1: Zellkern einer Stammzelle (A) und einer differenzierten Zelle (B) mit unterschiedlicher „Verpackung“ der DNA-Stränge. Die DNA ist wie ein Bindfaden auf die Histon-Proteine aufgewickelt. Je dichter gepackt, desto weniger zugänglich ist die DNA und somit die Ablesung der Gene. Krebszellen sind epigenetisch umprogrammiert und ähneln den Stammzellen (aus: Suva et al., Science 2013)

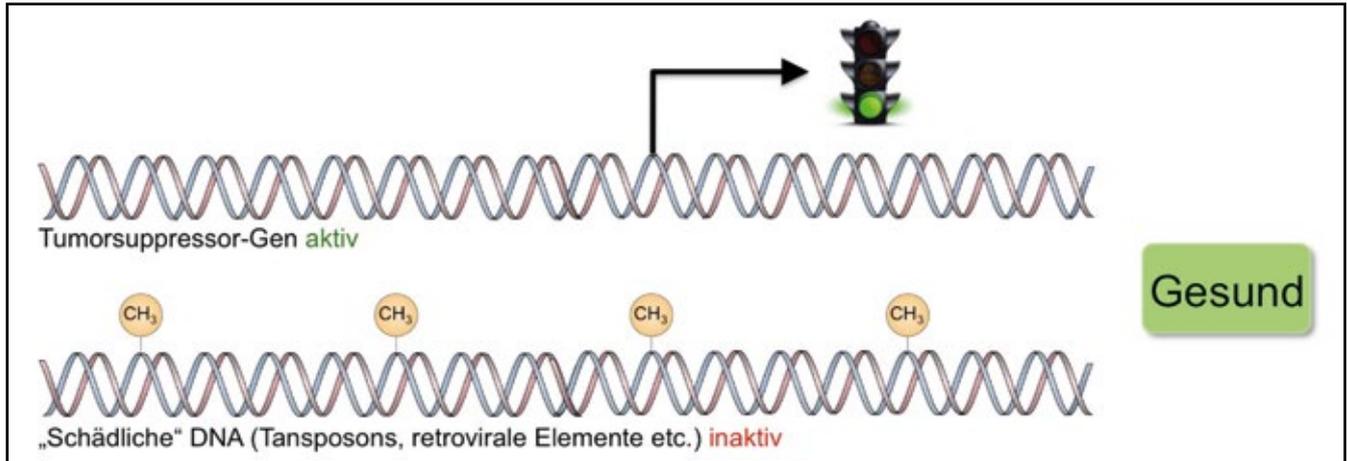


Abb. 2 (links) und Abb. 3 (rechts): Die DNA-Methylierung in gesunden Zellen und in Krebszellen. Generell ist bei Krebs die Methylierung im Genom erniedrigt, jedoch spezifisch ▶

an den Molekülen, die mit der DNA assoziiert sind (z.B. Modifikationen an den sogenannten Histon-Proteinen, s.u.). Hinzugezählt werden zudem die nicht-(protein)kodierenden RNAs (ncRNAs), die entweder an Proteine, DNA oder mRNA binden und so deren Funktion beeinflussen. Die genauen Funktionsweisen der ncRNAs im menschlichen Organismus sind bisher nur wenig erforscht. Generell können ein erhöhter Methylierungsgrad der DNA und eine erniedrigte Acetylierung von Histonen mit einer Ausschaltung von Genen assoziiert werden. Geringe Methylierung in den regulatorischen Bereichen der Gene beziehungsweise acetylierte Histone sind dagegen mit aktiven Genen verbunden. DNA-Methylierung und Histon-Acetylierung sind dabei meist eng miteinander verbunden.

Modifikation von Histon-Proteinen

Vereinfacht betrachtet, ist die inaktive DNA im Zellkern auf Histon-Proteine aufgewickelt wie ein Bindfaden auf einer Abfolge von Spindeln, die dicht zusammengepackt sind (Abb. 1). Dadurch liegt die DNA in kompakter Form vor und kann nicht mehr abgelesen werden. Dies spart Platz im aktiven Zellkern und ermöglicht es den langen DNA-Fäden zudem, sich bei der Zellteilung in kompakte Chromosomen zu kondensieren, die sich so besser in die neu entstandene Zelle verschieben lassen. Gesteuert wird dies durch eine umkehrbare chemische Modifizierung von elektrisch positiv geladenen Aminosäuren der Histone. Die gezielte Entfernung beziehungsweise Anheftung von Acetyl- und Methylgruppen führt zu einer vermehrten beziehungsweise verminderten Bindung des elektrisch negativ geladenen DNA-Fadens.

Die Bestimmung des Aktivitätszustandes der DNA auf der Histon-Ebene ist technisch noch relativ aufwendig und daher sind Histonmodifikationen spezifischer Genbereiche derzeit weniger gut in brauchbare Assays zur Biomarkerbestimmung umsetzbar. Die Ermittlung der DNA-Methylierung ist hier weitaus besser geeignet.

DNA-Methylierung

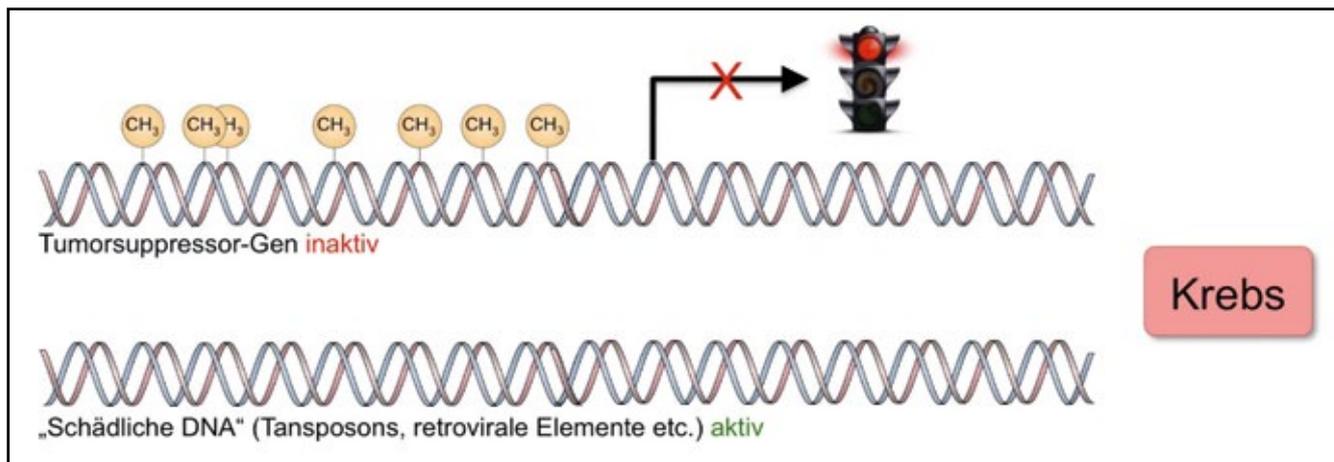
Eine zentrale epigenetische Modifizierung stellt die Methylierung von DNA dar. Bei der DNA-Methylierung handelt es sich um biochemische Veränderungen direkt an der DNA, die eine Ein- und Ausschaltung von Genen bewirken. Hierbei wird eine Methylgruppe an die DNA-Base Cytosin angehängt. Die Methylierung betrifft nur bestimmte Cytosine in der DNA-Sequenz, vorwiegend CpG-Dinukleotide, die oft in so genannten „CpG-Inseln“ gehäuft auftreten.

Diese liegen üblicherweise in den regulatorischen Abschnitten vieler Gene, den sogenannten Gen-Promotoren. Die DNA-Methylierung bewirkt, dass Gene nicht mehr abgelesen werden können (Abb. 2+3). So können Gene, die gerade nicht benötigt werden, gezielt abgeschaltet werden. Zu den abgeschalteten Genen gehören auch diejenigen, die während der Embryogenese eine Rolle bei Wachstum und Entwicklung gespielt haben aber deren Fehlaktivierung im erwachsenen Gewebe zu unkontrolliertem Wachstum führen würde. Daher bezeichnet man diese Gene auch als Proto-Onkogene. Methylierungen finden sich aber auch gehäuft in Bereichen des Genoms, in denen keine Gene vorliegen. Diese Bereiche bestehen oft aus sich wiederholende DNA-Sequenzen und enthalten häufig schädliche, parasitäre DNA-Elemente, die durch eine Methylierung inaktiviert und unschädlich gemacht werden. Wenn aktiviert, können diese DNA-Elemente das Genom destabilisieren, was letztlich zur Entwicklung von Tumoren führen kann.

Das Methylierungsmuster des Genoms kann durch Schadstoffexpositionen und Krankheiten charakteristisch verändert werden. Man kann sich nun leicht vorstellen, dass durch den Wegfall der schützenden Methylierung in schädlichen DNA-Elementen oder in den normalerweise ausgeschalteten (Proto-)Onkogenen Fehlregulationen und Chaos im Genom entstehen. Der Wegfall der Methylierung (Hypomethylierung) ist somit vergleichbar mit Mutationen im Genom, durch die Onkogene aktiviert werden. Andererseits kann auch eine übermäßige Methylierung (Hypermethylierung) in normalerweise aktiven Genen zu schädlichen Effekten führen. Die Gruppe der sog. Tumorsuppressorgene hat schützende Funktionen, wie die Kontrolle des Wachstums oder die Einleitung von Reparaturprozessen. Werden diese Gene in ihren Promotorbereichen hypermethyliert, ist der Effekt ähnlich wie bei einer inaktivierenden Mutation im Genom.

Nachweismethoden

Wie werden die epigenetischen Veränderungen nun nachgewiesen? Für den Nachweis und die Quantifizierung von DNA-Methylierungen im menschlichen Genom stehen am IPA verschiedene Verfahren zur Verfügung. Lange Zeit war es sehr schwierig, das gesamte Genom nach möglichen neuen epigenetischen Biomarkern zu durchsuchen. Die rasante Entwicklung bei der Rechenleistung von Computern sowie auf dem Gebiet des so genannten Next Generation Sequencing, also dem Hochdurchsatz-Sequenzieren des menschlichen Genoms mit neuartigen Technologien, ermöglicht



► in Tumorsuppressorgenen erhöht. Dadurch werden letztere abgeschaltet. Dagegen werden potenziell schädliche DNA-Elemente durch die geringe Methylierung aktiviert.

es inzwischen, derartige Analysen auch außerhalb der großen Rechen- und Sequenzierungszentren durchzuführen.

Da man die eigentliche DNA-Methylierung nicht direkt sequenzieren kann, wird ein indirektes Verfahren verwendet. Dazu wird von Patienten und gesunden Kontrollen gewonnene DNA zerkleinert und dann die methylierten gegenüber den unmethylierten Bruchstücken mit Antikörpern angereichert, die spezifisch nur methylierte DNA binden (MeDIP: Methylated DNA ImmunoPrecipitation). Anschließend erfolgt dann die Vervielfältigung und Auslesung der Sequenzen der methylierten Bruchstücke. Mit speziellen bioinformatischen Computerprogrammen werden dann die Bruchstücke dem normalen menschlichen Genom zugeordnet (Mapping). Beim Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen errechnen die Programme dann die relativen Häufigkeiten der methylierten Stellen im Genom. Dabei werden pro Probe typischerweise um sieben Millionen Bruchstücke sequenziert und zugeordnet.

Sobald mit der Hochdurchsatz-Sequenzierung methylierte Genbereiche gefunden wurden, die als epigenetische Marker in Frage kommen, werden diese mit einem unabhängigen Verfahren verifiziert. Für diese auf einzelne Genbereiche zugeschnittenen Nachweisverfahren wird am IPA das sogenannte Pyrosequencing eingesetzt. Das Pyrosequencing ist im Gegensatz zu den Hochdurchsatzverfahren besser für eine quantitative Analyse einzelner Methylierungsstellen geeignet und auch hinreichend empfindlich, um kleinste Mengen an DNA, zum Beispiel aus Plasmaproben, zu bestimmen. Als preiswerte Methode steht schließlich die Methylierungsspezifische PCR (MSP) zur Verfügung, eine Nachweismethode, die später vor allem bei der breiteren Anwendung eine Rolle spielen könnte.

Biomarker im Kontext der Epigenetik

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre haben immer deutlicher gezeigt, dass es sinnvoll ist, einzelne molekulare Aspekte der Krebsforschung nicht isoliert zu betrachten, sondern im Kontext mit möglichst vielen anderen verfügbaren Informationen zu interpretieren. Konkret bedeutet dies beispielsweise, bei Protein-Markerkandidaten auch deren Genregulation sowie mögliche Interaktionen mit anderen Proteinen und anderen Biomolekülen sowie die Einbindung in Signalwege und Netzwerke zu betrachten.

Zahlreiche „vielversprechende“ Biomarker haben sich im Nachhinein als Artefakte der Hochdurchsatzmethoden des Marker-Screenings

herausgestellt. Charakteristisch für diese Marker Kandidaten war häufig ein Mangel an biologischer Plausibilität, das heißt eine mechanistisch sinnvolle Rolle bei der Krankheitsentstehung war nicht erkennbar. Würde man parallel auf mehreren molekularen Ebenen, insbesondere auch einschließlich der epigenetischen, nach neuen Markern suchen, kann ein Überlappen bei mechanistisch zusammenhängenden Kandidaten zu weitaus valideren Biomarkern führen. Diese Synergien gilt es zu nutzen. Daher werden in den Projekten MoMar und PURE neben der Protein-Ebene auch die epigenetische und andere Ebenen berücksichtigt. Die Epigenetik erweitert das Feld der Biomarker erheblich und dies nicht nur bezogen auf Einzelmarker, sondern auch auf Kombinationen in sogenannten Marker-Panels, in denen sich Marker gegenseitig ergänzen. Das Feld der Epigenetik ist gegenüber den anderen molekularen Ebenen noch relativ jung, so dass hier noch mit zahlreichen Entdeckungen und somit neuen Markerkandidaten zu rechnen ist.

Fazit für die Praxis

Epigenetik beschreibt vererbare Informationen der Zellen, die nicht direkt durch die Sequenz der DNA kodiert sind, aber dennoch regulierend auf grundlegende Prozesse der Zellen Einfluss nehmen können. Epigenetische Faktoren können damit auch als Biomarker für die Früherkennung von Erkrankungen eingesetzt werden. Es besteht durch die Bestimmung epigenetischer Parameter also gute Möglichkeiten, die im Rahmen von nachgehenden Untersuchungen und anderen Vorsorgeprogrammen der Unfallversicherungsträger dringend benötigte (früh)diagnostische Untersuchungsmethoden durch validierte Marker zu ergänzen. Die mechanistischen Erkenntnisse aus der Epigenetik können darüberhinaus auch zu einem besseren Verständnis von Schadstoffwirkungen und somit auch zur Beurteilung der Gefährdung durch Gefahrstoffe beitragen.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Georg Johnen, Peter Rozynek
IPA

Beitrag als PDF



„Asbest wird uns noch lange begleiten“

Projekt MoMar untersucht über 2.000 Versicherte mit anerkannter BK 4103



Vicki Marschall

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an asbestassoziierten Tumorerkrankungen wird aufgrund der langen Latenzzeiten auch in den kommenden Jahren weiterhin auf hohem Niveau bleiben. Deshalb erarbeitet die Forschung Möglichkeiten der Tumorfrüherkennung. Ziel ist es, Tumoren in möglichst frühen Entwicklungsstadien zu diagnostizieren, um so die Chancen für eine erfolgreiche Therapie zu erhöhen. Das Projekt MoMar trägt dazu bei: Es entwickelt und überprüft molekulare Marker, um sie langfristig unter anderem im Rahmen der nachgehenden Untersuchungen einzusetzen.

Alle vier Wochen ist Monika Kobek mit einer ihrer Kolleginnen für einige Tage unterwegs, um Blutproben abzuholen. Insgesamt 26 Studienzentren in ganz Deutschland besucht sie regelmäßig, beantwortet Fragen, liefert neue Sets für die Blutabnahme und überprüft, ob alle Unterlagen in den Studienordnern vorhanden sind. Gerade kommt sie aus Norddeutschland zurück, wo sie zwei der Studienzentren in Hamburg, sowie eines in Kiel und eines in Bremen besucht hat. Die Proben von rund 180 Probanden packt sie aus dem Auto und bringt sie in das Labor des IPA, wo das Blut aufbereitet und untersucht wird.

Monika Kobek arbeitet am IPA als medizinische Dokumentationsassistentin. Im Rahmen der Studie MoMar ist sie dafür verantwortlich, dass die Proben aller Studienteilnehmer ans Institut kommen, für die Studienzentren ist sie die erste Ansprechpartnerin. Noch bis 2017 läuft die Studie. MoMar entwickelt und validiert molekulare Marker für die spätere Anwendung in der Sekundärprävention. Damit soll die Früherkennung von asbestassoziierten Krebserkrankungen, insbesondere Mesotheliome und Lungentumoren, bei nachgehenden Untersuchungen verbessert und Nachuntersuchungen durch die Anwendung von molekularen Markern ermöglicht werden.

Knapp 1.000 Fälle pro Jahr

Die jährlichen Neuerkrankungen an asbestassoziierten Tumoren bleiben infolge langer Latenzzeiten auch weiterhin auf hohem Niveau. Derzeit werden jährlich knapp 1.000 Fälle mit einer BK 4105, also ein durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfalls, des Bauchfalls oder des Herzbeutels, als Berufskrankheit anerkannt. Hinzu kommen jährlich derzeit rund 800 Fälle mit einer BK 4104, also eine durch Asbest verursachte Krebserkrankung der Lungen oder des Kehlkopfes. Allein 550.000 Versicherte, die beruflichen Umgang mit asbestfaserhaltigem Staub haben oder hatten, sind momentan bei der GVS- Gesundheitsvorsorge der Gesetzlichen Unfallversicherungsträger gemeldet. Rund 75.000 Personen sind hier für Nachuntersuchungen und 250.000 Personen für nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen vorgemerkt.

Früherkennungsmethoden für die Nach- und Vorsorgeuntersuchungen können belastend oder sogar schmerzhaft für die Patienten sein. Deshalb besteht ein großer Bedarf an nicht-invasiven und nicht-belastenden Früherkennungsmethoden für derartige Untersuchungen. Insbesondere Biomarker in Blut oder Speichel stehen hier im Fokus. In der wissenschaftlichen Literatur werden heute zwar

verschiedene molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung von Lungen- und Pleuratumoren beschrieben, aber die meisten sind weder validiert noch in der Praxis getestet. MoMar setzt genau hier an. Das Projekt untersucht Versicherte mit einer anerkannten BK 4103, die an den jährlichen nachgehenden Untersuchungen teilnehmen. Mindestens fünf Jahre lang soll jeder Proband an der Studie teilnehmen.

Bereits 2.000 Studienteilnehmer eingeschlossen

Insgesamt über 2.000 Studienteilnehmer hat das IPA für seine Studie gesucht und mittlerweile auch rekrutiert. Die Praxis von Dr. Arnoud Demedts in Bremen war nicht nur eines der ersten Studienzentren in dem Projekt, sondern betreut heute auch, zusammen mit der Praxis von Dr. Cornelia Selke-Seehafer, die meisten Probanden. Allein 356 seiner Patienten nehmen an der Studie teil, davon 156 Versicherte der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM). Hier in Bremen hat Monika Kobek bei ihrem letzten Einsatz allein 61 Proben abgeholt. „Ich halte die Studie für absolut sinnvoll“, meint der 65-Jährige. Seit 1983 ist der Internist und Pneumologe in Bremen niedergelassen. Vor vier Jahren hat er aus Altersgründen seine Praxis aufgegeben. Seitdem arbeitet er nur noch als Gutachter und betreut die arbeitsmedizinische Vorsorge.

Die meisten Probanden, die einmal im Jahr zu Dr. Demedts in die Praxis kommen, sind heute älter als 70 Jahre. „Die Patienten wollen eigentlich nur wissen, ob es gut für sie sei an der Studie teilzunehmen“, so Demedts, „daher war es nicht schwierig sie als Probanden zu gewinnen“. Inzwischen kommen keine neuen Probanden mehr hinzu, da in Bremen die angestrebte Probandenzahl bereits erreicht ist. „Die Erstuntersuchungen waren vergleichsweise aufwändig.“ Die Folgeuntersuchungen gehen wesentlich schneller: persönliche Daten überprüfen, Gespräch zwischen Arzt und Versichertem, Blut abnehmen, Spirometrie. „Die Versicherten kommen aus dem gesamten Umland von Bremen. Daher ist für sie die Anreise meist zeitaufwändiger als die Untersuchung selbst.“ Rund 30 Minuten dauert der Praxisbesuch für die Probanden jetzt nur noch.

Werften sind „Asbeststandort“

Insgesamt 600 Probanden – so viel wie kein anderer Standort – hat die Bezirksverwaltung Hamburg-Bremen am Standort Bremen der BGHM für die MoMar-Studie in den vergangenen Jahren rekrutiert. Torsten Krumkühler und sein Team sind für die Organisation und den Ablauf von Seiten der Bezirksverwaltung am Standort Bremen zuständig. „Es war naheliegend, dass wir so viele Probanden gewinnen konnten“, erklärt der Sachgebietsleiter der Abteilung Berufskrankheiten, „denn wir sind quasi ein Asbeststandort.“ Der seit 1993 verbotene Stoff war als Dämmmaterial viele Jahrzehnte im Schiffsbau unverzichtbar.

Dass der Umgang mit Asbest gesundheitliche Folgen haben kann, war schon in den 1950er Jahren klar, als die Berufsgenossenschaften erste Schutzvorschriften erließen. Trotzdem erreichte der Asbestverbrauch erst in den 1970er Jahren seinen Höchststand. Heute finden sich im Vergleich nur noch wenige Werften im norddeutschen Küstengebiet. Aber die Folgen der Asbestverarbeitung machen sich

Das Projekt MoMar

Das Projekt MoMar wird zurzeit von sechs Unfallversicherungsträgern (BGHM, BG RCI, BG ETEM, BG BAU, BGHW und BG Verkehr) durch aktive Teilnahme unterstützt. Es sind derzeit 26 Untersuchungszentren beteiligt, die sich schwerpunktmäßig im Bereich ehemaliger Asbest-Standorte in Norddeutschland (Bremen, Bremerhaven, Hamburg, Kiel, Stade), Nordrhein-Westfalen (Aachen, Bochum, Castrop-Rauxel, Dortmund, Gelsenkirchen, Köln) und im Rhein-Neckar-Raum (Frankenthal, Mannheim, Schwetzingen, Wiesloch) konzentrieren. Ungefähr 2.300 Versicherte haben bislang an der Erstuntersuchung im Rahmen der Studie teilgenommen. Infolge von hohem Alter, Erkrankungen oder Todesfällen sind rund 200 Probanden ausgeschieden. Insgesamt wurden über 2.700 Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt, dabei sind einige Versicherte bereits zum fünften Mal untersucht worden. Die Gesamtzahl der MoMar-Untersuchungen liegt somit bei gut 5.000.

Pro Jahr werden am IPA inzwischen über 6.000 Blutabnahme-Röhrchen verarbeitet und in 48.000 Teilproben (Aliquots) portioniert. Ein Teil davon wird direkt analysiert. Die meisten Aliquots werden in eine Bioprobenbank eingelagert. Mit Hilfe der Bioprobenbank können auch in Zukunft neuartige Tumormarker relativ schnell untersucht und validiert werden. Zusätzliche neue Tumormarker werden zum Beispiel aus den Arbeiten des europäischen Biomarker-Großprojektes PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe), an dem auch das IPA maßgeblich beteiligt ist, erwartet.

Die in MoMar zu validierenden Tumormarker rekrutieren sich aus vier verschiedenen molekularen Ebenen: Proteine, Genom und Epigenom (DNA-Methylierung), RNA (microRNA, lncRNA) und Stoffwechselprodukte. Preiswerte und feldtaugliche Nachweisverfahren (Assays) wurden beispielsweise für die Tumormarker Calretinin und Megakaryocyte Potentiating Factor (MPF), einer Variante des Mesothelins, entwickelt. Diese Assays haben den Vorteil, dass Biomarker minimal- bzw. nicht-invasiv und ohne Belastung für den Patienten im Blut oder anderen leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten bestimmt werden können. Dadurch erhöht sich auch die Akzeptanz der Nachuntersuchungen.

Im Rahmen von MoMar werden verschiedene nationale und internationale Kooperationen verfolgt. So wurde beispielsweise der Assay für den Marker Calretinin bereits in Proben aus Australien, Frankreich, Deutschland und Mexiko evaluiert. Hierbei zeigte sich eine hervorragende Übereinstimmung der Calretinin-Ergebnisse von drei verschiedenen Kontinenten.

jetzt immer deutlicher bemerkbar. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) erwartet bis 2020 einen weiteren Anstieg der jährlichen Erkrankungsfälle durch Asbest.

Mehr als die Hälfte der BK-Anzeigen wurden anerkannt

Diese Annahme bestätigen die Fallzahlen der BGHM am Standort Bremen. Allein 2012 wurden dort 366 Fälle für die asbestverursach-

ten Berufskrankheiten 4103, 4104 und 4105 (► Infokasten) angezeigt. Davon sind 210 – also mehr als die Hälfte – anerkannt worden.

Umso wichtiger findet Krumkühler die Sekundärprävention für die Versicherten und unterstützt das Projekt MoMar. „Die Studie ist sehr wertvoll. Der Gedanke, dass es wirklich möglich ist mit Markern frühzeitig eine Krebserkrankung zu erkennen, motiviert mich – auch wenn der Arbeitsaufwand für die Verwaltung vergleichsweise hoch ist.“ Die Probanden hat Krumkühler aus dem Kreis der Versicherten akquiriert, die regelmäßig an den Nachgehenden Untersuchungen teilnehmen. 90 Prozent der angesprochenen Versicherten sagten für die Studie zu. „Wir waren vom Erfolg total überrascht“, erinnert sich der Bremer. Die ersten Probanden wurden bei Dr. Demedts und Dr. Selke-Seehafer untersucht. In einem zweiten Schritt wurden zwei weitere Praxen in Bremen Nord und Bremerhaven hinzugezogen, um alle rekrutierten Probanden zeitnah untersuchen zu können.

Sehr hohe Teilnehmerrate

Die Mitarbeiter von Torsten Krumkühler schreiben jeden der 600 Probanden einmal im Jahr an und laden sie zur Untersuchung ein. Die Akzeptanz der Versicherten ist hoch. „Nur sehr wenige Versicherte brechen die Studienteilnahme ab. Rund 90 Prozent kommen regelmäßig zu den Untersuchungen“, freut sich Krumkühler, „das ist erstaunlich und zeigt, dass auch die Teilnehmer von der Wichtigkeit der Studie überzeugt sind.“

Mit der Einladung zu den Untersuchungen ist die Arbeit für Torsten Krumkühler aber nicht getan: Er meldet sich regelmäßig beim IPA, um mitzuteilen, wie viele Versicherte den Einladungen folgen, aus der Studie ausgestiegen oder auch verstorben sind. „Die Kommunikation ist für den Studienverlauf unglaublich hilfreich“, so Dr. Georg Johnen, Studienleiter und Leiter des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin am IPA.



Die Proben der Versicherten werden am IPA aufbereitet und in der Bioprobenbank gelagert.

Asbestverursachte Berufskrankheiten

BK 4103: Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura

BK 4104: Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs

- in Verbindung mit Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose)
- in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura oder
- bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren (25×10^6 [(Fasern/m³) x Jahre])

BK 4105: Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Pericards

BK 4114: Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent entspricht

Asbest noch lange ein Thema

Torsten Krumkühler freut sich, dass die MoMar-Studie die gewünschte Teilnehmerzahl in Bremen erreicht hat. Zum einen, weil dadurch das Studienziel, Marker für die Früherkennung von Krebs zu finden, ein Stück näher rückt. Zum anderen wäre es für seinen Standort kaum möglich gewesen, noch mehr Probanden aufzunehmen, ohne seinen normale Arbeit zu vernachlässigen. Die zuletzt am Standort Bremen der BGHM rekrutierten Teilnehmer wurden Mitte 2013 in die Studie aufgenommen und erstmals in diesem Rahmen untersucht. „Jetzt habe ich quasi nur noch Bestandskunden zu betreuen“, meint Krumkühler scherzhaft.

Mit dem Thema Asbest wird sich Torsten Krumkühler aber noch weit über das Ende der Studie 2017 beschäftigen müssen. Zum einen sind es die langen Latenzzeiten der Asbesterkrankungen. Bis sich asbestverursachte Erkrankungen bemerkbar machen, können zwischen 15 und 40 Jahre vergehen. Zum anderen befinden sich in der BGHM nicht nur Versicherte, die in ihrem früheren Arbeitsleben mit Asbest in Berührung gekommen sind, sondern es noch immer tun. „Zwar wurde der Handel und das Verarbeiten von Asbest verboten, aber irgendwer muss ja die asbestbelasteten Schiffe und Werksgebäude sanieren“, meint Torsten Krumkühler, „Daher wird uns Asbest noch sehr lange begleiten.“

Die Autorin
Vicki Marschall
IPA

Beitrag als PDF



Meldungen

Bürger im Beirat der BAuA



Prof. Dr. Jürgen Bürger, Leiter des Kompetenz-Zentrums Medizin am IPA, ist erneut in den wissenschaftlichen Beirat der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und

Arbeitsmedizin (BAuA) berufen worden: Die BAuA berät als maßgebliche Ressortforschungseinrichtung das Bundesministerium für Arbeit und Soziales in allen Fragen von Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit und der menschengerechten Gestaltung der Arbeitsbedingungen. Der wissenschaftliche Beirat dient der fachlichen Beratung der BAuA im Bereich Forschung und Entwicklung. Weitere wesentliche Aufgaben sind die Qualitätssicherung im Bereich von Forschung und Entwicklung sowie die Vernetzung mit der scientific community.

Messe A und A 2013

Bei der diesjährigen Fachmesse für Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit und dem begleitenden Kongress Anfang November in Düsseldorf informierten sich mehr als 63.000 Fachbesucher über die neuesten Trends: persönlicher Schutz, Gesundheit bei der Arbeit, betriebliche Sicherheit und spezielle Ausrüstungen für den betrieblichen Brand- und Katastrophenschutz. Im Rahmen des Gemeinschaftsstandes der Unfallkassen und Berufsgenossenschaften war auch das IPA vertreten. Die Mitarbeiter des Instituts beantworteten Fragen rund um die Forschung des IPA und zur praktischen Relevanz der Ergebnisse für den Arbeitsschutz vor Ort. Der parallel dazu stattfindende 33. Internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin stand ganz im Zeichen des diesjährigen Partnerlands Türkei. Im Rahmen des Kongresses präsentierte das IPA Beiträge zu den Themen gesundheitliche Beanspruchung durch Nachtarbeit, Expositionssenkung beim Edelstahl-Schweißen, Vorbereitung von Inhalationsstudien mit Zinkoxid, dem SHE-Assay zur Vorhersage des kanzerogenen Potenzials aromatischer Amine sowie Schnelltests zu mikrobiellen Verunreinigung von Raumlufttechnischen Anlagen.

Koch und Angerer erneut in HBM-Kommission

Professor Dr. Jürgen Angerer und Dr. Holger Koch aus dem IPA wurden vom Präsidenten des Umweltbundesamtes erneut in die Kommission Human-Biomonitoring (HBM) berufen.

Professor Angerer wurde darüber hinaus zum Vorsitzenden der HBM-Kommission ernannt. Die Aufgabe der HBM-Kommission besteht darin, den Präsidenten und andere Mitarbeiter des Bundesumweltamtes sachkundig zu Fragen des HBM zu beraten. Mitglieder der Kommission sind Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Fachleute aus Bundes- und Landesbehörden, Universitäten, Hygiene-Instituten und Kliniken, die aufgrund ihrer fachlichen Kompetenz vom Präsidenten des Umweltbundesamtes für jeweils drei Jahre berufen werden. Des Weiteren gibt es ständige Gäste und es werden themenbezogenen Sachverständige als



beratende Gäste der Kommission hinzugezogen. Damit die Gefahrstoffbelastungen von Menschen einheitlich bewertet werden können, hat die Kommission Kriterien für die Erarbeitung von Orientierungswerten (Referenz- und HBM-Werte) aufgestellt. Auf der Basis dieser Grundsatzüberlegungen erstellt die Kommission Monografien zu einzelnen Stoffen und leitet Referenz- und HBM-Werte ab. Die Stoffmonografien enthalten unter anderem Informationen zu Vorkommen, Verwendung und Verbreitung der Substanz in der Umwelt, Aufnahmepfade, Verstoffwechslung und Ausscheidung beim Menschen sowie Hinweise auf Einflussfaktoren, die innere Belastung von Menschen und deren gesundheitliche Bedeutung.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode: 126

Epidemiologie: chronische Erkrankungen im Fokus

Chronische Erkrankungen standen im Fokus der 8. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), die Ende September gemeinsam mit dem Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationskrankheiten (LIFE) an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig stattfand. Das IPA war mit insgesamt drei Beiträgen aus dem Kompetenz-Zentrum Epidemiologie vertreten: Dr. Swaantje Casjens präsentierte Ergebnisse aus der EPIC-Studie zu der Assoziation zwischen beruflicher Exposition gegenüber aromatischer Amine und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und Blasenkrebs. Anne Lotz stellte einen Vergleich von Klassifikationsregeln zum exhalieren Stickstoffmonoxid nach bronchialen Provokationstests für die Diagnostik immunologisch vermittelter obstruktiver Atemwegserkrankungen vor. Prof. Thomas Behrens referierte über Ergebnisse der kürzlich publizierten Analyse zu Lungenkrebsrisiko bei Bäckern und Konditoren aus dem Verbundprojekt SYNERGY.

DGUV/IPA-Nachwuchspreis

Der „DGUV/IPA Award for Young Exposure Scientists“ wurde auf der 23. Jahrestagung der International Society of Exposure Analyses (ISES) in Basel, Schweiz, an Dr. Christina Quinn, University of Toronto, Canada, vergeben. Die junge Nachwuchswissenschaftlerin erhielt den mit 1500 Euro dotierten Preis für ihre herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Bioakkumulation von Gefahrstoffen beim Menschen. Ihre Forschungen am Beispiel der polychlorierten Biphenyle zeigen, dass der Gehalt an bioakkumulierenden Substanzen im Körper des Menschen nicht nur einfach monoton mit dem Alter ansteigt sondern wesentlich auch durch begrenzte Zeiträume mit jeweils höheren Exposition über die Umwelt („Umwelt-Expositionsspitzen“) beeinflusst wird. Der Award dient der Nachwuchsförderung, insbesondere von Doktoranden und Post-Doktoranden mit außergewöhnlich guten Forschungsarbeiten im Bereich der Expositionswissenschaften.

Meldungen als PDF



Allergie und Umwelt

8. Allergiekongress tagte in Bochum



Diskutierten unter der Leitung von Moderator Martin von Berswordt-Wallrabe (mitte) über Pflichten und Aufgaben im Bereich Allergie: PD Kirsten Jung, Dr. Frank Friedrichs, Dr. Roman Schiffner, Elke Alsdorf, Prof. Dr. Eckard Hamelmann, Prof. Dr. Wolfgang Wehrmann, Dr. Klaus Strömer, Dr. Petra Bubel, Norbert Mülleneisen und Prof. Dr. Harald Renz (v. li.).

„Allergie und Umwelt“ war das umspannende Thema des 8. Deutschen Allergiekongresses, der in diesem Jahr in Bochum tagte. An den drei Tagen diskutierten mehr als 900 Allergologen vor allem über den Einfluss von Klimawandel, Feinstaub, Innenraumbelastung sowie berufliche Exposition. Nach der Eröffnung mit einem Festvortrag vom Bundestagspräsidenten Prof. Dr. Norbert Lammert zum Thema „Von der Kohle- zur Kulturförderung – Wandel im Ruhrgebiet“ wurden in wissenschaftlich hochkarätig besetzten Plenar- und praxisnahen Fortbildungsveranstaltungen das gesamte Spektrum der klinischen und wissenschaftlichen Allergologie geboten. Darüber hinaus ermöglichten interaktive Seminare, Pro-Con-Debatten und die E-PosterLounge den intensiven Dialog zwischen Referenten und Auditorium.

„Das Leitthema des Kongresses „Allergie und Umwelt“ haben wir ganz in der Tradition des Ruhrgebietes gewählt, um ein besonderes Augenmerk auf viel diskutierte Fragen wie Klimawandel, Feinstaub, Innenraumbelastung sowie berufliche Exposition zu legen“, erklärt Prof. Dr. Monika Raulf, Kongresspräsidentin des Allergiekongresses und Leiterin des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie am IPA, „bereits vor mehr als 50 Jahren haben Politiker in ihrem Wahlprogramm einen blauen Himmel über dem Ruhrgebiet gefordert. Daher ist Umwelt, ihre Verschmutzung und deren Folgen und Wirkung auf die Gesundheit der Bevölkerung ein in dieser Region sehr stark verwurzelt Thema.“

In den vergangenen Jahren ist die Prävalenz allergischer Erkrankungen besonders in den westlich geprägten Industriestaaten gestiegen. „Das gilt für die allergischen Erkrankungen wie den Heuschnupfen ebenso wie für die atopischen Ekzeme, aber auch für Asthma bronchiale. Beim Asthma bronchiale ist neben der Zunahme der Allergiehäufigkeit insbesondere auch eine Zunahme des Schwere-

grades der Erkrankungen zu verzeichnen. Auch die allergischen Berufskrankheiten sowohl an der Haut als auch an den Atemwegen gehören zu den am häufigsten gemeldeten Berufskrankheiten in Deutschland“, so Prof. Dr. Monika Raulf. Die Gründe für die beobachtete Zunahme sind sehr vielschichtig und noch nicht eindeutig geklärt. Dass aber neben genetischen Faktoren, Ernährung und Lebensstil auch Umweltfaktoren wie Außenluftschadstoffe, Innenraumbelastungen und Expositionen am Arbeitsplatz eine Rolle spielen, scheint zunehmend deutlicher zu werden. Wie groß der Anteil dieser einzelnen Faktoren ist und inwieweit sie sich gegenseitig beeinflussen, verstärken beziehungsweise einzelne Wirkungen vermindert werden, ist weitgehend unklar.

Volkskrankheit Allergie

„Allergien sind zur Volkskrankheit geworden“, so Kongresspräsident Prof. Dr. Eckard Hamelmann, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum und Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische

Immunologie (DGAKI). Obwohl jeder fünfte Mensch im Laufe seines Lebens von einer allergischen Erkrankung betroffen ist, wird das Risiko einer Allergie vielfach bagatellisiert – sowohl von den Betroffenen oder ihren Angehörigen als auch von den behandelnden Medizinem.“

Auf dem Kongress in Bochum wurde auch die sinkende Zahl an allergologisch behandelnden Ärzten in Deutschland thematisiert. Inzwischen warnt auch der Präsident der DGAKI Prof. Dr. Harald Renz vor einer ernsthaften Unterversorgung von Patienten mit allergischen Erkrankungen und vor Kompetenzdefiziten in der Basis- und Allgemeinversorgung. Das kann besonders für erkrankte Kinder gefährliche Folgen haben. Fast jeder zweite Jugendliche in Deutschland hat heute ein erhöhtes Risiko für eine spätere allergische Erkrankung. Bereits heute sind 25 Prozent aller Kinder und Jugendlichen von einer Allergie betroffen. „Eine Allergie wird nicht angeboren, sondern erworben“, so Prof. Dr. Carl-Peter Bauer, Vizepräsident der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie (GPA), „das Leben selbst bietet Prävention, dazu gehört beispielsweise das Stillen.“ Haben Kinder allerdings Allergien entwickelt, sei eine saubere Diagnostik schon im Kindesalter entscheidend. Auch im Bereich der beruflichen Allergien besteht Handlungsbedarf, da z.B. für eine präzise Diagnostik geeignete diagnostische Testextrakte für Berufsallergene immer seltener kommerziell verfügbar sind. Das Angebot auf dem diagnostischen Sektor darf zukünftig nicht noch weiter reduziert werden.

Allergologische Forschung für Prävention unerlässlich

Für die Diagnostik aber auch funktionierende Präventionsmaßnahmen ist die allergologische Forschung unerlässlich. Ein Beispiel ist die Latexallergie von der viele Beschäftigte in der Gesundheitspflege in den 1990er Jahren betroffen waren. „Nachdem die Ursache in der Allergenverbreitung durch gepuderte Handschuhen gefunden waren, wurde eine erfolgreiche Präventionskampagne durchgeführt“, so Professorin Monika Raulf. Akteure aus Forschung, Versorgung, Arbeitsschutz und Prävention haben hier erfolgreich zusammengearbeitet.

„Zukünftig sollten wir noch stärker über den „allergologischen“ Tellerrand hinausschauen“, erklärt Professorin Monika Raulf. Auf dem Kongress ist das gelungen durch die Integration von Symposien mit den „Geschwister“-Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), die Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) und der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventionsmedizin (GHUP). Diskutiert wurde, dass Marker der allergischen Reaktion auch bei anderen Erkrankungen auftreten können und hier eine Wechselwirkung mit anderen Erkrankungen bestehen kann.

Vorstellung des Aktionsforums Allergologie

Zum Ende des Allergiekongresses stellte sich das Aktionsforum Allergologie als übergreifende Interessensgemeinschaft vor: Drei allergologische Fachgesellschaften - die DGAKI, der Ärzteverband Deutschen Allergologen (AeDA) und die GPA – haben sich darin mit



Bundestagspräsident Prof. Dr. Norbert Lammert (Mitte) eröffnete mit einem Festvortrag den Kongress. Links von ihm die Tagungspräsidentin Prof. Dr. Monika Raulf und rechts der Tagungspräsident Prof. Dr. Eckard Hamelmann.

ärztlichen Berufsverbänden, Patientenorganisationen und Krankenkassen zusammengeschlossen, um das Wissen über Allergierisiken, die Möglichkeiten der Behandlung und die Erarbeitung einer gemeinsamen, bundesweiten Präventionsstrategie stärker in die Öffentlichkeit zu tragen. Besonderes Augenmerk legen die Allergologen auf Patientenaufklärung über Behandlungsmöglichkeiten und Risiken von unbehandelten Allergien. Neben Lösungen, um das wachsende Nachwuchsproblem bei Allergologen zu beheben, wird eine gemeinsame, bundesweite Präventionsstrategie für die Volkskrankheit Allergie erarbeitet. Auch die Awareness für die Situation von Allergikern am Arbeitsplatz und die Entstehung von beruflichen Allergien sollte in der Öffentlichkeit gestärkt werden. Darüber hinaus sollen auch die Konzepte für eine medizinisch und wirtschaftlich sinnvolle Behandlung allergischer Erkrankungen weiter entwickelt werden. Der 9. Deutsche Allergiekongress findet vom 02.-04. Oktober 2014 in Wiesbaden statt.

www.allergiekongress.de

Für Sie gelesen

Trends beruflicher Exposition gegen chemische Agenzien in Finnland (1950-2020)

Kauppinen T, Uksulainen S, Saalo A, Mäkinen I: Trends of Occupational Exposure to Chemical Agents in Finland in 1950-2020. *Ann. Occup. Hyg.* 2013; 57: 593-609

Wie hat sich die inhalative Exposition gegenüber chemischen Stoffen am Arbeitsplatz quantitativ in den letzten Jahrzehnten entwickelt und welcher Trend lässt sich für die nächsten Jahre daraus ableiten? Dieser Frage widmet sich eine aktuelle Publikation von Kauppinen et al. aus dem Finnischen Institut für Arbeitsmedizin in Helsinki mit dem Ziel, Daten für die Überwachung in Betrieben sowie für Prävention und Risikobewertung zu liefern. Die Autoren haben hierzu zeitliche Trends mit Hilfe der FINJEM, einer finnischen Berufs-Expositionsmatrix, für 41 Stoffe oder Stoffgruppen untersucht. Hierzu gehören unter anderem verschiedene Metalle, Lösungsmittel und andere organische Substanzen, aber auch Stäube, Gase, Dämpfe und Rauche, gegen die Beschäftigte exponiert sein können. Auf der Basis von Zensus-Daten und Erhebungen der Erwerbsbevölkerung wurde sowohl der Anteil exponierter Beschäftigter als auch die mittlere Höhe der inhalativen Exposition berechnet. Alle Berechnungen wurden für die Jahre 1950, 1970, 1990 und 2008 durchgeführt und für das Jahr 2020 extrapoliert.



Der Anteil der Exponierten an der Erwerbsbevölkerung (Prävalenz), gemittelt über alle 41 untersuchten Stoffe oder Stoffgruppen, stieg von 1950 bis 1970 an und ging danach bis 2008 zurück. Für die Zukunft wird generell ein weiterer Rückgang erwartet. Der zeitliche Verlauf der Entwicklung für verschiedene Substanzen oder Substanzgruppen ist dabei erwartungsgemäß unterschiedlich. Ein kontinuierliches Absinken der Prävalenz der Exposition seit 1950 wurde unter anderem für Fungizide, Benzol und verschiedene Stäube (von Tieren, Pflanzen, Leder und Textilien) errechnet, während für Quarz bis 2020 ein leichter Anstieg im Vergleich zu 1990 vorausgesagt wird. Die Prävalenz der Exposition zum Beispiel gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen betrug 2008 nur noch 15 Prozent im Vergleich zu 1990 und wird für 2020 auf vier Prozent abgeschätzt.

Die mittlere Prävalenz hoher Expositionen (mehr als 50% des im Jahre 2009 geltenden finnischen Arbeitsplatzgrenzwertes) wurde

gesondert analysiert und stieg ebenfalls bis 1970 an und sank danach. Für 2020 wird ein weiteres Absinken auf die Hälfte des Wertes von 2008 erwartet. Zu beachten ist aber, dass sich stoffspezifische zeitliche Entwicklungen deutlich vom Gesamttrend unterscheiden können. So wurde zum Beispiel ein deutlicher Rückgang der Prävalenz hoher Expositionen (Angaben für 2020 im Vergleich zu 1990) für Asbest (2%), Benzol (4%), Benzo[a]pyren (7%), Dämpfe und Aerosole aus Bitumen (1%), Chrom (8%), Benzindämpfe (8%), Blei (3%) oder künstlichen Mineralfasern (2%) errechnet, während zum Beispiel die Werte für Tierstäube, Dieselabgase, Eisen, Quarz und Trichlorethen auf hohem Niveau (mindestens 75% im Vergleich zu 1990) bleiben.

Die zeitliche Entwicklung der mittleren Expositionshöhe war, abhängig von dem betrachteten Stoff, sehr unterschiedlich. Deutliche Rückgänge über den Untersuchungszeitraum wurden zum Beispiel für Asbest, Benzol und Benzo[a]pyren beobachtet, während die Höhe der Exposition gegenüber Passivrauch, Dieselabgasen und synthetischem Polymerstaub keinen deutlichen Abfall zeigte.

Die Autoren berechneten zusätzlich als Produkt aus der Zahl der Exponierten und der Höhe der mittleren inhalativen Exposition eine so genannte „nationale berufliche inhalative Exposition“ (NOIE = national occupational inhalative exposure). Während diese für viele Substanzen erwartungsgemäß einen parallelen zeitlichen Verlauf zur Zahl der Exponierten in Finnland zeigt, gibt es für bestimmte Expositionen einen deutlich anderen Verlauf, der durch einen Rückgang der Expositionshöhe erklärt werden kann. So hat die Zahl der Schweißrauch-Exponierten bis 2008 gegenüber 1990 um neun Prozent abgenommen, die NOIE aber um 25 Prozent. Der Anstieg der Prävalenz und der NOIE zwischen 1950 und 1970 sind wesentlich auf die Verschiebungen zwischen landwirtschaftlicher und industrieller Arbeit sowie Arbeit im Dienstleistungssektor zurückzuführen. Der dann ab 1970 zu beobachtende Abfall von Prävalenz und NOIE ist aber nicht alleine durch weitere Verschiebungen zwischen diesen Bereichen, sondern vielmehr durch technologische Änderungen in den Arbeitsprozessen, verbesserten Arbeitsschutz und insbesondere auch Anwendungsverbote zu erklären.

Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die inhalative Exposition gegen chemische Agenzien seit 1970 gesunken ist und dass sie auch in Zukunft weiter absinken wird. Es ist noch zu beachten – und das betonen auch die Autoren – dass in dieser Studie keine „neuen“ Expositionen berücksichtigt wurden, wie zum Beispiel gegen Nanopartikel oder ultrafeine Partikel, die aktuell noch Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten sind. Die Autoren weisen außerdem darauf hin, dass die vorliegenden Ergebnisse nur eingeschränkt auf andere Länder übertragen werden können. Die Einschränkungen kommen besonders dann zum Tragen, wenn sich technologischer Stand, Struktur der Erwerbsbevölkerung und des Arbeitsschutzes von Finnland unterscheiden. Andererseits seien für Länder mit ähnlichen Bedingungen vergleichbare Trends zu erwarten. Dies macht die Studie auch für deutsche Verhältnisse interessant.

Peter Welge, Dr. Sabine Plöttner, Benjamin Kendzia

Wer reagiert besonders empfindlich auf Atemwegsirritanzen

Hoffmeyer F, Sucker K, Monsé C, Berresheim H, Rosenkranz N, Jettkant B, Beine A, Brüning T, Büniger J: Relationship of pulmonary function response to ozone exposure and capsaicin cough sensitivity. *Inhal Toxicol* 2013; 25: 569-76

Viele Gefahrstoffe, mit denen Beschäftigte an ihrem Arbeitsplatz in Kontakt kommen, können Atemwegsreizungen auslösen. Im Rahmen der hier vorgestellten Studie am IPA wurde untersucht, inwieweit der Capsaicin-Test geeignet ist, besonders empfindliche Personengruppen zu charakterisieren.

Ozon ist ein starkes Oxidationsmittel und reizt die Atemwege. Eine Exposition gegenüber Ozon kann sowohl zu symptomatischen als auch zu funktionellen Reaktionen der Atemwege führen. Expositionsversuche beim Menschen haben gezeigt, dass die Reaktionen hinsichtlich der Lungenfunktion beim Einzelnen sehr unterschiedlich ausfallen können. Im Hinblick auf den Abfall des FEV₁ nach Ozon-Exposition wurden Personen zum Beispiel in schwache, gemäßigte und starke Responder eingeteilt.

Die Verteilung eines inhalierten Gases im Körper hängt von seinen physikochemischen Eigenschaften, hier insbesondere von der Löslichkeit und der Reaktivität ab. Im Gegensatz zu löslichen Gasen, verteilen sich unlösliche Gase, zu denen auch das Ozon gehört, entlang der gesamten Oberfläche des Atemtrakts. Untersuchungen

aus früheren Studien zeigen, dass die verminderte Atemtiefe infolge einer Ozonexposition und der frühe Abfall der Lungenfunktion neuronale Ursachen - vermittelt durch die sensorischen C-Fasern - haben können. Ferner sind C-Fasern an der Auslösung einer Bronchokonstriktion beteiligt.

Im Rahmen der Studie von Hoffmeyer et al. wurde die Änderung der Lungenfunktion unter Ozonexposition der Reaktivität der sensorischen C-Nervenfasern gegenübergestellt. Als Maß der C-Fasern-Sensitivität wurde die Hustenreflexschwelle mittels der dosisabhängigen Capsaicin-Single Breath-Methode untersucht. 16 gesunde Personen wurden im IPA-Expositionslabor vier Stunden gegenüber Ozonkonzentrationen von 240 ppb und 40 ppb (Kontrollbedingung) exponiert. Eine funktionelle Reaktion auf Ozon wurde definiert als Abfall des FEV₁ von mehr als fünf Prozent.

In der Studie hatten Personen mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Ozon eine niedrigere Hustenschwelle als sogenannte Non-Responder. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der vor Exposition ermittelten Capsaicin-Sensitivität und ozonbedingter Veränderungen verschiedener Lungenfunktionsparameter (FEV₁, PEF sowie MEF₅₀) dargestellt werden.

Die Untersuchungen zeigen, dass die Bestimmung der Hustenreflexschwelle mittels Capsaicin-Test sinnvoll für die Charakterisierung von Personen mit einer gesteigerten Atemwegsempfindlichkeit gegenüber inhalativ wirksamen Irritantien sein könnte.

Dr. Monika Zaghow





Asbestbedingte Mesotheliome weiterhin ein Thema

López-Abente et al. Pleural cancer mortality in Spain: time-trends and updating of predictions up to 2020. *BMC Cancer* 2013, 13: 528

Asbest gilt als wichtigster Kausalfaktor für die Entstehung von Mesotheliomen, bösartige Tumoren, die bevorzugt am Rippenfell (Pleura) auftreten. Bei beruflicher Asbestexposition können Mesotheliome als Berufskrankheit (BK 4105) anerkannt werden. Bei den Tumoren handelt es sich um eine sehr aggressive Krebserkrankung, die häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Die Überlebenszeit beträgt dann oft nur noch wenige Monate.

Seit den 1950er Jahren wurden in Europa große Mengen von Asbest verarbeitet. Obwohl ein Asbestverbot in Spanien erst im Jahr 2002 verhängt wurde – in Deutschland bereits 1993 - sank der Verbrauch auch in Spanien seit 1975 drastisch.

López-Abente und seine Co-Autoren haben für Spanien die Entwicklung der Sterblichkeit an pleuralen Tumoren für die Jahre von 1976 bis 2010 in unterschiedlichen Altersgruppen und Zeitperioden analysiert und daraus eine Prognose zur Entwicklung der Sterblichkeit an Mesotheliom bis in das Jahr 2020 abgeleitet. Mit diesem Ansatz kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Zahl der jährlichen Todesfälle noch mindestens bis 2020 ansteigen wird: Wurden für den Zeitraum zwischen 1976-1980 noch 491 Todesfälle an Pleuratumoren registriert, waren es im Zeitraum 2006-2010 bereits 1249 Todesfälle. Die Projektion für die Jahre 2016-2020 lässt insgesamt 1326 Todesfälle durch Pleuratumoren erwarten - im Mittel also rund 264 Todesfälle pro Jahr. Ein anderes Berechnungsmodell, welches sich auf den Asbestverbrauch in der Vergangenheit stützt, prognostiziert allerdings rückläufige Sterbezahlen bereits in den nächsten Jahren.

López-Abente schätzt, dass die letzten berufsbedingten asbest-assoziierten Erkrankungen in Spanien etwa im Jahr 2040 zu beobachten sein werden.

Dr. Martin Lehnert, Dr. Daniel Weber

BAuA-Untersuchung zu Nanopartikeln

BAuA-Forschungsbericht „Toxische Wirkungen verschiedener Modifikationen eines Nanopartikels nach Inhalation“

In dieser Studie der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) wurde vergleichend die toxische Wirkung von drei modifizierten Titandioxid-Nanopartikeln untersucht. Diese unterscheiden sich in ihrer Kristallstruktur und ihren Oberflächenmodifikationen, weshalb ein unterschiedliches toxisches Potenzial nach inhalativer Aufnahme vermutet wurde.

Ratten wurden gegenüber Aerosolkonzentrationen von 3, 12 und 48 mg/m³ über 28 Tage exponiert (6 h/Tag, 5 Tage/Woche).

Nach Erholungszeiten von 3 Tagen, 1,5 und 3 Monaten wurden eine Analyse der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF), eine Histopathologie, eine transmissionselektronenmikroskopische (TEM) Untersuchung und eine chemische Analyse von Rückständen der Testsubstanzen in Lunge, Leber und Gehirn durchgeführt.

In Bezug auf Entzündungsmarker in der BALF waren nur geringe Unterschiede zwischen den Modifikationen zu beobachten; auch die Histopathologie zeigte eine ähnliche Dosisabhängigkeit der Nanopartikel-bedingten Veränderungen. Die TEM-Analyse identifizierte intraalveoläre Makrophagen als häufigstes Kompartiment, in dem Partikel nachweisbar waren. Die Rückstandsanalyse spiegelte gut die Unterschiede in der Clearance-Dauer infolge der unterschiedlichen Überladung der Lunge wider. Die eingeatmeten Partikel wurden aber nur in geringsten Mengen in Lungengewebszellen aufgenommen, so dass man nicht generell davon ausgehen kann, dass Nanopartikel Zellmembranen leicht überwinden können.

Die Ergebnisse zeigen, dass Modifikationen von Kristallstruktur und Oberfläche eines Nanopartikels also nicht zwangsläufig einen bedeutenden Einfluss auf die Schädlichkeit nach dem Einatmen haben.

Somit ist davon auszugehen, dass nicht für jede Modifikation eines partikelförmigen Nanomaterials eine gesonderte Gefährdungsbeurteilung erfolgen muss.

Dr. Dirk Pallapies

Beiträge als PDF



Neue Publikationen aus dem IPA

- Ahrens M, Turewicz M, Casjens S, May C, Pesch B, Stephan C, Woitalla D, Gold R, Brüning T, Meyer HE, Rahnenführer J, Eisenacher M: Detection of patient subgroups with differential expression in omics data: a comprehensive comparison of univariate measures. *PLoS One* 2013; 8: e79380
- Kespohl S, Maryska S, Zahradnik E, Sander I, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Biochemical and immunological analysis of mould skin prick test solution: current status of standardization. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43: 1286–1296
- Koch HM, Bader M, Weiss T, Koslitz S, Schütze A, Käfferlein HU, Brüning T: Metabolism and elimination of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) in human males after oral dosage. *Arch Tox* 2013; Epub ahead of print
- Longnecker M, Harbak K, Kissling G, Hoppin J, Eggesbo M, Jusko T, Eide J, Koch H: The concentration of bisphenol A in urine is affected by specimen collection, a preservative, and handling. *Environ. Res.* 2013; 126: 211-214
- Lorber M, Koch H: Development and application of simple pharmacokinetic models to study human exposure to di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP). *Environ Int* 2013; 59C: 469-477
- Milne R, Herranz J, Michailidou K, Dennis J, Tyrer J, Zamora M, Arias-Perez J, González-Neira A, Pita G, Alonso M, Wang Q, Bolla M, Czene K, ... , Børresen-Dale A-L, García-Closas M, Chanock S J, Lissowska J, Figueroa JD, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Rutgers EJ, Brauch H, Brüning T, Ko Y-D, Couch FJ, Toland AE, Yannoukakos D, Pharoah Paul DP, Hall P, Benítez J, Malats N, Easton F: A Large-Scale Assessment of Two-Way SNP Interactions in Breast Cancer Susceptibility Using 46,450 Cases and 42,461 Controls from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2013; Epub ahead of print
- Morfeld P, Mundt K, Taeger D, Guldner K, Steinig O, Miller B: Threshold Value Estimation for Respirable Quartz Dust Exposure and Silicosis Incidence Among Workers in the German Porcelain Industry. *J Occup Environ Med* 2013; 55: 1027-1034
- Pesch B, Gawrych K, Rabstein S, Weiss T, Casjens S, Rihs H, Ding H, Angerer J, Illig T, Klopp N, Bueno-de-Mesquita H, Ros M, Kaaks R, Chang-Claude J, Roswall N, Tjonneland A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M, Dossus L, Boeing H, Weikert S, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Tumino R, Panico S, Quiros J, Gonzalez C, Sanchez M, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Ljungberg B, Johansson M, Ulmert D, Ehrnstrom R, Khaw K, Wareham N, Key T, Ferrari P, Romieu I, Riboli E, Brüning T, Vineis P: NAT2 acetylator phenotype, occupation and bladder cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22: 2055-2065
- Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, Wellhöfner H, Kluckert M, Leng G, Nasterlack M, Lotan Y, Stenzl A, Brüning T: Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
- 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
- Robledo C, Peck J, Stoner J, Carabin H, Cowan L, Koch H, Goodman J: Is bisphenol-a exposure during pregnancy associated with blood glucose levels or diagnosis of gestational diabetes? *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 2013; 76: 865–873
- 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
- Siracusa A, Blay F de, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Tarlo S, Walusiak-Skorupa J, Zock J: Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy* 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

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

Beitrag als PDF



Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

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. Achim Peters, Lübeck

Mittwoch 12.03.2014

Mediale Psychohygiene am Arbeitsplatz

Dr. Anja Riviera de la Cruz

Mittwoch 09.04.2014

Kenntnisse und Einstellungen zur Sonnenstrahlung sowie Sonnenschutzmaßnahmen bei Outdoor-Arbeitern

Prof. Dr. Christian Surber, Basel

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

Qualitätszirkel

Qualitätszirkel „Begutachtung Pneumologischer Krankheiten“, 05. Februar 2014 von 16-18 Uhr, IPA

Ziel des Qualitätszirkels ist die Diskussion aktueller Gutachtenfälle. Traditionell werden überwiegend Gutachten zu Atemwegs- und Lungenkrankheiten im Auftrag der Unfallversicherer anonymisiert vorgestellt und diskutiert. Die Veranstaltung ist von der Ärztekammer Westfalen-Lippe mit jeweils vier Punkten anerkannt. Der Leiter ist zertifizierter Moderator der Landesärztekammer.

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztekammer 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. 22.09. - Mi. 01.10.2014

Abschnitt A2:

Mo. 17.11. - Mi. 26.11.2014

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@aekwl.de. Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: www.aekwl.de

Teilnehmergebühren pro Abschnitt:

Euro 440,00 (Mitgl. der Akademie)

Euro 495,00 (Nichtmitglieder)

Euro 395,00 (Arbeitslose Ärzte/innen)

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

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 04. April 2014 im Hygiene-Museum 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“. Das arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV im Rahmen der DGAUM-Jahrestagung wird am 02. April stattfinden. Schwerpunktthemen sind das „Biomonitoring“ und „UV-Strahlung und Hautkrebs“.

www.dgaum.de/dgaum-jahrestagungen

Termine als PDF



Impressum

Herausgeber:

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Vicki Marschall

Redaktion: Vicki Marschall, Dr. Thorsten Wiethäge, Dr. Monika Zaghow

Gestaltung: IPA

Titelgrafik: Bernd Naurath / Fotolia:DOC RABE Media

Bildnachweis: IPA (S.16), Stefan Kuhn (S. 28, 29) Bernd Naurath (S. 26, 27), Andre Stephan (S. 3), Bundesministerium für Arbeit und Soziales (S. 13), DGUV (S. 15), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 9, 30, 31), VBG (S. 24), Fotolia: bugphai (S. 6), Lucaz80 (S. 32), Alexander Rath (S. 12), Gabriele Rohde (S. 24), style-photography.de (S. 5)

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.

IPA-Journal
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