

IPA-Journal 03/2014



**Grenzwerte für Stoffe mit
sensorisch irritativer Wirkung**

Aromatische Amine

Neue Erkenntnisse zur Hautgängigkeit des
Alterungsschutzmittels N-Phenyl-2-Naphthylamin

Bioaerosole

Studie zu Auswirkungen von Bioaerosolen aus Räumen
mit Feuchteschäden auf das Immunsystem

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethage, Dr. Monika Zaghow

Gestaltung: 3satz Verlag & Medienservice

Titelbild: Bernd Naurath/ Lichtblick Fotos

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 5, 12,19), Wolfgang Zschesche (S. 26, 27), Stephan Floss (S. 3), Sascha Kreklau (S. 22, 35), Andre Zelck (S. 5), Harald Renz (S. 29), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 8, 18, 20, 30), Kongressbild.de: Oliver Killig (S. 38), Fotolia: Astoria (S. 40), Detailblick (S. 28), Freely (S. 6), Ilkercelik (S. 7), Kasto (S. 41), Pabijan (S. 36, 37), RRF (S. 32), Ufotopixi10 (S. 13)

Grafiken: Bernd Naurath

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2000 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: ipa@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



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

welche Bedeutung hat die arbeitsmedizinische Forschung? Bei der Beantwortung dieser Frage muss man sich immer wieder vor Augen führen, dass die Ergebnisse aus der arbeitsmedizinischen Forschung vielfach direkt oder indirekt die Grundlage für Entscheidungen staatlicher oder wissenschaftlicher Gremien sind und damit Konsequenzen haben für weitergehende Regelungen oder Normen. Diese dienen der Prävention in der Praxis als Grundlage für konkrete Verbesserungen und Veränderungen im Arbeitsschutz. Letztlich ist es aber auch genau der Erkenntnisbedarf für die stetige Verbesserung des Arbeitsschutzes in der Praxis, der arbeitsmedizinische Forschung fordert und initiiert.

Ein gutes Beispiel für die Umsetzung von Forschung in die Praxis über regulatorische Gremien ist der kürzlich von der AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ im Auftrag des Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) und der MAK-Kommission erarbeitete Verfahrensvorschlag zur Grenzwertsetzung für Reizstoffe. Ausgehend von Modellschubstanzen mit guter humaner und tierexperimenteller Datenlage ermöglicht dieser Ansatz eine Grenzwertableitung bei einer Vielzahl von Arbeitsstoffen mit Reizwirkungen. Ergebnisse aus von der DGUV geförderten Forschungsvorhaben lieferten hier zuvor wichtige Erkenntnisse, wie lokale Effekte von Reizstoffen beim Menschen aus gesundheitlicher Sicht zu beurteilen sind. Humanbasierte Forschung minimiert dabei ganz wesentlich die Unsicherheiten bei der Grenzwertsetzung und bei der Anwendung von Sicherheitsfaktoren. In der aktuellen Ausgabe des IPA-Journals stellen wir eine Zusammenfassung des Verfahrensvorschlags vor (► S. 12).

Ein weiteres Beispiel: Das aromatische Amin N-Phenyl-2-Naphthylamin – kurz P2NA –, das bis in die 1990er Jahre als Alterungsschutzmittel eingesetzt wurde, ist als krebserregend eingestuft. Das IPA untersucht in einem aktuellen Projekt inwieweit relevante Mengen dieses Stoffes auch über die Haut aufgenommen werden können. Die Ergebnisse dieses Forschungsprojektes tragen dazu bei, die Gefährdung, die durch P2NA ausgeht, in der Praxis besser beurteilen zu können (► S. 18).

In unserer Rubrik „Aus der Praxis“ berichten wir über eine Feldstudie des IPA, die gesundheitliche Effekte einer Naphthalinexposition am Arbeitsplatz untersucht. Naphthalin zeigt in hohen Konzentrationen im Tierversuch eine irritative Wirkung auf die Schleimhäute und steht im Verdacht krebserregend zu sein. Nach Abschluss des Projektes stehen wissenschaftliche Daten aus einer Humanstudie zur Verfügung, um die zulässigen Grenzwerte für die Naphthalinexposition am Arbeitsplatz, die bislang im Wesentlichen auf tierexperimentellen Daten beruhen, besser beurteilen zu können (► S. 25)

Schwerpunkt des Interviews mit dem Marburger Allergologen Professor Harald Renz sind Strategien zur Allergieprävention. Dabei sieht er im nationalen Aktionsplan Allergologie, in dem Akteure aus Forschung, Politik, Wissenschaft und Patientenvertretung unter einem Dach versammelt sind, ein wichtiges Instrument um messbare Verbesserungen für Prävention und Therapie allergischer Erkrankungen in Beruf und Privatleben zu erreichen (► S. 28).

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

Ihr

Thomas Brüning



Beitrag als PDF



Inhalt



Der Arbeitsmedizinische Fall zeigt, wie betriebliche Arbeitsschutzakteure, Präventionsdienst und Arbeitsmediziner bei der Begutachtung effektiv zusammenarbeiten. ▶ Seite 6



Das IPA führt eine Querschnittsstudie zur Naphthalinexposition in der Schleifmittelindustrie durch. ▶ Seite 25



Allergien sind auf dem Vormarsch. Prof. Dr. Harald Renz spricht im Interview über Strategien zur Allergieprävention. ▶ Seite 28

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Lungenkrebs bei einem Schweißer – welche Berufskrankheit?
Zusammenarbeit von betrieblichen Arbeitsschutzakteuren,
Präventionsdienst und Arbeitsmedizinern bei besonderen
Fallkonstellationen

12 Forschung

- 12 Ableitung von Grenzwerten für Stoffe mit sensorisch irritativer Wirkung – Verfahrensvorschlag der ad-hoc-Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“
- 18 Aromatische Amine – Neue Erkenntnisse zur Hautgängigkeit des Alterungsschutzmittels N-Phenyl-2-Naphthylamin
- 22 Identifizierung von high grade Harnblasenkrebs in der nachgehenden Vorsorge – nicht-invasive Biomarker im Urin
- 32 Schimmelpilze, Bakterien und Co – Studie zu den Auswirkungen der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden auf das Immunsystem

25 Aus der Praxis

Naphthalin: Riecht es nur oder reizt es schon?
IPA führt Querschnittsstudie zur Naphthalinexposition in der
Schleifmittelindustrie durch

28 Interview

Allergien auf dem Vormarsch! Strategien zur Allergieprävention
Interview mit Prof. Dr. Harald Renz

31 Termine

35 Für Sie gelesen

38 Kongresse

41 Regulationsmeldungen

42 Publikationen

Meldungen

Fakultätspreis an Jörg Walther



Im Rahmen der Online-Evaluation der Medizinischen Fakultät mit dem System EVALUNA werden sowohl Lehrveranstaltungen bewertet als auch die besten Dozenten der Fakultät gewählt. Für das Wintersemester 2013/2014

ging der Preis für den besten Dozenten im Modellstudiengang an Dr. Jörg Walther, Oberarzt im Kompetenz-Zentrum Medizin des IPA.

Forum zu Schadstoffen beim Schweißen

Rund 130 Besucher nahmen am 4. Forum „Schadstoffe beim Schweißen und bei verwandten Verfahren“ Anfang November in Hannover teil. Veranstaltet wurde das Forum von der Berufsgenossenschaft Holz

und Metall (BGHM). Wichtige Themen waren unter anderem: Untersuchungen zu ultrafeinen Partikeln, Emissionen bei Spritzverfahren, Optimierung persönlicher Schutzausrüstungen, Tools zur Gefährdungsermittlung von Schadstoffen; Dokumentation betrieblicher Schweißrauchmessungen (MEGA-Datenbank der DGUV) und Aktuelles aus dem Regel-

werk und der Normung. Beate Pesch aus dem IPA stellte im Rahmen der Veranstaltung neue Studien zum Lungenkrebs bei Schweißern vor und Wolfgang Zschiesche

berichtete über die arbeitsmedizinische Vorsorge bei Schweißern. Die einzelnen Beiträge werden im Rahmen eines Berichtsbands demnächst veröffentlicht.

[Seite als PDF](#)



Nationale Kohorte (NAKO) offiziell gestartet

Mit einer offiziellen Auftaktveranstaltung am 10. November in Essen ging Deutschlands bisher größte Gesundheitsstudie „Nationale Kohorte“, kurz NAKO, an den Start. In den nächsten vier Jahren sollen 200.000 Freiwillige zwischen 20 und 69 Jahren medizinisch untersucht und nach ihren Lebensumständen befragt werden. Ziel des in dieser Dimension einmaligen Großprojekts ist die verbesserte Prävention, Früherkennung und Therapie typischer Volkskrankheiten, wie etwa Krebs, Diabetes und Demenz. Die wissenschaftliche Herausforderung der NAKO erläuterte Prof. Karl-Heinz Jöckel, Vorstandsvorsitzender des Vereins Nationale Kohorte wie folgt: „Das genaue Zusammenspiel der Faktoren, die bei der Entstehung einer Erkrankung wie Krebs eine Rolle spielen, kennen wir zum großen Teil noch nicht.“ Warum genau wird der eine krank, der andere aber bleibt gesund? Welchen Einfluss haben genetische Faktoren, die bei der Entstehung einer Erkrankung wie Krebs eine Rolle spielen, kennen wir zum großen Teil noch nicht.“ Professor Dr. Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung appellierte im Rahmen der Auftaktveranstaltung an alle Bürgerinnen und Bürger, die einen Brief von der nationalen Kohorte erhalten, sich zu beteiligen. Die Auswahl der Studienteilnehmenden erfolgt per Zufallsstichprobe durch die regionalen Einwohnermeldeämter.


An der Studie sind 25 Forschungseinrichtungen in ganz Deutschland beteiligt, 18 Studienzentren stehen bundesweit bereit, Bund, Länder und Helmholtz-Gemeinschaft fördern die Studie mit 210 Millionen Euro. In den Studienzentren erfolgt ein umfangreiches Untersuchungs-

programm, das unter anderem Riechtests, EKG, Blutdruckmessung aber auch die Gewinnung von Bioproben, unter anderem Urin und Blut, beinhaltet. Das IPA prüft derzeit zusammen mit den Verantwortlichen der NAKO, der BAuA und der DGAUM, ob Proben, die im Rahmen der Studie gewonnen werden, auch für Humanbiomonitoring-Untersuchungen genutzt werden können, um so die Verteilung von Gefahrstoffen oder deren Metaboliten im Urin in der deutschen Bevölkerung zu ermitteln. Das Ziel: Ermittlung aktueller Referenzwerte im biologischen Material zur besseren Beurteilung beruflicher Belastung, beispielsweise im Rahmen der Begründung oder Überwachung von Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz. Hier muss heute zum Teil mit veralteten Referenzdaten gearbeitet werden, da die letzte Erhebung zur Hintergrundbelastung der erwachsenen deutschen Allgemeinbevölkerung mit Gefahrstoffen mehr als 16 Jahre zurück liegt.

Svenja Schulze, NRW-Ministerin für Innovation, Wissenschaft und Forschung und Vertreterin der beteiligten Länder, betonte den übergreifenden Ansatz des Forschungsprojektes: „Mit der NAKO wollen wir gemeinsam Antworten auf die großen Volkskrankheiten finden. Bund und Länder bündeln hier die Kräfte, um die Gesundheitsforschung nachhaltig voranzubringen. Nordrhein-Westfalen ist in der Biomedizin sehr gut aufgestellt. Daher freue ich mich, dass wir mit drei modern ausgestatteten Studienzentren einen wichtigen Beitrag zum Erfolg der Studie leisten können.“



Auftaktveranstaltung zur Nationalen Kohorte: v.l.n.r. Prof. Dr. Otmar Wiestler, Prof. Dr. Johanna Wanka (BM), Svenja Schulze (LM-NRW), Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Prof. Dr. Jan Buer



Lungenkrebs bei einem Schweißer – welche Berufskrankheit?

Zusammenarbeit von betrieblichen Arbeitsschutzakteuren, Präventionsdienst und Arbeitsmedizinern bei besonderer Fallkonstellation

Wolfgang Zschiesche, Olaf Hagemeyer, Tobias Weiß, Thomas Brüning

Die arbeitsmedizinische Begutachtung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen einer beruflichen Einwirkung und einer Erkrankung kann, wie zum Beispiel im Fall der Silikose (Quarzstaub-Exposition – Quarzstaublungenerkrankung) vergleichsweise unkompliziert sein. In nicht wenigen Fällen stellt die Klärung eines ursächlichen Zusammenhangs den arbeitsmedizinischen Gutachter vor erhebliche Herausforderungen. Während in „einfach gelagerten“ Fällen standardisierte Vorgehensweisen und Empfehlungen (z.B. Falkensteiner Empfehlung) Hilfe für eine sachgerechte Beurteilung geben, ist dies in komplizierter gelagerten Fällen häufig nicht möglich. Hier ist dann vielfach nur durch die Zusammenarbeit von Betrieben, Präventionsdiensten und Arbeitsmedizinern eine Klärung herbeizuführen. Besonders „komplizierte Fallkonstellationen“ bei der arbeitsmedizinischen Beurteilung ergeben sich zum Beispiel, wenn bei der beruflichen Tätigkeit vielschichtige Technologien eingesetzt wurden, etwa bei Verwendung unterschiedlicher Ausgangsstoffe wie Härtern, Reaktionsbeschleunigern etc. oder aber bei Einsatz unterschiedlicher Technologien. Auch wenn auf den ersten Blick häufig scheinbar gleichartige Tätigkeiten durchgeführt werden, können unterschiedliche Gesundheitsgefährdungen vorliegen.

Im Einzelfall sind dabei auch Einwirkungen von benachbarten Arbeitsplätzen beziehungsweise aus anderer Quelle oder die Frage der Nutzung persönlicher Schutzausrüstungen für die Beurteilung bedeutsam. Besonders komplex wird es, wenn gleichzeitig verschiedenartige Krankheitsbilder vorliegen, die alle grundsätzlich durch die berufliche Tätigkeit verursacht sein können.

Die Vielschichtigkeit der Thematik einschließlich möglicher Fallstricke wird am Beispiel eines Schweißers mit einem Lungenkarzinom, exemplarisch dargestellt.

Ausgangslage

Nach Aktenlage sollte geprüft werden, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der beruflichen Tätigkeit als Schweißer und dem

Vorliegen eines Lungenkarzinoms beziehungsweise von Pneumokoniosen nach den BK-Nummern 1103, 2402, 4103, 4104, 4109 und 4115 besteht (siehe Infokasten S. 9).

Im Januar 2013 wurde bei einem 62-jährigen Versicherten ein primäres Lungenkarzinom vom histomorphologischen Typ eines Adenokarzinoms im Tumorstadium cT3, cN0, cM0 diagnostiziert. Laut Todesbescheinigung starb der Versicherte zehn Monate später an den Folgen der Lungenkrebserkrankung.

Seit der Jugendzeit lag ein Zigarettenkonsum von bis zu 20 Zigaretten täglich – möglicherweise auch mehr – vor, was zur Annahme einer kumulativen Belastung von rund 30 bis 40 Packungsjahren führte.

Ermittlung der Arbeitsanamnese

Nach eigenen Angaben hatte der Versicherte von 1969 bis 2010 als Schutzgasschweißer gearbeitet und dabei hauptsächlich Chrom-Nickelstähle und Nickelbasiswerkstoffe bearbeitet. Vom Präventionsdienst des Unfallversicherungsträgers wurden für die Tätigkeit von 1969 bis 1989 mit einem zeitlichen Anteil von rund 25 Prozent Schweißarbeiten auf Baustellen im Tank- und Behälterbau mit Bearbeitung von „Normalstählen“ unter Einsatz verschiedener Schweißverfahren ermittelt. Nach Angaben des Präventionsdienstes hat der Versicherte im Übrigen in Werkhallen Behälter mit Innenwänden aus Edelstahl und Außenwänden aus „Normalstahl“ ohne Beschichtungen geschweißt; überwiegend wurden die Arbeiten an Chrom-Nickel-Stählen und Stählen mit einem Nickelgehalt bis zu 20 Prozent sowie an Nickelbasis-Werkstoffen durchgeführt, häufig in beengten Verhältnissen und an schwierig zugänglichen Positionen. Zudem wurden von dem Versicherten Aluminiumwerkstoffe geschweißt. Absaugungsanlagen wurden in den Betrieben als rudimentär und ineffizient beschrieben.

Nach den Ermittlungen des Präventionsdienstes hat der Versicherte Metallaktivgas- und Metallinertgas-Verfahren (MAG, MIG) angewandt. Zudem wurden Arbeiten mit Wolframintertgas-Schweißen (WIG), teils mit Thorium-freien, teils mit thorierten Elektroden durchgeführt; hierbei werden durchschnittlich 10 Anschleifvorgänge der Elektrodenspitzen über kumulativ 15 Minuten pro Arbeitsschicht mitgeteilt; beim Schweißen sei nach Angaben des Präventionsdienstes das Thorium abgetropft, verdampft und eingeatmet worden. Kurzzeitig hat der Versicherte zu Versuchszwecken auch Schweißarbeiten mit Fülldrähten durchgeführt.

Insgesamt wurden die arbeitshygienischen Verhältnisse durch den Präventionsdienst als „außerordentlich ungünstig“ eingeschätzt. Es seien erhebliche Staubentwicklungen und Belastungen durch Ozon mit Reizerscheinungen der Schleimhäute aufgetreten.

Abschätzung der kumulativen Expositionen

Für die zusammenfassende Beurteilung ging der Präventionsdienst von folgenden Belastungen aus:

- Schweißrauch: ca. 480 mg/m³ x Jahre;
- Chrom: in einer „groben Abschätzung“ 900 „Chrom“-Jahre (µg/m³ x Jahre) bei 15-jähriger Exposition;
- Nickel: „Summe der Nickeldosis-Jahre“ von ca. 3600 (µg/m³ x Jahre) bei 11-jähriger Exposition;
- Leitkomponente: Chrom (für die gesundheitliche Bewertung bei Schweißarbeiten an Edelstählen mit einem Nickelgehalt von unter 20 Prozent);



- Ionisierende Strahlung: 0,73 mSv pro Jahr von 1969 bis 1989; 4,7 mSv pro Jahr von 1989 bis 2001 (unter Bezug auf BGI 746);
- Asbest: 0,4 Faserjahre [0,4 x (10⁶ Fasern/m³) x Jahre].

Arbeitsmedizinische Beurteilung

Bei gesichertem Vorliegen eines Lungenkarzinoms können die Fragestellungen des Unfallversicherungsträgers wie folgt beantwortet werden:

Pneumokoniosen

BK-Nr. 4115

In den Aktenunterlagen sind keine Hinweise auf einen charakteristischen Lungengerüstprozess (Siderose, Lungenfibrose) dokumentiert. Die radiologische Zusatzbegutachtung der vorliegenden Computertomografien der Lunge ergab keine fibrosetypischen Veränderungen. Die medizinischen Voraussetzungen zur Anerkennung einer BK Nr. 4115 sind damit nicht gegeben.

BK-Nr. 4106

Eine Erkrankung der tiefen Atemwege durch Aluminium ist nicht zu belegen, da zu Lebzeiten weder Hinweise auf eine Alveolitis, eine Lungengerüsterkrankung oder eine Atemwegserkrankung vorlagen. Bezüglich des Lungenkarzinoms ist die Aluminium-Exposition als irrelevant einzustufen, da von Aluminium keine krebserzeugenden Eigenschaften bekannt sind. Somit liegen die Voraussetzungen zur Anerkennung einer BK-Nr. 4106 nicht vor.

BK-Nr. 4103

Die radiologischen Befunde weisen im vorliegenden Fall weder Lungengerüstveränderungen im Sinne einer Asbestose noch asbesttypische Pleuraveränderungen auf. Die medizinischen Voraussetzungen für eine BK-Nr. 4103 liegen damit nicht vor.

Lungenkarzinom

Epidemiologische Studien

Lichtbogenschweißer gehören zu einer der epidemiologisch am besten untersuchten Berufsgruppen. Aus der Literatur ergibt sich insgesamt, dass Lichtbogenschweißer einem durchschnittlich leicht erhöhten Lungenkrebsrisiko von etwa 1,2 bis 1,4 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben. Diese Risikoerhöhung ist durch das gehäuft in dieser Berufsgruppe nachweisbare Tabakrauchen allein wahrscheinlich nicht hinreichend erklärt (1). Diese Aussagen wurden in einer kürzlich vom IPA in Kooperation mit der IARC koordinierten multizentrischen Fall-Kontroll-Studie (SYNERGY) erhärtet; hierbei konnte ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko auch bei nichtrauchenden Schweißern nachgewiesen werden, zudem war das Risiko bei nur gelegent-

lich schweißenden Berufsgruppen (z.B. Schlossern) geringer als bei regelhaft schweißenden Arbeitern (2, 3).

Studien, die auch Schweißer mit Exposition gegenüber chrom- und nickelhaltigen Schweißrauch untersucht haben, zeigen allerdings im Durchschnitt kein höheres Lungenkrebsrisiko als für Schweißer, die unlegierte Stähle bearbeiten (1, 4).

Die Gründe hierfür sind nicht geklärt. Möglicherweise wird in epidemiologischen Studien das Risiko unterschätzt, da etwaige Hoch-Risikogruppen mit besonders hoher Exposition gegenüber Chrom(VI) beziehungsweise nickeloxidischen Verbindungen wahrscheinlich nur einen geringen Anteil in den Studienkollektiven ausmachen. Diskutiert werden aber auch Besonderheiten der Schweißrauchmatrices mit ihren komplexen metalloxidischen Strukturen. Darüber hinaus sind Schweißer niedriglegierter Stähle in der Regel höheren Partikelkonzentrationen ausgesetzt als Schweißer hochlegierter Stähle (5, 6, 7).

Insgesamt hat die IARC (1990) Schweißrauche ungeachtet ihrer Zusammensetzung, der bearbeiteten Werkstoffe und der eingesetzten Verfahren als „möglicherweise krebserzeugend“ (Kategorie 2 B) eingestuft (8).

Außerberufliche Risiken

Als wesentlicher außerberuflicher Risikofaktor lag bei dem Versicherten ein erheblicher Zigarettenrauchkonsum vor, der mit einem deutlich erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden ist.

BK-Nr. 4104

Bei dem Versicherten lag eine kumulative Asbest-Exposition in Höhe von etwa 0,4 Faserjahren vor. Radiologisch ergeben sich kei-

ne Hinweise auf asbeststaubbedingte Veränderungen an Lungen oder Pleura im Sinne von Brückenbefunden einer BK-Nr. 4104. Der Versicherte wurde nach seinem Tod nicht obduziert. Die Analyse des Faserstaubgehaltes in der Lunge war nicht möglich, da eine Urnenbestattung erfolgte. Die Voraussetzungen zur Anerkennung einer BK Nr. 4104 liegen zusammenfassend nicht vor.

BK-Nr. 2402

Eine Belastung gegenüber radioaktiven Stoffen tritt beim Wolfram-inertgas-Schweißen mit thorierten Elektroden auf. Diese sind zum besseren Zündverhalten und zur Stabilisierung des Lichtbogens mit radioaktivem Thorium 232, teilweise auch mit Thorium 230 (beide: α -Strahler) dotiert. Bei dem in der Akte angegebenen Elektrodentyp beträgt der Thorium-Anteil durchschnittlich zwei Prozent. Beim Schweißen wird Thorium in vergleichsweise geringem Umfang emittiert.

Die hauptsächliche Gefährdung besteht beim Anschleifen der Elektrodenspitzen, das der Versicherte auch durchgeführt hat. Dies ist im Bereich der Schweißtechnik bekannt, weshalb die dringende Empfehlung besteht, derartige Anschleifarbeiten ausschließlich in gut abgesaugten beziehungsweise eingehausten, hierfür entsprechend vorgesehenen Vorrichtungen durchzuführen. Inwieweit im vorliegenden Fall die entsprechenden Schutzmaßnahmen ergriffen wurden, geht aus der Akte nicht hervor.

Die Abschätzung der radioaktiven Belastung des Versicherten mit Thorium wurde vom Präventionsdienst entsprechend der BGI 746 (jetzt: DGUV-Information 209-049) „Umgang mit thoriumoxidhaltigen Wolframelektroden“ vorgenommen (9). Aus arbeitsmedizinischer Sicht ist zum einen zu berücksichtigen, dass die dort angegebenen Strahlendosen im Sinne eines „worst case“-Szenarios



ohne Absaugung ermittelt wurden, wobei nicht bekannt ist, ob dies in diesem Fall auch tatsächlich so war.

Zum anderen spiegeln die in der BGI 746 ausgewiesenen Daten effektive Dosen unter Betrachtung der Gesamtkörper-Exposition wider. Diese können zwar zu Präventionszwecken herangezogen werden, sie erlauben jedoch keine Abschätzung der Lungen-Organ-dosis; der Sachverhalt wurde durch das Institut für Strahlenschutz der BG ETEM/BG RCI bestätigt. Demzufolge ist für eine Risikoabschätzung zudem die Berücksichtigung der in jedem einzelnen Expositionsjahr inhalierten Dosis erforderlich.

Für eine entsprechende Risikoabschätzung wurde dem Unfallversicherungsträger eine zusätzliche Bewertung durch einen strahlenbiologisch erfahrenen Sachverständigen empfohlen.

Ozon

Als weitere Ursache für die Entstehung des Lungenkarzinoms kann im vorliegenden Fall – unabhängig von der Fragestellung des Unfallversicherungsträgers – aus arbeitsmedizinischer Sicht auch eine erhöhte Ozon-Exposition für die Entstehung des Lungenkarzinoms zur Diskussion gestellt werden. Es ist bekannt, dass vor allem beim Schweißen von Aluminium-Legierungen hohe Ozonkonzentrationen entstehen können, insbesondere beim Zünden des Lichtbogens (10, 11). Ozon besitzt die Einstufung lediglich als K3-Stoff entsprechend der TRGS 905. Zudem war der Anteil an Schweißarbeiten an Aluminium-Werkstoffen gering und maligne Erkrankungen sind nicht unter einer der Nummern der Berufskrankheiten-Liste als Folge einer Ozon-Exposition subsumierbar. „Neue Erkenntnisse“ im Sinne von § 9 Abs. 2 SGB VII liegen nicht vor. Bezüglich des Lungenkarzinoms war die Ozon-Exposition somit nicht als wesentlich ursächlich einzuschätzen.

BK-Nr. 1103

Der Versicherte war sehr hohen Schweißrauch-Belastungen mit hohen Anteilen an Chrom ausgesetzt; dementsprechend hoch war die durch den UVT abgeschätzte langjährige kumulative Chrom-Exposition.

Im Rahmen einer differenzierten Bewertung der aktenkundigen Dokumentationen wurde festgestellt, dass der Versicherte ausschließlich verschiedene Schutzgasverfahren eingesetzt hatte. Von diesen ist bekannt, dass die im Schweißrauch nachweisbaren Chromverbindungen fast ausschließlich dreiwertig sind; dreiwertiges Chrom ist nicht als kanzerogen eingestuft.

Bedeutsam für die arbeitsmedizinische Beurteilung sind sechswertige Chromverbindungen (Cr (VI), Chromate); diese sind im Schweißrauch hochlegierter chromhaltiger Werkstoffe und Zusatzwerkstoffe (Elektroden; Stäbe beim WIG-Schweißen) bei den hier eingesetzten Schutzgasverfahren nur in niedrigen einstelligen Prozentanteilen der gesamten Chromemission nachweisbar.

Arbeiten mit Fülldrähten mit einem möglichen Gehalt an Schlackebildnern, in deren Schweißrauch höhere Anteile an Cr (VI) zu

Berufskrankheiten

BK 1103

Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen

BK 2402

Erkrankungen durch ionisierende Strahlen

BK 4103

Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankungen der Pleura

BK 4104

Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs

- in Verbindung mit Asbeststaublungenerkrankung (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/cbm) x Jahre))

BK 4109

Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen

BK 4115

Lungenfibrose durch extreme und langjährige Einwirkung von Schweißrauch und Schweißgasen – (Siderofibrose)

erwarten sind, hatte der Versicherte nur kurzzeitig in geringem Umfang durchgeführt.

Hinweise auf den Einsatz umhüllter Stabelektroden (Lichtbogenhandschweißen), die besonders hohe Anteile an Cr (VI) emittieren (10, 11, 12), ergeben sich aus den aktenkundigen Ermittlungen des Präventionsdienstes nicht.

Bei MAG-/MIG-Schweißarbeiten an hochlegierten Chrom-haltigen Werkstoffen können trotz des geringen Anteils von Cr (VI)-Verbindungen im Schweißrauch auf Grund der hohen Gesamtrauchemissionen unter ungünstigen Arbeitsplatzbedingungen auch höhere kumulative Cr (VI)-Belastungen resultieren.

Aus den Angaben des Präventionsdienstes zur kumulativen effektiven Thorium-Dosis lassen sich jedoch überwiegende zeitliche Anteile für das WIG-Schweißverfahren, das besonders geringe Mengen sowohl an Schweißrauch als auch an Cr VI emittiert, ableiten (13).

Insofern ist bei der Beurteilung in diesem Fall nicht davon auszugehen gewesen, dass die vom Präventionsdienst abgeleitete kumulative Dosis von „900 Chrom-Jahren“ ausschließlich die Exposition gegenüber Cr (VI) sondern auch die Exposition gegenüber Gesamt-Chrom berücksichtigt. Die Cr (VI)-Exposition wird deshalb nicht als wesentlich für die Verursachung des Lungenkarzinoms eingeschätzt und die Anerkennung einer BK-Nr. 1103 nicht empfohlen.

BK-Nr. 4109

Neben Chromverbindungen hat in den Schweißrauch zu wesentlichen Anteilen auch Nickel vorgelegen. Im Schweißrauch von hochlegierten Stählen ist Nickel in oxidischer Form vorhanden, hier größtenteils in Form von Spinellen. Beim Schweißen von Nickel-Basis-Werkstoffen tritt auf Grund des hohen Ni-Anteils und des verminderten Eisen-Anteils im Schweißrauch auch zweiwertiges Nickel-Oxid (NiO) ohne Spinell-Struktur auf (14).

Nickel-Oxide werden sowohl in 2-, 3- als auch 4-wertiger Form des Nickels international (IARC) wie auch durch die MAK-Wert-Kommission der DFG als gesichert krebserzeugend beim Menschen eingestuft, seitens der MAK-Kommission darüber hinaus auch metallisches Nickel (8, 15, 16).

Die in der Akte spezifizierten Stähle einschließlich der eingesetzten Schweißzusatzwerkstoffe enthielten ausweislich der Stahl-Eisen-Liste Nickel-Anteile zwischen 8 und 14 Prozent. Die darüber hinaus genannten Nickelbasis-Werkstoffe enthalten in der Regel Nickel-Anteile von wenigstens 30 Prozent, meist sogar deutlich mehr (15).

Bei den im vorliegenden Fall angewandten Verfahren des MAG-, des MIG- und des WIG-Schweißens hochlegierter Stähle und Nickelbasis-Werkstoffe sind Nickelverbindungen als „Leitkomponente“ für die toxikologische Beurteilung, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche krebserzeugende Wirkung, anzusehen (18, 19).

Entsprechend hoch fiel auch die Abschätzung der langjährigen, kumulativen Nickel-Exposition durch den Präventionsdienst aus. Die Ermittlung von etwa 3.600 „Nickel-Jahren“ erfolgte nach einer standardisierten Vorgehensweise und stellt – wie auch vom Präventionsdienst betont – lediglich eine „grobe“ Abschätzung dar. Aufgrund der retrospektiv zu ermittelnden komplexen Expositionssituation an Schweißarbeitsplätzen kann ein solcher Zahlenwert nur einen Anhaltspunkt für die Höhe der kumulativen Exposition beziehungsweise einen Expositionsbereich geben, seine Berücksichtigung als exakter Wert würde eine Scheingenauigkeit vorspiegeln. Gleichwohl ist aus der „groben“ quantitativen Abschätzung ableitbar, dass für den Versicherten im Vergleich zur Situation der Allgemeinbevölkerung eine erhebliche Exposition gegenüber als krebserzeugend eingestuften Nickel-oxidischen Verbindungen bestand.

Auch wenn vor diesem Hintergrund sowie der derzeitigen epidemiologischen Datenlage zum Nickel keine exakten Dosis-Risiko-Abschätzungen vorgenommen werden können, kann angesichts

der hier vorliegenden Expositionsverhältnisse die berufliche Nickel-Belastung neben dem Tabakrauchen als wesentlich ursächlich für die Entstehung des Lungenkarzinoms angesehen werden. Aus arbeitsmedizinischer Sicht ist daher die Anerkennung einer BK 4109 im vorliegenden Fall zu empfehlen.

Fazit für die Praxis

Zusammenwirken der Arbeitsschutzakteure

Die vorliegende, in der heutigen Arbeitswelt nicht untypische Fallkonstellation zeigt die Vielfältigkeit der für die Kausalzusammenhangsbeurteilung einer Berufskrankheit zu berücksichtigenden Einflussfaktoren und die Fallstricke, die bei komplexen technologischen Verfahren und Expositionsbedingungen bei der BK-Beurteilung wie auch in der Präventionsarbeit gegeben sein können.

Aufgezeigt wird auch, dass für die Beurteilung in BK-Verfahren eine Aufklärung des Sachverhaltes häufig aus verschiedenen Blickwinkeln erfolgen muss. In derart vielschichtigen Fällen müssen deshalb folgende Informationen vor einer arbeitsmedizinischen Begutachtung eingeholt werden:

- Detaillierte und differenzierte Beschreibungen der Arbeitsvorgänge, der Arbeitsplatzverhältnisse, der arbeitshygienischen Bedingungen und möglicher Nachbarschaftsbelastungen
- Detaillierte und differenzierte Ermittlung von Gefahrstoffen, erforderlichenfalls auch unterhalb der Deklarierungspflicht (v.a. zur Aufklärung möglicher allergisierender Stoffe)
- Ergebnisse von Gefahrstoffmessungen in der Luft und im biologischen Material (soweit vorliegend)
- Erkenntnisse des betriebsärztlichen Dienstes, der Sicherheitsfachkräfte und von Vorgesetzten
- Eingehende Abfrage des Krankheitsbildes bezüglich des Charakters, des zeitlichen Verlaufs und des Expositionsbezugs (sowohl kurzfristig unter der Arbeit als auch über längere Zeiträume) beim Versicherten

Insbesondere die Informationen zur beruflichen Exposition kann der zuständige Unfallversicherungsträger in der Regel nur durch eine Involvierung des Betriebes und der dort tätigen Arbeitsschutzakteure ermitteln.

Retrospektiv ermittelte kumulative Expositionen lassen sich häufig nur grob abschätzen. Grund dafür sind häufig fehlende Gefahrstoffmessungen und Änderungen der Technologien und der arbeitshygienischen Bedingungen.

Für die Beurteilung im BK-Verfahren sind daher weniger die bis ins Detail konkretisierten kumulativen Dosis-Ermittlungen, die oft doch nur eine Pseudo-Genauigkeit widerspiegeln, sinnvoll als vielmehr eine aussagekräftige Beschreibung der Arbeitsplatz-Szenarien und der detaillierten Angaben zu den technischen und arbeitshygienischen Randbedingungen.

Der dargestellte Fall macht deutlich, dass die begutachtenden wie auch die praktisch im Betrieb tätigen Ärztinnen und Ärzte genaue Kenntnisse über die konkreten Arbeitsverfahren und Arbeitsplatzbedingungen benötigen, um etwaige Gesundheitsgefährdungen adäquat einschätzen zu können.

Beitrag als PDF



Die Autoren
 Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer,
 Dr. Tobias Weiß, PD Dr. Wolfgang Zschiesche
 IPA

Literatur

1. 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
2. Pesch B, Kendzia B, Behrens T, Brüning T. Erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Schweißer? Neue Erkenntnisse zum Lungenkrebsrisiko bei Schweißern in einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien (SYNERGY). *IPA-Journal* 2013; 3: 6-8
3. Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH et al. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-1525
4. Becker N. Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. Results of a third follow-up: 1989-1995. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 294-303
5. Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K, Heinze E, Van Gelder R, Punkenburg E, Weiss T, Mattenkloß M, Hahn JU, Möhlmann C, Berges M, Hartwig A, Brüning T, Weldox Study Group. Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 557-67
6. Pesch B, Weiß T, Kendzia B, Henry J, Lehnert M, Lotz A, Heinze E, Käfferlein HU, Van Gelder R, Berges M, Hahn JU, Mattenkloß M, Punkenburg E, Hartwig A, Brüning T. Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; 22: 291-8
7. Weiß T, Pesch B, Lotz A, Gutwinski E, Van Gelder R, Punkenburg E, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Heinze E, Hartwig A, Käfferlein HU, Hahn JU, Brüning T, WELDOX Study Group. Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders - results of the WELDOX study. *Int J Hyg Environ Health* 2013 ; 216: 175-83
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Vol. 49: Chromium, Nickel and Welding. IARC, Lyon 1990
9. DGUV-Information 209-049. Umgang mit thoriumoxidhaltigen Wolframelektroden. Vereinigung der Metall-Berufsgenossenschaften (VMBG) / BGHM, 2008
10. Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS). TRGS 528: Schweißtechnische Arbeiten
11. Zober A, Zschiesche W. Der Schweißere Arbeitsplatz. In: Letzel S, Nowak D (Hrsg.): *Handbuch der Arbeitsmedizin*, IV-9.20.1. Landsberg, eco-med, 34. Erg.-Lfg. 12/2003
12. Emmerling G, Zschiesche W, Schaller K-H, Weltle D. Arbeitsmedizinische Belastungs- und Beanspruchungsuntersuchungen von Edelstahlschweißern. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1989; 24: 251-254
13. Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA). MEGA-Auswertungen zur Erstellung von REACH-Expositionsszenarien für Chrom (VI)-Verbindungen (2000 bis 2009) in Deutschland: 28-29. <http://www.dguv.de/dguv/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/Expositionsdatenbank-MEGA/Expositionsdaten-aus-MEGA-in-Publikationen/Publikationen-nach-Stoffen/index.jsp>
14. Voitkevich VG. *Welding Fumes*. Woodhead Publishing, Sawston and Cambridge 1995
15. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Vol. 100 C: A review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC, Lyon 2012
16. Deutsche Forschungsgemeinschaft – Senatskommission zur Prüfung gesundheitschädlicher Arbeitsstoffe. MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Wiley VCH, Weinheim, 2014
17. Verein Deutscher Eisenhüttenleute. *Stahl-Eisen-Liste*. 7. Aufl. Verlag Stahleisen, Düsseldorf 1981
18. DGUV-Information 209-016. Schadstoffe beim Schweißen und verwandten Verfahren. BGHM, Mainz 2012
19. DGUV-Information 209-020. Beurteilung der Gefährdung durch Schweißbrauche. Vereinigung der Metall-Berufsgenossenschaften (VMBG) / BGHM, 2005

Ableitung von Grenzwerten für Stoffe mit sensorisch irritativer Wirkung

Verfahrensvorschlag der ad hoc Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“



Thomas Brüning

Viele chemische Arbeitsstoffe weisen eine für Arbeitsplatzgrenzwerte relevante Reizwirkung auf. Beim Menschen zeigen sich diese lokalen Effekte vor allem an den Augen und an den oberen Atemwegen. Die vom Unterausschuss (UA) III des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) und der MAK-Kommission eingerichtete ad hoc Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ unter Vorsitz von Professor Thomas Brüning hat einen Vorschlag zur Grenzwertableitung für Stoffe mit lokalen Effekten an den oberen Atemwegen und den Augen erarbeitet. Ausgehend von lokal wirkenden Reizstoffen mit guter humaner und tierexperimenteller Datenlage und unter Berücksichtigung der Spezies- und Zeitextrapolation wird ein Verfahrensvorschlag dargestellt, der eine Grenzwertableitung bei der Mehrzahl von Arbeitsstoffen ermöglicht, für die keine verlässlichen Humandaten vorliegen.

Bei der Bewertung der gesundheitlichen Risiken im Umgang mit Gefahrstoffen wird zwischen lokalen und systemischen, das heißt den gesamten Körper betreffenden, Effekten unterschieden. Lokale Effekte beschränken sich auf den Teil des Organismus, an dem es zum ersten Kontakt mit dem Stoff kommt. Im Falle leicht flüchtiger Stoffe sind dies die oberen Atemwege und die Augen. Reizwirkungen an den Augen und den oberen Atemwegen sind für etwa die Hälfte der regulierten, leicht flüchtigen Stoffe bewertungsrelevant. Sie können bei chronischer Exposition und hohen Konzentrationen zu gesundheitlichen Schäden führen. Die Frage, wie diese lokalen Effekte bei der Grenzwertfestsetzung zu berücksichtigen sind, ist bisher nur unzureichend wissenschaftlich untersucht worden.

Deshalb hatten der Unterausschuss (UA) III des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) und die MAK-Kommission eine ad hoc Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ unter Vorsitz von Professor Thomas Brüning eingerichtet. Ziel war es, einen Vorschlag zur Grenzwertableitung für Stoffe mit lokalen Effekten an den oberen Atemwegen und den Augen zu erarbeiten. Ergebnisse aus kontrollierten Kurzzeitexpositionen von Probanden wurden mit

Werten aus tierexperimentellen Studien verglichen, um die Etablierung eines Extrapolationsfaktors für die Übertragbarkeit von tierexperimentellen Daten auf den Menschen zu prüfen. Hierbei wurde die besondere Expertise genutzt, die aus Humanstudien in den Expositionslaboren des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) und des IPA in Bochum resultiert. Das zugehörige Manuskript ist bereits in den Archives of Toxicology publiziert (Brüning et al., 2014). Ausgehend von lokal wirkenden Reizstoffen mit guter humaner und tierexperimenteller Datenlage und unter Berücksichtigung der Spezies- und Zeitextrapolation wird in dieser Publikation ein Verfahrensvorschlag dargestellt, der eine Grenzwertableitung bei der Mehrzahl von Arbeitsstoffen ermöglicht, für die keine verlässlichen Humandaten vorliegen. Seitens der MAK Kommission wird diese Verfahrensweise bei der Evaluierung von Stoffen bereits intensiv genutzt.

Im Folgenden wird dieser empirisch begründete Verfahrensvorschlag für lokale Reizstoffe vorgestellt. Zunächst wird hierbei kurz auf die Morphologie und die Physiologie der oberen Atemwege (Nasen- und Rachenhöhle) und der Augen eingegangen. Anhand

eines Modells wird erläutert, wie Reizwirkungen über toxische und sensorische Wirkungen zu Gesundheitsschäden führen können.

Morphologie und Physiologie der Zielstrukturen

Im Arbeitsumfeld können Gefahrstoffe in der Gasphase und als Aerosol, das heißt als Flüssigkeitströpfchen, vorkommen. So gelangen sie leicht an die Schleimhäute der Augen und in den Atemtrakt. Das Einatmen ist daher mengenmäßig der Hauptexpositionsweg für die meisten Arbeitsstoffe.

Anatomisch unterscheidet man zwischen den oberen (Nasenhöhle, Rachenhöhle, Kehlkopf) und den unteren Atemwegen (Bronchien, Bronchiolen, Alveolen). Abhängig von ihrer Wasserlöslichkeit und Reaktivität sowie weiteren Faktoren wirken Gefahrstoffe eher in den oberen oder in den unteren Atemwegen (Shusterman, 2003). In dieser Arbeit beschränken wir uns ausschließlich auf lokale Effekte in den oberen Atemwegen.

Die oberen Atemwege sind durch das Nasensekret und den Schleimabtransport aus den Bronchien geschützt. Zusätzlichen Schutz gegen das Einatmen von Reizstoffen bieten Rachenhöhle und Kehlkopf durch Husten und vermehrte Schleimbildung. Die Augen schützen sich durch häufigeres Blinzeln und erhöhten Tränenfluss. Diese Schutzmechanismen wirken unwillkürlich und werden als nicht toxische Wirkungen in Humanstudien genutzt, um mit objektiven Messdaten (z.B. Erhöhung der Lidschlussfrequenz) subjektive Fragebogenangaben (z.B. Augenreizung) zu bestätigen.

Mitglieder der ad hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ (in alphabetischer Reihenfolge)

- Dr. Rüdiger Bartsch, Freising-Weihenstephan
- Prof. Dr. Hermann M. Bolt, Dortmund
- Prof. Dr. Thomas Brüning, Bochum
- Dr. Herbert Desel, Göttingen
- Prof. Dr. Hans Drexler, Erlangen
- Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy, Berlin
- Prof. Dr. Andrea Hartwig, Karlsruhe
- Dr. Rudolf Jaeckh, Ludwigshafen
- Dr. Edgar Leibold, Ludwigshafen
- Dr. Dirk Pallapies, Bochum
- Prof. Dr. Albert W. Rettenmeier, Essen
- Prof. Dr. Gerhard Schlüter, Wuppertal
- Dr. Gisela Stropp, Wuppertal
- Dr. Kirsten Sucker, Bochum
- Prof. Dr. Gerhard Triebig, Heidelberg
- PD Dr. Christoph van Thriel, Dortmund
- PD Dr. Götz Westphal, Bochum

Nase und obere Atemwege

Die Nase ist der Haupteintrittsort für die Atemluft und damit auch für leicht flüchtige lokale Reizstoffe. Während Nager ausschließlich durch die Nase atmen, kann der Mensch zwischen Nasen- und Mundatmung wechseln.

Anatomie und Funktion der oberen Atemwege unterscheiden sich zwischen Versuchstieren und Menschen. Die Nasenhöhle des Menschen besitzt drei einfach geformte Nasenmuscheln, die von der Nasenschleimhaut bedeckt sind. Sie spielt eine wichtige Rolle beim Schutz vor eingeatmeten Stoffen. Eine gesunde Schleimhaut erzeugt Nasensekret, das größtenteils verdunstet. Das verdunstete Wasser dient zur Befeuchtung der Atemluft und schützt die Lunge vor zu trockener Luft. Eine gute Durchblutung hält die Schleimhaut warm und erwärmt die kalte Luft, die durch die Nase einströmt, und schützt so die Lunge vor zu kalter Luft.

Beim Einatmen durch die Nase nehmen wir Gerüche wahr. Gerüche per se stellen keine Gesundheitsgefahr dar. Ausgenommen sind Ekel erregende und Übelkeit auslösende Gerüche (► IPA-Journal 02/2014). Unangenehme oder belästigende Gerüche spielen am Arbeitsplatz in Deutschland bislang keine Rolle, solange die Belästigung nicht unangemessen ist (DFG, 2014). Gerüche können als Alarm- und Warnsignal dienen, wie der charakteristische süßliche Geruch von Styrol, das in höheren Konzentrationen zu Schleimhautreizungen an Augen und Nase und zentralnervösen Störungen (Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche) führen kann. Bei dauerhafter Exposition kann es zu Gewöhnungseffekten kommen, so dass unfallartig auftretende, möglicherweise gesundheitsschädliche Stoffkonzentrationen nicht rechtzeitig bemerkt werden. Vor diesem Hintergrund kann die kurzzeitige (Adaptation) bzw. die langfristige (Habituation) Gewöhnung an einen Geruch und die damit einhergehende Beeinträchtigung der Warnwirkung als unerwünschter Effekt angesehen werden (Paustenbach & Gaffney, 2006). Darüber hinaus können stark riechende Stoffe von der Arbeitsaufgabe ablenken, was zu Fehlern und in der Folge zu Unfällen führen kann (Hey et al., 2009).

Das eigentliche Riechen findet mit Hilfe von Riechsinneszellen statt. Sie bedecken beim Menschen etwa drei Prozent der Oberfläche im oberen Teil der Nasenhöhle, bei der Ratte dagegen etwa 50 Prozent. Diese speziellen Nervenzellen unterliegen einer ständigen Regeneration. Sollten chemische Stoffe hier zu einer Zellschädigung führen, kann der Geruchssinn trotzdem aufrechterhalten beziehungsweise wieder hergestellt werden.

Empfindungen wie beispielsweise Brennen, Stechen, Kälte oder Wärme werden als sensorische Reize bezeichnet und über den Trigeminiusnerven vermittelt, der auch an der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist. Seine Nervenäste durchziehen die gesamte Nasenschleimhaut. Sensorische Reize können aber auch über das olfaktorische System ausgelöst werden.



Auge

Die Oberfläche des menschlichen Auges besteht aus dem zentralen Teil der Hornhaut und der umgebenden Lederhaut. Sie ist von der Bindehaut überzogen und wird durch einen dünnen Film aus Tränenflüssigkeit vor äußeren Reizen geschützt. Dieser Tränenfilm ist nicht stabil und daher muss mit einem Lidschlag immer wieder neue Tränenflüssigkeit über das Auge verteilt werden.

Da Arbeitsplatzgrenzwerte für lokale Effekte in den Augen und an den oberen Atemwegen überwiegend auf tierexperimentellen Daten basieren, kommen Extrapolationsfaktoren für die Übertragung vom Tier auf den Menschen zur Anwendung.

Modell für Wirkungsmechanismus von Stoffen mit lokalen Effekten

Die Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ hat ein konzeptionelles Modell entwickelt, das zwei unterschiedliche Wirkungsmechanismen von Stoffen mit lokalen Effekten darstellt.

Der erste Reaktionsweg (Abbildung 1, oben) beschreibt die Wechselwirkung von lokalen Reizstoffen mit den Sinneszellen in Nase und Augen. Die Wirkung ist fühlbar, beispielsweise als Geruch, Beißen in der Nase oder Brennen in den Augen, und wird als „sensorische Reizung“ bezeichnet (Alarie, 1973). Eine dauerhafte, starke sensorische Reizung kann die reflexhaften Abwehrmechanismen der Augen und oberen Atemwege überlasten. Bei andauernder hoher Exposition kann es zu einer neurogenen Entzündung und gesundheitlichen Schädigung kommen.

Der zweite Reaktionsweg (Abbildung 1, unten) beschreibt Wirkungen, die langfristig zu einer sichtbaren Schädigung des Gewebes führen können. Als Folge der Gewebsschädigung wird im Tier-

versuch oft ein vermehrtes Wachstum von Zellen in der Nasenschleimhaut beobachtet (Hyperplasie), die von einer Entzündung begleitet werden und eine direkte gesundheitliche Schädigung darstellen.

Sensorische Reizwirkung und Gewebereizung sind eng miteinander verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig. Im Vergleich zur Gewebereizung kann aber eine sensorische Reizung bereits von weitaus geringeren Stoffkonzentrationen ausgelöst werden. Der obere Pfeil in Abbildung 1 ist entsprechend dünner als der untere. Allerdings dauert es deutlich länger, bis Entzündungsprozesse oder ähnliches in Gang gesetzt werden. Der obere Pfeil in Abbildung 1 ist entsprechend länger als der untere und beginnt weiter links. In der Regel ist die sensorische Reizwirkung bei akuter Exposition voll reversibel. Zur Erinnerung: Die Wirkung beruht auf der Interaktion des Stoffes mit sensorischen Nervenzellen. Dadurch werden unwillkürliche Reflexe und Abwehrmechanismen ausgelöst, die bei kurzfristiger Exposition beziehungsweise niedriger Konzentration auch erfolgreich sind.

Die kurzfristige sensorische Reizung stellt keinen gesundheitsschädlichen (adversen) Effekt dar. Daher kann man in einer kontrollierten Humanstudie gefahrlos die Konzentration eines Stoffes in der Atemluft ermitteln, die noch nicht sensorisch reizend wirkt. Dazu werden beispielsweise die Veränderung der Lidschlussfrequenz gemessen, subjektive Angaben zur Augen- und Nasenreizung mittels Fragebogen erhoben, oder entzündliche Botenstoffe in der Nasenspülflüssigkeit biochemisch analysiert. Die so bestimmte Konzentration wird als NOEC (No Observed Effect Concentration) bezeichnet und als „point of departure“ für die Grenzwertableitung herangezogen.

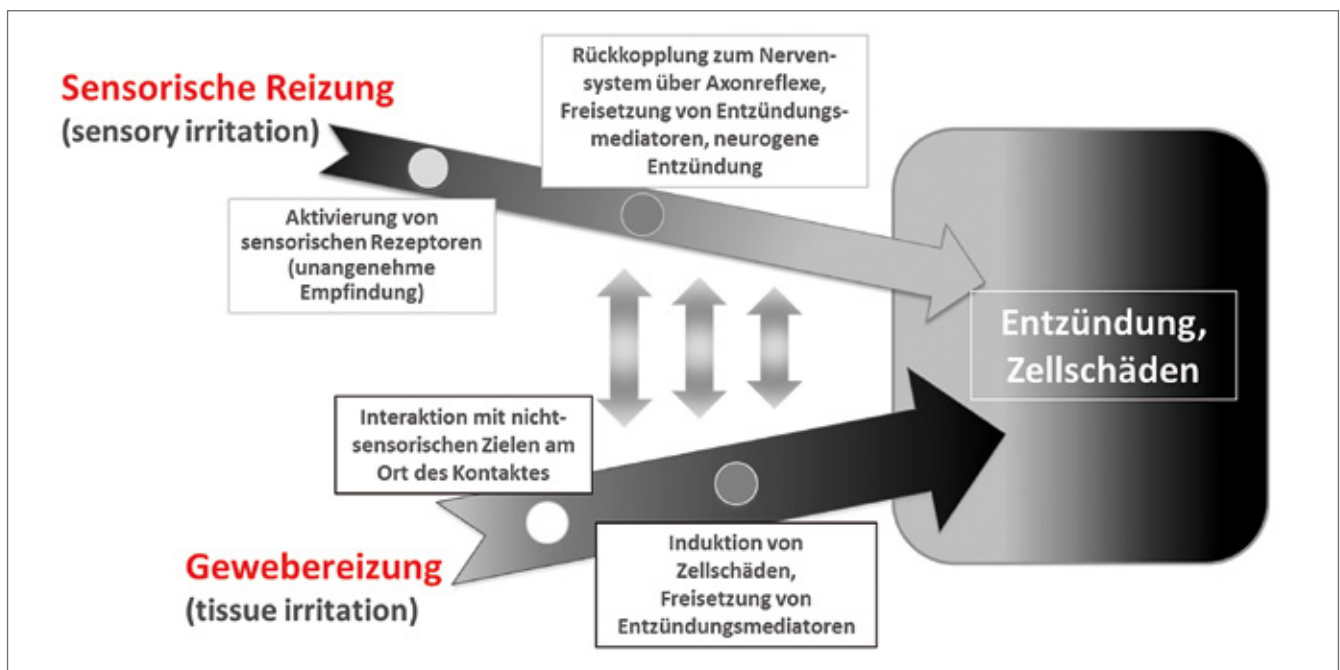


Abbildung 1: Reaktionskaskaden bei Sensorik und Irritation bei lokalen Effekten an Augen und oberen Atemwegen

Stoff	Daten aus chron. Tierversuchen	Daten aus Humanstudien	NOAEC _{Tier}
	NOAEC _{Tier} [ppm]	NOEC _{Mensch} [ppm]	NOEC _{Mensch}
Ethylacrylat	5	2,5	2 (5 / 2,5)
Formaldehyd	1	0,3	3,3 (1 / 0,3)
Methylmethacrylat	25	40	0,6 (25 / 40)

Tabelle 1: Ableitung eines iEF von 3 aus chronischen Tier- und kontrollierten Humanstudien

Im Tierversuch wird dagegen die Konzentration in der Atemluft ermittelt, die noch nicht zu einem schädigenden Effekt führt. Um Gewebsschädigungen nachzuweisen, werden morphologische, pathologische und histopathologische Untersuchungstechniken angewandt. Die so bestimmte Konzentration wird als NOAEC (No Observed Adverse Effect Concentration) bezeichnet.

Basierend auf experimentellen Inhalationsstudien mit Menschen oder Versuchstieren werden dementsprechend qualitativ zwei unterschiedliche „No-Effect-Level“ für die Risikobewertung ermittelt: der sensorisch nicht reizende NOEC_{Mensch} und der noch nicht gewebereizende NOAEC_{Tier}.

Empirisches Vorgehen bei iEF-Ermittlung für lokale Reizwirkung

Ein Interspezies-Extrapolationsfaktor (iEF) beschreibt die Verhältnismäßigkeit von Effekten bei verschiedenen Spezies. Für die Ableitung eines iEF für lokale Reizwirkung wurden 19 Stoffe betrachtet, die von MAK-Kommission und AGS als humane Reizstoffe identifiziert wurden. Aus diesen Stoffen wurden drei ausgewählt, Ethylacrylat, Formaldehyd und Methylmethacrylat (Tabelle 1), für die sowohl Da-

ten aus kontrollierten Humanstudien mit akuter, maximal sechs-stündiger Exposition vorlagen, als auch aus tierexperimentellen Inhalationsstudien mit chronischer Exposition, das heißt mindestens 18 Monate (Maus) beziehungsweise 24 Monate (Ratte). Bei der Beschränkung auf chronische Tierstudien ist die Anwendung eines Zeitextrapolationsfaktors als mögliche Fehlerquelle nicht nötig. Aus dem Vergleich der tierexperimentell abgeleiteten NOAEC und der NOEC aus Humanstudien ergab sich ein möglicher iEF von 3, mit dem die Gefährdung durch eine lokale Reizwirkung nicht unterschätzt wird (Tabelle 1).

Zur Validierung wurde dieser iEF auf Stoffe angewendet, für die es zwar kontrollierte Humanstudien, jedoch keine chronischen Tierstudien gibt (Tabelle 2). Das erforderte die zusätzliche Anwendung eines Zeitextrapolationsfaktors (tEF). Der Zeitextrapolationsfaktor (tEF) für die Extrapolation von einer subchronischen (SC) Studie auf eine chronische (C) Studie beträgt üblicherweise „2“. Er kann aber angepasst und zum Beispiel auf „1“ gesetzt werden, wenn die Daten zeigen, dass sich die Wirkung des Stoffes mit der Dauer der Exposition nicht verändert. Auch bei diesen Stoffen zeigt sich, dass ein iEF von 3 zu Werten führt, die die Gefährdung durch eine lokale Reizwirkung nicht unterschätzen.

Bei der Ableitung eines Grenzwertes und bei der Anwendung von Extrapolationsfaktoren werden immer alle vorhandenen Daten berücksichtigt. Der hier vorgeschlagene Extrapolationsfaktor für die Übertragung von tierexperimentellen Daten auf den Menschen gilt für Stoffe mit einer lokalen Reizwirkung an den Augen und den oberen Atemwegen. Die lokale Reizwirkung muss empirisch nachgewiesen sein, zum Beispiel durch tierexperimentelle Daten, Struktur-Wirkungsbetrachtungen, die Analyse der chemischen Reaktivität oder der physiko-chemischen Eigenschaften (z.B. pH-Wert) des Stoffes.

Stoff	Daten aus Humanstudien NOEC _{Mensch} [ppm]	Anwendung des iEF von 3	Zeitextrapolation (tEF)	Daten aus Tierstudien NOAEC _{Tier} [ppm]	
				Subakut	Subchronisch
Acetaldehyd	50	x 3 = 150	SC → C = 1 x 1 = 150	150	50
Ammoniak	25	x 3 = 75	SC → C = 2 x 2 = 150	-	200
n-Butylacetat	147	x 3 = 441	SC → C = 2 x 2 = 882	-	500
2-Ethylhexanol	15	x 3 = 45	SC → C = 2 x 2 = 90	120	120
Schwefelwasserstoff	5	x 3 = 15	SC → C = 2 x 2 = 30	30 (3 h/d) = 10 (8 h/d)	10

* SA = subakut; SC = subchronisch; C = chronisch; h = Stunde (engl. hour); d = Tag (engl. day)

Tabelle 2: Validierung des iEF von 3 mit Hilfe subchronischer Tierstudien und kontrollierter Humanstudien

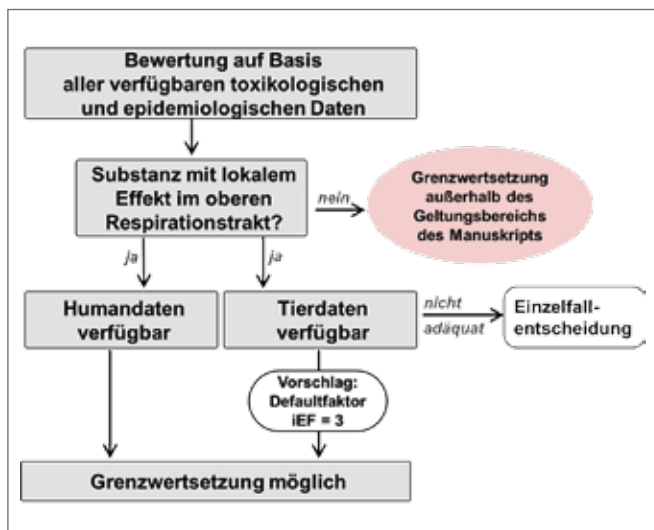


Abbildung 2: Verfahrensvorschlag zur Ableitung eines Grenzwertes für Stoffe mit sensorischer Reizwirkung

Der iEF von 3 ist ein konservativer Schätzer, da er auf einem $NOEC_{Mensch}$ beruht, der sich auf sensorische Reizeffekte und nicht auf gesundheitsgefährdende Effekte bezieht, und der zudem aus einer Kurzzeitstudie mit akuter Exposition (z.B. vier Stunden) abgeleitet wird. Dieser Wert wurde verglichen mit einem $NOAEC_{Tier}$, der in einer chronischen Tierstudie ermittelt wurde und dem toxische Effekte (z.B. Gewebeschädigung) zugrunde liegen.

Der iEF von 3 sollte nur auf Daten aus Studien angewendet werden, die hohe Qualitätsanforderungen hinsichtlich der Planung, Durchführung und Dokumentation erfüllen. Die Betrachtung aller vorhandenen Daten muss sicherstellen, dass die sensorische Reizung der oberen Atemwege und der Augen tatsächlich der empfindlichste Endpunkt ist.

Verfahrensvorschlag für Stoffe mit sensorischer Reizwirkung

Aus dem Vergleich von humanen und tierexperimentellen Daten von drei sehr gut und vollständig untersuchten Stoffen wurde ein möglicher interspezies-Extrapolationsfaktor von 3 abgeleitet. Dieser Faktor wurde durch die Anwendung auf Stoffe mit einer weniger guten Datenlage aus Tier- und Humanstudien validiert und bestätigt.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Diskussionen zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten für Stoffe mit lokaler Reizwirkung soll der in Abbildung 2 dargestellte Verfahrensvorschlag Hilfestellung geben. Bei dem Verfahrensvorschlag handelt es sich um ein idealisiertes Schema. Der Verfahrensvorschlag beinhaltet zusätzliche Hinweise auf das Vorgehen im Einzelfall bei schlechter und unzureichender Datenlage.

Das dargestellte Schema besteht aus vier verschiedenen Schritten: **Schritt 1:** Zunächst wird geprüft, ob es sich tatsächlich um einen Stoff mit sensorischer Reizwirkung an den Augen und am oberen Atemtrakt handelt und ob dies der empfindlichste Endpunkt ist. Wenn dies der Fall ist, folgt Schritt 2. Wenn dies nicht der Fall ist,

ist die Bearbeitung im Rahmen der vorliegenden Vorgehensweise abgeschlossen. Es erfolgt die Ableitung eines Grenzwertes entsprechend der üblichen Vorgehensweise, die sich aus den toxikologischen Daten ergibt.

Schritt 2: Wenn valide Humandaten vorliegen, zum Beispiel Angaben zur Lidschlussfrequenz in einer kontrollierten Humanstudie, und daraus ein Grenzwert abgeleitet werden kann, ist die Bearbeitung im Rahmen der vorliegenden Vorgehensweise abgeschlossen. Ein Faktor für die interspezies-Extrapolation (iEF), das heißt für die Übertragung von Tierdaten auf den Menschen, wird dann nicht benötigt. Wenn zusätzliche Daten aus Tierstudien vorliegen (beispielsweise ein $RD50$ Wert, also die Stoffkonzentration bei der die Respirationsrate um 50 Prozent gesenkt ist – als einer der wenigen Parameter, der die sensorische Reizwirkung beim Tier in etwa abbildet), können diese Hinweise auf die Plausibilität des abgeleiteten Grenzwertes geben sowie Hinweise unter anderem auf Zeitextrapolation, Wirkungsmechanismus oder Speziesunterschiede (Tier-Mensch). Valide Humandaten haben Priorität gegenüber tierexperimentellen Daten. Wenn keine validen Humandaten vorliegen, wie zum Beispiel Angaben aus arbeitsmedizinischen Beobachtungsstudien ohne quantitative Expositionserfassung beziehungsweise wenn kein Grenzwert aus den Humandaten abgeleitet werden kann, folgt Schritt 3.

Schritt 3: Es wird geprüft, ob (valide) Tierdaten vorliegen und daraus ein Grenzwert abgeleitet werden kann. Wenn valide Studien vorliegen, wird zunächst geprüft, ob ein Zeitextrapolationsfaktor >1 benötigt wird: Der Vergleich von Daten aus subchronischen und chronischen Tierstudien kann zeigen, ob eine Wirkverstärkung mit der Zeit angenommen werden muss oder nicht. Auf den (gegebenfalls zeitextrapolierten) chronischen $NOAEC_{Tier}$ wird der interspezies-Faktor 3 angewendet. Bei vorliegenden, aber nicht ausreichend validen Humandaten sollte geprüft werden, ob diese Daten den ermittelten Grenzwert stützen. Bei konkreten Hinweisen auf relevante Unterschiede zwischen Tier und Mensch kann von der Anwendung des interspezies-Faktors 3 abgewichen werden. Wenn weder valide Human- noch Tierdaten vorliegen, folgt Schritt 4.

Schritt 4: Bei unzureichender Human- und Tierdatenlage bestehen weitere Möglichkeiten der Grenzwertableitung:

- die Betrachtung der Wirkung von strukturanalogen Stoffen, zum Beispiel über die $RD50$ -Analogie zu anderen Stoffen aus der Stoffgruppe.
- die Berücksichtigung von Hinweisen aus Probandenstudien und arbeitsmedizinischen Beobachtungsstudien ohne quantitative Expositionserfassung.

Fazit

Viele chemische Arbeitsstoffe weisen als sensitivsten Endpunkt eine für Arbeitsplatzgrenzwerte relevante lokale Reizwirkung auf, die sich beim Menschen zunächst an den Augen und den oberen Atemwegen zeigt. Die gemeinsame ad hoc Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ des UAI des Ausschusses für

Gefahrstoffe und der MAK-Kommission hat einen übergreifenden Vorschlag zur Grenzwertableitung für Stoffe mit lokalen Reizeffekten an den oberen Atemwegen und den Augen erarbeitet, der seitens der MAK-Kommission bei der Evaluierung von Stoffen bereits intensiv genutzt wird. Zuvor wurde in den letzten Jahren durch die DGUV ein Forschungsprojekt unter maßgeblicher Beteiligung des IfAdo und des IPA zur Erfassung von gesundheitlichen Effekten von Reizstoffen beim Menschen an praxisrelevanten Modellschubstanzen gefördert. Daher lag es nahe, dass die Federführung bei der Erarbeitung des Vorgehensvorschlag bei diesen beiden Instituten lag. Ausgehend von lokal wirkenden Reizstoffen mit guter humaner und tierexperimenteller Datenlage wurde unter Berücksichtigung dieser Forschungsergebnisse ein Verfahrensvorschlag entwickelt, der eine Grenzwertableitung bei einer Vielzahl von Arbeitsstoffen ermöglicht, für die bislang keine verlässlichen Humandaten vorliegen.

Der Autor:
Prof. Dr. Thomas Brüning
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. Alarie Y. 1973. Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 24: 279-297
2. Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. 2014. Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol*. 2014; 88: 1855-1879.
3. Hey K, Juran S, Schäper M, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Brüning T, van Thriel C. Neurobehavioral effects during exposures to propionic acid — an indicator of chemosensory distraction? *Neurotoxicology* 2009; 30: 1223-1232.
4. Paustenbach DJ, Gaffney SH. The role of odor and irritation, as well as risk perception, in the setting of occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 79: 339–342.
5. Shusterman D. 2003. Toxicology of nasal irritants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 258-265
6. Sucker K, Westphal G, Bünger J, Brüning T: Gute oder schlechte Luft? Gerüche am Arbeitsplatz und im Innenraum und ihre Bedeutung für die Unfallversicherungsträger. *IPA-Journal* 2014; 2: 16-21

Kostenloser Download:

Der Artikel von Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. 2014. „Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits“ ist unter folgendem Link kostenlos verfügbar:

www.ipa-dguv.de/137



Aromatische Amine

Neue Erkenntnisse zur Hautgängigkeit des Alterungsschutzmittels N-Phenyl-2-Naphthylamin

Tobias Weiß, Stephan Koslitz, Eike Marek, Gerhard Schlüter, Manigé Fartasch, Heiko Udo Käfferlein, Thomas Brüning

N-Phenyl-2-Naphthylamin (P2NA; CAS 135-88-6) wurde bis in die 1990er Jahre als Alterungsschutzmittel teilweise in Schmierfetten und Ölen, in Treibstoffen, in Kühlschmierstoffen, in Formulierungen zur Gummiregenerierung in der Druckindustrie sowie bei der Herstellung von Gummiprodukten eingesetzt. Insbesondere in den 1950er und 1960er Jahren war P2NA herstellungsbedingt nicht unerheblich mit dem humankanzerogenen aromatischen Amin 2-Naphthylamin (2NA) verunreinigt. Darüber hinaus steht das P2NA in Verdacht, selbst kanzerogen zu wirken, indem es im Organismus in Teilen zum 2NA verstoffwechselt wird. Derzeit ist P2NA von der MAK-Kommission in Kanzerogenitätskategorie 3B (krebsverdächtig) eingestuft. Vor diesem Hintergrund wurde am IPA wissenschaftlich untersucht, inwieweit über Hautkontakte relevante Mengen an P2NA in den Körper aufgenommen werden können.

Berufliche Expositionen gegenüber P2NA bestanden in Deutschland bis in die 1980er Jahre im Wesentlichen im Bereich der Gummiindustrie. Dort wurde P2NA dem Rohgummi in der sogenannten Mischerei als Alterungsschutzmittel zugesetzt. Arbeitnehmer in der Mischerei aber auch aus anderen Bereichen einer Gummifabrik waren daher häufig gegenüber P2NA-haltigen Stäuben exponiert. Dies führte zu einer inhalativen Exposition aber auch zu einer Ablagerung der P2NA-haltigen Stäube auf der Haut.

Dabei ergeben sich bei beruflichem Umgang mit P2NA zwei wesentliche Aspekte:

1. P2NA war herstellungsbedingt mit dem humankanzerogenen aromatischen Amin 2-Naphthylamin (2NA) verunreinigt. Die Größenordnung der Verunreinigung lag zwischen 1000 mg/kg (1960) und 3 mg/kg (ab 1980) (DGUV 2014). Beim Hautkontakt zu Arbeitsstoffen, die P2NA enthielten, ergab sich somit auch eine dermale Exposition gegenüber der 2NA-Kontaminante, da dieser Stoff sehr gut durch die Haut penetriert.
2. Nach neueren Erkenntnissen wird P2NA nach Aufnahme in den Körper zu geringem Anteil (ca. 0,5%) zum 2NA verstoffwechselt (Weiß et al. 2013A). Das über eine Stoffwechselkaskade aus dem P2NA durch Dephenylierung freigesetzte 2NA kann somit zusätzlich zur inneren Gesamtbelastung mit 2NA beitragen.

Während jedoch 2NA bekanntermaßen gut hautgängig ist, legten *In-vitro*-Experimente an humaner, zuvor eingefrorener Haut mittels

Franz-Kammer nahe, dass P2NA nicht dermal aufgenommen wird (Lüersen et al. 2005). Vor diesem Hintergrund wurde bislang davon ausgegangen, dass berufliche Expositionen an entsprechenden Arbeitsplätzen in der Gummiindustrie im Wesentlichen durch die 2NA-Verunreinigung des P2NA geprägt waren (DGUV 2014). Dabei ging man davon aus, dass die Exposition gegenüber der 2NA-Verunreinigung dermal und inhalativ erfolgte, eine inhalative Exposition gegenüber P2NA in der Regel aber nicht maßgeblich zur 2NA-Gesamtexposition beitrug. Allerdings war das von Lüersen et al. 2005 verwendete analytisch-chemische Verfahren nicht empfindlich genug, um auch noch sehr geringe Mengen an aufgenommenen P2NA-Konzentrationen im Rezeptormedium der Franz-Kammer erfassen zu können, die aufgrund der hohen kanzerogenen Potenz des P2NA-Metaboliten 2NA unter Umständen noch von gesundheitlicher Relevanz sein können (Weiß et al. 2013B). So schließen auch die Autoren in einer späteren Publikation (Wellner et al. 2008) nicht aus, dass eine dermale Exposition gegenüber P2NA zu einer wenn auch geringen Aufnahme in den Körper führen kann.

Projekt untersucht Hautgängigkeit von P2NA

Vor dem Hintergrund der letztlich unklaren Datenlage zur Hautgängigkeit des P2NA sowie den neueren Erkenntnissen zur Dephenylierung des P2NA zum 2NA wurde am IPA ein Forschungsprojekt durchgeführt, das qualitätsgesichert mit hochempfindlichen und spezifischen analytisch-chemischen Verfahren überprüfen sollte, ob und in welcher Höhe P2NA durch die Haut penetriert. Da

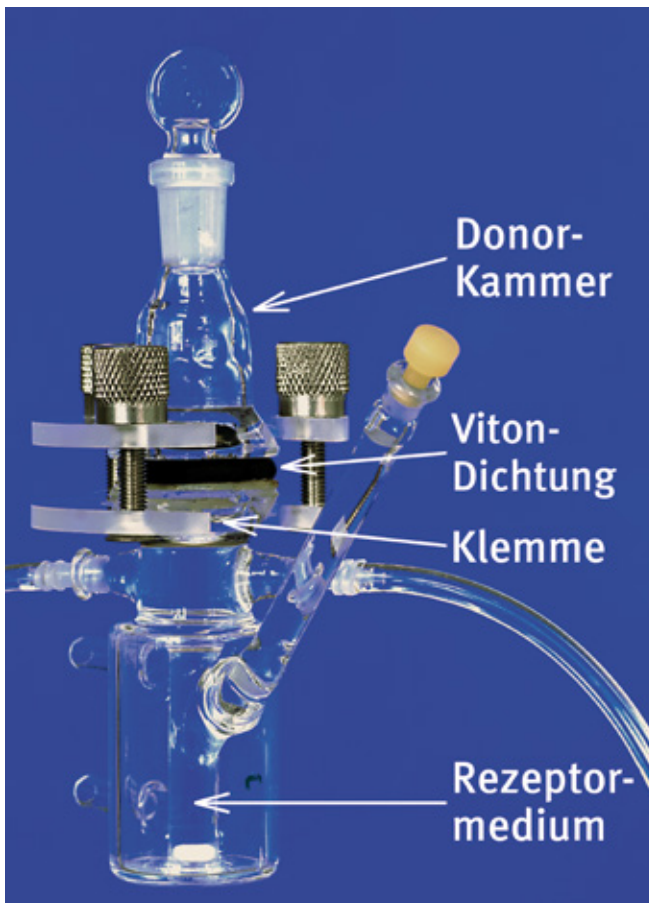


Abb. 1: Aufbau der Diffusionszelle nach Franz

aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des vergleichsweise hohen Wasser/Octanol-Verteilungskoeffizienten des P2NA davon ausgegangen werden kann, dass sich die Substanz möglicherwei-

Statische und dynamische Hautpenetrationsuntersuchungen

Bei der Diffusionszelle nach Franz handelt es sich um eine vielseitig eingesetzte Methode zur Bestimmung der dermalen Penetration und Absorption von chemischen Gefahrstoffen *in vitro*. Die in der OECD-Prüfrichtlinie 428 beschriebene Methode gilt dabei als Standardmethode. Allgemein unterscheidet man zwei verschiedene Arten von Franz-Diffusionszellen: statische und dynamische Zellen. Im ersten Fall wird das Rezeptormedium während des Diffusionsversuchs nicht kontinuierlich erneuert, während im letzteren Fall – den sogenannten Durchflusszellen – über ein Pumpsystem während des Versuchs kontinuierlich frisches Rezeptormedium zu- und abgeführt wird. In zahlreichen Publikationen werden die dynamischen Durchflusszellen als geeigneter angesehen.

se auch in den Hautschichten anreicht beziehungsweise sich dort ein Reservoir bildet (Wilschut et al. 1995; Yourick et al. 2004), sollte zudem untersucht werden, ob sich P2NA in einzelnen Hautschichten nachweisen lässt.

Ein geeignetes *In-vitro*-Verfahren zur Untersuchung der Hautgängigkeit ist das Franz-Kammer-Modell (Abb. 1). Für die Penetrationsexperimente wurde am Tag der Untersuchung frisch gewonnene Haut von Schweineohren eingesetzt, die von einem lokalen Schlachthof bezogen wurde. Der frischen Schweinehaut wurde der Vorzug vor eingefrorener Schweinehaut beziehungsweise eingefrorener Humanhaut gegeben, da einerseits modifizierende Effekte durch das Einfrieren von Haut nicht vollständig auszuschließen sind (Harrison et al. 1984; Nielsen et al. 2013) und andererseits frische Humanhaut, beispielsweise aus Operationen, kaum regelmäßig verfügbar ist. Zusätzlich ermöglichte die Nutzung eines sogenannten Dermatoms (Abb. 3) die Herstellung von Hautmaterial mit reproduzierbaren Hautdicken von einem Millimeter Schnitttiefe.

Franz-Kammer-Modell

Unter Einhaltung der OECD-Prüfrichtlinie 428 wurde die statische wie dynamische Franz-Kammer (► Infokasten) mit frischer, dermatomierter Schweinehaut bestückt und gemäß studienspezifischer Anforderungen optimiert und validiert. Dazu zählte der Diffusionszellenaufbau, die Zusammensetzung der Donor- und Rezeptormedien sowie die Applikationsdauer (1 bzw. 48 Stunden). Für die Untersuchungen wurden als Donorlösungen jeweils Mischungen aus 95 Prozent physiologischer Kochsalzlösung und 5 Prozent Ethanol sowie aus 96 Prozent Dichlormethan und 4 Prozent Corn-Oil mit jeweils einem P2NA-Gehalt von 5 mg/l genutzt. Als Rezeptorlösung diente eine fünfprozentige Lösung von Rinderalbumin in physiologischer Kochsalzlösung. Die Quantifizierung von P2NA wurde im Rezeptormedium, im *Stratum corneum*, der restlichen Epidermis

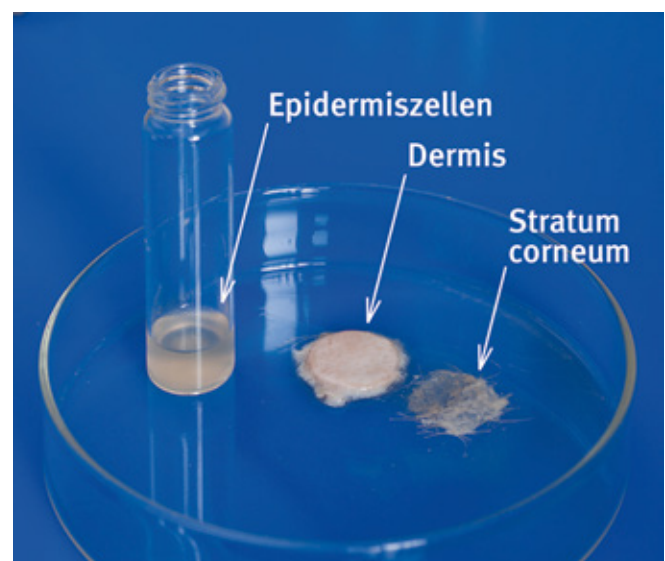


Abb. 2: Trennung dreier Hautkompartimente mittels einprozentiger Trypsinlösung.

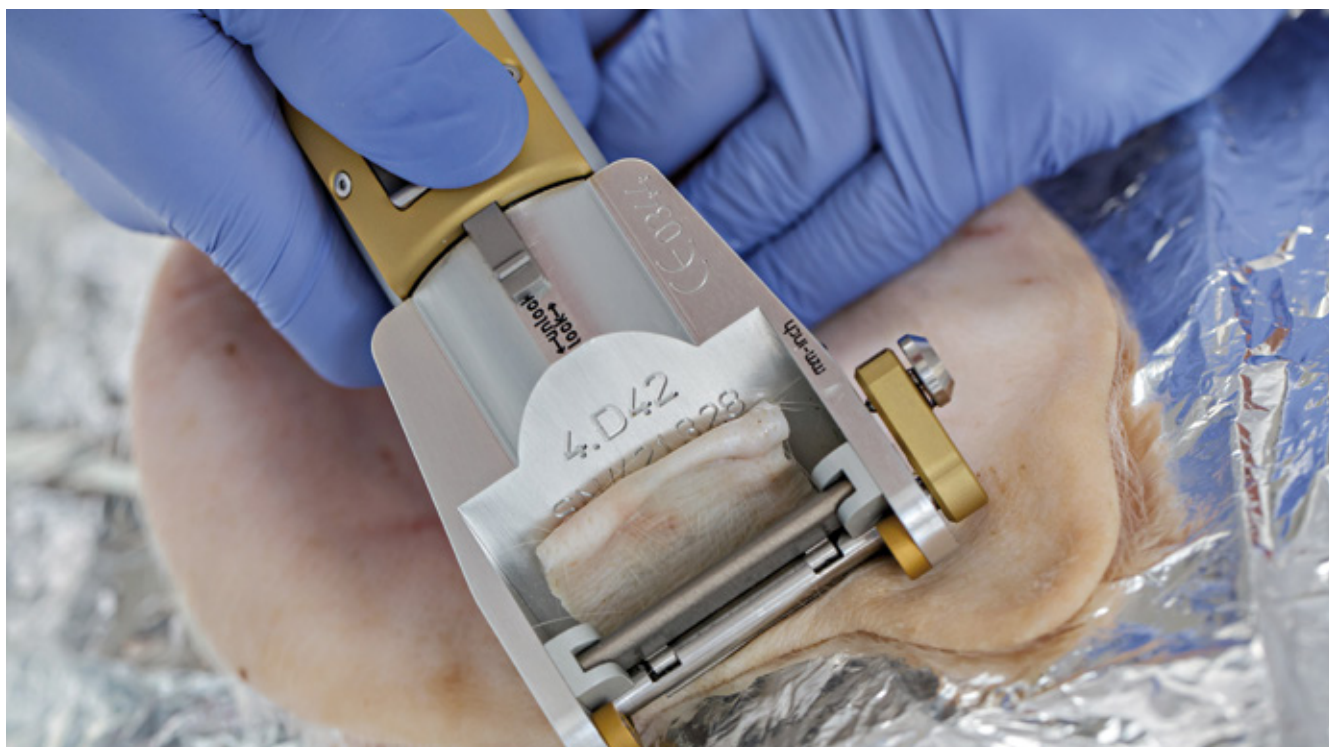


Abb. 3: Gewinnung von Schweineohrhaut

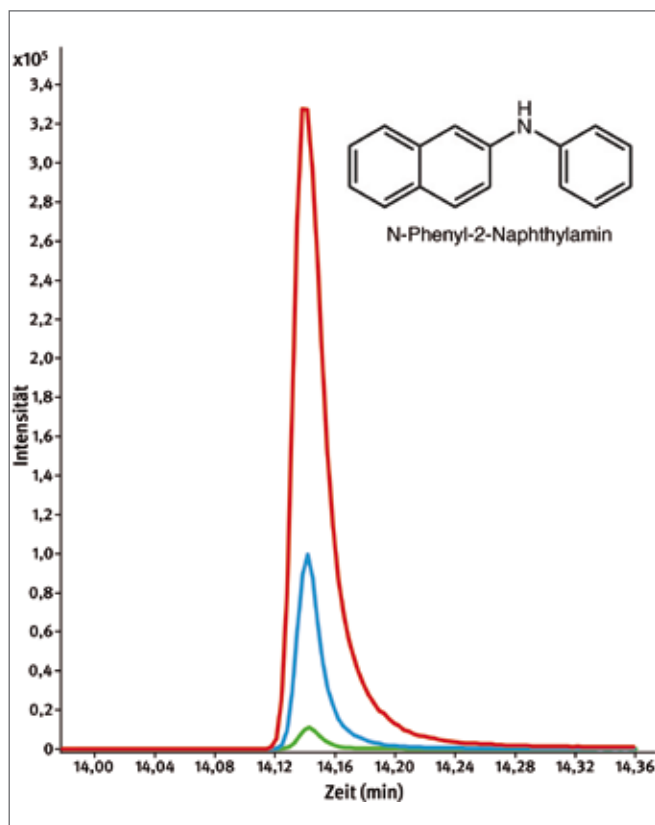


Abb. 4: Chromatogramm einer Realprobe (statisch, 48 Stunden Exposition) nach 1 Stunde (grün), 18 Stunden (blau) und 48 Stunden (rot).

und der Dermis (Abb. 2) durchgeführt. Der Nachweis von P2NA erfolgte unter Verwendung eines neu entwickelten hoch sensitiven analytischen Verfahrens (GC-MS/MS inkl. Standardisierung mittels isotopenmarkiertem P2NA-d7 als internem Standard). Typische Chromatogramme aus der Analyse des Franz-Kammer-Rezeptormediums sind Abb. 4 zu entnehmen.

P2NA penetriert die Haut

Für die P2NA-Formulierung wurde bei dynamischer Versuchsdurchführung nach OECD mit der wässrigen P2NA-Donorlösung ein mittlerer maximaler Flux von $0,013 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ ermittelt. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass P2NA durch die Haut penetriert. Die kumulativ penetrierte Menge nach 48 Stunden betrug $0,25 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$, die Wiederfindung im Rezeptormedium 32 Prozent. Die Zeit nach der die Substanz erstmals die untersuchten Hautschichten penetriert hatte, betrug rund 2,5 Stunden. Vergleichbare Ergebnisse ließen sich bei gleicher Applikationskonzentration mit der Dichlormethan-haltigen Donorlösung ermitteln (max. Flux: $0,014 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; kumulativ penetrierte Menge: $0,45 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$; Wiederfindung: 56%). In den untersuchten Hautschichten fanden sich nicht zu vernachlässigende Mengen an P2NA. Verglichen mit den innerhalb von 48 Stunden in das Rezeptormedium penetrierten Mengen fand sich bei wässriger Applikation in den Hautschichten noch einmal eine etwa halb so große Menge an P2NA. Bei Applikation in Dichlormethan lag die in den Hautschichten verbliebene Menge bei etwa 1/10 der in das Rezeptormedium penetrierten Menge. Es muss somit nach den nunmehr vorliegenden Daten davon ausgegangen werden, dass auch an Arbeitsplätzen, an denen eine inhalative Exposition weitge-

hend auszuschließen ist, jedoch intensive Hautkontakte bestanden (z.B. beim Umgang mit P2NA-haltigen Schmierfetten und -ölen oder beim Gummituchregenerieren in der Druckindustrie (Lichtenstein et al. 2013, DGUV 2014)), eine dermale Aufnahme von P2NA vorlag. Vor diesem Hintergrund wurde eine tierexperimentelle Folgestudie an Minischweinen initiiert, in der geprüft wird, inwieweit es unter arbeitsplatztypischen Gegebenheiten auch *in-vivo* zu einer relevanten Aufnahme von P2NA kommen kann. Daten aus dieser ergänzenden Studie werden im Jahr 2015 erwartet. Nach Vorliegen dieser Ergebnisse wird die Bedeutung der Penetrationsuntersuchungen für die Situation an Arbeitsplätze mit dermale Kontakt gegenüber P2NA, insbesondere auch im Hinblick auf eine mögliche Depotwirkung in der Haut, besser abschätzbar sein.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Manigé Fartasch,
Dr. Heiko Udo Käfferlein, Stephan Koslitz, Eike Marek,
Prof. Dr. Gerhard Schlüter, Dr. Tobias Weiß
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

- DGUV: DGUV-Report 1/2014 „Aromatische Amine“ Eine Arbeitshilfe in Berufskrankheiten-Ermittlungsverfahren. 2014; 3. aktualisierte Auflage des BK-Reports 1/2009
- Harrison SM, Barry BW, Dugard PH: Effects of freezing on human skin permeability. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 261-262
- Lichtenstein N, Bernards M, Quellmalz K, Dettbarn G, Pucknat U, Tigler A, Seidel A: 2-Naphthylamin als Verunreinigung in alten Schmierfetten - Mögliche dermale Belastung im Sinne der Berufskrankheit 1301? *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2013; 73: 197-201
- Lüersen L, Wellner T, Angerer J, Drexler H, Korinth G: Investigation of the penetration of aromatic amines through the human skin *in vitro*. Poster presentation. International Conference on Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals, Stockholm 2005
- Marek EM, Koslitz S, Weiß T, Fartasch M, Käfferlein HU, Brüning T: Untersuchung der dermalen Penetration von lipophilen Substanzen am Beispiel N-Phenyl-2-Naphthylamin. Poster 54. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), Dresden 2014
- Nielsen JB, Plasencia I, Sørensen JA, Bagatolli LA: Storage conditions of skin affect tissue structure and subsequent *in vitro* percutaneous penetration. *Skin Pharmacol Physiol* 2011; 24:93-102
- OECD: Guidance document for the conduct of skin absorption studies. Environment Directorate. OECD Environmental Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment 428; 2004
- Weiß T, Bolt HM, Schlüter G, Koslitz S, Taeger D, Welge P, Brüning T: Metabolic dephenylation of the rubber antioxidant N-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine in rats. *Arch Toxicol* 2013A; 87:1265-72
- Weiß T, Bolt HM, Schlüter G, Koslitz S, Taeger D, Welge P, Brüning T: Verstoffwechslung aromatischer Amine - Neue Erkenntnisse zur metabolischen Dephenylierung von N-Phenyl-2-Naphthylamin zum humankanzergen 2-Naphthylamin. *IPA-Journal* 2013B; 1: 12-14
- Wellner T, Lüersen L, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Korinth G: Percutaneous absorption of aromatic amines - a contribution for human health risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1960-8
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE: Estimating skin permeation: The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 1995; 30: 1275-96
- Yourick JJ, Koenig ML, Yourick DL, Bronaugh RL: Fate of chemicals in skin after dermal application: does the *in vitro* skin reservoir affect the estimate of systemic absorption? *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195: 309-320

Identifizierung von high grade Harnblasenkrebs in der nachgehenden Vorsorge

Nicht-invasive Biomarker im Urin



Heiko U. Käfferlein, Kerstin Lang, Thomas Brüning

Harnblasenkrebs gehört zu den häufigsten diagnostizierten Krebsarten bei Männern und kann unter anderem durch den beruflichen Umgang mit aromatischen Aminen verursacht werden. Knapp 80 Prozent der Erstkarzinome sind oberflächlich und können gut bis sehr gut entfernt werden. Jedoch weist Harnblasenkrebs ein hohes Rezidivrisiko auf. Im Rahmen der zeit- und kostenintensiven sowie für den Patienten unangenehmen Nachsorge mittels Zystoskopie ergibt sich die zusätzliche Problematik, dass in etwa 10 bis 20 Prozent der Rezidiv-Karzinome eine Progression zu einem muskel-invasiven Stadium stattfindet und sich damit die Sterblichkeitsrate der Betroffenen deutlich erhöhet. Welche Formen des Harnblasenkarzinoms diese Progression bevorzugt durchlaufen ist im Detail ungeklärt, jedoch wird angenommen, dass sogenannte high grade Karzinome, also wenig differenzierte Karzinome mit hohem Anteil atypischer Zellen und damit hoher genetischer Instabilität, eine besondere Rolle in diesem Geschehen einnehmen. Für eine Verbesserung der nachgehenden Vorsorge von Versicherten mit beruflich bedingtem Harnblasenkrebs kommt daher einem besseren Verständnis der Tumorbilogie große Bedeutung zu.

Harnblasenkrebs ist ein wichtiges Gesundheitsproblem, wobei die deutliche Mehrzahl der Fälle – rund 80 Prozent – Männer betrifft (Siegel et al., 2014). Aromatische Amine können Harnblasenkrebs verursachen und es gibt eine Reihe von Beschäftigten in unterschiedlichen Bereichen (u.a. Rohchemikalienhersteller, PU-Kunststoff-Hersteller, Gummierstellung, Farbstoffproduktion), die entweder in der Vergangenheit gegen aromatische Amine exponiert waren bzw. in der Gegenwart noch exponiert sind. Diesen Beschäftigten wird derzeit eine Nachuntersuchung auf Basis des DGUV-Grundsatzes G 33 „Aromatische Nitro- oder Aminoverbindungen“ angeboten. Während oberflächliche Harnblasentumore nicht akut lebensbedrohlich sind, steigt mit dem Eindringen des Tumors in die Muskelschicht der Blase (Progression) das Risiko der Mortalität. Daher ist die zuverlässige Identifizierung von high grade Karzinomen, also schlecht differenzierten Karzinomen mit hochgradigem Anteil atypischer (pleomorpher) Zellen von außerordentlicher Bedeutung, da diese mit einem erhöheten Progressionsrisiko und damit Mortalität assoziiert sind (Chamie et al., 2013; Jacobs et al., 2013). Dies hat auch Folgen für die Therapie: Nach Einsatz von Chemotherapeutika direkt nach der Operation werden high grade Karzinome – im Gegensatz zu low grade Karzinomen – zusätzlich

intensiv und je nach Therapieschema über mehrere Monate hinweg weiter chemotherapeutisch behandelt (DeSantis et al., 2014).

Biomarker unterstützen Charakterisierung

Der histopathologischen Charakterisierung (u.a. Staging, Grading) kommt bei der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen wie bei allen Krebserkrankungen eine Schlüsselrolle zu. Dies umso mehr als nach aktuellen Kriterien der Weltgesundheitsorganisation zum Grading vom Harnblasenkrebs die Einstufung als high grade Karzinom unabhängig von der Größe des betroffenen Areals ist (WHO, 2004). Dies erfordert eine detailgenaue und zeitintensive Untersuchung der gesamten Gewebeprobe, um auch kleinere Areale mit einem erhöheten Anteil an pleomorphen Zellen nicht zu übersehen. Ein spezifischer und etablierter Biomarker oder ein Multimarker-Panel könnte die histopathologische Charakterisierung von high grade Harnblasenkarzinomen dabei von klinischer Seite effektiv unterstützen. Da Urin aufgrund seines direkten Zugangs zum Zielorgan und seiner leichten Zugänglichkeit die ideale Matrix für Biomarker von Harnblasenkrebs darstellt, beschäftigt sich das IPA im Rahmen seiner Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Entwicklung effizienter Biomarker zur Früherkennung von Blasenkrebs auch mit

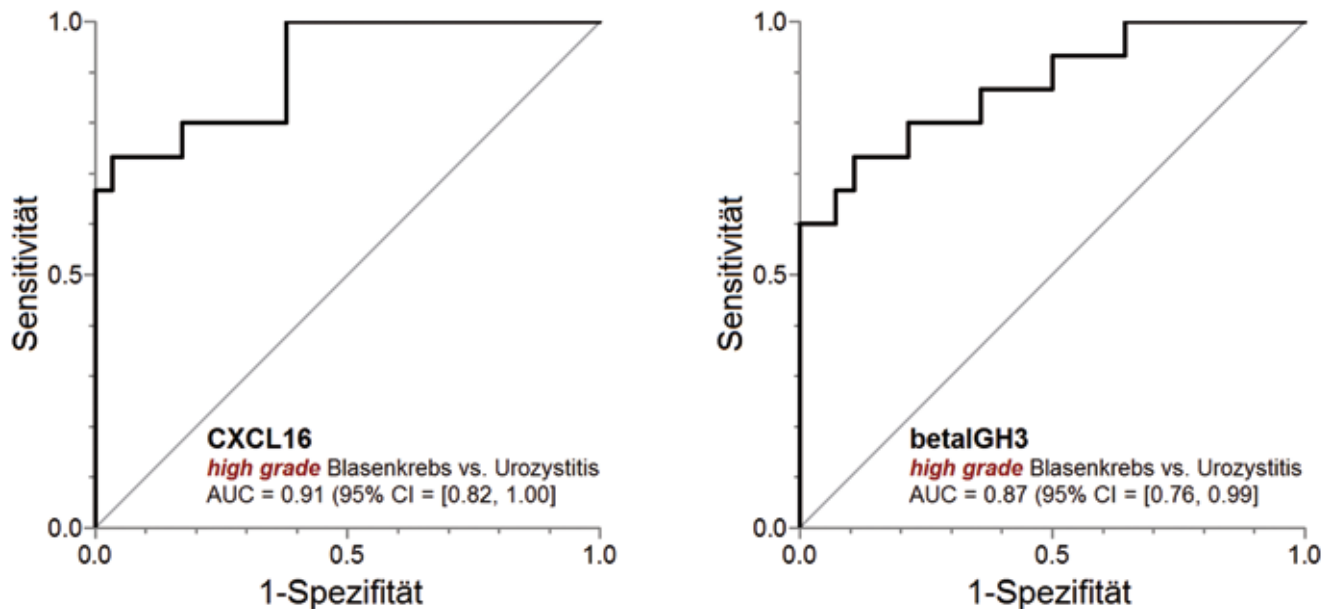


Abb. 1: Vergleich zwischen den CXCL16- und beta1GH3-Konzentrationen im Urin von Patienten mit high grade Blasenkrebs und denjenigen mit Urozystitis (aber ohne Blasenkrebs) mittels ROC-Analyse.

der Identifizierung und Validierung von Biomarkern ausgewählter Formen des Harnblasenkrebs, unter anderem high grade Blasenkarzinomen.

Bisherige Proteinmarker im Urin wenig geeignet

Blasenkrebszellen sind gegenüber dem gesunden Urothel stark verändert, was sich auch in der unterschiedlichen Proteinexpression löslicher Proteine im Urin äußert (Wood et al., 2013). In der abgeschlossenen Studie UroScreen wurde deshalb in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BGRCI) die Wertigkeit des bereits in der Literatur beschriebenen Biomarkers NMP22 (Nukleäres Matrixprotein 22) zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen im Urin an einem prospektiven Kollektiv ehemals gegenüber aromatischen Aminen exponierten Beschäftigten untersucht. Dabei erwies sich NMP22 aufgrund seines hohen Anteils an falsch-positiven Befunden nur eingeschränkt tauglich für die arbeitsmedizinische Vor- und Nachsorge. Nur in Kombination mit anderen, deutlich spezifischeren Testverfahren wie dem UroVysion™-Test, konnte eine Verbesserung der Diagnostik erreicht werden (Pesch et al., 2014). Die Geeignetheit von NMP22 als Biomarker wird auch durch die Tatsache eingeschränkt, dass höhere Werte an NMP22 im Urin auch bei Personen mit rein entzündlichen Erkrankungen des Urogenitaltraktes auftreten. So waren die Ergebnisse unter anderem stark abhängig von der Leukozytenzahl im Urin. Insgesamt war damit die Spezifität für NMP22 als alleiniger Marker äußerst gering. In der Konsequenz konnte NMP22 daher auch nicht für die arbeitsmedizinische Vorsorge, beispielsweise im Rahmen des DGUV Grundsatzes G 33 „Aromatische Nitro- oder Aminoverbindungen“ empfohlen werden, innerhalb derer Beschäftigte arbeitsmedizinisch hinsichtlich des Auftretens von Harnblasenkrebs überwacht werden.

Neue Biomarker am IPA identifiziert und verifiziert

In Zusammenarbeit mit dem durch das Wissenschaftsministerium des Landes Nordrhein-Westfalen geförderten Projekt PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe; Sprecher: Prof. Dr. K. Gerwert) werden am IPA derzeit neue Proteinbiomarker zur Früherkennung von Harnblasenkrebs identifiziert. In einem ersten Schritt wurden

daher Urinproben von an Blasenkrebs erkrankten und gesunden Personen mittels Antikörper-Arrays auf Unterschiede in ihrer Proteinzusammensetzung untersucht, um geeignete Biomarkerkandidaten zu identifizieren. Die Proben der Krebspatienten wurden im Rahmen der Kooperation seitens des Marienhospitals Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. J. Noldus) zur Verfügung gestellt, während die Proben der tumorfreien Kontrollpersonen von der Heinz-Nixdorf Recall-Studiengruppe der Universitätsklinik Essen (Prof. Dr. R. Erbel; Prof. Dr. K.-H. Jöckel) bereitgestellt wurden. Bei den insgesamt 174 untersuchten Proteinen zur Unterscheidung zwischen Harnblasentumor- und Nichttumorproben waren das CXC-Motiv-Chemokin 16 (CXCL16) sowie der beta-induzierte transformierende Wachstumsfaktor (TGFBI, β IGH3) am besten geeignet zwischen an Harnblasenkrebs erkrankten und gesunden Kontrollprobanden zu unterscheiden. Die zunächst semiquantitativen Ergebnisse konnten im Anschluss in Urinproben aus einem zweiten Kollektiv von Blasenkrebspatienten, gesunden Personen sowie an Urozystitis (aber nicht Blasenkrebs) erkrankten Personen und unter Verwendung quantitativer ELISAs für CXCL16 und β IGH3 bestätigt werden. Beide Marker waren insbesondere in Urinproben von Patienten mit high grade Blasenkarzinomen vertreten (Lang et al. 2013, 2014). Im Gegensatz zu NMP22 zeigten potenzielle Confounder wie Alter, Geschlecht, Leukozyten und Hämaturie im Urin in diesen Untersuchungen keinen Einfluss auf CXCL16 und β IGH3. Beide Marker konnten dabei nicht nur zwischen Harnblasenkrebspatienten und gesunden Kontrollprobanden sondern auch gut zwischen Patienten mit Harnblasenkrebs und denjenigen mit ausschließlich entzündlichen Erkrankungen der Harnblase (aber ohne Krebs) unterscheiden (Abb. 1).

Ausblick und Angebot an UV-Träger

Die am IPA identifizierten löslichen Proteinbiomarker im Urin sollen jetzt in weiteren Studienansätzen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Abgrenzung gegenüber anderen tumorösen sowie nicht tumorösen Erkrankungen des Urogenitalsystems untersucht werden (u.a. Prostata- und Nierentumoren), um damit ihre Sensitivität und Spezifität in der täglichen Routine zu validieren, da man in der Praxis mit unterschiedlichen Erkrankungen des Urogenitalsystems kon-



frontiert sein kann und die Marker auch gegen diese Erkrankungen sensitiv und spezifisch abgrenzen müssen. Gleichzeitig können die Biomarker auch bei der Rezidiv-Überwachung von Harnblasenkrebspatienten sowie in prospektiven Studien bei zu Studienbeginn gesunden Probanden eingesetzt werden, unter anderem in Risikokollektiven. Die am IPA etablierten Verfahren zum Nachweis der Biomarker stehen aber bereits zum jetzigen Zeitpunkt auf Wunsch allen Unfallversicherungsträgern sowie deren Mitgliedsunternehmen zur Verfügung, unter anderem im Sinne eines zusätzlichen und freiwilligen wissenschaftlichen Begleitparameters, beispielsweise bei der nachgehenden Untersuchung von Versicherten mit beruflich bedingtem Harnblasenkrebs oder der arbeitsmedizinischen Vorsorge bei Beschäftigten im Rahmen des DGUV Grundsatzes G33.

Die Autoren:
 Prof. Dr. Thomas Brüning
 Dr. Heiko U. Käfferlein, PD Dr. Kerstin Lang
 IPA

Literatur

1. Chamie K, Litwin MS, Bassett JC, Daskivich TJ, Lai J, Hanley JM, Konety BR, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis. *Cancer* 2013; 119: 3219-3227
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004
4. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 244-272
5. Lang K, Bonberg N, Sommerer F, Deix T, Harth V, Behrens T, Noldus J, Tannapfel A, Brüning T, Käfferlein HU. Soluble CX-CL16 in urine as biomarker for bladder cancer diagnostics. *Eur J Cancer* 2013; 49(S2): S196-197
6. Lang K, Robens S, Braun K, Sommerer F, Behrens T, Noldus J, Tannapfel A, Jöckel KH, Erbel R, Brüning T, Käfferlein HU. beta1GH3 in urine as biomarker for high grade bladder cancer diagnostics. 6th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, Nov 13-16 2014, Lisbon, Portugal.
7. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, Wellhäusser H, Kluckert M, Leng G, Nasterlack M, Lotan Y, Stenzl A, Brüning T; UroScreen Study Group. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health* 2014; 87: 715-724
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29
9. Wood SL, Knowles MA, Thompson D, Selby PJ, Banks RE. Proteomic studies of urinary biomarkers for prostate, bladder and kidney cancers. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 206-218

Beitrag als PDF





Naphthalin: Riecht es nur oder reizt es schon?

IPA führt Querschnittstudie zur Naphthalinexposition in der Schleifmittelindustrie durch

Nina Sawodny

Naphthalin: Der stechende Geruch dieses Stoffes erinnert an muffige, alte Kleiderschränke. Während früher der Gebrauch von naphthalinhaltigen Mottenkugeln noch gang und gäbe war, sind diese heute aus den Schränken weitestgehend verschwunden. Unternehmen der Schleifmittelindustrie können jedoch nicht auf die Chemikalie verzichten. Auf Basis von Tierversuchen steht sie im Verdacht, in höheren Konzentrationen die Schleimhäute der oberen Atemwege zu reizen und im Atemtrakt krebserregend zu sein. Aussagekräftige Daten beim Menschen fehlen. Eine IPA-Studie will Näheres herausfinden.

Weiß und unscheinbar, ein bisschen wie Kunstschnee: So sieht Naphthalin aus. Der körnige Feststoff, der bereits bei Raumtemperatur sublimiert, verströmt einen ganz typischen teerartigen Geruch. Schon geringe Mengen von 0,004 bis 0,08 mg/m³ genügen, um ihn wahrzunehmen. Die Chemikalie sorgt immer wieder für Schlagzeilen: Zahlreiche öffentliche Gebäude mussten in jüngster Zeit wegen einer Belastung mit Naphthalin aufwändig saniert werden. Häufig sind alte, teerhaltige Schichten im Unterbau von Fußböden die Ursache.

„Allrounder“ mit vielen Einsatzmöglichkeiten

Naphthalin wird industriell vor allem durch die Destillation von Steinkohlenteer oder aus Erdöl gewonnen und dient als Ausgangsstoff für die Herstellung von Lösungsmitteln, Kunststoffen, Weichmachern, Härtern, Pflanzenschutzmitteln, Kraftstoffen oder synthetischen Farbstoffen. Bei der Schleifmittelherstellung ist es als Porenbildner nur schwer zu ersetzen: Der körnige Stoff dehnt sich beim Ausbrennen nicht aus, so dass Keramik-Schleifscheiben eine homogene, poröse Struktur erhalten, die verzugs- und rissfrei ist.

Naphthalin als wichtige Modellschubstanz für regulatorische Gremien

Naphthalin wurde im Jahre 2001 von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) als krebserzeugend im Tierexperiment (K2) eingestuft und der MAK-Wert ausgesetzt. Es galt in der Folge in Deutschland der EU-Arbeitsplatzgrenzwert

von 50 mg/m³. In der EU gilt Naphthalin nach der CLP-Verordnung lediglich als krebverdächtiger Stoff mit der Einstufung K2. Wegen der gesetzlichen Forderung gesundheitsbasierter Grenzwerte erfolgte im Jahre 2011 durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) die Festlegung eines gesundheitsbasierten AGW (AGW analoger Grenzwert) auf Basis seiner tierexperimentell nachgewiesenen irritativen und toxischen Wirkung auf das Nasenepithel. Der AGW wurde infolgedessen in Deutschland im Jahr 2011 um den Faktor 100 auf 0,5 mg/m³ beziehungsweise 0,1 ppm gesenkt. Grund dafür waren Tierversuche, die bei sehr hohen Dosierungen Entzündungen an der Nasenschleimhaut und die Bildung von Tumoren in den oberen Atemwegen zeigten. Hierbei wird die Entstehung der Tumoren im Wesentlichen der chronischen Entzündungswirkung zugeschrieben. Naphthalin ist der erste tierexperimentell krebserzeugende Arbeitsstoff, für den ein AGW festgelegt wurde und zwar auf Basis seiner Entzündungswirkung an den Schleimhäuten. Der solchermaßen gesundheitsbasierte AGW liegt somit folgerichtig in diesem Fall unterhalb der im Hinblick auf kanzerogene Wirkungen derzeit geltenden Akzeptanzkonzentration. Man geht davon aus, dass der Schutz vor der lokalen Entzündung auch vor krebserzeugender Wirkung schützt. Der so abgeleitete AGW wird deshalb als AGW-analoger Wert bezeichnet.

Eine solche lokale Reizwirkung ist für zahlreiche Arbeitsstoffe der wesentliche gesundheitsgefährdende Mechanismus. Daten zu gesundheitsgefährdenden Wirkungen durch solche lokalen Reizstoffe

liegen bislang weit überwiegend nur aus hochdosierten Tierstudien vor. Um Arbeitsplatzgrenzwerte abzuleiten, werden die Konzentrationen, die im Tierversuch gerade nicht zu einer schädigenden Wirkung führten, mit einem Sicherheitsfaktor versehen.

Für die Ableitung eines AGW ist es besonders wichtig, Langzeitwirkungen zu untersuchen. Dies kann nur an Arbeitsplätzen geschehen. Da es nur sehr wenige Arbeitsplätze gibt, an denen nur mit wenigen oder sogar nur mit einem einzigen schleimhautreizenden Arbeitsstoff in offener Form umgegangen wird, sind solche Untersuchungen allerdings sehr selten. Bei gleichzeitiger Einwirkung mehrerer potenziell irritativ wirkender Stoffe ist es ja nicht möglich, einzelne Wirkungen bestimmten Stoffen zuzuordnen. Das kann dazu führen, dass die Wirkung einzelner Arbeitsstoffe überschätzt wird.

Bei der Schleifmittelherstellung kommt es zu typischen Expositionen gegen Naphthalin, die gegenüber anderen Expositionen an diesen Arbeitsplätzen im Hinblick auf die lokal reizende Wirkung vernachlässigbar sind. Produktionsbedingt ist gerade hier aber die Einhaltung der neuen AGWs eine echte Herausforderung. Expositionsspitzen, die über den AGW hinausgehen, können nicht immer ausgeschlossen werden.

Daher führt das IPA mit finanzieller Unterstützung des Verbands der europäischen Schleifmittelproduzenten (FEPA), der Verwaltungs-Berufsgenossenschaft (VBG) und der Berufsgenossenschaft Energie, Textil, Elektro und Medienerzeugnisse (BG ETEM) eine Querschnittstudie zu gesundheitlichen Effekten von Naphthalin durch, um zusätzliche wissenschaftliche Erkenntnisse zu Langzeitwirkungen von

lokal wirkenden Reizstoffen beim Menschen zu generieren, die für die Grenzwertfestsetzung in regulatorischen Gremien bedeutsam sind. Die Projektleitung haben die Leiterin des Expositionslabors, Dr. Kirsten Sucker sowie der Arbeitsmediziner und Privatdozent Dr. Wolfgang Zschesche übernommen. Das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) koordinierte die Expositionsmessungen.

Lokal reizende Eigenschaften im Fokus der Forschung

Im Mittelpunkt der arbeitsmedizinischen Querschnittstudie steht daher die Reizwirkung des Stoffes: Untersucht werden sowohl klinisch erkennbare als auch möglicherweise bestehende unterschwellige, so genannte subklinische Effekte auf die menschliche Nasenschleimhaut. Gleichzeitig soll die Belastung von Beschäftigten in der Schleifmittelherstellung, die mit Naphthalin am Arbeitsplatz zu tun haben, möglichst genau bestimmt werden, um gegebenenfalls Dosis-Wirkungs-Beziehungen ableiten zu können.

Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs

Mit Unterstützung der VBG, der BG ETEM, der Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt (AUVA) in Österreich und des Europäischen Verbands der Schleifmittelhersteller (FEPA) konnten 60 männliche Beschäftigte für die Studie gewonnen werden. „Die eine Hälfte dieser Personengruppe arbeitet unmittelbar mit Naphthalin, die andere Hälfte ist im Büro, im Versand oder in der Nachbereitung tätig“, beschreibt Kirsten Sucker die Zusammenstellung des Untersuchungskollektivs. Um verzerrende Effekte auszuschließen, wurden nur Nichtraucher als Studienteilnehmer zugelassen: „Tabakrauch ist stark schleimhautreizend und führt zu erhöhten Naphthol-Ausschei-



Öffnen des Behälters, in dem Naphthalin beigemischt wird.



Sieben von Naphthalin

dungen im Urin.“ Außerdem durften die Kontrollpersonen mindestens zehn Jahre lang nicht direkt mit Naphthalin gearbeitet haben.

Feldphase in Deutschland und Österreich

Die Feldphase fand von Juli bis Oktober 2014 in insgesamt fünf deutschen und österreichischen Betrieben statt. Mit einer vom IFA entwickelten Methode wurde die Luftbelastung im Atembereich der Mitarbeiter bestimmt. Um sowohl die durchschnittliche Belastung während des gesamten Arbeitstages als auch auftretende Spitzenexpositionen, die eine besondere Reizwirkung entfalten können, zu erfassen, wurden Lang- wie auch Kurzzeitmessungen bei jedem Mitarbeiter durchgeführt. Zu Expositionsspitzen kann es beispielsweise bei der Entleerung von Mischern kommen. Eine Langzeitmessung über acht Stunden würde das nicht abbilden.

Während das IFA die quantitativen Naphthalin-Analysen in der Luft durchführte, erfolgte das biologische Monitoring über das IPA. Dabei wurde die Aufnahme von Naphthalin in den Körper der Beschäftigten durch die Bestimmung der Naphthalin-Ausscheidungsprodukte 1- und 2-Naphthol im Urin über die ganze Untersuchungswoche je vor und nach Schicht erfasst.

Messung von akuten und chronischen Effekten

Zehn Wochen lang war das Feldteam des IPA in verschiedenen Betrieben in Deutschland und Österreich unterwegs. Die Mitarbeiter wurden jeweils zweimal in einer Woche untersucht. Sie absolvierten jeweils einmal montags vor Schichtbeginn und einmal donnerstags nach Schichtende den aus drei Stationen bestehenden Untersuchungsparcours. Dazu gehörten umfangreiche Untersuchungen der Nase, Blutabnahmen, Untersuchungen von Körperflüssigkeiten wie Nasalsekret, Atemwegssekret (induziertes Sputum) sowie Riechfähigkeitstests. Die umfangreichen HNO-ärztlichen Untersuchungen in den Betrieben wurden hierbei von Studienarzt Mohammed Aziz in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Thomas Hummel, Leiter des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken am Universitätsklinikum Dresden durchgeführt.

Um mögliche Störfaktoren eingrenzen zu können, wurden alle Studienteilnehmer außerdem eingehend zu ihrer Arbeitsvorgeschichte und etwaigen Vorerkrankungen befragt. „Der Vorteil dieses umfangreichen Studiendesigns liegt darin, dass wir einerseits kurzfristige Effekte, die sich im Laufe der Untersuchungswoche durch eine viertägige Naphthalinexposition am Arbeitsplatz ergeben, messen konnten. Andererseits lassen Vergleiche mit der Kontrollgruppe auch Aussagen über längerfristige, chronische Wirkungen zu“, so Wolfgang Zschiesche.

Positive Resonanz der Beteiligten

Auch wenn die Beschäftigten wegen der Untersuchungen zweimal je rund 90 Minuten am Arbeitsplatz gefehlt haben und nicht jede Untersuchung angenehm empfunden wurde, sei eine große Motivation spürbar gewesen. „Das hat sich positiv auf unsere Arbeit ausgewirkt“, hebt Wolfgang Zschiesche lobend hervor. Neben dem „guten Gefühl“ eine wichtige Studie unterstützt zu haben, hätten die Studienteilnehmer eine Rückmeldung über die Untersuchungsergebnisse erhalten, die deutlich über die üblichen betriebsärztlichen Leistungen hinausgegangen sei.

Organisatorischer Aufwand, eine gewisse „Unruhe“ und Verlust an Arbeitszeit sind typische Begleiterscheinungen einer Feldstudie, die von den Unternehmen jedoch gern in Kauf genommen wurden. „Sie erhalten nach Abschluss aller Auswertungen einen ausführlichen Bericht und verfügen dann über eine solide Basis für ihre Präventionsmaßnahmen. Davon werden auch die Unfallversicherungsträger bei ihrer Beratungstätigkeit in den Betrieben profitieren“, erläutert Wolfgang Zschiesche.

Wie geht es weiter?

Alle Ergebnisse der Luftmessungen, der Humanbiomonitoring-Untersuchungen und der medizinischen Untersuchungen werden bis zum Jahresende ausgewertet. Der Abschlussbericht der gesamten Studie soll bis Ende 2015 vorliegen. Es wird erwartet, dass die Daten eine Verbesserung der Bewertung chronisch entzündlicher Effekte durch lokale Reizstoffe ermöglichen. Zudem könnten sich Hinweise ergeben, wie akute und chronische Reizwirkungen zusammenhängen. Dies ist besonders wichtig, da in kontrollierten Experimenten nur akute Effekte untersucht werden können. Dem AGS und der MAK-Kommission stehen dann weitere wissenschaftliche Daten zur Verfügung, um die zulässigen Grenzwerte für die Naphthalinexposition am Arbeitsplatz besser beurteilen zu können. Darüber hinaus können die Studienergebnisse grundsätzliche wissenschaftliche Erkenntnisse zur Langzeitwirkungen von Reizstoffen beim Menschen generieren.

Die Autorin:
Nina Sawodny

Beitrag als PDF





Allergien auf dem Vormarsch

Strategien zur Allergieprävention
Interview mit Prof. Dr. Harald Renz

„Allergien auf dem Vormarsch“ so oder ähnlich lauten immer wieder Meldungen in der Presse. Allergien sind auch ein wichtiges Thema für die gesetzliche Unfallversicherung. So gehören beruflich bedingte Allergien schon seit Jahren zu den häufigsten angezeigten Berufskrankheiten. Alleine 2012 wurden gegenüber den Trägern der gesetzlichen Unfallversicherung 24 385 Anzeigen einer BK 5101 („Schwere bzw. rückfällige allergische Hauterkrankung“) und 1919 Anzeigen einer BK 4301 („Berufsasthma inklusive Rhinopathien) gestellt. Die Prävention allergischer Erkrankungen an den Arbeitsplätzen wird dabei immer vielfältiger. Einerseits können zahlreiche Arbeitsstoffe als potenzielle Auslöser einer Allergie wirksam sein und entsprechende, meist komplexe Expositionsgefährdungen liegen an vielen Arbeitsplätzen vor. Neben den beruflichen Allergien stellt sich andererseits die Herausforderung, dass Beschäftigte mit Allergien gegen Umweltstoffe wie zum Beispiel Pollen und Milben an Arbeitsplätzen tätig sind, die, teils saisonal, teils aber auch über längere Zeiträume ihre berufliche Tätigkeit nur mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit und Lebensqualität ausüben können. Das IPA-Journal sprach mit Prof. Dr. Harald Renz, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie und Direktor des Institutes für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik der Universität Marburg über Ansätze zur Allergieprävention.

Herr Professor Renz, Allergien sind „in aller Munde“, wie groß ist das Problem in Deutschland? Kann man von einer Volkskrankheit sprechen?

Alle chronischen Entzündungserkrankungen, zu denen auch Allergien und Autoimmunerkrankungen zählen, sind weltweit auf dem Vormarsch! Dieses Phänomen ist mittlerweile insgesamt anerkannt und wurde 2012 auf der UN Conference on Sustainable Development sogar zu einer zentralen Herausforderung der Bewältigung von Gesundheitsproblemen weltweit erklärt*. Das

Besondere der Allergien hierbei ist, dass sie zu den chronischen Erkrankungen zählen, die im Leben des Menschen häufig als erste chronische Erkrankung auftreten. Nahrungsmittelallergien, Neurodermitis und Asthma sind hier als die bekanntesten und häufigsten Erkrankungen zu nennen. Diese Erkrankungen sind nicht nur ein Problem der industrialisierten Welt – hier sind sie sicherlich und ohne Zweifel am weitesten verbreitet – sondern sie nehmen auch in den sich entwickelnden Regionen der Erde deutlich zu. Zahlen aus Russland, China,

Indien, Brasilien, den Philippinen und anderen Regionen lassen hier eine deutliche negative Entwicklung ablesen.

Sind die Ursachen für die Zunahme dieser Erkrankung bekannt?

Generell gehen wir heute davon aus, dass chronisch-inflammatorische Erkrankungen das Resultat von komplexen Gen-Umwelt-Interaktionen sind. Sicherlich spielt die Genetik eine Rolle. In der letzten Dekade sind eine ganze Reihe von Polymorphismen, also „Webfehler“ in den Genen, identifiziert

worden, die mit dem einen oder anderen Phänotyp von Allergien und Asthma eng korrelieren. Summa summarum, das eine Asthma- oder Allergie-Gen gibt es nicht, es ist das genetische Zusammenspiel ganz vieler „Webfehler“ im Genom. Die Genetik alleine kann allerdings auch nicht die Zunahme der Erkrankungen erklären, hier spielen die Umwelt- und Lebensstilfaktoren offensichtlich eine ganz zentrale Rolle. Schätzungsweise sind 70 bis 80 Prozent der Entstehung von Allergien auf veränderten Lebensstilfaktoren zurückzuführen.

Wie weit ist die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der allergischen Erkrankungen? Versteht man die Zusammenhänge?

Eben genau diese zellulären und molekularen Zusammenhänge sind im Einzelnen nach wie vor unklar. Wie wirken Lebensstil- und Umweltfaktoren funktionell auf das genetische „Grundprogramm“ eines Menschen? Welche Mechanismen spielen hierbei eine Rolle? Und schließlich welche Lebensstilfaktoren sind dies im Detail? Welche Rolle spielt die Ernährung? All dies sind offene Fragen deren dringende Bearbeitung wir benötigen.

Sind die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung bislang im ausreichenden Maße in der Prävention und Therapie umgesetzt? Wo sehen Sie ggf. Defizite oder Handlungsbedarf?

Genau das ist ein zentraler Punkt: Wie können wir bei allem Erkenntnisgewinn in der modernen biomedizinischen Forschung die Versorgungssituation verbessern? Trotz der Erkenntnis-Fortschritte sieht die Therapie des Allergikers heute im Prinzip genauso aus, wie vor einigen Dekaden. Ausnahmen sind Behandlungen mit inhalativen Steroiden und die Möglichkeit des Einsatzes monoklonaler Anti-IgEs. Ansonsten ist aber alles mehr oder weniger beim alten geblieben. Der Fortschritt in der Biomedizin kommt also bislang nicht direkt beim Allergiker an! Das ist eine der ganz zentralen Herausforderungen der nächsten Dekade. Genau hier setzen die Initiativen der DGAKI, der Deutschen Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie an. Die DGAKI als die wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaft, die sich mit der Frage der Allergien

in ihrer gesamten Breite und Tiefe beschäftigt, hat sich zum Ziel gesetzt, dieses Defizit im Transfer des Erkenntnisgewinns hin zu einer verbesserten Therapie des Patienten zu befördern.

Hierbei brauchen wir nationale Anstrengungen auf allen Ebenen, nicht nur in der Forschung, sondern insbesondere auch in der Versorgung. Ein Ansatzpunkt hier ist der Nationale Aktionsplan Allergologie.

Welche konkreten Ziele verfolgt der „Nationale Aktionsplan Allergologie“ und wer ist beteiligt?

Das Besondere des Aktionsplans, ist es, dass nicht nur alle Akteure wie Patientenvertreter, Ärzte, Wissenschaftler, Krankenkassen und Politik unter einem Dach versammelt werden. Gemeinsames Ziel ist es, mit dem Aktionsplan innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren eine messbare Verbesserung der Versorgungs- und Behandlungssituation zu erreichen. Konkret werden im deutschen Aktionsplan sieben Hauptaufgaben genannt: 1. Neuerkrankungen durch Toleranzinduktion und Primärprävention verhindern, 2. Früherkennung stärken, 3. Diagnostik verbessern, 4. evidenzbasierte Therapie, 5. berufsbedingte Allergien reduzieren, vermeiden und vermindern, 6. schwere allergische Krankheitsverläufe verhindern und letztlich 7. allergiebedingte Gesundheitskosten reduzieren.

Gibt es bereits positive Vorbilder, dass ein nationaler Aktionsplan Allergologie erfolgreich war?

Ja, genau das haben uns bereits andere Länder überzeugend gezeigt. Allen voran die Finnen, die mit einem solchen nationalen Aktionsplan, schon seit über zehn Jahren messbar erfolgreich sind. Die Komplikationen und schweren Behandlungsfälle sind dort messbar weniger geworden. Die Behandlung des einzelnen Patienten pro Jahr kostet weniger und die Gesamtsituation der Asthmatiker in Finnland konnte messbar und nachhaltig verbessert werden. Jetzt ziehen auch andere Länder nach, wie beispielsweise die USA, Australien, Schottland und Polen. Wir in Deutschland sollten hier nicht zurückbleiben, sondern uns in Europa als Speerspitze der Bewegung für eine



Prof. Dr. Harald Renz

Verbesserung der Situation der Allergiker einsetzen!

Ein Punkt, den Sie ansprachen, betrifft auch die berufsbedingten Allergien. Wie ist dieser Aspekt im nationalen Aktionsplan Allergologie berücksichtigt? Wo sehen Sie insbesondere hier Handlungsbedarf auch im Bereich der Forschung?

Berufsbedingte allergische Erkrankungen sind eines von sieben Aktionsfeldern im Aktionsplan. Sie sind derzeit wahrscheinlich unterdiagnostiziert und werden damit auch innerhalb des medizinischen Fachpersonals deutlich unterschätzt.

Ziel der gemeinsamen Anstrengungen muss es zunächst sein, berufsbedingte Allergien zu erkennen – qualitativ und quantitativ. In einem zweiten Schritt müssen betroffenen Patientengruppen entsprechende Möglichkeiten zu einer Rehabilitation, einschließlich einer entsprechenden berufsbegleitenden Beratung, gegeben werden. Durch unsere immer umfassendere „artifizielle“ Lebens- und Ernährungsweise und auch



Präzise Labortests sind Voraussetzung für eine erfolgreiche Allergieprävention.

berufliche Arbeitssituation kommen wir leider auch mit immer neuen Antigenen in Kontakt, auf die der eine oder andere dann doch allergisch reagiert. Dies spielt gerade im Berufsumfeld bei einer immer komplexeren Arbeitswelt eine Rolle. Hier besteht noch ganz erheblicher Forschungsbedarf in der Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen insbesondere der Wechselwirkung zwischen Exposition am Arbeitsplatz und Immunreaktivität des Beschäftigten.

Prävention ist in vielen Bereichen erforderlich. Wo sehen Sie hier Ansatzpunkte, die sich auch für die beruflichen allergischen Erkrankungen umsetzen lassen? Ist Expositionsvermeidung beziehungsweise -minimierung ein sinnvoller Weg?

Effektive und effiziente Prävention setzt voraus, dass wir die Personen überhaupt entdecken können, die ein erhöhtes Risiko tragen, eine berufsbedingte Allergie zu entwickeln. Dieses wiederum setzt voraus, dass wir prädiktive Marker an der Hand haben, beispielsweise präzise Labortests, um diese Risikokonstellation zu erfassen. Ge-

nau daran mangelt es aber und wir sind weit davon entfernt Allergie-Risikomarker in der Breite der Bevölkerung einsetzen und anbieten zu können. Welche Expositionen sind gefährlich? Auch diese Frage lässt sich nur beantworten, wenn die quantitativen und qualitativen Zusammenhänge geklärt sind. Auch hier sind wir weit von einer Lösung entfernt oder gar von einer praktikablen Handlungsanleitung.

Können wir in Zukunft allergische Erkrankungen komplett ausrotten? Gib es für die Allergien ein „Vision Zero“-Konzept?

„Vision Zero“ ist immer gut und natürlich das übergeordnete Ziel, das uns antreibt! Der Weg dahin wird lang und steinig sein mit vielen Auf und Abs und auch mit Rückschlägen verbunden sein. Die „Vision Zero“ wird sich nur erfüllen, wenn wir eine echte Primär-Prävention von Allergien – und damit möglicherweise auch von andern chronisch-inflammatorischen Erkrankungen – erzielen können. Auch dies setzt konzertiertes wissenschaftliches Arbeiten voraus, nicht nur innerhalb der allergologischen Forschung

sondern weit darüber hinaus im interdisziplinären Kontext. Ob Forschung und Politik hierzu bereit und in der Lage sind, wird sich in der Zukunft zeigen. Wir sollten gemeinsam daran arbeiten, es wird sich lohnen.

* Anmerkung der Redaktion: siehe www.worldallergy.org/news/un-conference-april-2012.php

Beitrag als PDF



Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch 10. Dezember 2014

Adipositas – eine Herausforderung in
Arbeitsmedizin und klinischer Inter-
vention

**Prof. Dr. med. Andreas Weber,
Dortmund**

**Prof. Dr. med. Martin Büsing,
Recklinghausen**

Mittwoch 14. Januar 2015

Rechtliche Voraussetzungen von Eig-
nungsuntersuchungen - Aktuelle
Rechtsslage

Ass. Michael Behrens, Köln

Mittwoch 25. Februar 2015

Männergesundheit - Interdisziplinäre
Aspekte der Prävention

Prof. Dr. med. Theodor Klotz, Weiden

Mittwoch 11. März 2015

Herausforderungen für die innere Uhr
des Menschen

**Dr. rer. nat. Thomas Kantermann,
Groningen**

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

A+A Internationaler Kongress

34. Int. Kongress für Arbeitsschutz
und Arbeitssicherheit, 27.-30. Okto-
ber 2015, Messe Düsseldorf

Beim internationalen Kongress für Arbeits-
schutz und Arbeitsmedizin treffen sich die
nationalen und internationalen Fachleute
aus Unternehmen, Politik, Verwaltung und
Verbänden, um zu den Schwerpunktthemen
Green Jobs, Berufskrankheiten, Persönliche
Schutzausrüstungen, Ausbildung, Qualifi-
zierung und Zertifizierung zu diskutieren.
www.aplusa.de

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztelkammer 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	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: Mo. 21.09. - Mi. 30.09.2015	Abschnitt B1: Mo. 19.01. - Mi. 28.01.2015	Abschnitt C1: Mo. 02.03. - Mi. 11.03.2015
Abschnitt A2: Mo. 26.10. - Mi. 04.11.2015	Abschnitt B2: Mo. 02.02. - Mi. 11.02.2015	Abschnitt C2: Mo. 20.04. - Mi. 29.04.2015

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

Teilnehmergebühren pro Kursteil:
Euro 615,00 (Mitglieder der Akademie)
Euro 675,00 (Nichtmitglieder)
Euro 555,00 (Arbeitslose Ärzte/innen)

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV 2015

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der
DGUV am 18. März 2015, im Hörsaal-
gebäude Großhadern des Klinikums
der Universität München, München

Im Rahmen der 55. wissenschaftlichen Jah-
restagung der Deutschen Gesellschaft für
Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGUM)
e.V.) findet am Mittwoch, 18.03.2015 im Hör-
saal 3 des Hörsaalgebäudes Großhadern in
München das Arbeitsmedizinische Kolloqui-
um der DGUV statt. Themenschwerpunkte
des Kolloquiums sind Eignung und Vorsor-
ge sowie „Was ist gesichert in der Arbeits-
medizin“. Die Teilnahme am Kolloquium
ist kostenfrei. Eine vorherige Anmeldung
ist nicht erforderlich. Weitere Informatio-
nen zur 55. Wissenschaftlichen Tagung der
DGAUM unter:

www.dguv.de Webcode: d101221

DGAUM-Jahrestagung

55. Wissenschaftliche Jahrestagung
der Deutschen Gesellschaft für Ar-
beitsmedizin und Umweltmedizin,
18. bis 20. März 2014 in München

Themenschwerpunkte der Jahrestagung
werden „Versorgung und Vorsorge an der
Schnittstelle zwischen kurativer und prä-
ventiver Medizin und „Herausforderungen
psychischer Gesundheit am Arbeitsplatz.
Tagungspräsidentin ist in diesem Jahr Prof.
Monika A. Rieger. Das endgültige Programm
wird Mitte Dezember vorliegen, die einge-
reichten Beiträge befinden sich zurzeit im
Reviewprozess.

www.dgaum.de/dgaum-jahrestagung

Termine als PDF





Schimmelpilze, Bakterien und Co

Studie zu den Auswirkungen der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden auf das Immunsystem

Stefanie Punsmann, Monika Raulf

Bioaerosole in Form von Schimmelpilzen, Bakterien und anderen Mikroorganismen treten ubiquitär an vielen Arbeitsplätzen, aber auch im privaten Bereich auf. Insbesondere in Räumen mit Feuchteschäden kann die Innenraumluft so stark mit Bioaerosolen belastet sein, dass gesundheitliche Effekte der Beschäftigten nicht ausgeschlossen werden können. Über die genaue gesundheitliche Bedeutung von Bioaerosolen ist dabei bislang wenig bekannt. Die hier vorgestellten und publizierten Untersuchungen hatten das Ziel, Veränderungen von verschiedenen Komponenten und Fähigkeiten des Immunsystems durch die Einwirkung von Bioaerosolen zu untersuchen.

Neben Branchen und Arbeitsbereichen, in denen Pilze gezielt, beispielsweise zur Produktion von bestimmten Lebensmitteln eingesetzt werden, treten in vielen Bereichen der Arbeitswelt und im häuslichen Bereich unerwünschte Begleiterscheinungen im Zusammenhang mit Schimmelpilz-Exposition auf. Nicht nur in Bereichen der Abfall- und Landwirtschaft sowie Holzgewinnung und -verarbeitung besteht eine Exposition mit Schimmelpilzen, sondern auch in Büros, in Archiven oder im Handel kann es ebenso wie im häuslichen Bereich zu Feuchteschäden mit Schimmelpilzbildung kommen. Insbesondere in Räumen mit Feuchteschäden kann die Innenraumluft mit zahlreichen Mikroorganismen angereichert sein, die ein breites Spektrum gesundheitlicher Probleme bei den Bewohnern und auch bei den Beschäftigten in diesen Bereichen auslösen können. Neben Schimmelpilzen können auch erhöhte Konzentrationen Gram-positiver und Gram-negativer Bakterien nachgewiesen werden. Aufgrund der sehr komplexen Zusammensetzung der Bioaerosole und der vielfältigen Effekte ist eine Abschätzung der gesundheitlichen Risiken nur unzureichend möglich. Das Ziel dieser Studie war es, Veränderungen von verschiedenen Komponenten und Fähigkeiten des Immunsystems, wie die Fähigkeit von peripheren Blutzellen Botenstoffe freizusetzen, durch die Einwirkung von Bioaerosolen zu untersuchen.

Bioaerosole aus Räumen mit Feuchteschäden

Über die gesundheitliche Bedeutung von Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden ist bislang wenig bekannt. Bioaerosole sind nach Definition des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) in der Luft befindliche Partikel, denen Pilze, Bakterien, Viren oder Pollen sowie

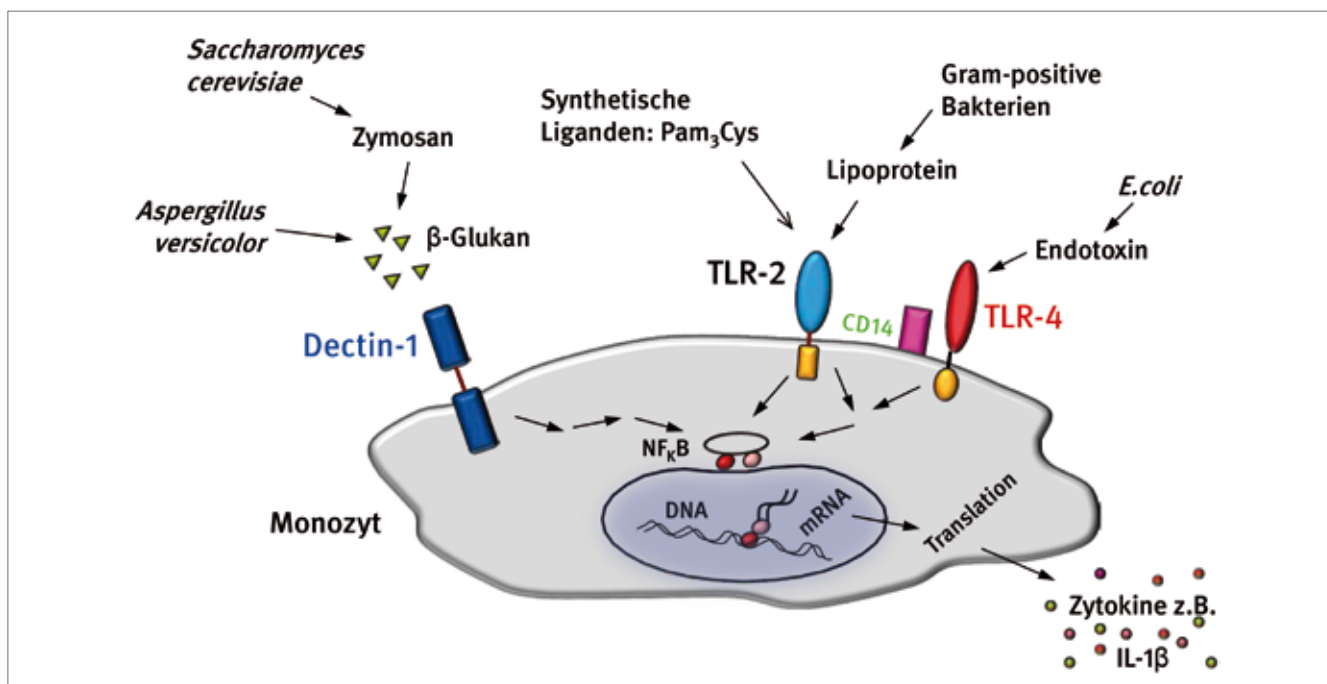


Abb. 1: Schematische Darstellung der durch die Bindung verschiedener PAMPs an PRRs induzierten Zytokinfreisetzung

deren Zellwandbestandteile und Stoffwechselprodukte anhaften beziehungsweise die sie beinhalten oder bilden. In den Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden können erhöhte Konzentrationen an Schimmelpilzen nachgewiesen werden. Zu den am häufigsten gefundenen Schimmelpilzen zählen *Aspergillus versicolor*, *Penicillium chrysogenum* und *Cladosporium sphaerospermum* (Bellanger et al. 2009). Neben den Schimmelpilzen können in den Bioaerosolen auch weitere mikrobielle Komponenten, wie Endotoxin und β -(1,3)-Glukan als Teile der bakteriellen und fungalen Zellwand, in erhöhten Konzentrationen gefunden werden. Auch Gattungen der Gram-positiven Aktinobakterien, die ähnlich den Pilzen ein fadenförmiges Geflecht bilden, zählen zu den Bioaerosolkomponenten, die nach Feuchteschäden auftreten können (Schäfer et al. 2010). Obwohl keinesfalls jede Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden zu gesundheitlichen Beschwerden führt, kann eine anhaltende Exposition mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklungen von Erkrankungen wie Asthma, Bronchitis, Rhinosinusitis oder exogen-allergische Alveolitis verbunden sein (Park und Cox-Ganser 2011).

Zelluläre Mechanismen der Bioaerosol Erkennung

Viele der Bioaerosol-Bestandteile weisen Pathogen-assoziierte molekulare Muster auf, die durch die Muster-erkennenden Rezeptoren erkannt werden. Durch die Bindung von Liganden an die Rezeptoren werden vielfältige intrazelluläre Signalwege ausgelöst, die letztlich zur Freisetzung löslicher Botenstoffe ins Blut führen können (Abb. 1). Durch diese Botenstoffe wie Interleukin-1 β oder Interleukin-8 können verschiedene Funktionen in der Abwehr von Pathogenen wie Fieber oder Entzündungen induziert werden. An der Erkennung von Bioaerosolbestandteilen sind die Mitglieder der so genannten Toll-like Rezeptor (TLR) Familie entscheidend betei-

ligt. Als wichtiger Rezeptor für die Bindung fungaler, also pilzlicher Komponenten ist der Dectin-1 Rezeptor beschrieben worden. Die Expression der Rezeptoren auf der Zelloberfläche ist ein dynamischer Prozess der von vielen Faktoren, beispielsweise der Exposition gegenüber Pathogenen und Umwelteinflüssen, beeinflusst wird (Akira et al. 2006). Auch die Freisetzung der Botenstoffe nach der Bindung eines Liganden an den entsprechenden Rezeptor ist individuell verschieden. Diese Tatsache macht es möglich, mit Hilfe eines *In-vitro*-Testsystems, dem so genannten Vollbluttest, die individuelle biologische Suszeptibilität auf einen Stimulus zu untersuchen (Liebers et al. 2009). Die *In-vitro*-Stimulation von Blut mit bakteriellen und fungalen Komponenten induziert eine individuelle Freisetzung von Botenstoffen, die von verschiedenen Charakteristiken des Probanden abhängig sind, von dem das für den Test eingesetzte Blut stammt. Die Fähigkeit der Blutzellen, die Botenstoffe freizusetzen, wird auch durch die individuelle Exposition des Spenders beeinflusst, von dem das im Test eingesetzte Blut stammt (Smit et al. 2009). Bisher gibt es keine Erkenntnisse darüber, wie sich die Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschaden auf die individuelle Botenstoff-Freisetzung oder auch die Rezeptor-Expression auswirkt.

Pilotstudie in Räumen mit Feuchteschäden

In der im IPA durchgeführten Studie wurden exponierte Personen und Personen ohne bekannte berufliche oder private Schimmelproblematik hinsichtlich Veränderungen des angeborenen Immunsystems durch die Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden untersucht (Punsmann et al. 2013a+b). Neben den zellulären Blutbestandteilen wurde die individuelle Stimulierbarkeit mit Hilfe der Mediatorenfreisetzung quantifiziert und die Bedeutung der relevanten Rezeptoren untersucht.

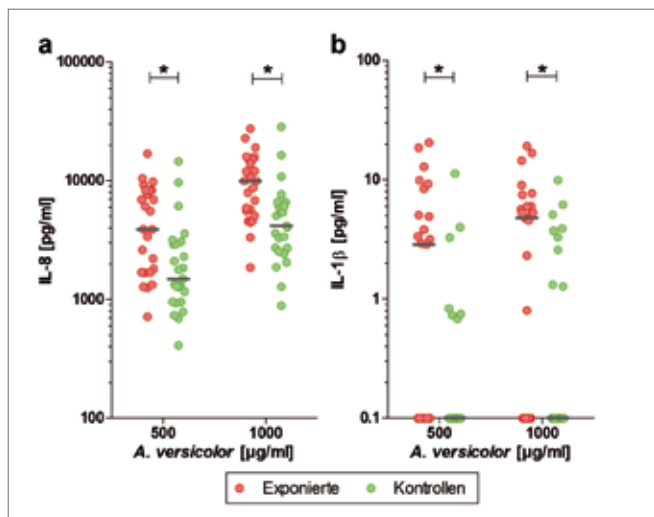


Abb. 2: IL-8 (a) und IL-1 β (b) Freisetzung nach 20 Std. *In-vitro*-Stimulation mit 500 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 1.000 $\mu\text{g/ml}$ *A. versicolor* im Vollblut von exponierten Probanden und Kontrollprobanden. Dargestellt sind die Einzelwerte von jeweils 25 Probanden sowie der Median. Statistisch signifikante Unterschiede sind durch * $p < 0,05$ gekennzeichnet.

Untersuchungen des Blutbildes ergaben, dass Personen, die in Räumen mit Schimmelpilzbefall lebten, eine signifikant erhöhte Anzahl an Leukozyten (Median 6050/ μl) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Median 5050/ μl) aufwiesen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Anzahl der Leukozyten innerhalb des Normalbereichs für Erwachsene bewegt, sodass von keiner akuten Entzündung auszugehen ist. Dieses Ergebnis gibt jedoch einen Hinweis auf eine leicht erhöhte Reaktivität des Immunsystems bei den exponierten Personen. Auch die Zelldifferenzierung war für beide Gruppen im Normalbereich und zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Sowohl hinsichtlich der Rezeptorexpression als auch der Freisetzungskapazität der Botenstoffe zeigten sich Unterschiede zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen. Im Vollblut der Personen aus verschimmelten Räumen zeigte sich eine signifikant höhere Expressionen der Rezeptoren TLR-2, TLR-4 und Dectin-1 auf den Monozyten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Auch die Freisetzung der Botenstoffe IL-1 β und IL-8 war im Blut der exponierten Personen nach *In-vitro*-Stimulation mit dem Innenraum-relevanten Schimmelpilz *Aspergillus versicolor* signifikant erhöht. Andere Bioaerosol-relevante Stimuli wie der bakterielle Zellwandbestandteil Endotoxin oder die Modellsubstanz für Bestandteile Gram-positiver Bakterien Pam3Cys bewirkten ebenfalls signifikant höhere Freisetzungen des Botenstoffs IL-1 β in den exponierten Personen nach *In-vitro*-Stimulation des Bluts. Alle Unterschiede blieben auch unter Berücksichtigung des Raucher- sowie Atopiestatus der Probanden erhalten.

Fazit

Zusammenfassend zeigen sich erste Hinweise auf Veränderungen im Immunsystem durch die anhaltende Exposition gegenüber Bio-

Literatur

1. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124:783–801
2. Bellanger AP, Reboux G, Roussel S, Grenouillet F, er-Scherer E, Dalphin JC, Millon L: Indoor fungal contamination of moisture-damaged and allergic patient housing analysed using real-time PCR. *Lett Appl Microbiol* 2009; 49:260–266
3. Liebers V, Stubel H, Duser M, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Standardization of whole blood assay for determination of pyrogenic activity in organic dust samples. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212:547–556
4. Park JH, Cox-Ganser JM: Mold exposure and respiratory health in damp indoor environments. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3:757–771
5. Punsmann S, Liebers V, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Determination of inflammatory responses to *Aspergillus versicolor* and endotoxin with human cryo-preserved blood as a suitable tool. *Int J Hyg Environ Health* 2013a; 216:402–407
6. Punsmann S, Liebers V, Lotz A, Brüning T, Raulf M: *Ex vivo* cytokine release and pattern recognition receptor expression of subjects exposed to dampness: pilot study to assess the outcome of mould exposure to the innate immune system. *PLoS One* 2013b; 8: e82734
7. Schäfer J, Jäckel U, Kämpfer P: Analysis of Actinobacteria from mould-colonized water damaged building material. *Syst Appl Microbiol* 2010; 33:260–268
8. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Krop EJ, Rijkers GT, Wouters IM: *Ex vivo* cytokine release reflects sensitivity to occupational endotoxin exposure. *Eur Respir J* 2009; 34:795–802

aerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden. Diese Ergebnisse können zu einem möglichen Erklärungsansatz bezüglich des erhöhten Risikos für die Ausbildung von respiratorischen Erkrankungen bei exponierten Personen beitragen.

Die Autorinnen
Dr. Stefanie Punsmann, Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Beitrag als PDF



Für Sie gelesen

Einsatz des Tumormarkers NMP 22 bei Harnblasenkrebs

Behrens T, Stenzl A, Brüning T. Factors influencing false-positive results for Nuclear Matrix Protein 22. *Eur Urol Online First* 2014, Jun 26. pii: S0302-2838(14)00535-1. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.014

Durch aromatische Amine verursachte Harnblasentumoren stellen mit rund 2.300 Fällen zwischen 1978 und 2012 die dritthäufigste beruflich bedingte Krebserkrankung dar. Der Früherkennung von Blasenkrebs mit urinbasierten Tumormarkern kommt im Rahmen der nachgehenden Vorsorge eine besondere Bedeutung zu. Falsch-positive Befunde sind möglichst zu vermeiden, da viele Probanden eine invasive Blasenspiegelung als schmerzhaft empfinden und sie deshalb oftmals ablehnen.

Die häufig verwendete Urinzytologie hat dabei nur eine geringe Sensitivität für die Entdeckung von Blasenkrebs. In der urologischen Praxis wird deshalb häufig der Tumormarker Nuclear-Matrix-Protein 22 (NMP 22) zur Früherkennung herangezogen. NMP 22 steht jedoch aufgrund seiner häufigen falsch-positiven Ergebnisse in der Kritik.

Forscher des IPA und des Universitätsklinikums Tübingen analysierten deshalb, welche klinischen und urinbasierten Faktoren ein falsch-positives Ergebnis für NMP 22 begünstigen können. Hierzu wurden Daten der prospektiven UroScreen-Kohorte von aktiven und berenteten Beschäftigten in der chemischen Industrie, die aufgrund einer früheren beruflichen Exposition gegenüber aromati-

schen Aminen einem erhöhten Blasenkrebsrisiko ausgesetzt sind, ausgewertet. Insgesamt wurden Daten von 5.842 Urinproben von 1.297 Beschäftigten, die noch keine Diagnose eines Harnblasenkrebs erhalten hatten, in dieser Analyse berücksichtigt.

Die Ergebnisse bestätigten bereits bekannte Einflussfaktoren wie hohes Alter, eine hohe Harndichte und klinische Faktoren wie Blasensteine, wiederkehrende Harnwegsinfekte oder Blut im Urin, die ein falsch-positives Testergebnis für NMP 22 begünstigen können. Leukozyten im Urin waren dabei der stärkste Faktor für ein falsch-positives Resultat. Bisher nicht in der Literatur beschrieben wurde, dass auch die Einnahme von blutdrucksenkenden Arzneimitteln eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen falsch-positiven Test bedeutet.

Die Forscher schließen, dass zur Früherkennung von Blasenkrebs eine sichere Anwendung von NMP22 in Ergänzung zur Zytologie nur erfolgen sollte, wenn diese anamnestischen Faktoren berücksichtigt werden. Leukozyten im Urin schließen dabei die Anwendung eines NMP 22-Tests aus. Da hohes Alter einen eigenständigen Risikofaktor für ein falsch-positives Testergebnis darstellt und die oben genannten klinischen Faktoren mit dem Alter korrelieren, ist in weiteren Analysen zu untersuchen, ob bei älteren Patienten höhere Cut-Off-Werte für eine positive Testentscheidung angewendet werden müssen, um die Anzahl falsch-positiver Befunde zu reduzieren. Eine quantitative Bestimmung der NMP22-Konzentration ist einem qualitativen BladderChek®-Test vorzuziehen.

Prof. Dr. Thomas Behrens



Für Sie gelesen

Genom-basierte Klassifikation von Lungentumoren

The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013; 5: 209ra153

Pro Jahr erkranken in Deutschland mehr als 50.000 Menschen an einem Lungentumor. Weniger als 20 Prozent der Erkrankten überleben die ersten fünf Jahre nach Diagnose. Beruflich bedingte Lungentumoren stellen mit jährlich knapp 1.000 neu anerkannten Berufskrankheiten eine besondere Herausforderung für die Unfallversicherungsträger dar. Während sich die Therapie von Lungentumoren bis vor zehn Jahren vornehmlich noch an der histologischen Klassifikation – kleinzelliges Karzinom, Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom – orientierte, unterstützt in den letzten Jahren eine Genom-basierte Tumorklassifikation die Therapieausrichtung. Für die Behandlung von Lungenkrebs stehen zunehmend Medikamente zur Verfügung, die krebspezifische molekulare Marker wie EGFR hemmen. Dies erfordert sowohl die Identifizierung von geeigneten molekularen Markern als auch die Beobachtung der Überlebenszeiten in großen Patientenkohorten mit entsprechender Therapie. So ist beispielsweise noch nicht ausreichend abgeklärt, ob Erkrankte mit einer Vervielfältigung des EGFR-Gens und einem Plattenepithelkarzinom von einer EGFR-Hemmung profitieren.

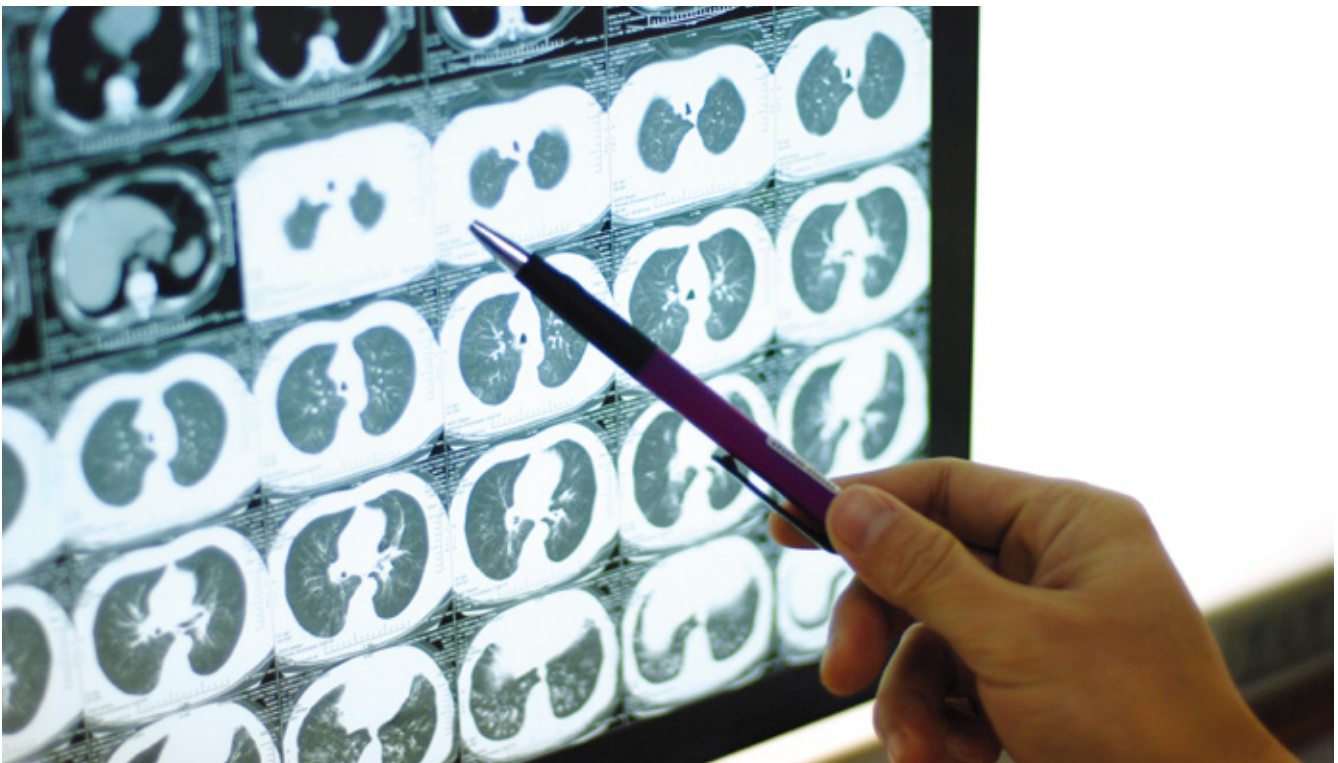
Im ersten Ansatz – der Entdeckung von molekularen Markern, wurden somatische „copy number alterations“ (SCNA), also Veränderungen

der Anzahl der Kopien einzelner Gene oder auch längerer DNA-Sequenzen in den Körperzellen, in 1.255 Gewebeprobe von Lungenkrebspatienten untersucht. In 55 Prozent der Proben wurde eine Veränderung gefunden, die auch für die Behandlung von Bedeutung sein kann. Das Mutationsmuster einzelner Gene (z.B. EGFR) war dabei überwiegend Subtyp-spezifisch, zeigte also Unterschiede zwischen kleinzelligen Karzinomen, Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen. Die ursprüngliche histologische Klassifikation wurde durch die genetischen Veränderungen überwiegend bestätigt, mit Ausnahme vom großzelligen Lungenkrebs. Dieser hatte keine spezifische Signatur und konnte anderen Formen zugeordnet werden. Karzinoidtumoren zeigten noch keine deutliche genomische Instabilität.

In einem weiteren Kollektiv von nahezu 4.000 Lungenkrebspatienten wurde die histologische Klassifikation um ausgewählte genetische Marker (darunter ERBB2, EGFR und ALK) ergänzt, die aus der vorausgegangenen umfangreichen Analyse genomischer Signaturen ermittelt wurden. Auch hier konnten die meisten großzelligen Formen anderen Subtypen zugeordnet werden. Die Therapien wurden an die Signaturen angepasst und so insgesamt bessere Überlebenszeiten ermittelt. Jedoch war weiterhin das Tumorstadium ein wichtiger Prädiktor der Überlebenszeit.

Dieses umfangreiche Projekt zeigt, dass eine frühe Erkennung von Lungenkrebs in Verbindung mit einer molekularen Gewebetypisierung in Hinblick auf die neu entwickelten Medikamente zu einer Verbesserung der Überlebenschancen führen kann.

Dr. Georg Johnen, PD Dr. Beate Pesch





SYNERGY: Vorangegangene Lungenerkrankungen erhöhen das Lungenkrebsrisiko

Denholm R, Schütz J, Straif K, Stücker I, Jöckel KH, Brenner DR, De Matteis S, Bofetta P, Guida F, Brüske I, Pohlabeln H, Zaridze D, Field JK, Mc Lsughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudrai P, Fabianova E, Stanescu Dimitru R, Bencko V, Fortova L, Janout V, Kendzia B, Peters S, Behrens T, Vermeulen R, Brüning T, Kromhout H, Olsson A: Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190; 549-559

Lungenkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und weltweit die häufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle. Ergebnisse aus früheren Untersuchungen deuten darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen früheren Atemwegs- und Lungenerkrankungen und der späteren Entwicklung von Lungenkrebs gibt. Zu den Atemwegs- und Lungenerkrankungen zählen: die Bronchitis, das Emphysem, die Tuberkulose und die Lungenentzündung. Welche Mechanismen vorangegangener respiratorischer Erkrankungen mit dazu beitragen möglicherweise das Lungenkrebsrisiko zu erhöhen, ist bislang ungeklärt. Forschungshypothesen gehen davon aus, dass die durch Erkrankungen des Respirationstrakts hervorgerufenen Entzündungen die Entwicklung einer möglichen Krebserkrankung begünstigen können. Um weitere Aufschlüsse über den Einfluss von vorangegangenen Erkrankungen des Respirationstrakts auf die Entstehung von Lungenkrebs zu erhalten, wurden jetzt die Daten der SYNERGY-Studie hierfür ausgewertet. Die primäre Fragestellung des internationalen Verbundprojektes SYNERGY betrifft die synergistische Wirkung verschiedener Gefahrstoffe auf die Entwicklung von Lungenkrebs. SYNERGY wird seit 2007 unter Leitung der International Agency for Research on Cancer, dem Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) und

dem IPA von verschiedenen Studienzentren in Europa durchgeführt. Gefördert wurde das Projekt von der DGUV.

Für die Bearbeitung der Fragestellung zum Einfluss früherer Atemwegs- und Lungenerkrankungen auf das Lungenkrebsrisiko wurden die Daten von sieben Fall-Kontroll-Studien aus Europa und Kanada gepoolt. Verglichen wurden dabei die Daten von 12.739 Probanden mit Lungenkrebs mit denen von 14.945 Kontrollen. Die epidemiologischen Analysen wurden nach Geschlecht stratifiziert und nach Rauchverhalten, Bildung, Alter und Beschäftigung in Berufen mit bekanntem Lungenkrebsrisiko adjustiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine vorangegangene chronische Bronchitis und ein Emphysem das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken erhöhen. Hier lag die Odds Ratio (Chance auf eine Erkrankung bei Vorliegen gewisser Risikofaktoren) bei Männern mit einer Pneumonie um 23 Prozent und bei einer chronischen Bronchitis um 39 Prozent höher. Bei Frauen fiel besonders die Lungenentzündung ins Gewicht. Bei allen anderen Vorerkrankungen war aufgrund der geringen Power kein signifikanter Zusammenhang zu ermitteln.

Insbesondere stellten Denholm et al. mit ihrer Auswertung einen synergistischen Effekt fest: Lagen mehrere Lungenvorerkrankungen vor, so erhöhte sich das Krebsrisiko. Im Gegensatz dazu wurde ermittelt, dass Asthma einen eher präventiven Effekt auf das Lungenkrebsrisiko hat. Ursächlich hierfür können eine gesündere Lebensweise oder aber auch die Einnahme von Asthmamitteln sein. Diese Erkenntnisse bieten die Möglichkeit besonders betroffenen Patientengruppen besser zu überwachen.

Dr. Monika Zaghow

[Beitrag als PDF](#)





Die Welt zu Gast in Frankfurt

XX Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit

In diesem Jahr war die DGUV gemeinsam mit der Internationalen Arbeitsorganisation (IAO) und der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS) Ausrichter des Weltkongress. Knapp 4.000 Teilnehmer aus 143 Ländern kamen in Frankfurt zusammen, um neue Ideen und Lösungen rund um das Thema Prävention gemeinsam zu diskutieren. Dabei wurden Sterne verteilt, die Referierenden stiegen in die Fußballarena und zur Einstimmung gab es einen Rap. Der „XX. Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2014: Globales Forum Prävention“ wollte neue Wege beschreiten – das ist gelungen, der Kongress war ein großer Erfolg.

Die interaktiv gestalteten Formate des Kongresses waren genau darauf ausgerichtet: Sie sollten den lebendigen Austausch und Networking unter den Teilnehmenden fördern, denn nur gemeinsam können die nächsten großen Ziele erreicht werden: den Aufbau einer Präventionskultur in den Betrieben und die Vision Zero – eine Welt ohne tödliche oder schwere Arbeitsunfälle.

Hochrangige Gäste aus der ganzen Welt

Viele hochrangige Gäste aus der ganzen Welt nahmen teil, darunter die deutsche Arbeits- und Sozialministerin Andrea Nahles, die finnische Sozialministerin Laura Räty, der Erste Parlamentarische Staatssekretär des Arbeitsministeriums in Singapur Hawazi Daipi sowie Xu Shaochuan, der Vize-Minister der Staatlichen Behörde für Arbeitssicherheit aus China. Erstmals nahm mit Guy Ryder ein Generaldirektor der IAO aktiv an einem Weltkongress teil. Das lässt den hohen Stellenwert des Arbeitsschutzes in der internationalen Politik erkennen. Diverse Keynote-Speaker führten in den inhaltlichen Rahmen für den Weltkongress ein, darunter Dr. Natalie Lotzmann, Leiterin Globales Gesundheitsmanagement bei SAP SE, Chong Meng Tan, Geschäftsführer der PSA International aus Singapur, Dr. Casey Chosewood vom National Institute for Occupational Safety and Health aus den USA sowie Professor Cameron Mustard, Präsident des kanadischen Institute for Work and Health.

Das „Forum für Prävention“ erwies sich als neues zukunftsweisendes interaktives Format. Hier diskutierten Präsentierende mit Interessierten zu ganz unterschiedlichen Themen rund um die Themen Gesundheit bei der Arbeit, Prävention zahlt sich aus etc. Zum ersten Mal wurde das Internationale Medienfestival für Prävention in das Weltkongressprogramm integriert. Die Bedeutung von Medien nimmt immer mehr zu, umso wichtiger ist es, Informationsmaterial in modernen Formaten wie Apps oder auch kurzen Filmen darzustellen.

Der ganze Kongress online

Ganz im Sinne des Kongressmottos „Prävention nachhaltig gestalten“ wurden auch zum ersten Mal in der Kongressgeschichte die Diskussionen, Inhalte und Atmosphäre in Echtzeit von Redakteuren, Kamerteams und Fotografen dokumentiert und so auf der Webseite für Interessierte zur Verfügung gestellt. Das gesammelte Wissen in Form eingereicherter Abstracts und Präsentationen ist ebenso auf der Dokumentationsplattform zugänglich.

IPA intensiviert internationale Kontakte

Ganz im Sinne des Netzwerkgedankens des Weltkongresses hat auch das IPA seine Forschungsprojekte mit dem breiten internationalen Publikum diskutiert und neue Kontakte etabliert. Im Fokus standen dabei neue Kooperationen mit staatlichen Forschungseinrichtungen in Mexiko und Paraguay zum Schwerpunkt „Prävention beruflich bedingter Krebserkrankungen“. Eine Delegation des des Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) aus Mexico City unter der Leitung von Professor Guadalupe Aguilar besuchte am Rande des Weltkongresses auch das IPA. Die Wissenschaftler der arbeitsmedizinischen Forschungsabteilung des IMSS wollen mit dem IPA zukünftig verstärkt im Bereich der asbestassozierten Erkrankungen eng zusammen. In Mexiko, wie in Deutschland, steigt die Zahl der Mesotheliom-Erkrankungen – aufgrund eines hohen Asbestverbrauchs in der Vergangenheit – weiter an. Zudem besteht

in Mexiko weiterhin noch kein Asbestverbot. Ziel der Kooperation ist eine Verbesserung der Diagnose und Früherkennung von Mesotheliomen mittels molekularer Marker. Hierzu erfolgte in den letzten Monaten bereits ein wissenschaftlicher Austausch im Rahmen des IPA-Projektes Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung (MoMar). Erste Ergebnisse der Zusammenarbeit wurden in gemeinsamen Vorträgen auf dem XX. Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit in Frankfurt vorgestellt. Die Zusammenarbeit soll in den nächsten zwei Jahren mit Förderung des BMBF unter dem Projekttitel „MoMar-Mexico“ fortgesetzt werden.

Gemeinsam mit Wissenschaftlern des Regional Hospital of Encarnacion, der Cooperativa Colonias Unidas und der Universidad del Norte aus Paraguay stellte das IPA auf dem WKA Präventionsstrategien in der Landwirtschaft in Paraguay sowie die dortige Primär-, Sekundär und Tertiärprävention im Arbeitsschutz generell vor. In Paraguay wurde erst 2008 mit dem Aufbau einer medizinischen Grundversorgung begonnen. Insbesondere fehlen hier noch die Kenntnisse zur Infrastruktur und technischen Ausrüstungen für die Diagnostik und Behandlung von chronischen Erkrankungen wie Krebs. Die Zusammenarbeit mit dem IPA soll der Forschung zur weiteren Verbesserung der Präventionsansätze in der Landwirtschaft und zur Krebsdiagnostik mit Tumormarkern ermöglichen.



XX. Weltkongress für
Sicherheit und Gesundheit
bei der Arbeit 2014

Globales Forum Prävention
24. – 27. August 2014 • Frankfurt • Deutschland
www.safety2014germany.com

We love Prevention

Fazit des Weltkongress: „Prävention muss eine weltweite Bewegung werden“, „Wir müssen uns mehr einmischen“, „Wir müssen persönlicher werden“. Die Welt der Prävention ändert sich, es werden neue innovative Wege gesucht, um direkt dort anzusetzen, wo die Präventionskultur etabliert werden muss: Bei den Menschen selbst. Eine der emotionalsten Botschaften des Weltkongresses lieferte Errol Frank Stoové, der Präsident der Internationalen Vereinigung für soziale Sicherheit (IVSS). Mit dem Slogan „I love prevention“ brachte er auf den Punkt, was allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine Herzensangelegenheit ist: das Bekenntnis zur Prävention. Der nächste Weltkongress findet 2017 in Singapur statt.

Weiterführende Informationen:

Hintergrundberichte, Bilder, Abstrakts, Beiträge und Videos des Weltkongress 2014:

www.safety2014germany.com

Internationales Medienfestival für Prävention:
mediafestival2014.3c3c.de/en/home.html

Weltkongress 2017 in Singapur:
www.safety2017singapore.com/

EUROTOX 2014

50. europäischer Toxikologie-Kongress „EUROTOX 2014“

Auf der „EUROTOX 2014“ in Edinburgh wurden zahlreiche Studien zu zentralen Aspekten der Prävention vorgestellt. EUROTOX ist die Dachgesellschaft der europäischen Toxikologen und auch der europäischen nationalen Gesellschaften für Toxikologie. Unter den etwa 1200 Teilnehmern aus Forschung, Industrie und Behörden waren auch namenhafte US-amerikanische Kollegen vertreten. Eine Vortragsreihe betraf **krebserzeugende Verkehrsemissionen**. Die Internationale Krebsagentur (IARC) stufte im Jahr 2012 Dieselmotoremissionen (DME) als krebserzeugend für den Menschen ein (Kategorie 1). Zu diesem Themenkomplex wurden jetzt weitere epidemiologische, tierexperimentelle und *In-vitro*-Daten detailliert vorgestellt, die in Verbindung mit dem Nachweis krebserzeugender polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (PAK) in den DME die vorgenommene Einstufung unterstützen. Auch wenn Gesundheitsrisiken durch Emissionen an DME dank gesetzlicher Reglementierungen und dem technischen Fortschritt (u.a. Filtereinsatz) deutlich gemindert wurden, ist vor allem durch dieselgetriebene Motoren im Baugewerbe, unter Tage oder im Schiffsverkehr weiterhin mit relevanten Emissionen an DME zu rechnen.

Ein weiteres Thema des Kongresses war die **Risikobewertung von komplexen Stoffgemischen**. Am Beispiel verschiedener PAKs wurden synergistische Wirkungen anhand zahlreicher toxikologischer Endpunkte in der Maus untersucht. Die gleichzeitige orale Gabe von 16 sogenannten „Priority“-PAK führte dabei zu einer überadditiven toxischen Wirkungsverstärkung. Inwiefern die Ergebnisse auf eine inhalative Exposition übertragbar sind, ist ungeklärt.

Die Wirkung von **Partikeln und Fasern** insbesondere im nanoskaligen Bereich wurde vor dem Hintergrund ähnlicher Wirkungen von Carbon Nanotubes und Asbest diskutiert. Die Fasertoxizität wird wesentlich bestimmt durch deren Länge, Biopersistenz, Rigidität und Oberflächenbeschaffenheit. Als Schlüsselmechanismus der toxischen Faserwirkung gilt die chronische Entzündung. Es wurden aber auch direkt genotoxische Wirkungen diskutiert. In verschiedenen Ansätzen wurde die Exposition gegenüber Nanopartikeln modelliert und verschiedene Grenzwertvorschläge diskutiert.

Allergien waren ein weiteres Schwerpunktthema des Kongresses. Kontaktallergene wie beispielsweise Isocyanate reagieren mit Proteinen unter Ausbildung eines Allergen-Protein-Komplexes. Dieser wird von spezialisierten Zellen der Haut als „fremd“ erkannt, aufgenommen, verdaut und die Fragmente in den benachbarten lokalen Lymphknoten T-Helferzellen (Th1) präsentiert. Wenn parallel eine Reizwirkung auftritt, können sich diese Th1 Zellen zu Gedächtniszellen weiter entwickeln, die beim nächsten Kontakt mit dem Allergen eine verstärkte Immunantwort bewirken. Neue Untersuchungen mit Modellkontaktallergenen zeigen nun, dass diese Immunantwort bei einem Teil der Kontaktallergene unabhängig vom „klassischen“ TNF- α Signalweg ausgelöst wird. Dies zeigt eine unerwartete Heterogenität im Wirkungsmechanismus von Kontaktallergenen.

PD Dr. Götz Westphal, Isabell Schremmer

Kongresse

Epidemiologie – Schlüssel der Prävention

9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie

Epidemiologie als Schlüssel für Prävention und bessere Versorgung – so lautete das Leitthema der 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), die im September 2014 in Ulm stattfand. Da die Epidemiologie für jede präventiv ausgerichtete medizinische Fachrichtung von Bedeutung ist, war das Themenspektrum der diesjährigen Tagung breitgefächert. Die Schwerpunkte lagen in den Bereichen Prävention und Versorgungsforschung sowie Infektions- und Ernährungsepidemiologie. Das IPA war mit vier Beiträgen aus den Projekten „Biomarker zur Früherkennung beruflich verursachter Krebserkrankungen“, „Synkanzerogenese“, „Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen“ sowie „Gesundheitsgefahren durch Amorphe Kieselsäuren“ bei der Tagung vertreten.

In der Sitzung zur Epidemiologie in der Arbeitswelt wurden – neben den Beiträgen aus dem IPA – auch die Ableitung arbeitsmedizinischer Grenzwerte auf der Grundlage von epidemiologischen Studien diskutiert. Die Rückkehr an den Arbeitsplatz nach einer Krebserkrankung war ebenfalls ein Thema des Kongress: In Deutschland sind rund 35 Prozent aller Krebspatienten während der Krebsdiagnose noch im Arbeitsleben aktiv. Eine gemeinsame Studie der Universität Mainz, des Deutschen Krebsforschungszentrums sowie verschiedener Krebsregister der Länder zeigte, dass nur eine Minderheit der Krebspatienten auf Dauer weiter ihre alte Beschäftigung ausübt. Das Thema „Krebs“ wurde darüber hinaus auch im Zusammenhang mit der Nationalen Kohorte – einer konzertierten Langzeit-Bevölkerungsstudie aufgegriffen. Dazu wurden in einer eigenen Sitzung über Erfahrungen und erste Ergebnisse aus einer Pilotstudie berichtet. 2015 wird die Jahrestagung der DGEpi, in Potsdam stattfinden.

Dr. Dirk Taeger

Interaktion von Schlaf und circadianen Rhythmen

22. Tagung der European Sleep Research Society

In der Bundesrepublik Deutschland arbeiten schätzungsweise 17 Millionen Erwerbstätige in einer Form von Wechselschicht. Für die Erforschung möglicher gesundheitlicher Auswirkungen von Schichtarbeit ist das Verständnis des Zusammenspiels der verschiedenen circadianen Prozesse des Körpers wichtig. Auch die Rolle des Schlafs wird für den möglichen Zusammenhang zwischen langjähriger Schichtarbeit und der Entstehung von chronischen Erkrankungen diskutiert. Auf der Tagung der Europäischen Gesellschaft für Schlaf-Forschung (European Sleep Research Society, ESRS) im September in Tallinn, Estland trafen Wissenschaftler und Kliniker aus unterschiedlichen Fachrichtungen – darunter der Schlafmedizin, Neurowissenschaften, Epidemiologie und Chronobiologie zusammen. In etwa 900 Beiträgen wurde eine große Bandbreite neuester Forschungsergebnisse zu Themen der Schlaf-Forschung und Schlaf-Medizin diskutiert.

Während der Großteil der Beiträge die Auswirkungen von Schlafdefizit und Schlafqualität auf die Kognition untersuchten, wurden auch epidemiologische Studien zu Assoziationen zwischen Schlaf und Gesundheit vorgestellt. So zeigten die Ergebnisse einer spanischen Fall-Kontroll-Studie, dass die Risiken an Magen- und Darmkrebs zu erkranken, sowohl bei zu langer als auch bei zu kurzer Schlafdauer erhöht sind. Der Zusammenhang zwischen Ernährung, Schichtarbeit und Übergewicht war Thema einer Studie aus den USA. Demnach kommt es insbesondere während Nachtschichten zu einem Energiedefizit im Verlauf der Schicht, auf das mit einer Nahrungsaufnahme und sehr häufig mit einem regelrechten „Überessen“ reagiert wird. Weiterhin wurden auch aufwändige Interventionsstudien zur Interaktion zwischen Schlaf und circadianen Rhythmen vorgestellt. Insbesondere für die Erforschung der gesundheitlichen Beanspruchungen durch Schichtarbeit waren die Aspekte der molekularbiologischen Wirkungen von circadianen Störungen interessant. So zeigten neueste Ergebnisse einer britischen Studie, dass die Expression einer Reihe von Genen circadiane Rhythmen durchläuft. Der Tagesrhythmus der Expression eines Teils dieser Gene verschiebt sich mit einer Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Unter den weiteren Themen der Tagung waren neue Entwicklungen zum Schlaf-Apnoe-Syndrom sowie Diagnosekriterien und Therapiemöglichkeiten bei verschiedenen Schlaf-Erkrankungen.

Dr. Sylvia Rabstein



TRGS 420 – VSK für inhalative Exposition

Vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales wurde die Neufassung der Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 420 „Verfahrens- und stoffspezifische Kriterien (VSK) für die Ermittlung und Beurteilung der inhalativen Exposition“ veröffentlicht. Das Kriterium von VSK ist die Einhaltung von Arbeitsplatzgrenzwerten oder bei Stoffen ohne Arbeitsplatzgrenzwerte ersatzweise weiterer Beurteilungsmaßstäbe der inhalativen Exposition nach der TRGS 402 „Ermitteln

und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: Inhalative Exposition“, also zum Beispiel MAK-Werte der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mit der neugefassten TRS 420 sind jetzt

auch VSK für krebserzeugende Gefahrstoffe mit Akzeptanz und Toleranzkonzentrationen gemäß TRGS 910 „Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“ möglich. Beschrieben werden in der Neufassung der TRGS 420 unter anderem die Bedingungen für VSK mit Expositionen sowohl bei Einhaltung der Akzeptanzkonzentration als auch bei Einhaltung der Toleranzkonzentration. Des Weiteren wurde die Überprüfungsfrist von VSK von drei auf fünf Jahre verlängert. Die Neufassung der TRGS 420 steht als Download im Internet-Angebot der BAuA zur Verfügung.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode 138

Seite als PDF



AMR 2.1 – Fristen für Asbest-Vorsorge

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) hat die vom Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) beschlossene Änderung der Arbeitsmedizinischen Regel (AMR) 2.1 „Fristen für die Veranlassung/das Angebot von arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen“ veröffentlicht. Die Änderung betrifft die Fristen für arbeitsmedizinische Pflicht- bzw. Angebotsvorsorge bei Expositionen gegenüber Asbest (Abschnitt 3.1 Tabelle 1a). Hier wurde der einschränkende Hinweis gestrichen, dass die Vorsorge erst ab dem 45. Lebensjahr zu veranlassen beziehungsweise anzubieten ist. Hintergrund für die bisherige Angabe „ab dem 45. Lebensjahr“ war nach der Bekanntmachung des BMAS (GMBL Nr. 65 vom 31.10.2014 S. 1339), die Erfahrung, dass zu häufig und zu unkritisch geröntgt wurde. Wissenschaftliche Studien haben danach gezeigt, dass die Häufigkeit asbestbedingter Erkrankungen erst ab dem 45. Lebensjahr und nach mindestens 15-jähriger Exposition ansteigt und vorher insbesondere bei heutigen Expositionsbedingungen kein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht. Durch die Novellierung der ArbMedVV im Jahr 2013 wurde klargestellt, dass bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge die Beratung und Aufklärung der Beschäftigten im Vordergrund steht. Beides ist aus arbeitsmedizinischer Sicht auch vor dem 45. Lebensjahr – und unabhängig von einer Röntgenuntersuchung – sinnvoll. In der nachgehenden Vorsorge ist die Einschränkung „ab dem 45. Lebensjahr“ aus den zuvor genannten Gründen nach der Bekanntmachung des BMAS dagegen weiterhin sinnvoll und bleibt in der AMR 2.1 erhalten. Die Neufassung der AMR 2.1 steht als Download im Internet-Angebot der BAuA zur Verfügung.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode 139

TRGS 910 – Risikobezogenes Maßnahmenkonzept

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat Ende Oktober Änderungen und Ergänzungen der Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 910 „Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“ veröffentlicht. Die Liste der stoffspezifischen Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen und Äquivalenzwerte wurde wie folgt geändert und ergänzt: Bei den „Arsenverbindungen, als C1A, C1B eingestuft“ wurde die Akzeptanzkonzentration von bisher $0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durch $0,83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ersetzt. Gleichzeitig wurde der Hinweis „d“ gestrichen. Die Akzeptanzkonzentration wird also jetzt nicht mehr von der Bestimmungsgrenze des Messverfahrens limitiert. Des Weiteren wurde die Tabelle um die Einträge für Cadmium und Cadmium-Verbindungen (Akzeptanzkonzentration $0,16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (A-Staubfraktion), Toleranzkonzentration $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (E-Staubfraktion)) und für Dimethylnitrosoamin (Akzeptanzkonzentration $0,075 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Toleranzkonzentration $0,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ergänzt.

Die Änderung und Ergänzung der TRGS 910 steht als Download im Internet-Angebot der BAuA zur Verfügung. www.ipa-dguv.de/links Linkcode 140

Grenzwerte für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz IVSS Broschüre und App

Die Broschüre „Occupational Exposure Limits to Prevent Chemical Risks“ der Sektion Chemie der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS) gibt einen Überblick zur Entstehung und Anwendung von Grenzwerten für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz im internationalen Vergleich. Das Glossar wird ergänzt durch eine Web-App. Die Anwendung steht für Smartphones und Computer in deutscher und englischer Sprache kostenfrei zur Verfügung und gibt einen schnellen Überblick über die verschiedenen Abkürzungen auf diesem Rechtsgebiet. Das 92-seitige Werk kann im Medienshop der BG RCI unter: medienshop.bgrci.de/shop/ivss bestellt werden.

Download der Web-App: www.grenzwertglossar.de oder www.limitvalues.net

Neue Publikationen aus dem IPA

01. Bonberg N, Pesch B, Behrens T, Johnen G, Taeger D, Gawrych K, Schwentner C, Wellhäußer H, Kluckert M, Leng G, Nasterlack M, Oberlinner C, Stenzl A, Brüning T: Chromosomal alterations in exfoliated urothelial cells from bladder cancer cases and healthy men: a prospective screening study. *BMC Cancer* 2014; 14: 854 Epub ahead of Print
02. Breuer K, Matterne U, Diepgen T, Fartasch M, Gieler U, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczepanski R, Wittenmeier M, Wahn U, Werfel T: Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 489–495
03. Brüning T, Bartsch R, Bolt H, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier A, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C: Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch. Toxicol.* 2014; 88: 1855–1879
04. Casjens S, Henry J, Rihs H, Lehnert M, Raulf M, Welge, P., Lotz A, Gelder R, Hahn J, Stiegler H, Eisele L, Weiß T, Hartwig A, Brüning T, Pesch B: Influence of Welding Fume on Systemic Iron Status. *Annals of Occupational Hygiene* 2014; Epub ahead of Print
05. Cullen E, Evans DS, Davidson F, Burke P, Burns D, Flanagan A, Griffin C, Kellegher A, Mannion R, Mulcahy M, Ryan M, Biot P, Casteleyn L, Castaño A, Angerer J, Koch HM, Esteban M, Schindler BK, Navarro C, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Schoeters G, Hond ED, Sepai O, Exley K, Bloemen L, Knudsen LE, Joas R, Joas A, Aerts D: Mercury exposure in Ireland: results of the DEMOCOPHES human biomonitoring study. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11: 9760-75
06. Cutanda F, Koch H, Esteban M, Sánchez J, Angerer J, Castaño A: Urinary levels of eight phthalate metabolites and bisphenol A in mother-child pairs from two Spanish locations. *Int J Hyg Environ Health* 2014; Epub ahead of Print
07. Darwiche K, Ozkan F, Ting S, Johnen G, Brüning T, Soltermann A, Huber L, Christoph D, Freitag L, Franzen D: Prätherapeutische Biomarker des Lungenkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Bronchoskopie. *Pneumologie* 2014; 68: 719-726
08. Ghoussaini M, Edwards S, Michailidou K, Nord S, ... A, Brauch H, Brüning T, Koto Y-D, ..., Yannoukakos D, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Hamann U, ..., Pharoah, Chenevix-Trench G, French JD, Easton D F, Dunning AM: Evidence that breast cancer risk at the 2q35 locus is mediated through IGFBP5 regulation. *Nat Commun* 2014; 4: 4999
09. Götz K, Singer A, Schröder O, Pabst C, Munack A, Bünger J, Krah J: Exhaust Gas Emissions from Heavy-Duty Engines and Passenger Cars with Different After-Treatment Systems Running on Hydro-treated Vegetable Oil (HVO). *SAE Technical Paper* 2014
10. Hoffmeyer F, Sucker K, Monsé C, Berresheim H, Jettkant B, Rosenkranz N, Brüning T, Bünger J: Different Patterns in Changes of Exhaled Breath Condensate pH and Exhaled Nitric Oxide After Ozone Exposure. *Advances in experimental medicine and biology* 2014; Epub ahead of Print
11. Kamat A, Vlahou A, Taylor J, Hudson, M Liss A, Pesch B, Ingersoll M, Todenhofer T, van Rhijn B, Kassouf W, Barton Grossman H, Behrens T, Chandra A, Goebell P, Palou J, Sanchez-Carbayo M, Schmitz-Dräger B: Considerations on the use of urine markers in the management of patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2014; Epub ahead of Print
12. Khan S, Greco D, Michailidou K, Milne R, Muranen T, Heikkinen T, Aaltonen K, Dennis J, Bolla M, Liu J, Hall P, Irwanto A, Humphreys K, Li J, Czene K, Chang-Claude J, Hein R, Rudolph A, ..., Brauch H, Brüning T, Ko Y-D, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow A, Ashworth A, ... Easton DF, Nevanlinna H, Zhao Z: MicroRNA Related Polymorphisms and Breast Cancer Risk. *PLoS ONE* 2014; 9: e109973
13. Koslitz S, Meier S, Schindler B, Weiß T, Koch H, Brüning T, Käfferlein H: Biomonitoring of N-ethyl-2-pyrrolidone in automobile varnishers. *Toxicology Letters* 2014; Epub ahead of Print
14. Lehnert M, Hoffmeyer F, Gawrych K, Lotz A, Heinze E, Berresheim H, Merget R, Harth V, van Gelder R, Hahn J, Hartwig A, Weiß T, Pesch B, Brüning T: Effects of Exposure to Welding Fume on Lung Function: Results from the German WELDOX Study. *Adv Exp Med Biol* 2014; Epub ahead of Print
15. Lin W, Camp N, Ghoussaini M, Beesley J, Michailidou K, ..., Brauch H, Brüning T, Ko Y, ..., Adank MA, van der Luijt RB, Hall P, Chenevix-Trench G, Dunning A, Easton DF, Cox A: Identification and characterisation of novel associations in the CASP8/ALS2CR12 region on chromosome 2 with breast cancer risk. *Hum. Mol. Genet.* 2014; Epub ahead of Print
16. Lioy PJ, Gennings C, Hauser R, Koch HM, Kortenkamp A: Changing trends in Phthalate exposures. *Env Health Persp* 2014; 122: A264
17. Mahler V, Diepgen T, Skudlik C, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Geier J, Häberle M, Hillen U, Krohn S, John S, Weisshaar E, Werfel T, Zagrodnik F: Psoriasis predisposition and occupational triggering factors in the appraisal of occupational medical expertises. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 519–529
18. Merget R, Sander I, van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Hagemeyer O, Marek E, Brüning T: Serial measurements of exhaled nitric oxide at work and at home: A new tool for the diagnosis of occupational Asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; Epub ahead of Print

Neue Publikationen aus dem IPA

19. Nielsen J, Modick H, Mørck T, Jensen J, Nielsen F, Koch H, Knudsen L: N-acetyl-4-aminophenol (paracetamol) in urine samples of 6-11-year-old Danish school children and their mothers. *Int J Hyg Environ Health* 2014; Epub ahead of Print
20. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C, Pesch B, Plöttner S, Heinze E, Lotz A, Baisch C, Schiffermann M, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Brüning T: Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: Results from the GENICA study. *Chronobiol Int* 2014; Epub ahead of Print
21. Raulf M, Sander I, Kespohl S, Brüning T: Möglichkeiten und Grenzen der *In-vitro*-Diagnostik bei der exogen-allergischen Alveolitis (EAA). *Allergologie* 2014; 37: 211–214
22. Rudolph A, Milne R, Truong T, Knight J, Seibold P, Flesch-Janys D, ..., Brüning T, Hamann U, Ko Y, Orr N, Schoemaker M, Garcia-Closas M, Chang-Claude J: An investigation of gene-environment interactions between 47 newly identified breast cancer susceptibility loci and environmental risk factors. *Int. J. Cancer* 2014; Epub ahead of Print
23. Sander I, Merget R, Maryska S, Brüning T, Raulf M: *In-vitro*-Diagnostik bei exogen-allergischer Alveolitis (EAA) mithilfe von Immunoblot-Untersuchungen – eine Fallbeschreibung. *Allergologie* 2014; 37: 225–228
24. Schantora A, Casjens S, Deckert A, van Kampen V, Neumann H, Brüning T, Raulf M, Bünger J, Hoffmeyer F: Prevalence of Work-Related Rhino-Conjunctivitis and Respiratory Symptoms Among Domestic Waste Collectors. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; Epub ahead of Print
25. Schindler B, Esteban M, Koch H, Castano A, Koslitz S, Cañas A, Casateyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Schoeters G, Hond E, Sepai O, Exley K, Bloemen L, Horvat M, Knudsen L, Joas A, Joas R, Biot P, Aerts D, Lopez A, Huetos O, Katsonouri A, Maurer-Chronakis K, Kasparova L, Vrbík K, Rudnai P, Naray M, Guignard C, Fischer M, Ligočka D, Janasik B, Reis M, Namorado S, Pop C, Dumitrascu I, Halzlova K, Fabianova E, Mazej D, Tratnik J, Berglund M, Jönsson B, Lehmann A, Crettaz P, Frederiksen H, Nielsen F, McGrath H, Nesbitt I, Cremer K de, Vanermen G, Koppen G, Wilhelm M, Becker K, Angerer J: The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2014; 217: 653–661
26. Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay M, Moscato G, Quirce S, Raulf M, Ruëff F, Walusiak-Skorupa J, Whitaker P, Tarlo S: Occupational anaphylaxis - An EAACI task force consensus statement. *Allergy* 2014; Epub ahead of Print
27. Smolders R, Koch H, Moos R, Cocker J, Jones K, Warren N, Levy L, Bevan R, Hays S, Aylward L: Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 1: Metals. *Toxicol. Lett.* 2014; Epub ahead of Print
28. Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Koch HM, Scholes D, Holt VL: A population-based case-control study of urinary Bisphenol A concentrations and risk of endometriosis. *Human Reproduction* 2014; 29: 2457-2464
29. Viluksela M, Heikkinen P, van der Ven, Leo T M, Rendel F, Roos R, Esteban J, Korkalainen M, Lensu S, Miettinen H, Savolainen K, Sankari S, Lilienthal H, Adamsson A, Toppari J, Herlin M, Finnilä M, Tuukkanen J, Leslie H, Hamers T, Hamscher G, Al-Anati L, Stenius U, Dervola K, Bogen I, Fonnum F, Andersson P, Schrenk D, Halldin K, Håkansson H: Toxicological Profile of Ultrapure 2,2',3,4,4',5,5'-Hep-tachlorbiphenyl (PCB 180) in Adult Rats. *PLoS ONE* 2014; 9: e104639
30. Weber DG, Casjens S, Johnen G, Bryk O, Raiko I, Pesch B, Kollmeier J, Bauer TT, Brüning T: Combination of MiR-103a-3p and Mesothelin Improves the Biomarker Performance of Malignant Mesothelioma Diagnosis, *PlosOne* 2014; 9(12): e114483
31. Yildiz A, Quetscher C, Dharmadhikari S, Chmielewski W, Glaubitz B, Schmidt-Wilcke T, Edden R, Dydak U, Beste C: Feeling safe in the plane: neural mechanisms underlying superior action control in airplane pilot trainees – a combined EEG/MRS study. *Human brain mapping* 2014; 35: 5040–5051

Beitrag als PDF



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

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

**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