

IPA-Journal 01/2018



Gesundheitliche Effekte durch Zinkoxid

Allergiediagnostik

Was ist bei einer Schimmelpilzallergie zu testen?
IPA untersucht Allergiediagnostika und Testsysteme

Wirkung von Gefahrstoffen

Der Mikrokern-Test als *In-vitro*-Nachweis
von genotoxischen Effekten in Zellen

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 Wiethege, Dr. Monika Zaghow

Titelbild: Volker Wiciok

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 5, 25), Sabine Ploettner (S. 17, 38, 40, 42), Thorsten Wiethege (S. 40), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (15, 19, 32, 36, 47), André Stephan / DELICIOUS PHOTOGRAPHY (S. 3), IPA (S. 8, 18, 25, 43, 44), Sascha Kreklau (S. 1, 11), A. Bauer (S. 17), V. Marschall (S. 27), Medienzentrum UK Essen (S. 29), Fotolia: Ingo Bartussek (S. 37), Benda (S. 41), Bugpha (S. 48), Gerald Oswald (S. 5), Pabijan (S. 6), Sigtrix (S. 35), Stock Adobe: Fineart-Collection (S. 33), RioPatuca Images (S. 22),

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druck- und Verlagshaus Fromm, Osnabrück

Auflage: 2.500 Exemplare

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

Folgen Sie uns auf Twitter.

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



IPA

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM

RUB

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

arbeitsmedizinische Forschung hat in der Vergangenheit maßgeblich zur Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit beigetragen. Das steht außer Zweifel. Weil die Belastungsszenarien inzwischen jedoch wesentlich komplexer geworden sind und diese Komplexität weiter zunehmen wird, stehen wir heute und in Zukunft vor immer neuen Herausforderungen. So wird es in den kommenden Jahren wichtiger und zugleich schwieriger werden, die Ursachen arbeitsbedingter Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und diese mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit von umwelt- oder lebensstilbedingten Faktoren abzugrenzen. Hier muss die arbeitsmedizinische Forschung verstärkt ansetzen, denn die Kenntnis von Ursachenzusammenhängen ist essentiell für eine effektive und zugleich effiziente Prävention.

Unsere Forschung im IPA hat den Anspruch, dem gerecht zu werden und mögliche Zusammenhänge zwischen Einwirkungen am Arbeitsplatz und gesundheitlichen Effekten zu analysieren, um daraus bestmöglich wirksame und praktikable Präventionsansätze entwickeln zu können. Im aktuellen IPA-Journal stellen wir Ihnen hierzu verschiedene Projekte und Forschungsansätze vor.



In der Studie zur Dosis-Wirkungsbeziehung von Zinkoxid im Niedrigdosisbereich haben wir in unserem Expositionslabor untersucht, wie Zinkoxid, das bei Schweißern das sogenannte Metallrauchfieber hervorrufen kann, im Niedrigdosisbereich wirkt. Die aus dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse stellen einen wichtigen Beitrag zur aktuellen Grenzwertdiskussion dar und haben somit Auswirkungen auf die Praxis (► S. 11).

Die Rolle und Wirkung einzelner Komponenten in komplexen Gefahrstoff-Gemischen, wie zum Beispiel polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) ist derzeit noch unzureichend untersucht. In einem Lungenzellmodell haben wir die präkanzerogenen Eigenschaften von niedermolekularen PAK getestet, die mehr als 70 Prozent in den PAK-Gemischen ausmachen (► S. 15).

Schimmelpilze können an zahlreichen Arbeitsplätzen vorkommen und bei den Beschäftigten zu allergischen Reaktionen führen. Hier mögliche Ursachenzusammenhänge zu erkennen und entsprechend geeignete Präventionsmaßnahmen zu ergreifen, ist nicht immer einfach. Häufig fehlen standardisierte Diagnose-Tools oder sie sind kommerziell nicht verfügbar. Das Projekt zur Qualitätsprüfung von Allergenextrakten am IPA untersucht nun Testsysteme und Allergenlösungen, um konkrete Empfehlungen und Handreichungen für die Praxis geben zu können (► S. 22).

Die vorgestellten Projekte zeigen: Arbeitsmedizinische Forschung ist „am Ball“ – und sie ist nötig! Nicht zuletzt, weil sie auch in Zukunft maßgeblich zur Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit beitragen kann und will! Und natürlich auch, weil arbeitsmedizinische Forschung die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger nachhaltig unterstützt.

Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende Lektüre!

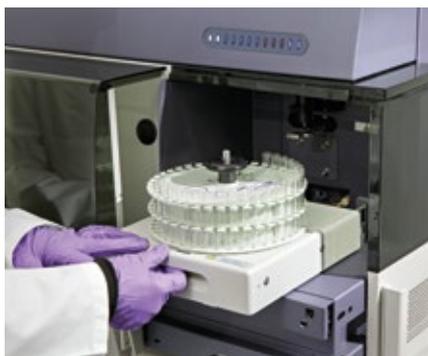
Ihr

Thomas Brüning

Inhalt



Wirkung komplexer Gefahrstoffgemische am Beispiel PAK ▶ Seite 15



Mikrokerntest zum Nachweis genotoxischer Wirkungen von Gefahrstoffen ▶ Seite 18



Verdacht auf Schimmelpilzallergie: Was ist zu testen? ▶ Seite 22

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Der „kleine“ Lungenrundherd als Zufallsbefund in der Begutachtung – Bedeutung für Diagnostik und Untersuchungsablauf

11 Forschung

11 Gesundheitliche Effekte durch Zinkoxid im Niedrigdosisbereich: Studie zur Dosis-Wirkungsbeziehung

15 Die Wirkung komplexer Gefahrstoffgemische – am Beispiel polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe

18 Der Mikrokern-Test *in vitro*: Ein Verfahren zum Nachweis genotoxischer Wirkungen von Gefahrstoffen

22 Verdacht auf Schimmelpilzallergie: Was ist zu testen? Untersuchung von Allergiediagnostika und Testsystemen

27 Nachruf

Trauer um Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter

28 Interview

Qualifizierte Epidemiologen braucht das Land: Interview mit Andreas Stang zum PhD Programm „Epidemiology and Clinical Research“

31 Termine

32 Aus der Praxis

Forschung im IPA – aus der Praxis für die Praxis: Beispiele verschiedener aktueller Studien und Untersuchungen

38 Kongresse

38 58. Jahrestagung der DGAUM in München

41 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

42 Jahrestagung der US-Amerikanischen Gesellschaft für Toxikologie

43 Für Sie gelesen

49 Termine

50 Publikationen

Meldungen aus dem IPA

Dr. Christian Eisenhawer

Dr. Christian Eisenhawer verstärkt seit Mitte Februar 2018 das ärztliche Team in unserem Kompetenz-Zentrum Medizin. Nach Abschluss seines Medizinstudiums mit den Schwerpunkten Kardiologie und Intensivmedizin arbeitete Dr. Eisenhawer zunächst als Arbeits- und Betriebsmediziner. Anschließend wechselte er an das Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin am Universitätsklinikum Aachen.



Dort leitete er die arbeitsmedizinische Ambulanz und war darüber hinaus für arbeitsmedizinische Begutachtungen verantwortlich. Dr. med. Eisenhawer ist Facharzt für Arbeitsmedizin und verfügt in Kürze über die Zusatzqualifikation Allergologie. Am IPA wird er schwerpunktmäßig in der klinischen Arbeitsmedizin tätig sein mit dem Schwerpunkt Berufskrankheiten. Er wird das IPA in verschiedenen arbeitsmedizinischen Gremien vertreten, in Forschungsprojekte seine Expertise einbringen und in der Lehre an der RUB sowie in der Fort- und Weiterbildung mitwirken. Wir freuen uns über diese Verstärkung für unsere Arbeit und wünschen ihm einen guten Start.

Untersuchungen von CFK-Fasern

Im Auftrag der Berufsgenossenschaft Holz und Metall, BG Rohstoffe und chemische Industrie und der BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse hat das IPA die Zelltoxizität und die entzündlichen Wirkungen von Stäuben und Bruchstücken aus der Herstellung und Bearbeitung von Carbonfasern (CF) und von Carbonfaserverstärkten Kunststoffen (CFK) industrieller Herkunft untersucht. Bei allen Proben wurden eine geringe Toxizität und eine schwache Entzündungswirkung auf die untersuchten Immunabwehrzellen beobachtet.

Biomonitoring von Feuerwehreinsatzkräften – Vorstudie gestartet

Das Projekt „Biomonitoring von Feuerwehreinsatzkräften bei Realbränden“ hat das Ziel die Aufnahme von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen über die Haut und in den Körper bei realen Brandeinsätzen von Feuerwehrfrauen und -männern zu quantifizieren. Dahinter steht die Frage, ob Feuerwehreinsatzkräfte einem erhöhten Krebsrisiko ausgesetzt sind. In diesem wissenschaftlichen Projekt arbeiten die DGUV, die beteiligten Unfallversicherungsträger, Arbeitgeber und Arbeitnehmerverbände sowie die DGUV Forschungsinstitute unter Leitung des IPA zusammen. Im Februar dieses Jahres startete bei der Feuerwehr Bochum die Vorstudie zu diesem Projekt. Hier werden die organisatorischen und technischen Abläufe getestet. Am Standort Bochum haben sich mehr als zwei Dutzend Feuerwehreinsatzkräfte freiwillig zur Teilnahme bereit erklärt. Auf Grundlage dieses Tests werden die Abläufe und die verwendeten Studienwerkzeuge für die Hauptstudie optimiert. Diese wird dann im Anschluss bei den Feuerwehren in Berlin und Hamburg durchgeführt.



Die Vorstudie zum „Biomonitoring von Feuerwehreinsatzkräften bei Realbränden“ ist gestartet.

Erfolgreiche Teilnahme am Ringversuch

Das IPA hat sich erneut erfolgreich am Ringversuch für toxikologische Analysen in Biologischem Material der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) beteiligt. In der aktuellen Ringversuchsrunde erhielt das Institut aufgrund richtiger Analysenergebnisse ein entsprechendes Zertifikat der Fachgesellschaft für insgesamt 30 Messparameter (diverse Metalle in Blut und Urin; Phthalatmetabolite, Bisphenol A, n-Hexan und sein Metabolit 2,5-Hexandion, o-Kresol sowie Triclosan im Urin).

Die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen stellt eines der Kernelemente des Qualitätssicherungskonzepts für das Humanbiomonitoring im IPA dar. Neben einer solchen externen Qualitätskontrolle wird zusätzlich durch permanente interne Qualitätssicherungsmaßnahmen die Validität der Analysenergebnisse sichergestellt. Hintergrund: Bei einem Ringversuch werden gleiche Proben mit für die teilnehmenden Labore unbekannter Analytenkonzentration quantitativ analysiert. Der Vergleich der Ergebnisse gibt dann Auskunft über die Messgenauigkeit beziehungsweise Messqualität der beteiligten Labore.

Der „kleine“ Lungenrundherd als Zufallsbefund in der Begutachtung

Bedeutung für Diagnostik und Untersuchungsablauf



Olaf Hagemeyer, Rolf Merget, Christian Eisenhawer, Thomas Brüning

Im Rahmen der Begutachtung von beruflich verursachten Atemwegs- und Lungenerkrankungen werden durch den Einsatz der hochauflösenden Computertomographie häufig „kleine“ Lungenrundherde erkannt. Dies gilt in besonderem Maße bei der Diagnostik asbestinduzierter Erkrankungen. Im Folgenden wird diskutiert, welche Bedeutung diese Detektion für die weitere medizinische Diagnostik und den organisatorischen Ablauf hat.

Der verstärkte Einsatz einer immer auflösungsstärkeren Computertomographie der Lungen im Rahmen der Begutachtung von Berufskrankheiten (BK) der Atemwege und Lungen, insbesondere von asbestinduzierten Erkrankungen, führt vermehrt zur Detektion von „kleinen“ Lungenrundherden mit einem Durchmesser von weniger als einem Zentimeter (Bergmann et al. 2007). „Kleine“ Lungenrundherde können im Einzelfall Ausdruck einer Lungenkrebserkrankung sein. Insbesondere besteht dieser Verdacht bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren, so zum Beispiel bei einer asbeststaubverursachten Berufskrankheit. Wir stellen den organisatorischen Ablauf von zwei Begutachtungsfällen zur BK 4103 – Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura – vor, bei denen radiologisch „kleine“ Lungenrundherde festgestellt wurden.

Fall 1: Empfehlung zur Anerkennung einer BK 4103

Bei einem 76-jährigen Patienten wurden 2016 in einer Röntgenaufnahme der Lunge, die bei einer von der Gesund-

heitsvorsorge (GVS) veranlassten nachgehenden Vorsorge durchgeführt wurde, beidseits nicht maligne Pleuraplaques gesehen. Daraufhin wurde eine Berufskrankheiten-Verdachtsanzeige im Sinne einer BK 4103 gestellt. Eine Exposition gegenüber Asbeststaub lag von 1955 bis zur Berentung 1995 vor. Etwa 2015 war das Zigarettenrauchen nach einem Konsum von mehr als 30 Packungsjahren aufgegeben worden.

Anlässlich der Begutachtung im Jahr 2017 klagte der Versicherte nicht über Beschwerden. Körperliche Untersuchung, Lungenfunktionsmessung und Blutgasuntersuchung auch unter Belastungsbedingungen waren unauffällig. Das fachradiologische Zusatzgutachten stützte sich auf Röntgenuntersuchungen des Thorax aus den Jahren 2014 und 2016 sowie eine computertomographische (CT) Aufnahme anlässlich der aktuellen Begutachtung im Jahr 2017. Bestätigt wurden Pleuraplaques beidseits. Darüber hinaus wurden mehrere Lungenrundherde mit einem Durchmesser zwischen 5,1 und

6,9 mm beschrieben. Der Radiologe empfahl eine CT-Kontrolle dieser Lungenrundherde ein Jahr nach der gutachterlichen Untersuchung (also 2018). Der arbeitsmedizinische Gutachter sprach sich für die Anerkennung einer BK 4103 aus und empfahl dem Unfallversicherungsträger, eine entsprechende „Kontrolluntersuchung zu veranlassen“.

Weiteres Procedere

2018 wurde der Versicherte durch den zuständigen Unfallversicherungsträger schriftlich aufgefordert, ein hochauflösendes CT des Thorax bei einem Radiologen seiner Wahl durchführen zu lassen. Der Versicherte suchte daraufhin zunächst eine ortsnahe radiologische Praxis auf, wurde dort aber aufgrund einer fehlenden Überweisung abgewiesen. Anschließend wandte sich der Versicherte an den primären arbeitsmedizinischen Gutachter mit der Bitte um Unterstützung. Dieser stellte die hierzu erforderliche Anforderung aus und initiierte beim primär begutachtenden Radiologen eine entsprechende Untersuchung. Die CT-Kontrolle ergab erneut acht Lungenrundherde mit einem Durchmesser zwischen 5,4 – 7,1 mm (Abbildung 1). Eine wesentliche Größenänderung war nicht nachweisbar. Ein Tumorverdacht konnte daher weitestgehend ausgeschlossen werden. Durch den Radiologen wurde in Anlehnung an die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) bei dem Versicherten mit hohem Lungenkrebsrisiko eine erneute Kontrolluntersuchung in zwölf Monaten empfohlen.

Fall 2: Keine Empfehlung zur Anerkennung einer BK 4103

Der 71-jährige Versicherte mit eher geringer Asbeststaubexposition war erstmals 2005 gutachterlich unter der Fragestellung einer BK 4103 untersucht worden. Damals konnte eine entsprechende Erkrankung nicht nachgewiesen werden. Im Jahr 2015 erfolgte eine stationäre Behandlung wegen einer Verschattung in der rechten Lunge, die als mögliches entzündliches Infiltrat gewertet wurde. Ein Zusammenhang mit einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) erschien denkbar und die Behandlung mit einem oralen Steroid wurde eingeleitet. Anlässlich der arbeitsmedizinischen Begutachtung im Jahr 2017 gab der Versicherte an, keinen Lungenfacharzt zur Mitbehandlung aufzusuchen. Geklagt wurde über Kraftlosigkeit, belastungsabhängige Atemnot und trockenen Husten. Der Versicherte gab an, Nichtraucher zu sein. Die klinische Untersuchung erbrachte keinen richtungsweisenden Befund. Bei den Laborbefunden fiel ein deutlich erhöhtes Gesamt-IgE auf. IgE-Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus* waren im CAP positiv (Klasse 2), während sich IgE-Antikörper rekombinanter *Aspergillus*-Einzelallergene nicht nachweisen ließen. IgG-Antikörper gegen den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* waren nicht in erhöhten Konzentrationen

nachweisbar. Diese Laborkonstellation ist nicht typisch für eine ABPA, bei der erhöhte IgG-Antikörper sowie in der Regel Antikörper gegen die *Aspergillus*-Einzelallergene rAsp f4 und rAsp f6 gefunden werden. Lungenfunktion, Ergometrie und fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) waren unauffällig. Das fachradiologische Zusatzgutachten zum arbeitsmedizinischen Gutachten stützte sich auf mehrere Röntgenaufnahmen und Computertomographien des Thorax zwischen 2011 und 2017. Hinweise auf eine asbestassoziierte benigne Erkrankung konnten nicht gesehen werden. 2016 waren erstmals Lungenrundherde entdeckt worden, wobei die aktuelle CT-Untersuchung des Jahres 2017 erneut das Vorliegen von fünf Lungenrundherden im Durchmesser zwischen 3,5 und 6,8 mm ergab. Im Verlauf von zwölf Monaten zwischen 2016 und 2017 waren zwei Lungenrundherde Durchmesser 3,5 mm und 4,6 mm neu aufgetreten und bei drei anderen Lungenrundherden war das Volumen um bis zu 27 Prozent verringert. Außerdem lagen wechselnde Infiltrate in beiden Lungenoberfeldern vor. Der Radiologe empfahl für 2018 eine computertomographische Kontrolluntersuchung. Bei Fehlen asbestassoziiierter Veränderungen wurde durch den arbeitsmedizinischen Gutachter eine BK 4103 nicht zur Anerkennung vorgeschlagen, jedoch wegen der neu aufgetretenen Rundherde eine CT-Kontrolluntersuchung empfohlen.

Weiteres Procedere

In diesem Fall wurde direkt an den arbeitsmedizinischen Gutachter des Jahres 2017 durch den Unfallversicherungsträger der Auftrag zur Durchführung einer Kontrolluntersuchung erteilt. Die CT-Kontrolluntersuchung ergab 2018 hinsichtlich der Rundherde keine Befundänderung. Allerdings konnte ein Infiltrat im rechten Lungenoberfeld nachgewiesen werden (Abbildung 2). Es wurde daher dem Versicherten eine weiterführende Diagnostik des Infiltrats durch seinen behandelnden Arzt zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung angeraten.

Diskussion

Im Fokus der dargestellten Fälle steht der organisatorische Ablauf zum Ausschluss einer bösartigen Veränderung als mögliche Folge einer beruflichen Asbest-Exposition. Hierfür sind die zeitnahe Information der versicherten Person, die Bereitstellung von gegebenenfalls vorhandenen Voraufnahmen und Befunden und insbesondere die Organisation einer leitliniengerechten weiterführenden Diagnostik von besonderer Bedeutung. Derartige Ablaufprozesse reibungslos zu gestalten ist immer schwierig, wenn verschiedene „Disziplinen“ wie Gutachter, Unfallversicherungsträger und mögliche weitere Fachärzte an dem Abklärungsprozess beteiligt sind.

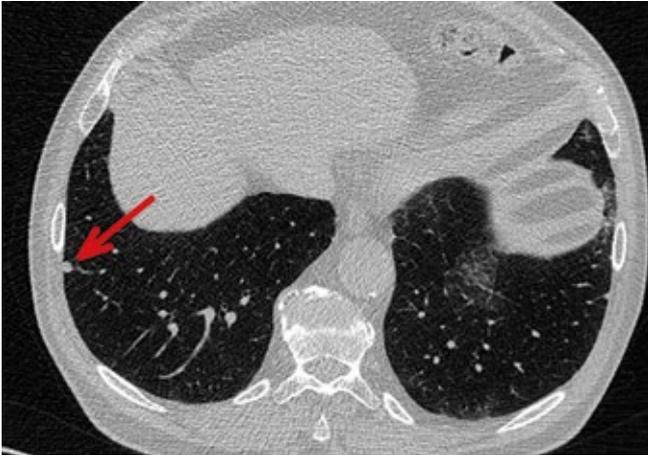


Abb. 1: Kontrolluntersuchung von Fall 1 ein Jahr nach Erstdiagnostik. Die Lungenrundherde hatten sich nicht verändert. Exemplarisch ist ein solider rechtsseitiger Brustfell-naher Lungenrundherd abgebildet (Pfeil).



Abb. 2: Kontrolluntersuchung von Fall 2 ein Jahr nach Erstdiagnostik. Auffällig war ein neu aufgetretenes Infiltrat im rechten Lungenoberlappen (Pfeil).

Anhand dieser Beispielfälle soll das mögliche unterschiedliche organisatorische Vorgehen bei zufälligem Nachweis „kleiner“ Lungenrundherde im Rahmen einer BK-Begutachtung diskutiert werden.

Gemeinsam ist beiden Fällen, dass „kleine“ Lungenrundherde bei einer Begutachtung detektiert wurden. „Kleine“ Lungenrundherde werden nach ihrer Detektion üblicherweise durch CT-Kontrolluntersuchungen überwacht, was auch in diesen beiden Fällen geschehen ist. Die Empfehlung für die Kontrolluntersuchungen war in beiden Fällen durch den Gutachter an die Unfallversicherungsträger gegeben worden. Diese haben die medizinische Empfehlung auch umgesetzt. Allerdings war das Vorgehen dabei unterschiedlich:

Im **ersten Fall** mit einer anerkannten Berufskrankheit wurde der Versicherte durch den Unfallversicherungsträger angeschrieben mit dem Angebot zur Durchführung einer CT-Kontrolluntersuchung bei einem Radiologen seiner Wahl. Im **zweiten Fall** ohne Anerkennung einer Berufskrankheit wurde dagegen der primäre arbeitsmedizinische Gutachter beauftragt, eine Kontrolluntersuchung durchzuführen.

CT-Kontrolluntersuchungen

Bei computertomographischen Kontrolluntersuchungen soll die Größe von kleinen Lungenrundherden im zeitlichen Verlauf verglichen werden, denn ein Größenwachstum kann auf eine Tumorerkrankung hindeuten. Die diagnostische Methode der Wahl ist dabei der Vergleich früherer und aktueller CT-Aufnahmen an einem computergestützten Auswertesystem. Es hat sich in der Praxis gezeigt, dass Messergebnisse aus verschiedenen radiologischen Praxen dabei unter anderem aufgrund von Unterschieden in der eingesetzten

Software nur selten übereinstimmen. Dies kann dann zu unterschiedlichen diagnostischen Konsequenzen führen, wenn zum Beispiel ein vermeintliches Größenwachstum nur auf einer unterschiedlichen Messmethode beruht (van Riel et al. 2015). Dieses gilt natürlich auch, wenn nicht die CT-Aufnahmen selbst sondern allein nur Zahlenwerte aus Befundberichten verglichen werden. Deshalb ist es wichtig, dass Voraufnahmen zum Vergleich zur Verfügung stehen. Ein zahlenmäßiger Vergleich, etwa anhand der bei CT üblichen Kodierung gemäß der internationalen Klassifizierung für beruflich- und umweltbedingte Atemwegserkrankungen, kurz ICOERD, reicht nicht aus. Der erste Aspekt ist daher, dass der Vergleich früherer und aktueller CT-Aufnahmen unumgänglich ist.

Im **ersten Fall** wurden dem Versicherten weder der alte CT-Befund noch die CT-Aufnahmen selbst zur Verfügung gestellt. Hätte der Radiologe der Wahl daher eine Kontrolluntersuchung durchgeführt, so hätten diesem keinerlei Vergleichsaufnahmen zur Verfügung gestanden. Diese hätten dann erst im Nachgang vom Unfallversicherungsträger angefordert und mit den aktuellen Aufnahmen verglichen werden müssen. Insgesamt resultiert daraus ein komplizierter Abklärungsablauf, der aus mehreren Schritten besteht, und bei dem am Ende offen bleibt, wie denn bei einem Tumorverdacht die Notwendigkeit einer weiterführenden Kontrolluntersuchung durch den Unfallversicherungsträger der versicherten Person kommuniziert werden kann. Wird dagegen – wie im **zweiten Fall** – der primäre Gutachter direkt mit einer Kontrolluntersuchung beauftragt, liegt das Vergleichsergebnis schnell vor und der Arzt kann die versicherte Person direkt über das Ergebnis in geeigneter Form informieren.

Indikation für eine Strahlenanwendung

Als weiterer Aspekt ist die Indikation zur diagnostischen Strahlenanwendung zu beachten. Die Indikation für eine Strahlenanwendung muss nach §2 der Röntgenverordnung (RöV) gerechtfertigt sein. Auch jede in low-dose Technik durchgeführte CT geht mit einer – wenngleich vergleichsweise niedrigen Strahlenbelastung – einher. Die RöV schreibt in §2 vor, dass eine medizinische Strahlenexposition einen hinreichenden Nutzen erbringen muss. Formal ist eine ärztliche Überweisung die Regel, aus der die erforderlichen Angaben ersichtlich sind.

Im **ersten Fall** lag keine Überweisung vor. Dementsprechend konnte durch den Radiologen die rechtfertigende Indikation nicht gestellt werden. Dass der Versicherte beim Radiologen seiner Wahl abgewiesen wurde, stellt damit korrektes ärztliches Handeln unter Beachtung des Strahlenschutzes dar. Im **zweiten Fall** dagegen konnte durch den Arbeitsmediziner eine Anforderung ausgestellt werden, so dass durch den Radiologen die rechtfertigende Indikation gestellt werden konnte.

Neben dem formalen Aspekt ist als weiteres auch zu bedenken, dass das Risiko, ob es sich bei einem Lungenrundherd um eine Krebserkrankung handelt, primär vom bildgebenden Aspekt (solide/teilsolide) und der Größe des Lungenrundherdes abhängig ist. In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine Krebserkrankung bei einem „kleinen“ Lungenrundherd von weniger als 10 mm gemittelt über alle Größen weniger als 10 Prozent (Stoelben et al. 2009). Somit muss die Indikation für eine Strahlenanwendung streng geprüft werden. Im **ersten Fall** lag eine typische Hochrisikokonstellation für Lungenkrebs in Form von Asbestexposition, Zigarettenkonsum von ca. 30 Packungsjahren, Alter über 55 Jahre und eine zur Anerkennung vorgeschlagene asbestbedingte Pleuraerkrankung vor. Im **zweiten Fall** gab es dagegen keine Hochrisikokonstellation, aber zwei Lungenrundherde waren neu aufgetreten, so dass ein Tumor nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Insgesamt war in **beiden Fällen** die diagnostische Strahlenanwendung indiziert.

Im **zweiten Fall** ohne Empfehlung zur Anerkennung einer BK gab es zwei Möglichkeiten, die Kontrolluntersuchung zu veranlassen: Zum einen hätte der Gutachter dem Versicherten empfehlen können, den Hausarzt zur weiteren Kontrolluntersuchung aufzusuchen. Zum anderen hätte er – wie geschehen – eine Kontrolluntersuchung durch den Unfallversicherungsträger veranlassen können. Bei der ersten Option wären dem Hausarzt die Röntgenbilder und deren Befundung zur Verfügung zu stellen. Bei der zweiten Möglichkeit bleibt

die Entscheidung, ob die weitere Diagnostik innerhalb der gesetzlichen Unfall- oder Krankenversicherung durchgeführt wird, beim Unfallversicherungsträger. Die Schnittstelle zwischen Unfallversicherung und Krankenversicherung ist somit in diesem Fall auch hinsichtlich der Kosten zu präzisieren, da keine Berufskrankheit vorliegt und somit die Unfallversicherung formal nicht zuständig ist. Im Falle des Versicherten übernahm die Berufsgenossenschaft die Kosten für die Kontrolluntersuchung.

Aufklärung und Kommunikation von CT-Kontrolluntersuchungen

Die bisherigen Überlegungen deuten darauf hin, dass das organisatorische Vorgehen im **zweiten Fall** zunächst als das plausiblere erscheint. Als weiterer Aspekt ist aber auch das hohe Rechtsgut der Selbstbestimmung der versicherten Person zu berücksichtigen. Dieses schließt nicht nur die freie Entscheidung ein, überhaupt eine diagnostische Maßnahmen vornehmen zu lassen, sondern auch die freie Arztwahl zur Durchführung dieser Maßnahme.

Die Entscheidung, eine diagnostische Maßnahme durchführen zu lassen, kann eine versicherte Person nur nach einer geeigneten Aufklärung durch einen Arzt treffen. Im **ersten Beispielfall** mit einer anerkannten Berufskrankheit fehlt ein Arzt, der das Ergebnis der Kontrolluntersuchung der versicherten Person kommuniziert. Im **zweiten Beispielfall** ohne anerkannte Berufskrankheit erfolgte erst das Aufklärungsgespräch durch den primären Gutachter und dann die Entscheidung des Versicherten.

Auch die Kommunikation des Ergebnisses der Kontrolluntersuchung konnte durch den primären arbeitsmedizinischen Gutachter erfolgen. Die Beauftragung des primären Gutachters durch den Unfallversicherungsträger zur Durchführung der Kontrolluntersuchung gibt der Unfallversicherung die Möglichkeit, das Einverständnis der versicherten Person einzuholen und gegebenenfalls die Kostenübernahme zu prüfen.

Freie Arztwahl und Verantwortung

Die freie Arztwahl liegt in beiden Fällen vor. Im **ersten Beispielfall** wurde sie schriftlich ausgesprochen, im **zweiten Beispielfall** dokumentierte der Versicherte durch die Wahrnehmung der Einladung zum primären Gutachter, dass er mit einer Kontrolluntersuchung durch einen Arzt einverstanden war.

Letztlich ist auf den Aspekt der Verantwortung hinzuweisen. Im **ersten Beispielfall** bleibt die Verantwortung für das weite-

re medizinische diagnostische Vorgehen und damit auch für das potenzielle gesundheitliche Schicksal der versicherten Person beim Unfallversicherungsträger. Im **zweiten Beispiel-fall** dagegen wurde diese Verantwortung vom Unfallversicherungsträger an den früheren Gutachter zurückgegeben.

Fazit

Die Überlegungen zum organisatorischen Ablauf zeigen, dass beide Vorgehensweisen unter medizinischen und rechtlichen Aspekten komplex sind. Da infolge sowohl einer verfeinerten diagnostischen Methode als auch der weiter laufenden wissenschaftlichen und ärztlichen Diskussion zum Lungenkrebsscreening „kleine“ Lungenrundherde zukünftig vermehrt durch Ärzte beobachtet werden, sollte das weitere organisatorische Vorgehen nach der Detektion von „kleinen“ Lungenrundherden einheitlich erfolgen und abgestimmt sein. Hierbei sind folgende Aspekte zu beachten:

- Information der versicherten Person über den abzuklärenden Befund
- Veranlassung der Kontrolluntersuchung durch den Unfallversicherungsträger falls es sich um eine Berufskrankheit handelt oder eine solche droht
- Dabei möglichst Wahl des primären Gutachters unter Beachtung der Arztauswahl durch die versicherte Person
- Falls ein anderer Arzt als der Erstgutachter gewählt wird: Übergabe des relevanten Vorbefundes (CT-Aufnahmen) an den Arzt, der die Kontrolluntersuchung durchführt
- Kommunikation des Ergebnisses der Kontrolluntersuchung und des weiteren Vorgehens durch einen Arzt (möglichst den primären Gutachter).

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Christian Eisenhauer,
Dr. Olaf Hagemeyer, Prof. Dr. Rolf Merget
IPA

Literatur

Bergmann T, Bölükbaz S, Beqiri S. Der solitäre Lungenrundherd. Chirug. 2007; 78: 687-697

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin: Konsultationsfassung S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_Konsultationsfassung.pdf (abgerufen am 7.2.2018)

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lung Cancer Screening. Version 3.2018

National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomography screening. N Engl J Med. 2011; 365: 395-409

Stoelben E, Ludwig C, Großmann A. Der kleine Lungenrundherd. Bestpractice Oncology. 2009; 4: 18-24

Van Riel SJ, Sanchez CI, Bankier AA, Naidich DP, Verschakelen J, Scholten ET, de Jong PA, Jacobs C, van Rikxoort E, Peters-Bax L, Snoren M, Prokop M, van Ginneken B, Schaefer-Prokop C. Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose CT images and its effect on nodule management. Radiology. 2015; 277: 863-871

Gesundheitliche Effekte durch Zinkoxid im Niedrigdosisbereich

Studie zur Dosis-Wirkungsbeziehung

Olaf Hagemeyer, Christian Monsé, Christian Eisenhawer, Thomas Brüning, Rolf Merget

Zinkoxid (ZnO) kann bei verschiedenen Arbeitsprozessen wie zum Beispiel dem thermischen Schneiden, beim Schweißen oder Schmelzen freigesetzt werden. In höheren Konzentrationen eingeatmet, kann Zinkoxid zu gesundheitlichen Effekten führen. Bei Schweißern ist das sogenannte Metallrauchfieber nach Einatmen hoher Konzentrationen von ZnO-Partikeln bekannt. Im Expositionslabor des IPA wurde eine Studie zur Darstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für Zinkoxid durchgeführt. Der nachfolgende Beitrag stellt eine Zusammenfassung des Artikels von Monsé et al (2018) aus der Zeitschrift *Particle and Fibre Toxicology* dar.

Verwendet wird Zinkoxid (ZnO) als Pigment in Farben zum Beispiel in Steingrau, Zinkgrau oder Zinkweiß, als Aktivator für Vulkanisationsprozesse, in der Herstellung von Keramik, Glas, Kunststoffen sowie für elektrische Bauteile und Schmierstoffe. Erhöhte Expositionen gegenüber ZnO können unter anderem zum sogenannten Metallrauchfieber, einer Erkrankung mit schnupfenähnlichen Symptomen führen. Betroffen hiervon sind insbesondere Schweißer, die unter anderem beim thermischen Schneiden, Schweißen und Schmelzen gegenüber ZnO-Partikeln exponiert sein können. Die ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2009 eine Absenkung des Grenzwertes für Zink und seine Verbindungen auf $0,1 \text{ mg/m}^3$ für den A-Staub vorgenommen. Der bis dahin in der MAK-Liste geführte Wert lag bei 1 mg/m^3 Zinkoxid (A-Staub). In der für den MAK-Wert relevanten Studie sind Beckett et al. (2005) aufgrund der technischen Bedingungen mit der Konzentration für ZnO von $0,5 \text{ mg/m}^3$ unterhalb des Effektniveaus geblieben, so dass keine lowest observed effect concentration (LOEC) bestimmt werden konnte (s. Info-Kasten). Da in der Studie von Beckett et al. nur zwei Stunden unter Ruhebedingungen exponiert wurde, wurde der MAK-Wert bei $0,1$ und nicht bei $0,5 \text{ mg/m}^3$ festgelegt. Eine neue, angepasste Humanstudie mit höherer Exposition und Ableitung des LOEC zur Überprüfung der Schlussfolgerungen aus der Beckett-Studie war daher erforderlich. Mit der im

IPA durchgeführten Studie sollte eine Dosis-Wirkungskurve für Kurzzeit-Effekte von nano-skalierten Zinkoxidpartikeln beschrieben werden.

Studienaufbau

Die Zinkoxid-(ZnO)-Nanopartikel wurden mit einem am IPA entwickelten und validierten Flammgenerator generiert (Monsé et al. 2014). Untersucht wurden 16 freiwillige, gesunde Probanden. Um weitere Einflussgrößen zu minimieren, wurden nur Personen, die nicht rauchten und keine Allergien hatten, eingeschlossen. Sie wurden gegenüber ZnO in einer mittleren Partikelgröße von weniger als 100 nm in Konzentrationen von $0, 0,5, 1,0$ und $2,0 \text{ mg/m}^3$ über jeweils vier Stunden bei zwischenzeitlicher Simulation arbeitstypischer, körperlicher Belastung durch Ergometrie exponiert. Die Exposition erfolgte mit doppelter Blindung (s. Info-Kasten). Lediglich bei der höchsten Konzentration von $2,0 \text{ mg/m}^3$ erfolgte aufgrund der Vorgaben der Ethikkommission eine einfache Blindung. Das Intervall zwischen den Expositionen betrug mindestens zwei Wochen. Es wurden je acht Frauen und Männer im mittleren Alter von 26 (19 -42) Jahren eingeschlossen.

Neben einer Eignungs- und einer Abschlussuntersuchung wurden die Probanden vor, sofort nach Exposition und nach etwa 24 Stunden medizinisch untersucht. Neben Symptomen wurden die folgenden objektiven Effektparameter ge-

Kurz gefasst

wählt: Körpertemperatur, Entzündungs- und Gerinnungsmarker im Blut, Entzündungsmarker im induzierten Sputum, Entzündungsmarker im Atemexhalat, kardiozirkulatorische Parameter wie die Herzfrequenzvariabilität und Repolarisation, pulmonale Parameter sowie das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO). Die erhobenen Daten wurden statistisch analysiert und ausgewertet.

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum vor

Ergebnisse für Effektparameter

Für zahlreiche der untersuchten Effektparameter wie zum Beispiel sämtliche Lungenfunktions- und kardiozirkulatorischen Parameter wurden keine expositionsbedingten signifikanten Veränderungen gesehen.

Veränderungen zeigten sich dagegen bei den Symptomen „Fiebergefühl“, „Krankheitsgefühl“ und „Muskelschmerz“. Eine geringe Häufung dieser Beschwerden war bei einer Exposition gegenüber einer Konzentration von 2,0 mg/m³ ZnO vier Stunden nach Expositionsbeginn erkennbar.

Bei zwei Probanden traten bei einer Exposition gegenüber 1,0 mg/m³ ZnO und bei sechs Probanden bei einer Exposition gegenüber 2,0 mg/m³ ZnO Temperaturerhöhungen von mehr als 37,5 °C auf. Bei nur einem Probanden betrug die Temperaturerhöhung mehr als 37,5 °C sowohl bei 1,0 als auch bei 2,0 mg/m³ ZnO.

Da die Probanden ihren Nachtschlaf nicht zur Messung der Temperatur unterbrachen, kann über den Verlauf des Temperaturanstiegs zwischen etwa 12 Stunden und 24 Stunden nach der Exposition keine Aussage gemacht werden. Insgesamt passt jedoch der zeitliche Verlauf der angegebenen Beschwerden und der Temperatur zur Annahme der Ausbil-

LOEC = Lowest observed effect concentration: Ein toxikologischer Endpunkt in der Toxizitätsbestimmung, um die Toxizität einer Substanz anzugeben. Die geringste Konzentration beziehungsweise Dosis eines Toxins, die eine statistisch messbare Wirkung auf den untersuchten Organismus zeigt.

NOEL = No Observed Effect Level: Ein toxikologischer Endpunkt in der Toxizitätsbestimmung. Der NOEL entspricht der höchsten Dosis oder Expositionskonzentration eines Stoffes in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine statistisch signifikante Wirkung beobachtet werden kann.

(Quelle: Wikipedia)

- Zinkoxid (ZnO) kann bei verschiedenen Arbeitsprozessen wie zum Beispiel dem Schweißen freigesetzt werden.
- Im Expositionslabor des IPA wurde eine Studie zur Darstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für ZnO mit den Konzentrationen 0, 0,5, 1,0 und 2,0 mg/m³ durchgeführt.
- Es konnten nur bei wenigen Parametern konzentrationsabhängige Effekte nachgewiesen werden.
- Aufgrund dieser Studie wäre ein NOEL zwischen 0,5 und 1,0 mg/m³ ZnO abzuleiten.

dung eines „Zinkfiebers“ sechs bis zehn Stunden nach der Exposition gegenüber 2,0 mg/m³ ZnO.

Die Konzentration von C-reaktivem Protein (CRP) im Serum ist ein empfindlicher Entzündungsparameter. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich nach 24 Stunden ($p < 0,0001$) eine Dosis-Wirkungsbeziehung, wobei der Anstieg im Vergleich zur Nullexposition bei 2,0 mg/m³ ZnO statistisch signifikant war ($p < 0,0001$).

Ebenso zeigte sich für die Konzentration eines weiteren Entzündungsparameters Serum Amyloid A (SAA) nach 24 Stunden eine Dosis-Wirkungsbeziehung, wobei der Anstieg im Vergleich zur Nullexposition bei 1,0 und 2,0 mg/m³ ZnO statistisch signifikant war ($p=0,0076$ bzw. $p=0,0002$). Die Korrelation zwischen CRP- und SAA-Serum-Konzentrationen betrug $r=0,78$.

Der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten im Blut als Hinweis für eine mögliche Infektion war 24 Stunden nach allen Expositionen gegenüber der Nullexposition statistisch signifikant erhöht ($p < 0,0001$). Es zeigte sich nach 24 Stunden eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Abb. 1).

Der Anteil der neutrophilen Granulozyten war unter Belastung bei Nullexposition direkt nach Beendigung des Aufenthalts im Expositionslabor etwa so hoch wie bei der Exposition bei 1,0 mg/m³ ZnO nach 24-Stunden. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung waren alle Werte wieder im Bereich der Ausgangswerte (Abbildung 1).

Sputumanalysen wurden jeweils nur einmalig 24 Stunden nach Expositionsbeginn durchgeführt. Zum Vergleich der Daten lagen Sputa aus der Eignungs- und Abschlussuntersuchung sowie der Nullexposition vor. Der Verlauf der neu-

trophilen Granulozyten im Sputum und von IL-8 zeigte eine statistisch signifikante Änderung bei 0,5 und 2,0 mg/m³ ZnO, nicht jedoch bei 1,0 mg/m³ ZnO. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung war nicht zu erkennen.

Als weitere Markerproteine für eine Entzündungsreaktion wurden die Matrix-Metalloprotease 9 (MMP 9) und die Tissue-Inhibitor Metalloproteinase-1 (TIMP-1) gemessen. Der Anstieg der Konzentrationen war bei allen Expositionen statistisch signifikant. Auch hier war eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht zu erkennen.

Nachweis konzentrationsabhängiger Effekte

Zusammenfassend konnten in der von uns durchgeführten Zinkoxidstudie mit Nanopartikeln bei ZnO-Konzentrationen von 0,5, 1,0 und 2,0 mg/m³ nur bei wenigen einzelnen Parametern konzentrationsabhängige Effekte nachgewiesen werden. Es traten bei einer Konzentration von 2,0 mg/m³ ZnO etwas häufiger grippeähnliche (flu-like) Symptome wie Fiebergefühl, Krankheitsgefühl oder Muskelschmerz auf. Diese Symptome sind in der Literatur als „ZnO-typisch“ beschrieben (Kuschner et al. 1995).

Der Rückgang des belastungsbedingten Anstiegs der Zahl neutrophiler Granulozyten im Blut erfolgte ab 1,0 mg/m³ ZnO verzögert. Unter Berücksichtigung von Rangfolgetabellen waren die Werte bei 2,0 mg/m³ ZnO gegenüber den Kontrollbedingungen eindeutig auffällig und wiesen zugleich eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung auf. Die Akutphaseproteine CRP und SAA zeigten einen konzentrationsabhängigen Anstieg bei 1,0 mg/m³ und 2,0 mg/m³ ZnO. Im Sputum waren die neutrophilen Granulozyten, IL-8, MMP-9 und TIMP-1 bereits bei einer Konzentration von 0,5 mg/m³ ZnO erhöht, allerdings ohne Konzentrations-Wirkungs-Beziehung. Sämtliche weitere Parameter im Sputum waren ohne ZnO-assoziierte Effekte. Der Verlauf der Sputumparameter unterscheidet sich von den oben beschriebenen systemischen Parametern (Temperatur, Blutparameter) insofern, als bereits bei 0,5 mg/m³ ZnO Konzentrationsanstiege von Entzündungsmarkern gemessen wurden. Eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung war dabei nicht oder deutlich weniger darzustellen. Der Verlauf der Sputumparameter deutet somit eher auf einen On-off-Effekt als auf eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung hin. Uns liegen keine Vergleichsdaten aus anderen Untersuchungen zur Bedeutung der Konzentrationsänderungen von Sputumparametern bei stufenweise applizierter Partikelkonzentration vor. Wir können bislang diese Effekte weder eindeutig interpretieren noch einer spezifischen ZnO- oder allgemeinen (Nano-) Partikelwirkung zuordnen.

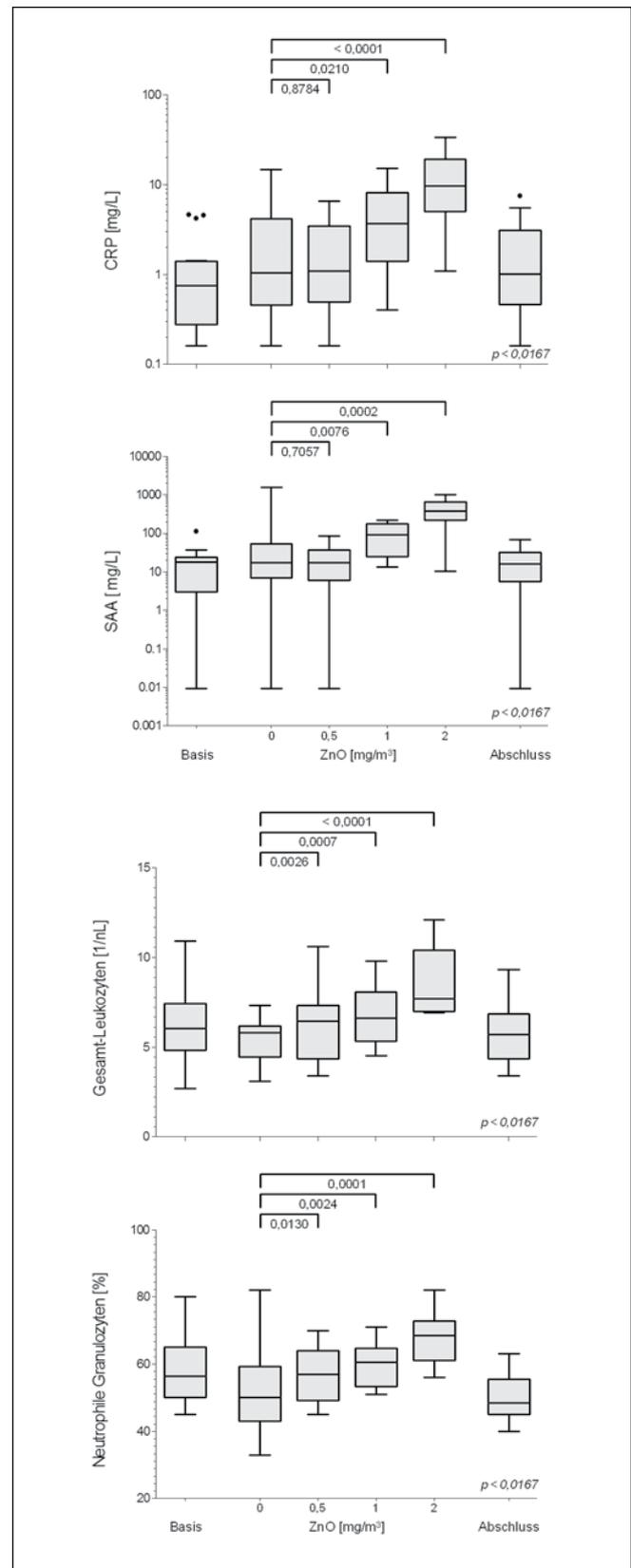


Abb. 1: Effektparameter mit signifikanten Veränderungen im Blut 24 Stunden nach Exposition (nach: Monsé et al. 2018).

Befunde kompatibel mit früheren Studien

Die Befunde sind unter Berücksichtigung unterschiedlicher Expositionsbedingungen kompatibel mit einer früheren Studie mit ZnO-haltigen Schweißrauch. Diese dauerte sechs Stunden mit einer kürzeren körperlichen Belastungsphase und beschrieb einen NOEL für zinkhaltige Schweißrauche zwischen 0,9 und 1,2 mg/m³ Zink, was einer ZnO-Konzentration von ca. 1,1 und 1,4 mg/m³ entspricht (Brand et al. 2014). Dabei ist zu berücksichtigen, dass der quantitative Vergleich beider Studien nur eingeschränkt möglich ist, da unterschiedliche Partikelgrößen verwendet wurden. Außerdem haben Brand et al. die ZnO-Konzentration offensichtlich nicht gemessen, sondern aus einer anderen Studie abgeschätzt.

In der Literatur finden sich keine experimentellen Humanstudien mit mehreren Partikel-Konzentrationen. Der Grund hierfür ist in dem überaus hohen Aufwand zur Durchführung einer solchen Studie zu sehen. Für die unterschiedlichen Konzentrationen waren 224 Untersuchungszeitpunkte erforderlich. Die Probandenauswahl mit nicht oder wenig allergischen Probanden war ebenfalls aufwändig. Durch die Darstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für systemische Effekte können die gemessenen Effekte besser interpretiert und von zufälligen Ereignissen abgegrenzt werden. Wir interpretieren die systemischen ZnO-induzierten Effekte als Effekte von resorbierten Zn-Ionen, insofern sind die Ergebnisse nicht auf inerte Partikel wie granuläre biobeständige Stäube (GBS) übertragbar.

Fazit

Bei einer ZnO-Konzentration von 2 mg/m³ kommt es zwar noch zu keinen erkennbaren Veränderungen von Lungenfunktion oder kardiozirkulatorischen Parametern. Einzelne Probanden reagieren dann aber bereits mit grippe-ähnlichen Symptomen wie Fieber. Auch bei 1 mg/m³ wurden statistisch signifikante Änderungen einzelner Parameter beschrieben, deren mögliche Adversität und gesundheitliche Relevanz jedoch kritisch zu diskutieren sind. Ein NOEL wäre aufgrund dieser Studie zwischen 0,5 und 1,0 mg/m³ ZnO abzuleiten.

Blindung

In den meisten Fällen werden Studien als Doppelblindstudien durchgeführt. Hier sind weder die beteiligten Ärztinnen und Ärzte noch die teilnehmenden Personen informiert.

Bei einfach verblindeten Studien ist nur einer der Beteiligten verblindet, also entweder die Studienärztin beziehungsweise der Studienarzt oder die Probanden.

Die Untersuchungen wurden mit finanzieller Unterstützung der Wirtschaftsvereinigung Metalle durchgeführt.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Christian Eisenhauer,
Dr. Olaf Hagemeyer,
Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Christian Monsé**
IPA

Literatur

Beckett W S, Chalupa D F, Puly-Brown A, Speers D M, Stewart J C, Frampton M W, Utell M J, Huang L S, Cox C, Zareba W, Oberdörster G: Comparing inhaled ultrafine versus fine zinc oxide particles in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 1129-1135

Brand P, Bauer M, Gube M, Lenz K, Reisinger U, Spiegel-Ciobanu V E, Kraus T: Relationship between welding fume concentration and systemic inflammation after controlled exposure of human subjects with welding fumes from metal inert gas brazing of zinc-coated materials. *J Occup Environ Med.* 2014; 56: 1-5

Kuschner WG, D'Alessandro A, Wintermeyer SF, Wong H, Boushey HA, Blanc PD. Pulmonary responses to purified zinc oxide fume. *J Investig Med.* 1995; 43: 371-378

Monsé C, Monz C, Dahmann D, Asbach C, Stahlmecke B, Lichtenstein N, Buchwald K-E, Merget R, Bünger J, Brüning T: Development and Evaluation of a Nanoparticle Generator for Human Inhalation Studies with Airborne Zinc Oxide. *Aerosol Sci Technol* 2014; 48: 418-426

Monsé C, Hagemeyer O, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Kappert G, Weiß T, Ulrich N, Marek EM, Bünger J, Brüning T, Merget R: Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Particle Fibre Toxicol* 2018; 15: 8



Die Wirkung komplexer Gefahrstoffgemische

Am Beispiel polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe

Heiko U. Käfferlein, Sabine Plöttner, Thomas Brüning, Katelyn J. Siegrist, Alison K. Bauer

Die Rolle und Wirkung einzelner Komponenten in komplexen Gefahrstoff-Gemischen wie zum Beispiel polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), anerkanntermaßen Lungenkanzerogene, ist derzeit noch unzureichend untersucht. Die Situation lässt sich treffend mit einem Wolfsrudel vergleichen, bei dem in der Regel ausreichende Informationen zu den Alpha-Tieren (u.a. den hochmolekularen und oftmals kanzerogenen PAK, z.B. Benzo[*a*]pyren) vorliegen, aber nicht zum Rest des Rudels (u.a. den niedermolekularen PAK). Dies ist überraschend, haben niedermolekulare PAK doch mehr als 70 Prozent Anteil im PAK-Gemisch und stellen damit bildlich den Großteil des Rudels. Neue Forschungsergebnisse des IPA in Zusammenarbeit mit der Universität Colorado zeigen nun erstmals in einem Lungenzellmodell präkanzerogene Eigenschaften niedermolekularer PAK, die die kanzerogenen Eigenschaften des Benzo[*a*]pyrens unterstützen beziehungsweise fördern.

Komplexe Gemische aus polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) setzen sich aus verschiedenen hochmolekularen (z.B. Benzo[*a*]pyren, Chrysen, etc.) und niedermolekularen Komponenten (z.B. Fluoranthen, Anthracen, etc.) zusammen. Insbesondere Vertreter der hochmolekularen PAK (HM-PAK), wie das Benzo[*a*]pyren (B[*a*]P), wurden frühzeitig als so genannte ultimale Kanzerogene identifiziert. Damit bezeichnet man Substanzen, die sowohl krebsinitierende als auch krebspromovierende Eigenschaften aufweisen. Sie können somit sowohl die für die Krebsentstehung erforderlichen Mutationen verur-

sachen und gleichzeitig den erforderlichen Wachstumsstimulus für die Vermehrung der mutierten Zellen liefern. Diese Eigenschaften haben dazu beigetragen, dass sich die heutige Forschung weltweit nahezu ausschließlich mit der Ursachenforschung und Prävention von Krebs im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber HM-PAK beschäftigt. Sie stellen zweifelsfrei die Alpha-Tiere im Wolfsrudel dar und entsprechend viele HM-PAK sind von der internationalen Agentur für Krebsforschung als Humankanzergene eingestuft, unter anderem in die Gruppen 1, 2A und 2B (IARC 2010).

Kurz gefasst

Verschiebung zu niedermolekularen PAK

Die Einstufung ausgewählter hochmolekularer PAK als Humankarzinogene führte zu verstärkten Präventionsmaßnahmen in der Praxis, um die Beschäftigten am Arbeitsplatz spezifisch vor den negativen Folgen einer derartigen Exposition zu schützen. So kann durch eine Umstellung von Produktionsprozessen und -materialien erfolgreich eine Reduktion der Exposition gegenüber kanzerogenen HM-PAK, wie dem B[a]P, erreicht werden. Unter anderem konnte das IPA bereits vor mehreren Jahren zeigen, dass eine günstigere Zusammensetzung eines Bindepechs, mit geringeren Anteilen an B[a]P, bei der Herstellung feuerfester Materialien zu deutlich niedrigeren Expositionen gegenüber dem kanzerogenen B[a]P führt (Mensing et al. 2005). Jedoch stieg parallel dazu die Exposition gegenüber Phenanthren, einem derzeit nicht als kanzerogen bekannten niedermolekularen PAK, auf mehr als das Doppelte an (Abb. 1).

Kaum Daten zu niedermolekularen PAK

Im Gegensatz zu HM-PAK liegen nur wenige Daten zur Toxizität von niedermolekularen PAK (NM-PAK) wie Phenanthren, Fluoranthren oder 1-Methylantracen vor, obwohl diese Hauptkomponenten in unterschiedlichen PAK-Gemischen darstellen. Dementsprechend können deren krebserzeugende Eigenschaften derzeit nicht abschließend beurteilt werden (Gruppe 3 gemäß IARC-Einstufung, IARC 2010). Zusätzlich fehlen Daten zu ihrer Wirkung im Gemisch, unter anderem zusammen mit klassischen kanzerogenen PAK, wie dem B[a]P. Da häufig die Exposition gegenüber HM- und NM-PAK gleichzeitig erfolgt, lassen sich in Arbeitsplatzstudien die toxischen und kanzerogenen Effekte keiner der beiden Gruppen zweifelsfrei zuordnen. Potenzielle tumorinitiierende und -promovierende Unterschiede können daher in der Regel nur in Zellversuchen (*in vitro*) und unter kontrollierten Bedingungen untersucht werden. Dies gilt in analoger Weise für das synergistische oder antagonistische Zusammenwirken von HM- und NM-PAK.

Tests zeigen präkanzerogene Wirkungen von NM-PAK

Die neuen Ergebnisse des IPA in Kooperation mit der Universität Colorado in einem Lungenzellmodell (C10-Zellen) zeigen nun erstmals, dass Fluoranthren und 1-Methylantracen, Hauptkomponenten in PAK-Gemischen, in Gegenwart von B[a]P die Bildung von DNA-Addukten des B[a]P und damit dessen tumorinitiierende Eigenschaften dosisabhängig fördern (Bauer et al. 2018). Gleichzeitig führten sie bereits alleine zu einer Störung der interzellulären Kommunikation über sogenannter Gap-Junctions (Abb. 2), also derjenigen Kanäle, die für den Austausch von Informationen zwischen benachbarten Zellen zuständig sind (Osgood et al. 2017).

- Niedermolekulare PAK (NM-PAK) bilden die Hauptkomponenten in PAK-Gemischen, sind aber bislang noch unzureichend untersucht.
- NM-PAK wirken präkanzerogen, generieren damit Bedingungen im Körper, die die Entstehung von Krebs fördern und dies unabhängig von der letztendlich tatsächlich krebserzeugenden Substanz.
- PAK-Gemische, d.h. NM-PAK und hochmolekulare PAK wie das Benzo[a]pyren wirken im „Team“ und nicht isoliert.

Dieser verminderte Informationsaustausch bei behandelten Zellen ist vermutlich auf eine reduzierte Expression von Proteinen wie dem Connexin 43, die an der Bildung der Gap-Junctions beteiligt sind, zurückzuführen. Zusätzlich induzierten die genannten NM-PAK auch entzündliche Prozesse, unter anderem die Expression der Cyclooxygenase 2 (COX-2), und erzeugten damit tumorfördernde Umgebungsbedingungen innerhalb der Zellen und des Zellverbands. Sämtliche Prozesse wurden in den *In-vitro*-Untersuchungen in Gegenwart von B[a]P im Vergleich zu den einzelnen NM-PAK verstärkt vorgefunden. Die Ergebnisse zeigen, dass NM-PAK präkanzerogene Wirkungen entfalten, in der Zelle also Verhältnisse schaffen, die eine optimale Entfaltung der kanzerogenen Eigenschaften von B[a]P erst möglich werden lassen. Inso-

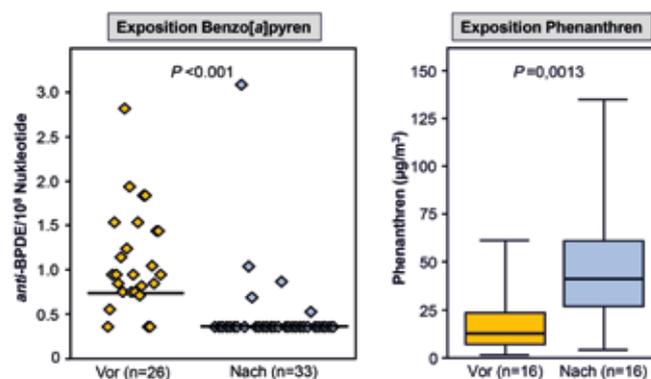


Abb. 1. Die Verwendung eines alternativen Bindepechs mit geringerem Gehalt an kanzerogenen B[a]P bei der Herstellung feuerfester Materialien führt zu einer geringeren Exposition der Beschäftigten gegenüber B[a]P, aber zu einer höheren Exposition gegenüber Phenanthren; beispielhaft dargestellt über die Reduktion B[a]P-spezifischer Reaktionsprodukte mit der Erbsubstanz DNA (anti-BPDE) im Körper der Beschäftigten (A) und der Erhöhung der äußeren Konzentration an Phenanthren in der Arbeitsplatzluft (B) jeweils vor und nach der Umstellung auf das neue Bindepech.

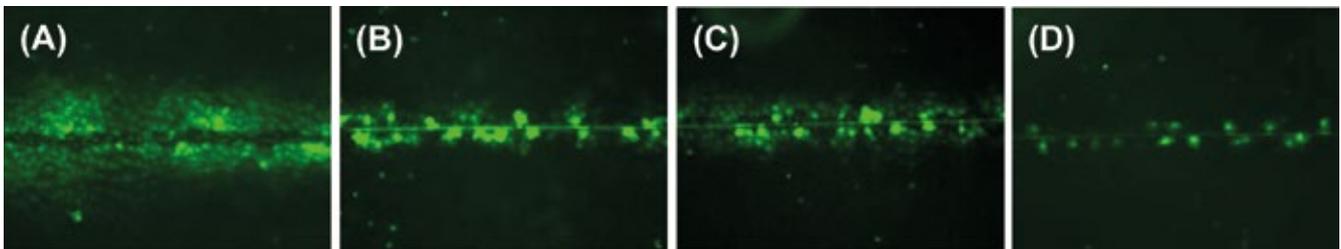


Abbildung 2: Störung der Gap-Junction-vermittelten interzellulären Kommunikation innerhalb von 24 Stunden durch 1 µM Benzo[a]pyren (B), 10 µM eines Gemisches aus Fluoranthen (Fluo) und 1-Methylantracenen (1-MA) (C) und einer Kombination aus 1 µM B[a]P und 10 µM Fluo/1-MA (D) im Vergleich zu nicht mit PAK behandelten Kontrollzellen (A), nachgewiesen mittels des SL/DT-Tests („Scalpel-loaded dye-transfer assay“).

fern agiert und wirkt das PAK-Gemisch als Ganzes und, um beim Bild zu bleiben, wie ein Wolfsrudel bei der Jagd, wo jedes Mitglied seine spezifische Funktion ausübt, um das übergeordnete Ziel zu erreichen.

Daten stützen Einstufung von PAK als Ganzes

Bislang fehlende Daten zur Wirkung von NM-PAK und die Vermutung, dass unterschiedliche PAK nicht unabhängig voneinander ihre Wirkung entfalten, haben in der Vergangenheit unter präventiven Gesichtspunkten dazu geführt, dass unterschiedliche PAK-Gemische als Ganzes als krebserzeugend für den Menschen eingestuft wurden. Diese Einstufung ist indirekter Natur, da sich die Einstufung strenggenommen auf „Pyrolyseprodukte aus organischem Material“ bezieht, die, neben PAK, auch viele andere Stoffe enthalten. Die nun vorliegenden Ergebnisse stützen jedoch prinzipiell dieses Vorgehen zum ersten Mal auch durch wissenschaftliche Daten. Darüber hinaus begründen die vorliegenden neuen Daten auch eine Überprüfung der Einstufung einzelner NM-PAK, da diese bereits alleine die zellulären Voraussetzungen zur Entstehung von Krebs schaffen können. Im Unterschied zum wirklichen „Wolfsleben“ unterstützen sie damit nicht nur die Alphas aus dem eigenen Rudel sondern letztendlich die Krebsentstehung durch jedes beliebige andere Kanzerogen am Arbeitsplatz oder in der Umwelt. Aus Sicht der Prävention hat damit der Schutz des Beschäftigten vor einer Exposition gegenüber dem gesamten Gemisch Vorrang vor Maßnahmen, die lediglich zum Austausch oder der Verminderung einer Einzelkomponente führen.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Heiko U. Käfferlein, Dr. Sabine Plöttner
 IPA

Dr. Alison K. Bauer, Dr. Katelyn J. Siegrist,
 Colorado School of Public Health,
 University of Colorado, Denver, USA

Literatur

Bauer AK, Velmurugan K, Plöttner S, Siegrist KJ, Romo D, Welge P, Brüning T, Xiong KN, Käfferlein HU. Environmentally prevalent polycyclic aromatic hydrocarbons can elicit co-carcinogenic properties in an in vitro murine lung epithelial cell model. *Arch Toxicol.* 2018; 92: 1311-1322

IARC. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2010; 92, Lyon, France

Mensing T, Marczynski B, Engelhardt B, Wilhelm M, Preuss R, Kappler M, Angerer J, Käfferlein HU, Scherenberg M, Seidel A, Brüning T. DNA adduct formation of benzo[a]pyrene in white blood cells of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 173-178

Babica P, Sovadinová I, Upham BL. Scrape Loading/Dye Transfer Assay. *Methods Mol Biol.* 2016; 1437: 133-144

Osgood RS, Upham BL, Bushel PR, Velmurugan K, Xiong KN, Bauer AK. Secondhand Smoke-Prevalent Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Binary Mixture-Induced Specific Mitogenic and Pro-inflammatory Cell Signaling Events in Lung Epithelial Cells. *Toxicol Sci.* 2017; 157: 156-171

Der Mikrokern-Test *in vitro*

Ein Verfahren zum Nachweis genotoxischer Wirkungen von Gefahrstoffen

Sabine Plöttner, Thomas Brüning, Heiko U. Kätterlein

Der Mikrokern-Test ist eine in der Toxikologie häufig verwendete Methode zum Nachweis genotoxischer Effekte in Zellen, die sich geteilt haben. Die Anzahl an Mikrokernen wird hierbei als Marker für mutagene und genotoxische Schädigungen verwendet, die durch verschiedene chemische oder physikalische Einwirkungen verursacht werden können. Im IPA wurde der Mikrokern-Test *in vitro* an der humanen Harnblasenzelllinie RT4 etabliert, um zum einen das bestehende Methodenspektrum weiter zu ergänzen und andererseits um die genotoxische Wirkung von Gefahrstoffen spezifisch unter dem Gesichtspunkt der Entstehung von Harnblasenkrebs untersuchen zu können.

Der Mikrokern-Test, auch Mikronukleus- oder MN-Test, findet eine breite Anwendung zur Charakterisierung mutagener und genotoxischer Wirkungen von Gefahrstoffen sowie in zahlreichen Biomonitoring-Studien bei gefahrstoffexponierten Beschäftigten zur Abschätzung eines potenziellen Risikos für Mutationen (Fenech et al. 1999; Nersesyan et al. 2016). In den vergangenen Jahren wurde der Test auch in Feldstudien des IPA im Rahmen des biologischen Effektmonitorings durchgeführt (Welge et al. 2011). Die größte Bedeutung kommt dem MN-Test jedoch bei der Risikobewertung von Chemikalien und im Zulassungsverfahren von neuen Medikamenten zu.

Hierbei wird der Test sowohl *in vivo*, das heißt im Versuchstier, üblicherweise Ratte oder Maus, als auch *in vitro*, das heißt an Zellkulturen durchgeführt. Für beide Vorgehensweisen sind von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) Test-Vorschriften ver-

öffentlicht worden (Test Nr. 474: „Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test“ und Test Nr. 487: „*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test“), die ein einheitliches experimentelles Vorgehen und damit eine gewisse Qualitätssicherung gewährleisten sollen.

Ein Instrument der Risikobewertung von Gefahrstoffen

Für den Mikrokern-Test *in vitro* können theoretisch alle Zellen verwendet werden, die in der Lage sind sich zu teilen, da Mikrokerne erst während der Kernteilung, auch Mitose genannt, entstehen. Als Endpunkt wird im MN-Test die Anzahl an Mikrokernen erfasst. Klassisch werden hierbei Präparate auf Objektträgern angefertigt, angefärbt und im Mikroskop ausgewertet. Dabei werden einzelne Zellen betrachtet und die Mikrokern-Rate ermittelt, die üblicherweise als Mikrokerne pro 1.000 Zellen angegeben wird. Da es sich beim Auftreten von Mikrokernen um prinzipiell seltene Ereignisse handelt, muss eine ausreichende Zahl an Zellen mikroskopisch unter-

Kurz gefasst

sucht und bewertet werden. Das vermehrte Vorkommen von Mikrokernen, zum Beispiel nach Behandlung der Zellen mit einem Gefahrstoff, ist dabei ein Maß für dessen genotoxische Wirkung. Dabei wird die Mikrokern-Rate in Proben nach Behandlung mit einem Gefahrstoff mit der Mikrokern-Rate in unbehandelten Proben als Negativkontrolle verglichen. Um beurteilen zu können, ob eine Substanz genotoxisch wirkt oder nicht, spielt zusätzlich das Vorhandensein einer Dosis-Wirkungs-Beziehung eine wichtige Rolle (OECD 2016).

Für den Mikrokern-Test *in vitro* werden häufig humane Lymphozyten oder verschiedene Zelllinien aus Nagetieren, häufig Hamster oder Maus, sowie des Menschen verwendet und unter normalen Kulturbedingungen mit den Testsubstanzen behandelt. Die hierbei benutzten Zelllinien können aus unterschiedlichen Ursprungsgeweben stammen. In der Regel werden sie kommerziell zum Beispiel bei Zellbanken erworben, die die Authentizität der jeweiligen Zelllinie garantieren, das heißt die jeweilige Zelllinie weist für sie ganz spezifische Merkmale und Merkmalskombinationen auf. Vor ihrer Verwendung im Mikrokern-Test *in vitro* sollte jede neue Zelllinie mit Hilfe von Referenzsubstanzen auf ihre Eignung überprüft werden (OECD 2016).

IPA etabliert erfolgreich Mikrokern-Test *in vitro*

Ein Fokus der experimentellen Forschungsarbeiten im IPA liegt auf der Entstehung von Harnblasenkrebs, unter anderem durch aromatische Amine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Insofern war es notwendig, die genotoxische Wirkung dieser Gefahrstoffe und deren Interaktionen auf zellulärer Ebene spezifisch in Harnblasenzellen zu untersuchen, um bereits am IPA erzielte Ergebnisse zur Wirkungsweise dieser Substanzen auf molekularer Ebene

- Der Mikrokern-Test ist eine in der Toxikologie häufig verwendete Methode zur Untersuchung genotoxischer Wirkungen von Gefahrstoffen.
- Am IPA wurde der Mikrokern-Test *in vitro* erfolgreich an RT4-Harnblasenzellen etabliert und kann zukünftig flexibel auch für andere Zellmodelle und auf jeweils aktuelle Fragestellungen angepasst werden.
- Die zwei verwendeten Auswertemethoden, das heißt die zeitaufwendige Auswertung am Mikroskop und die automatisierte Messung im Durchflusszytometer, erwiesen sich beide als gleichermaßen geeignet, die genotoxische Wirkung von Gefahrstoffen *in vitro* vorherzusagen.

gezielt zu ergänzen (Plöttner et al. 2016). Zu diesem Zweck wurde die humane Harnblasenpapillom-Zelllinie RT4 für die Etablierungsarbeiten verwendet.

Klassischerweise erfolgt die Testauswertung am Mikroskop (Abbildung 1A). Dies ist mit einer durchschnittlich benötigten Zeit von 15 bis 40 Minuten pro Probe (2.000 Zellen) relativ zeitaufwendig und mutmaßlich subjektiv, denn Erfahrung und Aufmerksamkeit spielen hier eine Rolle. Am IPA wurde deshalb zusätzlich eine neue Mess- und Auswertemethode etabliert, mit deren Hilfe mehr Proben in kürzerer Zeit im Hochdurchsatzverfahren gemessen und ausgewertet werden können. Hierzu wurde ein für diesen Test relativ neues und bislang noch nicht weit verbreitetes durchflusszytometrisches Verfahren angewandt (Abbildung 1B), mit dem Mik-



Abbildung 1 (A) Am Fluoreszenzmikroskop wird die Anzahl von Mikrokernen manuell erfasst und dauert ca. 15-40 Minuten je Probe beziehungsweise 2.000 Zellen. (B) Mit Hilfe eines Durchflusszytometers (FACS) können Kerne und Mikrokern in hoher Geschwindigkeit gemessen werden (Dauer: ca. 3-10 Minuten je Probe bzw. 20.000 Zellkerne).



Abbildung 2: Experimentelles Design und zeitlicher Ablauf des MN-Tests *in vitro*.

roternraten pro 20.000 Zellkerne automatisiert und damit objektiver innerhalb von drei bis zehn Minuten ermittelt werden können, also zehnmal so viele Ereignisse in einem Viertel der Zeit.

Testdurchführung

Für die Etablierung des Mikrokern-Tests *in vitro* an der Zelllinie RT4 wurde das in Abbildung 2 dargestellte experimentelle Design verwendet. Die Zellen wurden gemäß der OECD-Vorschrift Nr. 487 und mit den dort empfohlenen Referenzsubstanzen, unter anderem Nitrochinolin-N-Oxid und Mitomycin C, behandelt.

Für die mikroskopische Auswertung wurden die Zellen auf Objektträgern mit einem DNA-Fluoreszenzfarbstoff angefärbt (Matsuoka et al. 1992). Im Fluoreszenzmikroskop wurde in jeder zuvor verblindeten Probe die Anzahl an Mikrokernen in insgesamt 2.000 intakten Zellen erfasst (Abbildung 3A). Für die Auswertung im Durchflusszytometer wurde eine Färbemethode mit zwei unterschiedlichen DNA-Fluoreszenzfarbstoffen angewendet, an deren Ende eine Lyse der Zellen erfolgte (Avlasevich et al. 2006). Im Durchflusszytometer wurden hierbei also keine intakten Zellen gemessen, sondern nur noch zwischen kleinen und großen gefärbten „Parti-

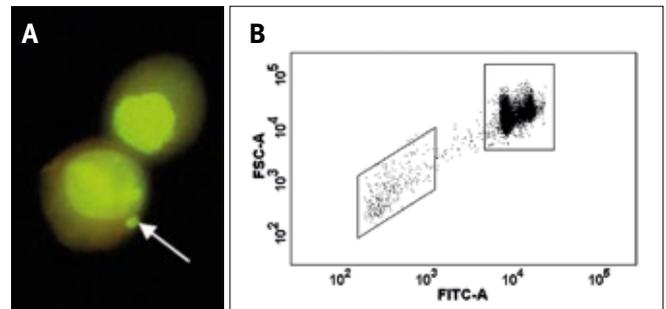


Abbildung 3: (A) Acridinorange-gefärbte Zelle mit Mikrokern (Pfeil) bei der Auswertung am Fluoreszenzmikroskop. (B) Repräsentativer Dotplot der MN-Auswertung nach Messung am Durchflusszytometer.

keln“ als Mikrokern beziehungsweise Kerne unterschieden (Abbildung 3B). Bei der durchflusszytometrischen Messung wurden insgesamt 20.000 Zellkerne erfasst und die Anzahl der anteilig vorhandenen Mikrokern bestimmt.

Unterschiedliche Methoden – vergleichbare Ergebnisse

Vergleicht man die Ergebnisse zur Änderung der Mikrokern-Raten der behandelten RT4-Zellen mit denen in unbehandelten Zellen (MN-Hintergrundraten), sieht man für die getesteten Substanzen und mit beiden Auswertemethoden – erwartungsgemäß – eine konzentrationsabhängige Erhöhung der Mikrokern. Das bedeutet, der Mikrokern-Test *in vitro* kann mit diesem Zellmodell und im beschriebenen experimentellen Design durchgeführt und zukünftig auch auf andere Gefahrstoffe angewendet werden.

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Auswerteverfahren miteinander, steigen bei den Referenzsubstanzen sowohl die im Mikroskop als auch die im Durchflusszytometer gefundenen Mikrokern-Raten sehr ähnlich an (Abbildung 4). Insgesamt sind also die Ergebnisse vergleichbar.

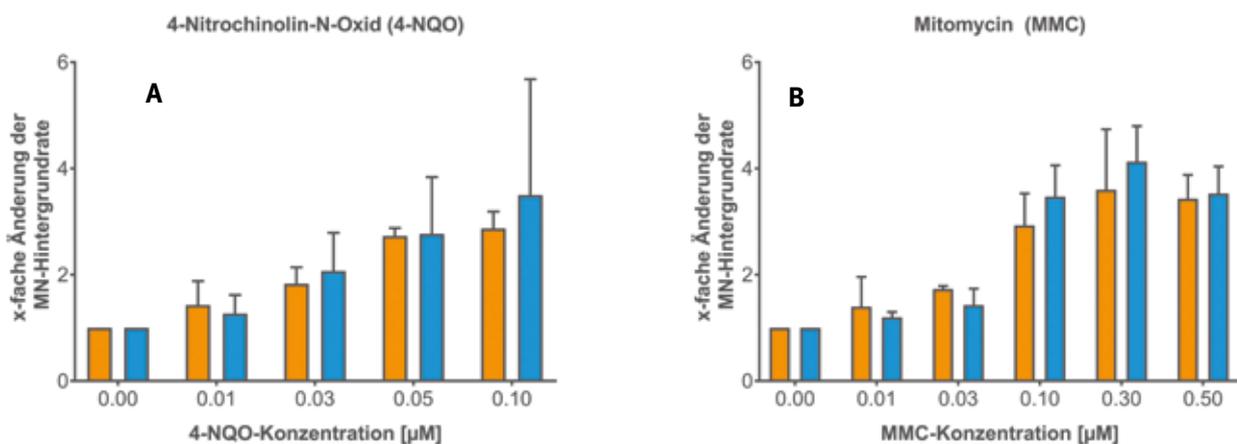


Abbildung 4: Änderung der Mikrokern-Raten im Vergleich mit unbehandelten Zellen nach Behandlung mit (A) 4-Nitrochinolin-N-Oxid oder (B) Mitomycin C. Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung sind in Orange und die der durchflusszytometrischen Auswertung in Blau dargestellt. Abgebildet sind Mittelwerte und Standardabweichungen aus jeweils drei Experimenten.

Mikrokerne

Mikrokerne können durch physikalische oder chemische Einwirkungen (Noxen) verursacht werden. Sie sind im Zytoplasma von Zellen der Interphase, das heißt der Zeit im Zellzyklus zwischen zwei Mitosen (Kernteilungen), sichtbar und können zusätzlich zum eigentlichen Zellkern auftreten. Ihren Namen verdanken Mikrokerne der Tatsache, dass sie aus kernhaltigem Material bestehen und wesentlich kleiner als der Hauptkern einer Zelle sind.

Bei Mikrokernen handelt es sich um Chromosomen-Bruchstücke oder ganze Chromosomen, die während der Mitose nicht in den eigentlichen Zellkern integriert wurden. Wenn Mikrokerne aus Chromosomen-Bruchstücken bestehen, spricht man von klastogenen Effekten. Von aneugenen Effekten ist die Rede, wenn Mikrokerne aus ganzen Chromosomen bestehen und Resultat einer Chromosomen-Fehlverteilung sind.

Fazit

Der Mikrokern-Test *in vitro* konnte erfolgreich an der humanen Harnblasenpapillomzelllinie RT4 etabliert werden und steht als weitere Untersuchungsmethode im IPA für die Risikobewertung von Gefahrstoffen mit besonderem Fokus auf Harnblasenkrebs zur Verfügung. Bei Bedarf kann der Mikrokern-Test *in vitro* relativ einfach auch auf andere Zellmodelle wie zum Beispiel der Lunge angepasst werden. Hierzu ist eine Überprüfung der Eignung des jeweils neuen Zellmodells mit Referenzsubstanzen gemäß OECD erforderlich.

Für die Auswertung des Mikrokern-Tests *in vitro* wurden zwei Verfahren miteinander verglichen: Einerseits wurde die klassische Auswertung am Mikroskop durchgeführt, die zwar zeitaufwendig und mutmaßlich subjektiv, aber zurzeit immer noch „state-of-the-art“ ist. Andererseits wurde die für den Mikrokern-Test noch relativ junge und noch nicht so stark verbreitete Messung im Durchflusszytometer eingesetzt, um Proben objektiver und im Hochdurchsatzverfahren messen und auswerten zu können. Die mikroskopische Auswertemethode lieferte – trotz mutmaßlich größerer Subjektivität – ähnliche Ergebnisse wie die durchflusszytometrische Methode. Beide verwendeten Auswertemethoden erscheinen gleichermaßen geeignet, die genotoxische Wirkung von Gefahrstoffen vorherzusagen. In Hinblick auf die relativen Erhöhung der MN-Raten oder den Konzentrationsbereich, in dem genotoxische Effekte beobachtet wurden, kommt man mit beiden Methoden zu ähnlichen Einschätzungen.

Zukünftig kann der Mikrokern-Test *in vitro* flexibel auf jeweils aktuelle Fragestellungen der Unfallversicherungsträger angepasst werden. Für welches Auswerteverfahren man sich letztendlich entscheidet, ist eher von studienspezifischen

Literatur

Avlasevich SL et al. In vitro micronucleus scoring by flow cytometry: differential staining of micronuclei versus apoptotic and necrotic chromatin enhances assay reliability. *Environ Mol Mutagen.* 2006; 47: 56-66

Fenech M et al. The HUMAN MicroNucleus Project - An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. *Mutat Res.* 1999; 428: 271-283

Matsuoka A et al. Evaluation of the micronucleus test using a Chinese hamster cell line as an alternative to the conventional in vitro chromosomal aberration test. *Mutat Res.* 1992; 272: 223-236

Neresesyan A et al. Use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay in occupational biomonitoring of genome damage caused by in vivo exposure to chemical genotoxins: Past, present and future. *Mutat Res.* 2016; 770 (Part A): 1-11

OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test Nr. 487 In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, 26 Seiten, Angenommen am: 29.07.2016.

Plöttner S et al. Effects of benzo[a]pyrene, aromatic amines, and a combination of both on CYP1A1 activities in RT-4 human bladder papilloma cells. *J Toxicol Environ Health A.* 2016; 79: 1106-1117

Welge P et al. Assessment of micronuclei in lymphocytes from workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol.* 2011; 85 Suppl 1: S65-S71

und technischen Aspekten abhängig und kann dementsprechend für die unterschiedlichen wissenschaftlichen Fragestellungen am IPA individuell und qualitätsgesichert angepasst werden.

Die Autoren:
**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko U. Käfferlein,
 Dr. Sabine Plöttner**
 IPA

Verdacht auf Schimmelpilzallergie: Was ist zu testen?

Untersuchung von Allergiediagnostika und Testsystemen



Sabine Kespohl, Monika Raulf

Expositionen gegen Schimmelpilze können arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren darstellen. Neben infektiösen, toxischen und irritativen Effekten treten auch immer wieder Sensibilisierungen auf, die typische allergische Reaktionen verursachen können. Die Diagnose von Schimmelpilzallergien ist schwierig, da die genaue Schimmelpilzexposition häufig nicht bestimmt werden kann und darüber hinaus standardisierte und kommerziell verfügbare Allergenextrakte fehlen, sodass nur wenige Schimmelpilzextrakte getestet werden können.

Schimmelpilzexpositionen an Arbeitsplätzen sind keine Seltenheit. Grundsätzlich ist eine berufliche Schimmelpilzexposition bei den folgenden Tätigkeiten als gegeben anzusehen [1]:

- Abfallbereich (Abfallwirtschaft, Kompostierung, Mülltrennung und -verbrennung, Wertstoffsartierung)
- Gebäudesanierung, Sanierung von schimmelpilzbelasteten Innenräumen, Bodensanierung
- Aufenthalt in Archiven, Bibliotheken, Depots und Magazinen, hier besteht häufig Kontakt zu altem Papier beziehungsweise Papier mit Schimmelpilzbefall
- Landwirtschaft durch den Kontakt mit Heu, Streu und in der Tierhaltung
- Gärtnereien, Floristik, Baumarbeiten
- Lebens- und Genussmittel sowie Futtermittelproduktion
- Papier- und Holzherstellung und -verarbeitung
- Umgang mit Kühlschmierstoffen (Aerosole mit Bakterien und Schimmelpilzen)
- Lüftungs-/Klimaanlagenwartung
- Forschungs- und medizinische Untersuchungslabors

Vermutlich sind alle Schimmelpilze geeignet, Sensibilisierungen und Allergien hervorzurufen. Im Vergleich zu anderen Umweltallergenen, wie zum Beispiel Pollen und Milben, wird ihr allergenes Potenzial geringer eingeschätzt. Nichtsdestotrotz kann man davon ausgehen, dass längerfristiger, intensiver Kontakt mit luftgetragenen Pilzsporen und anderen Pilzbestandteilen (z.B. Myzel) bei einer bestehenden Veranlagung (z.B. Atopie) zu einer Sensibilisierung und nachfolgend bis zu schweren allergischen Reaktionen führen kann. Auf Grund einer stetigen Ausweitung der Problematik hat das IPA die diagnostischen Möglichkeiten bei Verdacht auf Schimmelpilzallergien untersucht und Empfehlungen für den Einsatz in der Praxis erarbeitet.

Immer weniger kommerzielle Allergiediagnostika

Durch die Novellierung des Arzneimittelgesetzes 2015 sind für Allergiediagnostika Zulassungen erforderlich, die aufwendig und teuer sind. Dies reduziert insbesondere bei ‚selteneren Allergenen‘, zu denen auch Schimmelpilze gehören, die verfügbaren Allergiehauttests [2]. Die den Leitlinien entsprechende Allergiediagnostik empfiehlt Hautpricktestung (skin prick test, SPT) und/oder *In-vitro-IgE*-Testung [3]. Wenn

Kurz gefasst

Hauttestextrakte stetig reduziert werden, fokussiert sich die Diagnostik auf die serologische IgE-Testung. In den hier dargestellten Untersuchungen wurden die in den Leitlinien empfohlenen Testverfahren SPT und sIgE für die häufig getesteten Schimmelpilze *Alternaria alternata* (Alt a), *Aspergillus fumigatus* (Asp f), *Cladosporium herbarum* (Cla h) und *Penicillium chrysogenum* (Pen ch) in einer Multicenterstudie unter Federführung des IPA evaluiert [4].

Das Allergentestspektrum wurde dafür um den Innenraum-relevanten Schimmelpilz *Aspergillus versicolor* (Asp v) erweitert, da dieser Schimmelpilz häufig in Räumen mit Feuchtschäden nachgewiesen wurde [5-6]. Allerdings gibt es keine oder nur wenige kommerzielle Allergentestextrakte für *Aspergillus versicolor* und daher wurde die Sensibilisierungsprävalenz selten untersucht. Aufgrund der häufigen *Aspergillus versicolor*-Exposition in Innenräumen gilt dieser Schimmelpilz aber als potentes, vermutlich „unter-diagnostiziertes“ Innenraumallergen. Der Deutsche Kinder-Umwelt-Survey (GerES IV) von 2007 berücksichtigte den typischen Innenraumschimmelpilz *Aspergillus versicolor* und ließ dafür spezielle Allergentestlösungen herstellen. In der umfangreichen Querschnittsstudie mit insgesamt 1538 gesunden Kindern wurde eine Sensibilisierungsprävalenz gegen fünf Schimmelpilze, darunter auch *Aspergillus versicolor*, gemessen [7]. Die Sensibilisierungsrate gegen mindestens einen der untersuchten Schimmelpilze lag bei 9,5 Prozent. Auf *Aspergillus versicolor* reagierten 2,3 Prozent, also ein Viertel der Kinder, mit mindestens einer Schimmelpilzsensibilisierung.

Die Schimmelpilzallergiediagnostik ist aber nicht nur wegen der eingeschränkten Auswahl von Schimmelpilz-Testextrakten schwierig. Eine weitere Herausforderung stellt die Heterogenität der Schimmelpilz-Allergentestlösungen aufgrund der unterschiedlichen Ausgangsmaterialien dar. Daher wurden die in der Multicenterstudie „Qualitätsüberprüfung von Schimmelpilzextrakten“ (kurz QuaSchi) eingesetzten Schimmelpilz-Hautpricktestlösungen zunächst biochemisch analysiert [8].

Biochemische Qualitätsanalyse von Schimmelpilz-Hautpricktestlösungen

Die in der Studie eingesetzten, kommerziellen Schimmelpilz-Hautpricktestextrakte wurden von jeweils vier Herstellern bezogen. Zwei weitere nicht kommerzielle Schimmelpilzextrakte gegen *Aspergillus versicolor* wurden am IPA hergestellt. Die biochemische Analyse umfasste die qualitative und quantitative Messung des Protein-, Antigen- und Allergengehalts [4, 8]. Mengenmäßig (quantitativ) war der Proteingehalt in allen Schimmelpilz-Hautpricktestextrakten vergleichbar und

- Die Diagnose einer Schimmelpilzallergie wird häufig durch das Fehlen standardisierter, kommerziell verfügbarer Allergenextrakte erschwert.
- Das IPA hat die diagnostischen Möglichkeiten bei Verdacht auf Schimmelpilzallergien untersucht und Empfehlungen für den Einsatz in der Praxis erarbeitet.
- Der Vergleich verschiedener diagnostischer Testsysteme zeigt, dass der Hautpricktest (SPT) sensitiver als die spezifische IgE-Bestimmung im Blut ist. Deshalb sollte der SPT immer zuerst eingesetzt werden.
- Insbesondere bei Schimmelpilzallergenen wird eine Doppelbestimmung im Hauttest empfohlen.

betrug zwischen knapp 0,1 – 0,2 mg/mL. Die korrespondierenden Proteinprofile (qualitativ) zeigten jedoch erhebliche Unterschiede. Abbildung 1 zeigt exemplarisch das Proteinprofil für die vier kommerziellen Hautpricktestextrakte von *Aspergillus fumigatus*. Die spezifischen Proteinmuster der kommerziellen Extrakte basieren wahrscheinlich auf verschiedenen Extraktionsmethoden und/oder unterschiedlichen Ausgangsmaterialien. Dieses Phänomen konnte bei allen Schimmelpilz-Hautpricktestextrakten beobachtet werden. Auch die Antigen- und Allergengehalte variierten erheblich. Die gemessenen Antigengehalte unterschieden sich je nach Hersteller und Schimmelpilzart um bis zum Faktor 1000 [8]. Das IgE-bindende Potenzial der Hautpricktestextrakte wurde mittels sIgE-Inhibitionsstudien gemessen. Mit allen Extrakten konnte eine deutliche Reduktion der initialen IgE-Bindung erzielt werden. Ob die gemessenen Unterschiede der Extrakte im Proteingehalt und -profil sowie im Antigen-/Allergengehalt und Antigenmuster auch beim Einsatz in der Diagnostik relevant sind, wurde im Folgenden in der Pricktestung überprüft und die Größe der Hautreaktion ermittelt. Tabelle 1 zeigt exemplarisch die Daten für

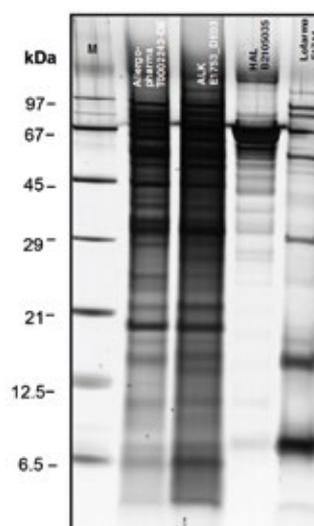


Abbildung 1: SDS-Silbergel verschiedener *Aspergillus fumigatus* (Asp f) Hautpricktestextrakte

1000 [8]. Das IgE-bindende Potenzial der Hautpricktestextrakte wurde mittels sIgE-Inhibitionsstudien gemessen. Mit allen Extrakten konnte eine deutliche Reduktion der initialen IgE-Bindung erzielt werden. Ob die gemessenen Unterschiede der Extrakte im Proteingehalt und -profil sowie im Antigen-/Allergengehalt und Antigenmuster auch beim Einsatz in der Diagnostik relevant sind, wurde im Folgenden in der Pricktestung überprüft und die Größe der Hautreaktion ermittelt. Tabelle 1 zeigt exemplarisch die Daten für

die Überprüfung der *Aspergillus fumigatus* Hautpricktest-extrakte. Testlösungen mit hohem Antigengehalt und hoher sIgE-Inhibitionsrate, in diesem Falle von Allergopharma beziehungsweise ALK, lösten bei 37 beziehungsweise 30 Probanden eine Hautreaktion aus, im Gegensatz zu den zwei

SPT-Extrakt Hersteller	Protein [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	Antigen [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	Allergenität [% Inhibition]	Hautreaktion MW ≥ 1.5 mm [n=]
Asp f Allergopharma	90	250.3	69	37
Asp f ALK	150	345.0	88	30
Asp f HAL-Allergie	180	0.5	48	21
Asp f Lofarma	40	82.1	46	20

Tabelle 1: Biochemische Analyse von Asp f Hautpricktestextrakten

Detektionsrate (%)	sIgE mx1	SPT Allergo	SPT ALK	SPT HAL	SPT Lofarma
nur sIgE	62	-	-	-	-
nur SPT Pen ch, Asp f, Alt a	-	75	69	63	67
nur SPT Pen ch, Asp f, Alt a, Cla h	-	78	73	63*	70
sIgE mx1+ SPT Pen ch, Asp f, Alt a	+	78	72	70	71
sIgE mx1+ SPT Pen ch, Asp f, Alt a, Cla h	+	80	74	70*	73

*keine Cla h Testlösung verfügbar

Tabelle 2: Detektionsrate der Schimmelpilz-Sensibilisierten mit verschiedenen Tests

Atopie

Der Begriff „Atopie“ kommt aus dem Griechischen und beschreibt die Neigung der Betroffenen auf den Kontakt mit ansonsten harmlosen Substanzen aus der Umwelt zu reagieren. Atopie bezeichnet u.a. also eine körperliche Bereitschaft zu einer krankhaft erhöhten Bildung von Immunglobulin-E-Antikörpern (IgE). Um den Atopiestatus einer Person bestimmen zu können, werden in der Allergologie häufig zwei Testparameter bestimmt:

- Gesamt IgE je nach Alter des Patienten, z.B. ≥ 150 kU/L, kann auf eine Atopie hinweisen.
- Spezifische IgE-Konzentrationen (sIgE) $\geq 0,35$ kU/L auf die Inhalationsallergen-Mischung (sx1) deutet auf eine Atopie hin. Diese Inhalationsallergenmischung sx1 enthält folgende Allergenextrakte: Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*), Katzen- und Hunde-Epithel, Wiesenlieschgraspollen, Weidel-/ Lolchgraspollen, *Cladosporium herbarum*, Birkenpollen und Beifußpollen.

Testextrakten mit niedrigerem Antigengehalt, die nur bei 20 beziehungsweise 21 Probanden zu einer Hautreaktion führten. Dies galt auch für alle weiteren Schimmelpilzspezies, mit Ausnahme von *Alternaria alternata*, da hier bereits kleinste Mengen des Hauptallergens (Alt a 1) für eine positive Hautreaktion ausreichend waren.

QuaSchi-Studie – Studiendesign und Probandenkollektiv

In der QuaSchi-Studie wurde die Reaktivität verschiedener, kommerzieller Schimmelpilz-Hautpricktestextrakte im Rahmen der Diagnostik zur Abklärung einer Schimmelpilzallergie untersucht und verglichen. Dreizehn allergologische Zentren, in denen freiwillige Probanden mit Verdacht auf Schimmelpilzallergie oder schimmelpilzassoziierten Beschwerden rekrutiert wurden, nahmen an der Studie teil. Die Probanden wurden mit insgesamt 15 kommerziellen Schimmelpilzextrakten, sowie zwei am IPA hergestellten Extrakten von *Aspergillus versicolor* untersucht. Die Hautpricktestung erfolgte gemäß der aktuellen Leitlinie der DGAKI beziehungsweise den Empfehlungen der EAACI für die Hautpricktestungen in Doppelbestimmung auf der Innenseite beider Arme in gegenläufiger Richtung (Abb. 2) [3, 9]. Korrespondierend wurde eine spezifische IgE-Messung gegen die jeweiligen Schimmelpilzspezies durchgeführt. Zusätzlich wurden in den Seren der Studienteilnehmer auch Gesamt-IgE, die IgE-Reaktivitäten gegen die Inhalationsallergenmischung sx1 sowie gegen die Schimmelpilzallergenmischung mx1, die *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum* und *Alternaria alternata* enthält, bestimmt. Es wurden insgesamt 168 Probanden im Alter zwischen 10 und 78 Jahren untersucht, davon 51 Prozent Männer und 49 Prozent Frauen. 166 Studienteilnehmer gaben respiratorische Beschwerden, vermutlich durch Schimmelpilze, an. 47 Prozent der Seren hatten erhöhte Gesamt-IgE-Konzentrationen und 62 Prozent waren positiv im Inhalationsscreen (sx1).

Ist eine Doppelbestimmung im Hautpricktest zwingend notwendig?

Insgesamt wurden bei 87 von 168 Studienteilnehmenden im SPT positive Hautreaktionen auf mindestens eine der applizierten Schimmelpilz-Hautpricktestlösungen ermittelt. Der Anteil der Probanden, der mit demselben Schimmelpilztestextrakt auf beiden Armen eine übereinstimmende Hautreaktion zeigte, lag abhängig von der verwendeten Hauttestlösung zwischen 42 und 88 Prozent. Somit wären bei einzelnen Schimmelpilzallergenen durch Testung an nur einem Arm weniger als die Hälfte der Schimmelpilzsensibilisierungen diagnostiziert worden. Eine Ursache hierfür liegt in nicht standardisierten beziehungsweise heterogenen Testextrakten [4, 8, 9]. So zeigten Schimmelpilztestlösun-

Fazit für die Praxis:

- Da der Hautpricktest sensitiver als die spezifische IgE-Bestimmung ist, sollte zuerst eine Hauttestung durchgeführt werden
- Verwendung von Hauttestlösungen mit hohem Antigengehalt wird unbedingt empfohlen
- Hautpricktestung sollte als Doppelbestimmung an beiden Armen an verschiedenen Positionen durchgeführt werden
- Als Screeningtool, zur Bestimmung von spezifischem IgE im Serum, ist die Schimmelmischung mx1 bestehend aus *Alternaria alternata*-, *Aspergillus fumigatus*-, *Penicillium chrysogenum*-, *Cladosporium herbarum*-Extrakten geeignet
- Eine kombinierte Testung von Hautpricktest mit *Penicillium chrysogenum*-, *Aspergillus fumigatus*- und *Alternaria alternata*-Extrakten und der spezifischen IgE-Bestimmung gegen die Schimmelpilzmischung mx1 bietet sich als erster Schritt an

Die Autorinnen:

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

Literatur

1. DGUV Information 213-092. Pilze – Einstufung biologischer Arbeitsstoffe. BG RCI Schriftenreihe Sichere Biotechnologie 6/2016
2. Klimek L, Werfel T, Vogelberg C, Jung K. Authorised allergen products for intracutaneous testing may no longer be available in Germany. Allergy textbooks have to be re-written. Allergo J Int. 2015; 24: 84–93
3. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. German Society for Allergology and Clinical Immunology: Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI). Pneumologie, 2011; 65: 484–495
4. Kespohl S, Maryska S, Bünger J, Hagemeyer O, Jakob T, Joest M, Knecht R, Koschel D, Kotschy-Lang N, Merget R, Mülleneisen NK, Rabe U, Röseler S, Sander I, Stollewerk D, Straube H, Ulmer HM, van Kampen V, Walusiak-Skorupa J, Wiszniewska M, Wurpts G, Brüning T, Raulf M. How to diagnose mould allergy? Comparison of skin prick tests with specific IgE results. Clin Exp Allergy 2016; 46: 981–991
5. Fischer, G, Dott, W. Relevance of airborne fungi and their secondary metabolites for environmental, occupational and indoor hygiene. Arch Microbiol. 2003; 179: 75-82
6. Andersen B, Frisvad JC, Søndergaard I, Rasmussen IS, Larsen LS. Associations between fungal species and water-damaged building materials. Appl Environ Microbiol. 2011; 77: 4180-8
7. Kolossa-Gehring M, Becker K, Conrad A, Lüdecke A, Riedel S, Seiwert M, Schulz C, Szewzyk R. German Environmental Survey for Children (GerES IV) – first results. Int J Hyg Environ Health. 2007; 210: 535-40
8. Kespohl S, Maryska S, Zahradnik E, Sander I, Bruening T, Raulf-Heimsoth M. Biochemical and immunological analysis of mould skin prick test solution. Current status of standardization. Clin Exp Allergy 2013; 43: 1286–1296
9. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf-Heimsoth M. EAACI position paper. Skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. Allergy 2013; 68: 580–584

Trauer um Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter



Professor Gerhard Schlüter verstarb am 30. Januar 2018 im Alter von 78 Jahren. Mit seinem Tod haben wir nicht nur einen überaus kenntnisreichen Toxikologen, sondern auch einen profilierten Akteur im Arbeitsschutz verloren.

Gerhard Schlüter wurde am 28. März 1939 in Düsseldorf geboren. Nach seinem Studium der Medizin war er zunächst als Assistenzarzt tätig, bevor er sich 1973 im Fach Anatomie habilitierte. Seit 1976 war er als wissenschaftlicher Rat an der Universität Bonn beschäftigt. 1979 erfolgte dann seine Ernennung zum außerplanmäßigen Professor. 1978 begann er seine Tätigkeit am Institut für Toxikologie der Bayer AG, dessen Direktor er 1988 wurde. Für die Erforschung und Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden erhielt er die Otto-Bayer-Medaille. Bis zu seiner Pensionierung 2001 war er Leiter des Fachbereichs Toxikologie der Bayer AG.

Neben seiner beruflichen Tätigkeit war Professor Schlüter in zahlreichen Gremien und Ausschüssen aktiv. So war er über mehrere Jahre Vorsitzender des ehemaligen Beraterkreises Toxikologie im Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales. Im Jahre 2000 wurde er mit dem Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland ausgezeichnet.

Nach seinem Ausscheiden aus dem aktiven Berufsleben blieb er seinem Fach weiter treu. Er war beratend in verschiedenen Gremien tätig und gehörte unter anderem ca. 25 Jahre dem Kuratorium des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin an. Seit 2001 beriet Professor Schlüter das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA) zu Fragen rund um die arbeitsmedizinische Toxikologie.

Maßgeblich mitgearbeitet hat er unter anderem in der vom Unterausschuss (UA) III des AGS und der MAK-Kommission eingerichteten Ad-hoc-Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“. Darüber hinaus nahm er in den letzten Jahren – zuletzt noch im Dezember 2017 – regelmäßig an den Sitzungen der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, insbesondere der Arbeitsgruppen zur Einstufung krebserzeugender Gefahrstoffe sowie der Aufstellung von Luftgrenzwerten (MAK-Werte) teil. Hervorzuheben ist auch seine Mitarbeit im Arbeitskreisen Metalle und Reproduktionstoxizität des AGS-UA III, wo er seine wissenschaftliche Expertise zur Entwicklungs- und Fortpflanzungstoxizität verschiedenster Gefahrstoffe einbrachte.

Sein Wissen, sein bescheidenes Auftreten und sein ausgeglichener Charakter wurde in allen Gremien, in denen wir mit ihm diskutieren und von ihm lernen durften, hochgeschätzt und respektiert.

Mit seiner Art und seiner Expertise hat er die regulatorische Toxikologie in Deutschland über ein langes Stück seines Weges begleitet und ganz sicher auch für die Zukunft mitgeprägt.

Wir werden das Andenken von Professor Gerhard Schlüter in Ehren bewahren.



Team und Studierende des PhD-Programms „Epidemiology and Clinical Research“ 2017

Qualifizierte Epidemiologen braucht das Land

Interview mit Andreas Stang zum PhD Programm „Epidemiology and Clinical Research“

Epidemiologische Methoden sind zentrale Elemente der klinischen und auch arbeitsmedizinischen Forschung. Prof. Dr. med. Andreas Stang, Universität Duisburg-Essen, initiierte im Sommersemester 2017 das strukturierte PhD Programm “Epidemiology and Clinical Research” (epi&cr). Das Programm wird als gemeinsame Veranstaltung der drei Standorte der Universitätsallianz Ruhr (UA Ruhr) Bochum, Duisburg-Essen und Dortmund durchgeführt. Mit dem Programm soll der wissenschaftliche Nachwuchs in der Epidemiologie und Medizin durch eine methodisch orientierte, strukturierte Ausbildung zu eigenen Forschungstätigkeiten qualifiziert werden.

Lieber Herr Professor Stang, womit beschäftigt sich eigentlich die Epidemiologie?

Während sich die klassische Epidemiologie mit dem Auftreten und den Ursachen von Erkrankungen beschäftigt, konzentriert sich die klinische Epidemiologie auf die Evaluation von Früherkennungs-, Diagnose-, Prognose- und Therapieverfahren. Das ultimative Ziel der Epidemiologie ist es, durch geeignete Interventionsmaßnahmen zur Verbesserung der Gesundheit in der Bevölkerung beizutragen.

Die Epidemiologie umfasst heute sämtliche Bereiche der Gesundheitsforschung, sei es die Untersuchung von Krankheitsausbrüchen in der Infektionsepidemiologie, die gesundheitlichen Auswirkungen von umweltbezo-

genen Expositionen oder zum Beispiel die Erforschung von Krebs- oder Herz-Kreislauferkrankungen hinsichtlich Diagnose, Versorgung und Therapie. Die Epidemiologie ist natürlich auch ein wesentlicher Bestandteil bei der Erforschung ätiologischer Zusammenhänge in der Arbeitsmedizin.

Warum braucht es in Deutschland ein strukturiertes Doktorandenprogramm für die Epidemiologie?

Die Epidemiologie erfährt in Deutschland zurzeit einen starken Auftrieb, unter anderem durch die bundesweite Nationale Kohorte (NaKo), die im Längsschnittdesign 200.000 Menschen untersucht, um mehr über Volkskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen,

Krebs oder Diabetes herauszufinden. Die Laufzeit der Studie, ist zurzeit bis 2024 festgesetzt, wird aber darüber hinaus langfristig eine wertvolle Forschungsplattform für die epidemiologische und klinische Forschung in Deutschland darstellen.

Im Rahmen großer epidemiologischer Studien wie der NaKo steigt der Bedarf an hochqualifizierten Epidemiologen, die wir in unserem strukturierten Promotionsprogramm ausbilden möchten.

Wer ist am PhD-Programm beteiligt?

Das Programm wird im Rahmen der Universitäts-Allianz Ruhr mit ihren drei universitären Standorten durchgeführt: von der Universität Duisburg-Essen das Zentrum für Klinische Epidemiologie, von der Technischen Universität Dort-

mund die Abteilung für Mathematische Statistik und biometrische Anwendungen und von der Ruhr-Universität Bochum das IPA.

Was ist das Besondere am PhD-Programm?

Im Vergleich zur traditionellen Promotion, bei der die Weiterbildung unter Anleitung des Betreuers im Eigenstudium stattfindet, bieten wir ein strukturiertes Programm an. Das bedeutet, dass begleitende, maßgeschneiderte Kurse angeboten werden, so wie es in den Niederlanden oder den USA bereits seit langem üblich ist.

Im Rahmen des Programms werden insbesondere Kurse zu den Methoden der Biometrie, Epidemiologie und klinischen Forschung angeboten. Darüber hinaus werden wissenschaftliche Kompetenzen vermittelt, die oft als „soft skills“ bezeichnet werden, obwohl sie eigentlich „hard skills“ sind: wissenschaftliches Schreiben, Präsentieren wissenschaftlicher Ergebnisse, korrektes Zitieren sowie gute wissenschaftliche Praxis.

Das PhD Programm vereint zwei wesentliche Forschungsansätze: Epidemiologie und klinische Forschung.

Längst hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft erkannt, dass es kaum wissenschaftlichen Nachwuchs in der Ärzteschaft gibt, weswegen sie mit der Förderung von „Clinician Scientist“ Programmen versucht, dieses Defizit aufzuarbeiten. Hier kann das PhD Programm einen wichtigen Beitrag leisten.

Das Programm führt zum international anerkannten Titel des „Doctor of Philosophy“ (PhD). Die Möglichkeit der Vergabe eines PhDs in der Epidemiologie ist, insbesondere für den Erfolg des Programms auf internationaler Ebene, ein großer Vorteil. Gleichzeitig steigt die Attraktivität des Programms für international Promovierende, was insgesamt zu einer gesteigerten internationalen Mobilität führt.



Prof. Dr. med. Andreas Stang von der Universität Duisburg-Essen

PhD-Programme in der Epidemiologie gibt es in Deutschland ansonsten nur noch am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und an der LMU in München. Die Kombination von Epidemiologie und klinischer Forschung in einem PhD-Programm ist in Deutschland jedoch einmalig.

Was sind die Inhalte und Schwerpunkte des Programms?

Die Promotionsphase umfasst ein dreijähriges Curriculum, in dem wichtige Kernkompetenzen vermittelt werden und fachspezifische Kurse angeboten werden.

Das Programm besteht aus insgesamt 300 Lehreinheiten, die als Blockkurse in Modulform in den ersten beiden Jahren unterrichtet werden. Epidemiologie, Statistik, Statistische Analyseprogramme und die Grundlagen der Medizin gehören dabei zu den Pflichtmodulen und müssen von allen Studierenden belegt werden. Das IPA vermittelt an dieser Stelle natürlich die Kernkompetenzen für die arbeitsmedizinische Forschung im Bereich der Epidemiologie. Darüber hinaus können die Studierenden

in selbst ausgewählten Modulen oder Veranstaltungen eigene Schwerpunkte vertiefen. Im dritten Jahr werden keine Kurse mehr durchgeführt, es dient der Finalisierung der Dissertation.

Wie sehen die Arbeitsmarktchancen für die Absolvierenden aus?

Die methodischen Anforderungen an die Analyse medizinischer Daten werden immer größer, so dass hierfür eine genaue Kenntnis von geeigneten Designs zur Beantwortung komplexer Fragestellungen, aber vor allem fundierte Kenntnisse zur Anwendung geeigneter statistischer Methoden erforderlich sind. So werden in der NaKo eine Fülle von klinischen Informationen, biologische Marker und Informationen aus bildgebenden Verfahren erhoben, bei denen herkömmliche statistische Verfahren, wie sie in medizinischen Promotionen häufig noch angewandt werden, nicht mehr ausreichen. Man denke des Weiteren an die großen Sekundärdatenbestände mit Informationen zu Arzneimittelverschreibungen und klinischen Diagnosen, die es ermöglichen, seltene unerwünschte Arz-

neimittelwirkungen, seltene Risikoprofile und komplexe Erkrankungsverläufe für Millionen von Patienten im Detail zu modellieren. Im Rahmen der Forschung der Unfallversicherungsträger müssen wir auch an die immer komplexer werdende Expositionsmodellierung von Messdaten zu Gefahrstoffen aus sekundären Messdatenbanken denken, die in der arbeitsepidemiologischen Forschung einen zunehmenden Stellenwert einnimmt. Hierfür sind entsprechend methodisch hoch qualifizierte Epidemiologinnen und Epidemiologen erforderlich.

Die erbrachten Leistungen innerhalb des Begleitprogramms sollen sich dabei für den späteren Karriereweg sowohl innerhalb als auch außerhalb der Universität auszahlen. Der Erwerb des PhD soll den Absolvierenden nicht nur den weiteren akademischen Werdegang erleichtern, sondern auch den Weg zu Führungspositionen in gesundheitswissenschaftlichen beziehungsweise klinisch-forschenden Einrichtungen erleichtern. Durch die internationale Anerkennung des PhD-Titels haben Doktoranden des PhD-Programms dann natürlich auch größere Chancen auf dem internationalen Arbeitsmarkt.

Sind auch ausländische Institutionen eingebunden?

Wir stehen in Kontakt mit der Boston University, der Harvard University in Boston, der University of Chapel Hill, North Carolina, dem Erasmus Medical Center Rotterdam und dem Karolinska Institut in Stockholm. So konnten wir für die Summer School 2018 zum Beispiel Prof. Charles Poole aus Chapel Hill gewinnen. Die Summer School findet einmal jährlich mit internationalen Dozenten zu aktuellen Themen in der Epidemiologie statt. Unsere Doktoranden haben darüber hinaus die Möglichkeit, wissenschaftliche Gastaufenthalte bei den kooperierenden Institutionen zu absolvieren.

Was macht die strategische Bedeutung für die Ruhrallianz aus?

Die Ruhrmetropole bietet mit ca. 100.000 Studierenden an den drei Universitätsstandorten optimale Voraussetzungen für ein strukturiertes Promotionsprogramm. Epidemiologie und klinische Forschungsmethoden können im Verband der UA Ruhr auf einem erstklassigen und in Deutschland einzigartigen Niveau angeboten werden und können von weiteren Mitgliedern der UA Ruhr, unter anderem dem Zentrum für Urbane Epidemiologie, dem Zentrum für klinische Studien Essen (ZKSE) und der Bioinformatik mit Lehrveranstaltungen unterstützt werden.

Das Promotionsprogramm soll neben einer exzellenten Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern darüber hinaus als Plattform für die Beantragung von weiteren Drittmitteln und Verbundprojekten dienen. Viele der beteiligten Partner kooperieren bereits erfolgreich in gemeinsamen Projekten. Das Programm dient somit der Stärkung und Verbesserung dieser Zusammenarbeit, um sich zu einem international anerkannten Standort der epidemiologischen und klinischen Forschung zu entwickeln.

Wer kann am Programm teilnehmen?

Traditionell bringen die PhD-Kandidaten ihre Kerndisziplin wie Epidemiologie, Medizin, Biometrie, Statistik, Psychologie, Soziologie oder andere Lebenswissenschaften bereits mit, mit denen sie in die Fächer Epidemiologie und klinische Forschung hinein promovieren. Grundsätzlich werden dabei alle abgeschlossenen Studiengänge der „Lebenswissenschaften“ anerkannt. Weitere Studiengänge können im Einzelfall jedoch vom Promotionsausschuss anerkannt werden.

Die Zugangsvoraussetzungen sind in der PhD-Ordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen festgeschrieben. In der Regel müssen

PhD-Kandidaten einen universitären Abschluss mit mindestens 300 ECTS (European Credit Transfer and Accumulation System, also standardisierte Leistungspunkte im europäischen Hochschulraum) vorweisen. Absolventen und Absolventinnen von Fachhochschulen können sich natürlich auch bewerben. Die dem PhD-Programm eigenen Zugangsvoraussetzungen umfassen neben der fristgerechten Einreichung der Bewerbungsunterlagen auch ein leistungsbezogenes Auswahlverfahren. Im Anschluss werden geeignete Kandidaten zu einem Bewerbungsgespräch eingeladen. Auswahlkriterien bei Bewerberinnen und Bewerbern aus der Medizin, den Natur- und Lebenswissenschaften sind ein zügig abgeschlossenes Studium mindestens mit der Abschlussnote „gut“, ein erkennbar breites Wissen im Fachgebiet und persönliche Eigenschaften wie Teamkompetenz und Einsatzbereitschaft. Nationale und internationale Bewerber werden gleichermaßen berücksichtigt.

Jedes Jahr werden bis zu 10 PhD-Kandidaten und Kandidatinnen aufgenommen. Die obere Grenze dient der Gewährleistung einer adäquaten Betreuung.

Wie geht es weiter mit dem Programm?

Das Programm ist 2017 mit sechs Doktorandinnen und Doktoranden erfolgreich gestartet. Für den 2. Durchlauf, der im Sommersemester 2018 beginnt, liegen bereits zahlreiche Bewerbungen vor, die in den nächsten Wochen im Rahmen von persönlichen Bewerbungsgesprächen ausgewählt werden.

Langfristiges Ziel des Programms ist die Entwicklung eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten, internationalen Graduiertenkollegs, um das Programm noch attraktiver zu machen und eine größere Anzahl an Stipendien ausschreiben zu können.

1. DGUV Fachgespräch Allergien

Berufliche Allergene quantifizieren

Dialog zwischen Forschung und Praxis am 05. bis 06. Juni am IPA

Allergische Erkrankungen nehmen mehr und mehr zu. Betroffen davon sind auch Beschäftigte, die entweder eine Allergie durch ihr berufliches Umfeld erworben haben oder mit einer bestehenden Allergie ihrem Beruf nachgehen. Ein vorrangiges Ziel des Arbeitsschutzes sind optimale Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Sensibilisierungen durch Arbeitsstoffe. Nur wenn man die Allergieauslöser kennt, können sinnvolle Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden. In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich die Frage,

ob und in welcher Konzentration Allergene am Arbeitsplatz vorhanden sind. Genau dem Thema der Quantifizierung von Allergenen an Arbeitsplätzen und in öffentlichen Einrichtungen widmet sich das 1. DGUV Fachgespräch „Allergien“. Der Austausch von Informationen und Erfahrungen zur Allergenquantifizierung im Rahmen von speziellen Arbeitsplatzmessungen und auch Studien im Bereich der Prävention stehen bei diesem Dialog zwischen Forschung und Praxis im Vordergrund.

Dienstag, 5. Juni	
ab 12 ³⁰ Uhr	Registrierung und Mittagsimbiss
13 ³⁰ Uhr	Moderation: Monika Raulf Begrüßung: Thomas Brüning
13 ³⁵ Uhr	Einführung in die Problematik: Berufliche Allergene als Auslöser von allergischen Reaktionen – warum ist die Quantifizierung für die Prävention wichtig? <i>Monika Raulf</i>
14 ⁰⁰ Uhr	Innenraumallergene an Arbeitsplätzen und in öffentlichen Einrichtungen A: Innenraumallergene in KiTas • Studiendesign und Probensammlung vor Ort <i>Heinz-Dieter Neumann, Martin Buxtrup</i> • Quantifizierung von Innenraumallergenen, <i>Ingrid Sander</i>
14 ⁴⁵ Uhr	B: Innenraumallergene in Büros • Erfahrungen bei der Probensammlung vor Ort <i>Ulrich Sauke-Gensow</i> • Was zeigen die Messergebnisse? <i>Ingrid Sander</i>
15 ³⁰ Uhr	Kaffeepause
16 ⁰⁰ Uhr	• Staub- und Allergenexposition in holzverarbeitenden Betrieben, <i>Marnix Poppe, Sabine Kespohl</i>
16 ³⁰ -17 ¹⁵ Uhr	Führung durch das IPA, insbesondere durch das Kompetenzzentrum Allergologie/Immunologie (optional)
18 ³⁰ Uhr	Gemeinsames Abendessen

Mittwoch, 6. Juni	
09 ⁰⁰ Uhr 09 ³⁰ Uhr	Allergenexposition beim beruflichen Umgang mit Tieren A: Labortierallergene – Expositionen in universitären und industriellen Forschungseinrichtungen • Bericht der Unfallkasse Nord, <i>Arnd Geilenkirchen</i> • Messung in versicherten Betrieben der BG RCI <i>Rolf Rupp, Eva Zahradnik</i> B: Expositionen im veterinärmedizinischen Bereich • AllergoVet, <i>Ingrid Thullner, M. Raulf/E. Zahradnik</i> • AllergoMed, <i>Olaf Kleinmüller, Monika Raulf</i>
11 ⁰⁰ Uhr	Kaffeepause
11 ³⁰ Uhr 12 ⁰⁰ Uhr 12 ³⁰ Uhr	Allergenexposition mit speziellen Arbeitsplatzstoffen I • Aerogene Enzymbelastung in Bäckereien <i>Bettina Simonis</i> • Enzyme an Arbeitsplätzen, <i>Thomas Körner, Ingrid Sander</i> • Allergensammlung mit dem AS 100; Bericht über das AllMePro-Projekt, <i>Annette Kolk</i>
13 ⁰⁰ Uhr	Mittagessen
13 ³⁰ Uhr 14 ⁰⁰ Uhr 14 ³⁰ Uhr	Allergenexposition mit speziellen Arbeitsplatzstoffen II • Allergenbestimmungen in der Abfallwirtschaft <i>Eckart Willer</i> • Erfahrungen mit dem Allquant-Angebot des IPA <i>Stefan Mayer</i> • Entwicklungen, Forschungsbedarf und Zusammenfassung, <i>Monika Raulf</i>
15 ⁰⁰ Uhr	Veranstaltungsende



Anmeldungen werden bis zum 15.05. ausschließlich per E-Mail an: anmeldung_fachgesprach@ipa-dguv.de entgegen genommen. Das Anmeldeformular finden Sie unter: www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/187

Die Teilnahme an dieser Veranstaltung ist kostenfrei. Die Kosten für Anreise und Unterkunft erfolgen auf Selbstkostenbasis.



Forschung im IPA – aus der Praxis für die Praxis

Beispiele verschiedener aktueller Studien und Untersuchungen

Monika Zaghaw, Thomas Brüning

Forschung im IPA ist Forschung aus der Praxis für die Praxis. An das IPA werden immer wieder Fragestellungen aus der Praxis der Betriebe und Bildungseinrichtungen herangetragen und in Forschungs- und Beratungsprojekte transferiert. Im Mittelpunkt stehen dabei der Mensch in Betrieben und Bildungseinrichtungen und der Transfer der Forschungsergebnissen in die Praxis.

Im Fokus der Arbeit des IPA stehen Fragestellungen zu gesundheitlichen Effekten von schädigenden Einwirkungen auf den Menschen. Das IPA stellt als unabhängige wissenschaftliche Einrichtung im Bereich der gesetzlichen Unfallversicherung eine weltweit wohl einmalige Schnittstelle zwischen arbeitsmedizinischer Forschung, betrieblicher Praxis und der Sicherheit und Gesundheit der Versicherten dar. Die Forschungsschwerpunkte des IPA sind breit angelegt und ergänzen sich thematisch und hinsichtlich des Methodenspektrums mit denen der beiden Schwesterinstitute, dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) in St. Augustin und dem Institut für Arbeit und Gesundheit (IAG) in Dresden. Im IPA stehen die gesundheitlichen Effekte von Gefährdungen am Arbeitsplatz im Fokus, wie zum Beispiel Entzündungen, Krebserkrankungen und Allergien, Wirkungen von Reiz- und Gefahrstoffen sowie von Gerüchen, auch unter Aspekten arbeitsplatzrelevanter synergistischer Kombinationswirkungen. Weitere Themenschwerpunkte betreffen Effekte durch Einwirkungen von Partikeln und Fasern, aber auch physikalische Einwirkungen durch UV-Strahlung oder ge-

sundheitliche Effekte von Schichtarbeit. Einen interdisziplinären Arbeitsschwerpunkt des Instituts bildet seit Jahren auch die Früherkennung von Krebserkrankungen durch die Entwicklung und den Einsatz von Biomarkern. Sie werden unter anderem im Bereich der nachgehenden Vorsorge bei Versicherten mit bereits anerkannten Berufskrankheiten eingesetzt. Dem Themenspektrum entsprechend ist auch das Methodenspektrum der fünf Kompetenz-Zentren des IPA breit und synergistisch ausgelegt. Neben modernen arbeitsmedizinischen, pneumologischen und dermatologischen Verfahren verfügt das IPA über ein umfangreiches Methodenspektrum für die allergologische und toxikologische Diagnostik und Expositionserfassung. Hierzu zählen analytische Verfahren ebenso wie *In-vitro*-Verfahren unter Einsatz von Zellkulturen. Als einzige Einrichtung in Deutschland verfügt das IPA außerdem über ein Expositionslabor für Humanstudien, in dem unter standardisierten Bedingungen gas- und partikelförmige Expositionsbedingungen generiert und die Effekte auf den Menschen ebenso standardisiert erfasst werden können. Das IPA ist darüber hinaus auch in

der Lage, gemeinsam mit den Unfallversicherungsträgern, den betroffenen Betrieben und Versicherten Studien direkt an Arbeitsplätzen durchzuführen.

Forschung aus der Praxis für die Praxis

Das IPA bietet den Unfallversicherungsträgern die Möglichkeit, gesundheitliche Effekte im Rahmen von Humanstudien zu untersuchen. Dies geschieht sowohl unter experimentellen Bedingungen im Expositionslabor als auch in epidemiologischen Feldstudien direkt in den Betrieben. Zusätzlich überprüft das IPA auch die Effektivität von Präventionsmaßnahmen, die im Rahmen der Beratung und Überwachung im Betrieb etabliert werden.

Nachfolgend haben wir eine Auswahl abgeschlossener und laufender Forschungsprojekte zusammengestellt, die in den letzten Jahren auf Initiative der Unfallversicherungsträger vom IPA durchgeführt wurden und die die Praxisnähe, aber auch die Bedeutung der Arbeit des Instituts für die Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz deutlich machen.

Belastung durch Naphthalin in der Schleifmittelindustrie

Naphthalin wird industriell vor allem aus der Destillation von Steinkohlenteer oder Erdöl gewonnen und dient unter anderem als Ausgangsstoff für die Herstellung von Lösemitteln, Kunststoffen, Weichmachern und Härtern. In der Schleifmittelherstellung ist es als Porenbildner nur schwer zu ersetzen. Im Jahr 2011 wurde der Grenzwert für Naphthalin auf $0,5 \text{ mg/m}^3$ gesenkt. Um akute und chronische Reizwirkungen an den Augen und den oberen Atemwegen von

Naphthalin am Arbeitsplatz zu untersuchen, führte das IPA gemeinsam mit der BG Elektro Textil Energie und Medienerzeugnisse, der Verwaltungs-BG und dem Verband der europäischen Schleifmittelhersteller (FEPA) eine Querschnittstudie in Deutschland und Österreich durch. Die Studie wurde in Betrieben der Schleifmittelherstellung durchgeführt, weil in diesem industriellen Bereich weitgehend offen mit Naphthalin umgegangen wird und es keine wesentlichen anderen Expositionen gegenüber Stoffen mit potenziell irritativer Wirkung auf die Atemwege gibt.

Mittels Luft- und Humanbiomonitoring wurde die Exposition genau charakterisiert. Zur Abklärung möglicher irritativer und entzündlicher Effekte wurde die Nase endoskopisch untersucht und Entzündungsmarker in der Nasallavage, im Sputum und Blut bestimmt. Die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase zeigen, dass eine Naphthalinexposition zwar akut entzündliche Effekte an der Nasenschleimhaut auslöst aber keine chronischen Veränderungen verursacht. Die Analyse der subklinischen Entzündungsmarker ergab lediglich isolierte Hinweise auf leichte Veränderungen, jedoch kein konsistentes Muster einer entzündlichen Wirkung und insbesondere keine Hinweise auf dosisabhängige Effekte von Naphthalin. Die vorliegenden Studienergebnisse liefern Ansätze für konkrete Präventionsmaßnahmen in den Betrieben und neue Humandaten zur Überprüfung des aktuellen Grenzwerts. Darüber hinaus konnten wichtige Erkenntnisse für die Bewertung chronischer Langzeitwirkungen von Reizstoffen gewonnen werden (IPA-Journal 02/2017).



Im Rahmen einer Querschnittstudie in der Schleifmittelindustrie untersuchte das IPA die gesundheitlichen Effekte von Naphthalin.

In-vitro-Test erkennt entzündliche Partikelwirkungen

Faser- oder partikelförmige Stäube gehören zu den häufigsten Expositionen am Arbeitsplatz und verursachen viele Todesfälle durch Berufskrankheiten. Neben den klassischen Risiken wie Asbest und Quarz treten neue Gefährdungen (z.B. Carbon Nanotubes (CNT, MWCNT), carbonfaserverstärkte Kunststoffe (CFK), weitere Nanomaterialien) zunehmend in den Fokus. Sie können eine zunächst akute, bei fortgesetzter Exposition aber auch andauernde Entzündung und in der Folge schwere Erkrankungen wie chronisch-obstruktive Bronchitis, Fibrose oder auch Krebs verursachen.

Neuentwickelte Nanopartikel werden als besonders entzündungsfördernd diskutiert und faserförmige Stäube bestimmter Charakteristika stehen unter Krebsverdacht. Bislang werden Risiken durch das Einatmen von Partikeln und Fasern im Tierversuch ermittelt. Am IPA wurde nun eine Zellkulturmethode zur Untersuchung von Entzündungen der Lunge durch Partikel und Fasern entwickelt, der sogenannte Partikel-induzierte-Zellmigrationsassay (PICMA). Der in vitro-Test simuliert, dass eingeatmete Stäube in der Lunge von Entzündungszellen (Makrophagen und neutrophile Granulozyten) aufgenommen werden. Diese setzen dosisabhängig stark gewebsschädigende Stoffe frei. Dieser Prozess stellt die Schwelle zu einem (chronischen) Entzündungsgeschehen mit Krankheitswert dar.

Mit dem am IPA etablierten PICMA-Test kann die entzündungsfördernde Wirkung unterschiedlichster faser- oder partikelförmiger Stäube untersucht werden. Die bisherigen Daten zeigen, dass der Test dosisabhängig zwischen der Wirkung verschiedener bekannter Stäube differenziert. Durch die Untersuchung weiterer Stäube und den Vergleich mit tierexperimentellen und Humandaten soll die Übertragbarkeit der Ergebnisse überprüft werden. Umgekehrt können Parameter, die im Tier- oder Humanexperiment als Maß für die Entzündungsreaktion gemessen werden, mit diesem Test experimentell bestätigt werden. Ziel ist die Identifizierung früher Wirkungen im nicht toxischen Dosisbereich beim Menschen, die auf Partikelwirkungen mit Krankheitswert hinweisen. Dadurch können Erkenntnisse generiert werden, die in Humanstudien aus ethischen Gründen nicht gewonnen werden können (IPA-Journal 03/2015).

Interventionsstudie in der Recyclingbranche

Ziel der gemeinsam mit dem Landesinstitut für Arbeitsgestaltung NRW und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin durchgeführten Interventionsstudie (Parkours) war es, optimierte Arbeitsschutzmaßnahmen für die beteiligten Unternehmen aus der Recyclingbranche unter

Berücksichtigung des Risikokonzepts des Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) zu erarbeiten und die Effektivität dieser Maßnahmen in der Praxis zu überprüfen. Vor, während und nach der Umsetzung von betrieblichen Arbeitsschutzmaßnahmen wurde die Belastung der Beschäftigten mit diversen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) mittels Ambient- und Humanbiomonitoring untersucht. Anhand der Ergebnisse konnten verschiedene Maßnahmen zur Gestaltung der Arbeitsplätze umgesetzt werden, die dann im Nachgang zu einer erheblichen Verringerung der Belastung führten (IPA-Journal 03/2017).

Fume Events

Fliegendes Personal berichtet gelegentlich von Zwischenfällen an Bord von Flugzeugen, bei denen unangenehme Gerüche und in schweren Fällen sogar sichtbarer Rauch in Kabinen auftreten. Die betroffenen Personen berichten in Folge solcher Ereignisse teilweise Symptome wie Erschöpfung, Müdigkeit, Konzentrationschwächen, Sehstörungen und in seltenen Fällen sogar Bewusstlosigkeit. Entsprechende Ereignisse treten relativ selten auf und sind nicht vorhersehbar. Daher ist es äußerst schwierig, über Gefahrstoffmessungen in der Kabinenluft die mit „fume and smell events“ verbundenen Gefahrstoffexpositionen zu erfassen. Vor diesem Hintergrund unterstützt das IPA die BG Verkehr bei der Aufklärung dieser Vorfälle. Im Rahmen von Untersuchungen der BG Verkehr wird mittels qualitätsgesicherter Humanbiomonitoring-Verfahren beim Flugpersonal unter anderem überprüft, ob und wenn ja, in welchem Umfang Organophosphorverbindungen (Trikesylphosphate (TCP) und Organophosphat-Flammschutzmittel) und sogenannte leichtflüchtige Kohlenwasserstoffe (VOC) mit neurotoxischen Eigenschaften bei sogenannten „fume and smell events“ aufgenommen wurden. Zusätzlich soll untersucht werden, ob durch die möglichen Expositionen gegenüber mehreren Organophosphaten die Aktivität der Acetylcholinesterase (AChE), ein für die Nervensignalübertragung wesentliches Enzym, gehemmt wird (IPA-Journal 01/2017).

Toxikologische Bewertung von Neu- und Ersatzstoffen

Teil der Gefährdungsbeurteilung nach §7 Abs. 1 der Gefahrstoffverordnung ist die Überprüfung, inwiefern der Ersatz gefährlicher durch weniger gefährliche Arbeitsstoffe möglich ist. Für viele dieser Neu- oder Ersatzstoffe ist die Toxizität jedoch unbekannt beziehungsweise aufgrund nur weniger wissenschaftlicher Daten unklar. Für die Gefährdungs- und Risikobeurteilung werden deshalb neue qualitätsgesicherte Beurteilungsverfahren benötigt, um die Wirkung dieser Arbeitsstoffe beurteilen zu können. Aus Mangel an Humandaten werden für die Ableitung von Grenzwerten jedoch viel-



Feuerwehreinsatzkräfte sind einer Vielzahl von Gefährdungen ausgesetzt.

fach tierexperimentelle Untersuchungen herangezogen. Um die Ergebnisse auf den Menschen übertragen zu können, müssen die im Tierversuch verabreichten Mengen an Gefahrstoff mit der am Arbeitsplatz vorliegenden Exposition des Menschen verglichen werden können. Untersuchungen zur Toxikokinetik, das heißt der Aufnahme, dem Metabolismus und der Eliminierung eines Gefahrstoffes beim Menschen, sind eine Möglichkeit. Das IPA führt daher umfangreiche Untersuchungen unter anderem zu Ersatzstoffen von Lösemitteln wie dem N-ethyl-2-pyrrolidon, von Weichmachern wie den Phthalaten (u.a. Adipate, Terephthalate) sowie neuen UV-Filtersubstanzen (Octocrylen, Octylmethoxycinnamat, Avobenzon) durch. Damit liefern die am IPA erhobenen wissenschaftlichen Daten erstmals einen wichtigen Beitrag zur Risikoevaluierung von neuen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz (IPA-Journal 02/2014).

Krebsrisiko im Feuerwehrdienst?

In Deutschland gibt es circa 40.000 hauptamtliche und rund 1,3 Millionen ehrenamtliche Feuerwehreinsatzkräfte. Diese sind bei ihren Einsätzen einer Vielzahl von Gefährdungen ausgesetzt. Mit dem Projekt soll geklärt werden, ob und wenn ja, wie viel von krebserzeugenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) im Feuerwehreinsatz bei der Brandbekämpfung auch über die Haut aufgenommen

wird. Dieses Projekt soll helfen, mögliche Gefährdungen zu identifizieren und daraus Strategien und Verhaltensweisen für eine wirksame Expositionsvermeidung im Einsatzalltag zu entwickeln. Damit soll die Frage beantwortet werden, wie gut Feuerwehrleute in der Praxis tatsächlich vor schädlichen Einwirkungen und einem möglichen Krebsrisiko geschützt sind. Für diese umfangreiche Studie hat das IPA die notwendigen Studienunterlagen und Studieninstrumente, wie Studienprotokoll, Ethikantrag, Datenschutzkonzept und SOPs erstellt. Nach den bereits abgeschlossenen Vorarbeiten wird die Studie in Kürze starten. Geleitet wird das Projekt von der Unfallkasse Baden-Württemberg; sie stellt unter anderem die Verbindung zum Fachbereich „Feuerwehren, Hilfeleistungen, Brandschutz der DGUV sicher und begleitet die Studie aus fachlicher Sicht (www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/190).

Interventionsstudie zur Schweißrauch-Exposition

In einem Unternehmen aus der metallverarbeitenden Branche, das bereits an der Studie des IPA zu den gesundheitlichen Auswirkungen des Schweißens (WELDOX) teilgenommen hatte, zeigten sich an verschiedenen Schweißarbeitsplätzen höhere Belastungen gegenüber Chrom, Nickel und Mangan. Neben Messungen der Staub- und Metallkonzentrationen in der Atemluft wurde auch ein entsprechendes Biomonitoring durchgeführt. In der Folge investierte das Unternehmen in verschiedene Maßnahmen zur Sicherheit und Gesundheit. Gemeinsam mit der Berufsgenossenschaft Holz und Metall, dem Unternehmen und nicht zuletzt den Beschäftigten wurden hierzu Maßnahmen entwickelt. Zum Beispiel wurde die in der Werkshalle installierte Absauganlage grundlegend erneuert. Um Schadstoffe an der Entstehungsstelle zu erfassen, wurden neue Schweißbrenner mit integrierter Absaugung in enger Abstimmung mit den Beschäftigten eingeführt. Die Fertigungsabläufe wurden so geändert, dass das Schweißen in beengten Räumen zeitlich reduziert wurde. Bei unvermeidlichen Schweißarbeiten mit hoher Luftbelastung werden die Helme nun mit Frischluft versorgt. Auch die verwendeten Materialien beim Schweißen wurden gegen schadstoffärmere ausgetauscht. Eine im Anschluss vom IPA durchgeführte Folgeuntersuchung zeigte eine deutliche Abnahme des A-Staubs in der Halle. Auch die Chrom und Nickelkonzentrationen im Atembereich der Schweißer waren deutlich niedriger. Das Humanbiomonitoring von Blut und Urin zeigte einen Rückgang der inneren Belastung (IPA-Journal 01/2012).

Die WELDOX-Studie hat aber auch gezeigt, dass ohne Verwendung eines fremdbelüfteten Helms eine Mangankonzentration im alveolengängigen Schweißrauch von $20\mu\text{g}/\text{m}^3$, dem heute gültigen Arbeitsplatzgrenzwert, bei 65 Prozent der un-



Das Humanbiomonitoring am IPA kommt bei vielen Projekten zum Einsatz, bei denen es um den Nachweis der Exposition gegenüber Gefahrstoffen geht.

tersuchten Schweißer im Atembereich überschritten wurde. Der aktuelle Staubgrenzwert (A) von $1,25 \text{ mg/m}^3$ wurde ebenfalls bei annähernd der Hälfte der zwischen 2007 und 2009 beprobten Schweißer überschritten. Auf Initiative der Berufsgenossenschaft Holz und Metall soll nun im Rahmen einer Interventionsstudie überprüft werden, ob insbesondere durch den Einsatz einfacherer und für die gewerbliche Praxis akzeptable Maßnahmen die aktuellen Arbeitsplatzgrenzwerte eingehalten werden können. Der Fokus soll hierbei vor allem auf die Untersuchung brennerintegrierter Erfassungssysteme gelegt werden. Um zu überprüfen, welche Expositionsreduktion technisch überhaupt erreicht werden kann, sollen zunächst geeignete Schweißversuche im Labor des Instituts für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) einer möglichen Intervention im Betrieb vorgeschaltet werden.

Tierallergene am Arbeitsplatz

Der berufliche Umgang mit Labortieren, meist Ratten und Mäuse, seltener Meerschweinchen, Hamster, Kaninchen, Katzen und Hunde, kann zu allergischen Erkrankungen führen. Zu den betroffenen Berufsgruppen gehören beispielsweise Beschäftigte in Forschungslaboren der pharmazeutischen Industrie und an Universitäten. Um hier sinnvolle Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können, muss zunächst die Allergenkonzentration gemessen werden. So kann zum einen der Zusammenhang zwischen berufsbezogenen allergischen Beschwerden und der Exposition ermittelt werden. Außer-

dem kann die Allergenbelastung mit geeigneten Maßnahmen reduziert beziehungsweise ganz vermieden werden. Zusätzlich können Bereiche mit hoher Allergenbelastung identifiziert und Verschleppungen in andere Bereiche ermittelt werden. Sind die Wege einmal klar, kann hier durch geeignete Verhaltensprävention Abhilfe geschaffen werden. Gemeinsam mit der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und Chemische Industrie wurde in einem Forschungsprojekt den versicherten Betrieben angeboten, die mögliche Allergenbelastung zu erfassen, um so gemeinsam Arbeitsschutz und Organisationsmaßnahmen zu erarbeiten und zu validieren (IPA-Journal 01/2015). Außerdem wird gemeinsam mit der Unfallkasse Hessen eine Längsschnittstudie mit Studierenden der Veterinärmedizin durchgeführt. Im Rahmen dieser AllergoVet-Studie werden die Studierenden von Beginn bis zum Ende ihres Studiums begleitet, um herauszufinden, wann und unter welchen Umständen Allergien gegen Tierallergene entstehen und welche Präventionsmaßnahmen frühzeitig ergriffen werden können. (IPA-Journal 01/2014).

Die Datenlage zur Allergiehäufigkeit von tiermedizinischen Fachangestellten (TFA), die durch ihre berufliche Tätigkeit in den Tierarztpraxen intensiven Kontakt zu Tieren haben, ist nur unzureichend. Daher sollen im Rahmen einer Studie, die auf Initiative und in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege durchgeführt wird, die Sensibilisierungen

gegen umwelt- und arbeitsplatzrelevante Allergene unter tiermedizinischen Fachangestellten untersucht werden (www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/192).

Antikörperentwicklung für Diagnostik seltener Allergene

Die Forst- und Holzindustrie zählt mit fast einer Million Beschäftigten zu den Leitbranchen in Deutschland. Eine Exposition gegenüber Holzstäuben kann ein Risiko für Erkrankungen der Lunge beziehungsweise der Atemwege sowie der Haut darstellen. Neben irritativ-toxischen Auslösern können auch Proteine aus den Hölzern als Allergene wirken und Sensibilisierungen beziehungsweise allergische Reaktionen hervorrufen. Für eine umfassende Prävention ist eine maßgeschneiderte Diagnostik daher unabdingbar. Am IPA wurden insbesondere auf Initiative und in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft Holz und Metall standardisierte Tools für den Nachweis einer Holzstaubsensibilisierung entwickelt und stehen nun allen Unfallversicherungsträgern zur Verfügung. Insbesondere bei allergischen Erkrankungen durch Holzstäube ist es schwierig, die auslösende Substanz und damit eine valide Diagnosestellung zu ermitteln, da es an geeigneten Testextrakten und Testsystemen fehlt. Im Internet (www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/190) kann der

Anforderungsbogen für verschiedene Tests abgerufen werden (IPA-Journal 03/2016)

Fazit

Diese Auswahl von Projekten verdeutlicht einmal mehr, wie praxisnah das IPA für die Unfallversicherungsträger und die dort versicherten Betriebe und öffentlichen Einrichtungen forscht. Die umfangreiche Expertise des IPA, insbesondere die Möglichkeit der fachübergreifenden Bearbeitung von Problemstellungen mit einem breiten Kompetenzspektrum sowie die gute nationale und internationale Vernetzung, ermöglicht es dem Institut, Fragestellungen zeitnah und kompetent zu beantworten und die wissenschaftlichen Erkenntnisse in die Praxis einzubringen. Das IPA steht für eine zeitnahe, konkrete Umsetzung von arbeitsmedizinischen Forschungsergebnissen unmittelbar in die betriebliche Praxis. Durch die gleichzeitige Positionierung des Institutes in den Arbeitsschutzgremien ist gewährleistet, dass Forschungsergebnisse direkt in regulatorische Maßnahmen und Vorschriften umgesetzt werden können und damit eine breite Wirkung erlangen.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Monika Zaghow
IPA



Die in Zusammenarbeit mit der BG Holz und Metall entwickelten standardisierten Tools für den Nachweis von Holzstaubsensibilisierungen stehen allen Unfallversicherungsträgern zur Verfügung.



Monika Zaghow

Vom 07. bis 09. März 2018 fand die 58. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGAUM statt. Schwerpunktthemen in diesem Jahr waren „Arbeiten im Alter“, „Arbeit im Gesundheitswesen“ und „Arbeit mit chronischen Erkrankungen“. Mehr als 900 Tagungsteilnehmerinnen und Teilnehmer kamen in diesem Jahr nach München.

Professor Peter Angerer aus Düsseldorf stellte als diesjähriger Tagungspräsident auf der einleitenden Pressekonferenz die provozierende Frage: „Macht die Arbeit im Krankenhaus krank?“. Beeinträchtigungen der psychischen Gesundheit, wie klinisches Burnout, reaktive Depression oder Angststörungen sind bei Beschäftigten im Gesundheitswesen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung, so Angerer weiter. Multidisziplinäre Forschungsanstrengungen von Arbeitsmedizinern und Arbeitspsychologen können mit dazu beitragen, die psychischen Belastungen auch im Gesundheitswesen zu verbessern.

Arbeiten im Alter und Arbeit mit chronischen Erkrankungen sind angesichts des demographischen Wandels eng miteinander verknüpft. Zum einen gibt es die gesunden älteren Beschäftigten, die aufgrund ihres Alters veränderte Anforderungsprofile haben. Daneben nehmen in einer alternden Bevölkerung die chronischen Erkrankungen zu und stellen damit auch die Arbeitsmedizin vor große Herausforderungen. Wie man sich hierauf von Seiten der Arbeitsmedizin einstellt, an welchen Stellschrauben man drehen muss, war ein weiteres Schwerpunktthema der Jahrestagung.

In diesem Zusammenhang spielt auch der Aspekt ‚Return to work‘, zum Beispiel nach schweren Erkrankungen eine zentrale Rolle. So war es folgerichtig, die Deutsche Vereinigung für Rehabilitation (DVfR) als Kongresspartnerin der diesjährigen Jahrestagung mit ins Boot zu holen, um gemeinsam den Diskurs über die Weiterentwicklung der Bereiche Rehabilitation und Teilhabe zu fördern.

Insgesamt gab es 70 wissenschaftliche Veranstaltungen, in denen 135 Vorträge präsentiert wurden, 87 Posterbeiträge rundeten die diesjährige Jahrestagung ab.

Beiträge aus dem IPA prämiert

Das IPA war mit insgesamt 22 Beiträgen vertreten. Katharina Wichert erhielt im Rahmen des Nachwuchssymposiums einen Preis für ihren Beitrag zu Untersuchungen der Rolle von Genvarianten bei der Melatonin Biosynthese im Hinblick auf die Entwicklung von Brustkrebs infolge von Schichtarbeit. Dr. Sabine Kespohl bekam für ihren Beitrag zur Neuentwicklung eines Kiefernholzimmunoassays zur Messung der Allergenbelastung von betroffenen Beschäftigten einen Posterpreis. Die weiteren Beiträge aus dem IPA beschäftigten sich unter anderem mit den Auswirkungen von Dieselabgasen, Schichtarbeit, den Ergebnissen aus der Schweißstudie WELDOX II, der Früherkennung von Mesotheliomen und der Vorstellung des PhD-Programms „Epidemiologie und Klinische Forschung“.

Vision Zero – Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV

Traditionell fand im Rahmen der DGAUM Jahrestagung das Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV statt. Themenschwerpunkt war in diesem Jahr die „Vision Zero“. Zum Auftakt des Vortrags von **Dr. Walter Eichendorf**, dem stellvertretenden Hauptgeschäftsführer der DGUV, führte ein Film den Teilnehmenden mit eindringlichen Bildern vor Augen, welche Folgen arbeitsbedingte Unfälle und Erkrankungen sowohl für die Betroffenen als auch für deren Angehörige

haben können. Im weiteren Verlauf seines Vortrags ging **Dr. Eichendorf** darauf ein, dass die arbeitsbedingten Unfallzahlen zwar in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen sind, der Rückgang inzwischen aber nicht mehr so stark ist wie in früheren Jahrzehnten. Für die Vision Zero – eine Welt ohne schwere Arbeitsunfälle und arbeitsbedingte Erkrankungen – ist das eine Herausforderung. Für die Vision Zero hat die Vermeidung tödlicher und schwerer Arbeitsunfälle und Berufskrankheiten höchste Priorität. „Die Digitalisierung ist mittlerweile an allen Arbeitsplätzen angekommen“, so **Eichendorf** weiter. Dies stellt auch veränderte Anforderungen an den Arbeitsschutz. Beispiele sind hier die Entgrenzung von Arbeit oder auch die Flexibilisierung von Arbeit. Die traditionell vorhandenen Arbeitsschutzinstrumente greifen bei Click- und Crowdworkern dabei zu kurz. Hier setzt unter anderem die seit Oktober letzten Jahres laufende DGUV-Präventionskampagne „komm**mit**mensch“ an. Die Kernbotschaft der neuen Kampagne lautet: Sicherheit und Gesundheit sind Werte für alle Menschen, Organisationen und die Gesellschaft. Sie sollen Gegenstand allen Handelns werden. Präventives Handeln ist lohnend und sinnstiftend. Wenn diese Botschaft in den Köpfen aller Beteiligten angekommen ist und sie danach leben und handeln, dann kann die Vision Zero erfolgreich umgesetzt werden.

Helmut Ehnes, Präventionsleiter der BG Rohstoffe und chemische Industrie, wies eingangs seines Vortrags darauf hin, dass die Vision Zero kein deutscher Alleingang ist. Anlässlich des XXI. Weltkongresses in Singapur sei hierfür auch auf internationaler Ebene der Startschuss gefallen. Die BG RCI als einer der großen Unfallversicherungsträger mit mehr als 1,4 Millionen Versicherten, hat bereits 2015 die Vision Zero zur Strategie ihrer Präventionsarbeit gemacht. Für die BG RCI gilt: Jeder Arbeitsunfall und jede arbeitsbedingte Erkrankung ist vermeidbar, niemand wird bei der Arbeit getötet. „Dabei ist die Vision Zero kein Feigenblatt. Jeder Unfall hat seine Ursachen und ist nicht gottgegeben“, so **Ehnes** weiter. Um die Vision Zero zu erreichen, wurden gemeinsam in der BG RCI Ziele für die kommenden zehn Jahre festgelegt. Dazu gehört unter anderem, das Arbeitsunfallrisiko um 30 Prozent zu senken, die neuen Arbeitsunfallrenten sowie die tödlichen Arbeitsunfälle zu halbieren, die Anzahl der anerkannten Berufskrankheiten zu verringern und die Zahl der unfallfreien Betriebe zu steigern. Ein Katalog von 10 Maßnahmen wie zum Beispiel, Analyse und Schwerpunktsetzung, qualitativ hochwertige Präventionsangebote und das Setzen von thematischen Schwerpunkten in der Prävention sollen helfen, diese ehrgeizigen Ziele zu erreichen. Umgesetzt werden diese Maßnahmen unter anderem durch Leitfäden, Seminare und Veranstaltungen sowie Praxishilfen.

Professor Ernst Hallier von der Universität Göttingen ging in seinem Beitrag auf die unterschiedlichen Berufskrankheiten und ihre heutige beziehungsweise zukünftige Bedeutung ein. „Die Liste der Berufskrankheiten ist historisch gewachsen und stellt ein ziemliches Sammelsurium dar“, so Hallier zu Beginn. „Von den zurzeit 80 gelisteten Berufskrankheiten haben etliche ihre Bedeutung weitestgehend verloren“. Als Beispiel führte er unter anderem „das Augenzittern der Bergleute (BK 6101)“ an. Andere Berufskrankheiten sind zurzeit aufgrund langer Latenzzeiten noch aktuell (Krebs durch Asbestfaserstaub), werden aber zukünftig an Bedeutung verlieren. Die meisten Berufskrankheiten werden aber weiterhin relevant bleiben, auch wenn es für diese bereits entsprechende präventive Maßnahmen gibt. Er gab aber auch zu bedenken, dass aufgrund neuer Arbeits- und Produktionsbedingungen in Zukunft kaum noch große Gruppen von Versicherten von bestimmten Erkrankungen betroffen sein werden. Vielmehr wird es gehäuft zu epidemiologisch nicht mehr fassbaren Einzelfällen kommen. Als Lösungsansatz schlug er vor, die Vor-Ort-Expertise zu stärken und die Beschäftigten noch stärker als das bisher der Fall ist, zu schulen und die Eigenverantwortung zu fördern. In seinem Fazit forderte Prof. **Hallier** eine Stärkung der Individualprävention durch Verbesserung der medizinischen und technischen Vor-Ort-Expertise und eine adäquate Verhältnisprävention bekannter Gefährdungen, auch wenn sie nicht Gegenstand der BK-Liste sind. Last but not least forderte er die wissenschaftliche Erforschung von möglichen Risiken durch neue Technologien und Arbeitsformen.

Professor Stephan Brandenburg, Hauptgeschäftsführer der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), stellte gleich zu Anfang seines Vortrags die provokante Frage „ob es denn bei der bemerkenswerten Zahl von 80 Berufskrankheiten überhaupt noch Herausforderungen gebe“. Und beantwortete diese dann im Laufe seines Vortrags damit, dass die Risikobetrachtung ganz klar zeigt, dass Prävention notwendig ist, auch wenn eine Erkrankung nicht als Berufskrankheit gelistet sei. Er definierte in seinem Vortrag die arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren als „jede Möglichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung, die auf die entsprechende versicherte Tätigkeit zurückzuführen ist“. Bei der Abgrenzung der arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren zur Berufskrankheit unterschied Prof. Brandenburg drei Fallgruppen: Die erste Gruppe umfasst Erkrankungen und berufliche Einwirkung, die noch nicht von einer Berufskrankheit erfasst werden. Bei der zweiten Fallgruppe werden entweder die Erkrankung oder die berufliche Einwirkung noch nicht erfasst. In der dritten Gruppe werden sie bereits grundsätzlich erfasst, aber im Einzelfall



Interessierte Zuhörerinnen und Zuhörer beim diesjährigen Arbeitsmedizinischen Kolloquium der DGUV zur „Vision Zero“



Abschließendes Round-Table-Gespräch (v.l. n. r.: Prof. Stephan Brandenburg, Prof. Ernst Hallier, Dr. Walter Eichendorf, Helmut Ehnes



Dr. Walter Eichendorf bei seinem Vortrag zur Vision Zero

liegen die speziellen Voraussetzungen für eine Anerkennung nicht vor. An verschiedenen Beispielen aus der Praxis der BGW wie psychische Belastungen, Hautkrebs durch künstliche UV-Strahlung erläuterte er speziell entwickelte Handlungshilfen der BGW. Um bei der Prävention der arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren erfolgreich zu sein, ist eine trägerübergreifende Zusammenarbeit notwendig und gesetzlich verankert. Dabei ist die Gemeinsame Deutschen Arbeitsschutzstrategie (GDA) eine der wichtigen trägerübergreifenden Initiativen.

In der anschließenden von **Professor Jürgen Büniger** geleiteten Round-Table-Diskussion waren sich alle Beteiligten einig, dass es keinen Mangel an Regeln und gesetzlichen Vorgaben gibt, häufig jedoch die praktische Umsetzung in den Betrieben vor Ort einer Optimierung bedarf. Wichtig ist es hier, mit allen Beteiligten ins Gespräch zu kommen und die verschiedenen Zielgruppen zu motivieren, auch mit Eigenverantwortung an die Aufgabe heranzugehen. Hierfür bietet die neue Präventionskampagne der DGUV **kommit** mensch ganz wichtige Handlungs- und Arbeitshilfen. Alle Referenten appellierten am Ende an das arbeitsmedizinische und betriebsärztliche Fachpublikum: „Lassen Sie uns gemeinsam die Vision Zero in die Betriebe tragen“.

Die 59. DGAUM-Jahrestagung wird vom 20. bis 22. März 2019 in der Messe Erfurt in Thüringen stattfinden (www.dgaum.de).

Die Autorin:
Dr. Monika Zaghow
IPA

Pneumologie – Prisma der Inneren Medizin

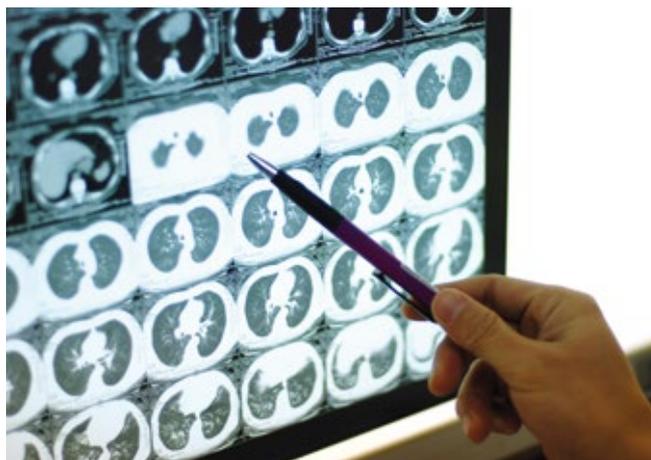
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

„Pneumologie – Prisma der Inneren Medizin“ – lautete das Motto des 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der vom 14. bis 17. März 2018 in Dresden stattfand.

Auf dem DGP-Kongress präsentierten sich die wissenschaftlichen Fachgesellschaften der deutschen Pneumologie. Neben Themen zur Fort- und Weiterbildung sowie zur Berufspolitik widmete sich der Kongress neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen von der theoretischen bis zur klinischen Ebene. Themenfelder der Arbeitsmedizin wurden zusammen mit Epidemiologie, Umwelt- und Sozialmedizin durch die Sektion 3 der DGP vertreten.

In dem Postgraduiertenkurs „Vernetzung Pneumologie-Arbeitsmedizin-Radiologie ein Update“ wurden unter anderem Erkenntnisse zu radiologischen Mustern fibrosierender interstitieller und berufsbedingter Lungenerkrankungen im HR CT sowie differenzialdiagnostische Erwägungen dargestellt. Im Postgraduiertenkurs „Allergiediagnostik“ wurden unter Mitwirkung von Prof. Monika Raulf aus dem IPA Kenntnisse zu Anamnese und Hauttest, *In-vitro*-Diagnostik, nasal und bronchialen Provokationstestungen vermittelt. Ein Frühseminar widmete sich der radiologischen Tumordiagnostik und der Korrelation von Zeichen im Röntgenübersichtsbild zur Computertomographie.

Kontroverse Gutachtenfälle über verschiedene pneumologische Berufskrankheiten wurden intensiv auf Basis einer durchgeführten TED-Abfrage mit dem Auditorium in einem klinischen Symposium diskutiert. Ein weiteres Symposium fand zu der aktuell viel diskutierten Thematik „Fume event“ statt. In einer klinischen Fallkonferenz wurden TED-unterstützt



DGP

„Perlen in der Allergologie und Immunologie“ diskutiert. Dr. Ingrid Sander, IPA, stellte eine Kasuistik zu einem berufsbedingten Asthma eines Metzgers vor. Als Auslöser dieser Erkrankung konnte das mikrobielle Enzym Transglutaminase als Auslöser identifiziert werden. In einem freien Vortrag unter der Thematik „Aspekte der Arbeitsmedizin- Gesundheitsrisiken“ wurden Daten aus dem Gemeinschaftsprojekt zu Manganbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen kurz WELDOX II von IPA und den BG Kliniken Bergmannsheil Bochum vorgestellt. PD. Dr. Jürgen Knobloch referierte zur Modulation der T-Zell- und Monozytenaktivität durch Schweißrauchexposition. Prof. Rolf Merget und Dr. Frank Hoffmeyer aus dem IPA moderierten gemeinsam die Postersession zu „Aktuelles aus der Arbeitsmedizin“.

Der Autor:
Dr. Frank Hoffmeyer
 IPA



Heiko U. Käfferlein

Die US-amerikanische Gesellschaft für Toxikologie tagte in diesem Jahr in San Antonio, wo knapp 4000 Beiträge einen Einblick in die aktuellen weltweiten Forschungsergebnisse zu Gefahrstoffen gaben. Aus dem IPA wurden Ergebnisse zu Kombinationswirkungen von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und aromatischen Aminen vorgestellt sowie – in Zusammenarbeit mit dem Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS, Frankreich) – Arbeiten zur Wirkungsweise des reproduktionstoxischen Lösemittels N-ethyl-2-pyrrolidon.

Schwerpunkt der Jahrestagung war – neben grundlagenwissenschaftlichen und zumeist substanzspezifischen Untersuchungen zu ausgewählten Gefahrstoffen – der Trend, Tierversuche zu minimieren und verstärkt alternative Testverfahren wie Zellkulturuntersuchungen durchzuführen.

Zweijahres-Studien mit einer größeren Anzahl an Versuchstieren wurden bereits in den vergangenen Jahren zunehmend durch 90-Tages-Studien ersetzt. Dieser Trend zu Kurzzeitversuchen setzte sich auch auf der diesjährigen Tagung fort. Insbesondere die Durchführung von 28- und 90-Tages-Studien zur akuten und subchronischen Toxizität mit einem deutlich verringerten Abstand zwischen den einzelnen Dosisgruppen und einem erweiterten Dosisbereich wurde propagiert. Hiermit soll zukünftig eine exaktere Bestimmung der sogenannte „No Observed Adverse Effect Concentration“ (NOAEC) ermöglicht werden, also derjenigen Konzentration, bei der keine substanzspezifischen Effekte mehr beobachtet werden können. Die in den jeweiligen Studien identifizierten Zielgewebe sollen dabei mit adäquaten Zellkulturuntersuchungen (*in vitro*) ergänzt werden, unter anderem in Zelllinien der Zielorgane und einem analogen Konzentrationsbereich, um *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten besser miteinander vergleichen zu können.

Auch die optimale Nutzung der Kurzzeitversuche unter Nutzung von so genannten Omics-Verfahren und wie letztere aus biologischer Sicht zu bewerten sind, war ein Schwerpunkt. So ist es zukünftig wünschenswert – über eine OECD-richtlinienkonforme Untersuchung hinaus – das gesamte anfallende Material aus einem Kurzzeittiersuch wie Blut, Gewebe und eventuell Urin, auch mit einem genomischen

oder proteomischen Verfahren zu untersuchen. Damit kann untersucht werden, inwiefern molekulare Veränderungen letztendlich auch im histologischen Korrelat auftreten. Dies würde eine biologische Validierung der Omics-Ergebnisse erlauben und potentielle molekulare Veränderungen in einen kausalen Zusammenhang mit den aus histopathologischer Sicht relevanten klinischen Effekten im Gewebe bringen. Auch hier wird eine Ergänzung der Untersuchungen auf *In-vitro*-Ebene als besonders wichtig angesehen. Dies ermöglicht zugleich eine nochmals feinere Untergliederung des untersuchten Konzentrationsbereichs.

Im Bereich der Wirkungen komplexer Gefahrstoffgemische standen die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) im Brennpunkt der Tagung. Zwei grundsätzliche Herangehensweisen an die Problematik wurden diskutiert: die Untersuchung realer Expositionen im Rahmen molekular-epidemiologischer Studien und diejenige genau charakterisierter PAK-Gemische mittels Zellkulturexperimenten. Hier stellen die in Kooperation mit der Universität von Colorado durchgeführten Arbeiten des IPA zur tumorpromovierenden Wirkung niedermolekularer PAK, den Hauptbestandteilen in PAK-Gemischen, weltweit ein Alleinstellungsmerkmal dar (s. S. 15).

Die nächste Tagung der US-amerikanischen Gesellschaft für Toxikologie findet vom 10. bis 14. März 2019 in Baltimore statt (<https://www.toxicology.org>).

Der Autor:
Dr. Heiko Käfferlein
IPA

Für Sie gelesen

Externe Literatur

Mechanismen der Krebsentstehung durch Asbest

How asbestos drives the tissue towards tumors: YAP activation, macrophage and mesothelial precursor recruitment, RNA editing, and somatic mutations. Rehrauer et al. (2018):

Oncogene (<http://doi.org/10.1038/s41388-018-0153-z>)

Der Zusammenhang zwischen einer unter Umständen auch nur kurzfristigen Asbestfaserinhalation und dem vom Rippenfell und Bauchfell ausgehenden Tumor, dem Mesotheliom, wurde erstmals 1960 epidemiologisch belegt. Bis heute sind die genauen biologischen Mechanismen, die zur Krebsentstehung durch Asbestfasern führen, nicht vollständig geklärt. Schon lange wird diskutiert, dass chronische Entzündungsprozesse zum Krebsgeschehen beitragen. Bekannt ist auch, dass Tumorzellen der körpereigenen Abwehr durch das Immunsystem entgehen können. Rehrauer et al. sind der Frage nachgegangen, welche molekularen Veränderungen sich im Bauchfellgewebe während einer Tumorentwicklung nachweisen lassen. Hierzu haben sie ein Modell mit genetisch veränderten Mäusen verwendet, die Ähnlichkeiten zur Tumorentwicklung bei Menschen erkennen lassen und gegenüber Krokydolith (Blauasbest) exponiert wurden.

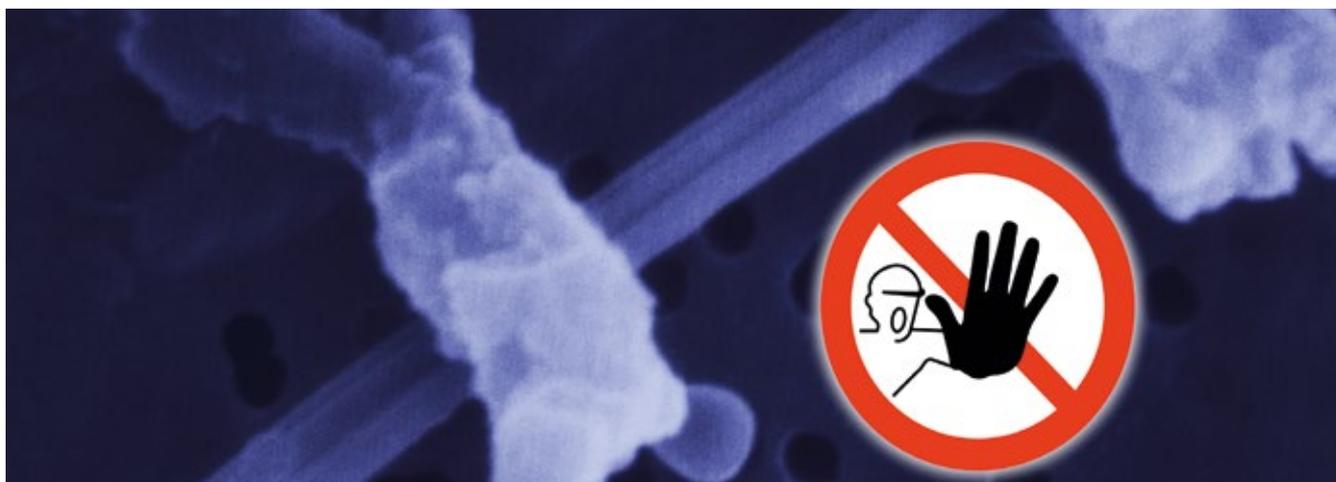
Im Ergebnis wurden zwischen nicht-exponierten und Asbeststaub-exponierten Mäusen charakteristische Unterschiede auf molekularer und zellulärer Ebene beobachtet. Nach Asbestexposition waren in der Bauchraumflüssigkeit B- und T-Zellen erniedrigt, erhöht waren dagegen Makrophagen und verschiedene Signalstoffe (Zytokine). In der Milz, die für die Körperabwehr wichtig ist, waren T-Zellen, CD4- beziehungsweise CD8-Zellen vermehrt. Genetische Untersuchungen

wurden an Zellen von nicht-exponierten Tieren, exponierten Tieren und an Tumorzellen durchgeführt. Knapp 6.000 Gene zeigten dabei nach einer Asbestexposition eine veränderte Aktivität. Tumorzellen von asbestexponierten Tieren wiesen gegenüber Zellen von asbestexponierten Tieren, die noch keinen Tumor entwickelt hatten, bei mehr als 8.000 Genen eine unterschiedliche Aktivität auf. Weiterhin fanden die Wissenschaftler um Rehrauer bei asbestexponierten Mäusen eine vermehrte Anzahl von Mutationen in der RNA im Vergleich zu nicht-exponierten Mäusen. Unter den verschiedenen Genen, die eine verstärkte Aktivität zeigten, waren beispielsweise auch die Gene für die Proteine Osteopontin und Mesothelin, die bereits als Biomarker für Mesotheliome bekannt sind und auch am IPA untersucht wurden.

Die Studie belegt die Bedeutung der Entzündungsreaktion sowie der Unterdrückung der Immunantwort als wichtige mechanistische Elemente für die Tumorentstehung nach einer Asbestfaserexposition. Die durch die Entzündung bedingten Veränderungen der DNA und RNA können unter anderem zu einer tumorförderlichen Zellumgebung führen. Die neuen Erkenntnisse über diese Signalwege können in Zukunft sowohl für neue Biomarker-Kandidaten als auch für neue therapeutische Ansätze genutzt werden.

Bei der publizierten Studie handelt es sich um Grundlagenforschung, die einmal mehr den Ansatz des IPA bestätigt, Zusammenhänge zwischen Entzündung und Krebs zu untersuchen und krebstypische Biomarkern zu entwickeln. Darüber hinausgehende direkte Konsequenzen für die alltägliche Arbeit der Unfallversicherungsträger im Bereich der Primärprävention oder der Entschädigung von durch Asbest verursachten Erkrankungen ergeben sich dagegen nicht.

Dr. Olaf Hagemeyer, Dr. Georg Johnen



Für Sie gelesen

Externe Literatur

Neue Reviews zur Kanzerogenität von Bitumen

Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Sax SN, Boffetta P. Cancer Risk Associated With Exposure to Bitumen and Bitumen Fumes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Occup Environ Med.* 2018; 60:e6-e54

Kriech AJ, Schreiner CA, Osborn LV, Riley AJ. Assessing cancer hazards of bitumen emissions - a case study for complex petroleum substances. *Crit Rev Toxicol.* 2018; 48: 121-142

2011 hat die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC) die Kanzerogenität von Bitumen neu eingestuft (Lauby-Secretan et al. 2011; die zugehörige IARC-Monographie ist 2013 erschienen). In der Folge wurden einige Publikationen veröffentlicht, die die aktuell vorhandenen Daten neu analysiert und bewertet haben. Eine Gruppe um Mundt und Boffetta hat 2018 ein systematisches Review und eine Meta-Analyse von epidemiologischen Studien am Menschen von Risiken für Tumoren der Lunge, Kopf-Hals-Tumoren, Tumoren von Speiseröhre (auch separat), Blase, Niere, Magen und Haut vorgenommen (Mundt et al. 2018). Dabei wurde versucht, die unterschiedliche Qualität der Studien einzubeziehen und studienübergreifend die Stärke der Evidenz beurteilt. Während diese Übersichtsarbeit die epidemiologischen Studien am Menschen genau untersucht, wird in einer weiteren Übersichtsarbeit von Kriech et al. (2018) das mögliche krebserzeugende Potenzial von Bitumen-Emissionen anhand tierexperimenteller und mechanistischer Studien sowie Studien zur Genotoxizität am Menschen bewertet.

Bitumen sind komplexe Substanzgemische und werden als Rückstände bei der Destillation von Erdöl gewonnen. Wichtige Anwendungsbereiche sind Straßenbau (Bindemittel für Gesteinskörnungen im Straßenbau: Asphalt) und Bauwesen (Dach- und Dichtungsbahnen, Isolieranstriche, Bautenschutzmittel, Estrich, Fugenvergussmassen, Klebstoffe). Bitumen sind bei Umgebungstemperaturen fest und werden für die Verarbeitung erhitzt. Beschäftigte im Straßenbau und bei Dachabdichtungsarbeiten können gegenüber Emissionen aus Bitumen exponiert sein. Die Diskussion um ein krebs erzeugendes Potenzial dieser Dämpfe und Aerosole beruht unter anderem darauf, dass in früheren epidemiologischen Studien insbesondere exponierte Dachdecker vermehrt an Lungenkrebs erkrankten. Außerdem erwiesen sich Oxidationsbitumen, die vorwiegend für Dachabdichtungsarbeiten verwendet wurden, bei dermalen Applikation bei Nagern als

kanzerogen, und zusätzlich enthalten Bitumen in geringen Mengen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK). Bitumen ist zu unterscheiden von Steinkohle-Teer beziehungsweise -Pech, das aus Steinkohle bei Temperaturen oberhalb von 1000 °C gewonnen wird und wesentlich höhere PAK-Gehalte aufweist. Aufgrund einstmals ähnlicher Verwendung ist, insbesondere in älteren epidemiologischen Studien, eine Koexposition gegenüber Teer nicht sicher auszuschließen.

Review und Meta-Analyse von Mundt et al. (2018)

Lungenkrebs

In der Metaanalyse von Mundt et al. (2018) wurde unter Einbeziehung aller Studien für Lungenkrebs ein leicht erhöhtes relatives Risiko (RR) von 1,33 (95%-Konfidenzintervall (KI) 1,20-1,47) gefunden. Dachdecker weisen ein etwas höheres RR (1,79; 95%-KI 1,46-2,19) als Asphaltierer (1,12; 95% KI 1,04-1,21) auf. Nach Ausschluss von Studien geringer Qualität (z. B. wegen schlechter Expositionsabschätzung, unzureichenden Angaben zu Beruf oder Expositionsdauer, Koexposition gegenüber Steinkohlenteer) ergibt sich allerdings für Bitumen-Exponierte insgesamt kein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs mehr (RR 0,94, 95%-KI 0,74-1,20). Die Ergebnisse der zugrundeliegenden acht Studien sind unter anderem für Rauchen und (bis auf eine) auch für Teer-Exposition adjustiert.

Kopf-Hals-Tumoren und Tumoren der Speiseröhre separat

Bei der Analyse von Kopf-Hals-Tumoren (Mundhöhle, Speiseröhre, Pharynx, Larynx) wurde ein erhöhtes Risiko



ko festgestellt, dies galt sowohl für die Betrachtung aller einbezogenen Studien (RR insgesamt 1,48; 95%-KI 1,22-1,81; Dachdecker: RR 1,86; 95%-KI 1,22-3,83; Asphaltierer RR 1,37; 95%-KI 0,97-1,93) als auch nach Ausschluss von Studien geringer Qualität (RR 1,31; 95%-KI 1,03-1,67; keine Differenzierung nach Berufen angegeben). Das Risiko an Speiseröhrentumoren zu erkranken war ebenfalls erhöht (alle Studien: 1,30; 95%-KI 1,06-1,59; nach Ausschluss von Studien geringer Qualität: RR 1,48; 95%-KI 1,0-2,19). Wertete man die Studien für Asphaltierer und Dachdecker getrennt aus, wurden für letztere signifikant erhöhte Risiken gefunden (RR 1,34; 95%-KI 1,07-1,67 für alle Studien). Die Ergebnisse basierten fast ausschließlich auf externen Vergleichen für Krebsinzidenz und Sterblichkeit und sind nicht für Rauchen und Kohlenteer adjustiert.

Magenkrebs und weitere Tumorlokalisationen

Bei Ausschluss von Studien geringer Qualität fand sich ein leicht erhöhtes Risiko für Magenkrebs (RR 1,29; 95%-KI 1,03-1,62). Dies wurde allerdings wesentlich durch eine einzige Studie bestimmt, die Befunde in anderen Studien waren unauffällig.

Für Blasen- und Nierenkrebs sowie für Hautkrebs (Melanom und Nicht-Melanom) wurden keine erhöhten Risiken durch Bitumen-Exposition beobachtet.

Qualität der Evidenz

Mundt et al. haben zusätzlich zur Meta-Analyse der vorhandenen Studien die Stärke der Evidenz der Befunde anhand des GRADE-Modells (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ermittelt. Sie kommen zu dem Schluss, dass das Ergebnis „kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko“ bei Betrachtung der qualitativ höherwertigen Studien eine hohe Sicherheit, d.h. eine überzeugende Evidenz, aufweist. Die Evidenz für den Befund „kein erhöhtes Nierenkrebsrisiko“ wird als moderat eingeschätzt. Die Ergebnisse für Lungenkrebs (alle Studien) und alle anderen Tumorlokalisationen – unabhängig davon, ob in der Meta-Analyse ein erhöhtes Risiko gefunden wurde oder nicht – sind von geringer Sicherheit, d.h. die Evidenz ist nicht überzeugend.

Review von Kriech et al. (2018) zum krebserzeugenden Potenzial von Bitumen-Emissionen

In der Übersichtsarbeit von Kriech et al. (2018) liegt der Schwerpunkt im Gegensatz zur oben dargestellten epidemiologischen Meta-Analyse darauf, wie die teils widersprüchlichen Ergebnisse der zahlreichen experimentellen Studien zu Genotoxizität (*In-Vitro*-Studien, Tierstudien, Studien am

Menschen) und Kanzerogenität in Tierversuchen von Bitumen-Emissionen evaluiert und bewertet werden können, um die Mechanismen und das Gefährdungspotenzial für den Menschen bei realen Expositionen einschätzen zu können.

Auch in dieser Arbeit wurde die Qualität der zugrundeliegenden Einzelstudien bewertet. In Gefährdungsanalyse und Risikoabschätzung wurden nur Studien einbezogen, die (mit oder ohne Einschränkungen) zuverlässig waren.

Evaluiert wurde ob die Exposition *in vitro* oder im Tierversuch tatsächlich der des Menschen am Arbeitsplatz entspricht, ob Exposition und Effekt ausreichend charakterisiert wurden und ob Einflussgrößen (Konfounder) in Studien am Menschen berücksichtigt wurden.

Eine besondere Bedeutung kommt in diesem Review den im Rahmen der Humanstudie Bitumen vom IPA und seinen Kooperationspartnern durchgeführten Untersuchungen an Gussasphaltarbeitern zu. Gründe hierfür sind unter anderem die in der Studie untersuchten großen Fallzahlen sowie die umfangreiche Messung von Exposition und genotoxischen Effekten.

Die Autoren folgern, dass die Emissionen von Straßenbaubitumen unter normalen Arbeitsbedingungen keine kanzerogene oder genotoxische Gefährdung darstellen. Die verfügbaren Studien weisen darauf hin, dass Oxidationsbitumen, wie es bei Dachabdichtungsarbeiten eingesetzt wird, möglicherweise eine schwache krebserzeugende Wirkung aufweist.

Peter Welge

Literatur

Lauby-Secretan B, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Galichet L, Straif K; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Bitumens and bitumen emissions, and some heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Lancet Oncol.* 2011; 12:1190-1191

International Agency for Research on Cancer (Hg.): Bitumens and bitumen emissions, and some N- and S-heterocyclic aromatic hydrocarbons. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 103. 2013 (Lyon France)

Für Sie gelesen

Externe Literatur

Buchbesprechung: „Sicheres Arbeiten mit Gefahrstoffen“

Birgit Stöffler: Sicheres Arbeiten mit Gefahrstoffen, 2. Aufl., 269 Seiten. Ecomed, Landsberg/Lech, 2017

Das jetzt in 2. Auflage erschienene Buch „Sicheres Arbeiten mit Gefahrstoffen“ bietet einen guten Überblick über die Thematik und die miteinander zusammenhängenden Aspekte. Bemerkenswert sind die zahlreichen Hinweise zu weiterführenden Informationen, zum Regelwerk, zu Leitfäden, Bekanntmachungen und zu Informationsschriften, auf die klar gegliedert und differenziert in Form von Symbolen in den jeweiligen Kapiteln verwiesen wird. Besonders bedeutsame Aussagen werden mit Merksätzen hervorgehoben. Erleichtert wird die Lesbarkeit auch durch zahlreiche, oft sehr ausführliche und differenzierte Tabellen mit gut nachvollziehbarer farblicher Unterlegung. Hilfreich sind auch Hinweise auf weiterführende Internet-Adressen einschl. Glossaren, ein Abkürzungs- und Stichwortverzeichnis sowie eine Liste mit besonderen Begriffen und deren Auffinden im Text. Am Ende jeden Kapitels bieten Verständnisfragen die Möglichkeit, anhand derer man das aufgenommene Wissen selbstständig überprüfen kann.

Durchgehend ist in dem Band erkennbar, dass das Hauptziel die praktische Umsetzung des Gefahrstoffrechts im Alltag der Betriebe ist. Es wird deutlich, dass die Autorin hierfür große eigene Erfahrungen sowohl auf dem Gebiet der theoretischen Grundlagen als auch der praktischen Arbeit in Unternehmen einbringt. Dies führt zu vielen nützlichen Tipps und vermeintlichen „Kleinigkeiten“, die aber in der Praxis sehr hilfreich sein können. Umgangssprachliche Umschreibungen tragen an vielen Stellen zur besseren Verständlichkeit von technischen Sachverhalten und Begriffen des Regelwerks bei. Einige kleinere Ungenauigkeiten und Auslassungen lassen sich in der nächsten Auflage ebenso wie einige zusätzliche Stichwörter problemlos einfügen und mindern den Wert des Buches nicht.

Nationale und internationale Grenzwerte, Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen, Arbeitsplatzrichtwerte sowie nicht rechtsverbindliche Arbeitsplatzkonzentrationen wissenschaftlicher Organisationen werden ausführlich erläutert und ihre Wertigkeit umfassend dargestellt. Zum Beispiel wird auf die Bedeutung des Dampfdrucks von Gasen bei der Gefährdungsbeurteilung, die perkutane Resorbierbarkeit einiger Gefahrstoffe auch aus der Dampfphase sowie indirekte Gefährdungen durch phototoxische/-sensibilisierende Wirkungen hingewiesen. Auch die Erläuterungen zur

Wertigkeit der Geruchswahrnehmung sowie die Kapitel zu Gefahrstoffen im Bereich des Gesundheitswesens (Narkosegase, Arzneimittelherstellung) und zu Besonderheiten in Laboratorien sind sehr hilfreich. Sehr ausführlich wird auf die Rangfolge und Aussagekraft der verschiedenen Kennzeichnungen, Signalwörter, Gefahrenklassen und Gefahrzahlen sowie P- und H-Sätze eingegangen und deren Fallstricke für die Gefährdungsbeurteilung beleuchtet. Abgerundet werden die praktischen Tipps durch Hinweise zu verschiedenen Möglichkeiten der Unterweisung.

Das Buch ist nicht nur für die explizit als Zielgruppen genannten Vorgesetzten und Beschäftigten sondern auch für alle mit der Arbeitssicherheit befassten Akteure in den Betrieben ein wertvolles Nachschlage- und Informationswerk. Durch seine vielen praktischen Tipps auch in Detailfragen stellt es eine wertvolle Hilfe für eine gute praktische Umsetzung des Arbeitsschutzes im Betrieb dar.

PD Dr. Wolfgang Zschiesche

Beruflich bedingter Blasenkrebs und die ökonomischen Folgen

Jung YL, Tompa E, Longo C, Kalcevich C, Kim J, Song C, Demers P. The Economic Burden of Bladder Cancer due to Occupational Exposure. J Occup Environ Med. 2018; 60: 217-225

In dem vorliegenden Beitrag wird die wirtschaftliche Belastung in Form von Lebenszeitkosten durch im Jahr 2011 neu diagnostizierte Blasenkrebsfälle in Kanada abgeschätzt, die auf berufliche Expositionen zurückzuführen sind. Als Ursache für rund 200 neue Fälle werden aromatische Amine, Aluminiumproduktion, Maler- und Lackierarbeiten sowie die Gummiproduktion aufgeführt. Die Autoren schätzen ab, dass ca. 65 Prozent der Kosten auf dem Verlust an QALYs (quality adjusted life years) basiert. Eine geringere Rolle spielen Krankheits-bedingte Kosten, zum Beispiel direkte für Diagnose und Therapie, sowie indirekte, zum Beispiel durch Arbeitsunfähigkeit (6 bzw. 29%). Wenngleich eine Reihe von Annahmen getroffen werden musste, bestätigen die beiliegenden Sensitivitätsanalysen doch weitgehend den geschätzten Kostenrahmen von insgesamt ca. 130 Millionen kanadischen Dollar. Dies entspricht rund 420.000 Euro pro Fall. Inwiefern die kanadischen Ergebnisse allerdings auf Europa übertragbar sind, bleibt offen.

Dr. Dirk Pallapies

Für Sie gelesen

Externe Literatur

Studie identifiziert Biomarker-Panel für den Nachweis von acht verschiedenen Krebsarten

Cohen JD et al. *Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science* 2018; 359: 926-930

Die Diagnose von Tumoren mittels Blut-basierter Biomarker rückt in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Krebsforschung. Bestandteile von Tumorzellen, wie DNA und Proteine, können in die Blutzirkulation gelangen und dort nachgewiesen werden. Besonders interessant und vielversprechend ist der Ansatz entsprechende DNA- oder Proteinstrukturen im Blut im Rahmen der Krebs-Früherkennung nachzuweisen.

Die Forschergruppe um Joshua D. Cohen hat Anfang des Jahres eine neue Methode zur Diagnose von Krebs präsentiert. Dazu kombinierten die Wissenschaftler die Analyse von krebspezifischen Mutationen in verschiedenen Genen der zirkulierenden DNA mit dem Nachweis von Tumor-Proteinen im Blut. Insgesamt wurden über 2.000 Mutationen und 39 verschiedene Proteine in einem Kollektiv bestehend aus 1.005 Patienten mit acht verschiedenen Tumorarten, wie Ovarial-, Leber-, Magen-, Bauchspeicheldrüsen-, Speiseröhren, Darm-, Lungen- und Brustkrebs sowie 812 gesunde Kontrollen untersucht. Für den sogenannten CancerSEEK Test wurden schließlich die aussagekräftigsten Biomarker ausgewählt: 61 Genbereiche zur Mutationsanalyse in Kombination mit acht Proteinen. Durch die Kombination unterschiedlicher Marker konnte die Sensitivität des Panels ohne Verlust der Spezifität, die bei über 99 Prozent lag, erhöht werden. Demnach wurden nur sieben der insgesamt 812 gesunden Kontrollen falsch-positiv getestet. Die Sensitivität lag für die acht untersuchten Krebstypen im Mittel bei 70 Prozent und schwankte zwischen 98 Prozent für Ovarialkarzinome und

33 Prozent für Brustkrebs. Für Lungenkrebs lag die Sensitivität, unter Berücksichtigung der korrekten Lokalisation des Primärtumors, allerdings nur bei 39 Prozent.

Kommentar

Die Arbeit von Cohen stellt einen weiteren wichtigen Schritt dar, um Blut-basierte Biomarker zur Diagnose von Tumoren zu etablieren. Die Ergebnisse der Studie müssen aber auch differenziert betrachtet werden, da Limitationen offensichtlich sind: Die Kontrollen waren im Durchschnitt jünger als die Fälle und durchgehend gesund. Wesentlich geeigneter wäre ein Kollektiv, in dem neben Gesunden auch Probanden mit gutartigen oder entzündlichen Erkrankungen untersucht werden würden. Dies würde gegebenenfalls zu einer Erhöhung falsch-positiver Tests, also einer Erniedrigung der Spezifität, führen. Auch dient der CancerSEEK Test noch nicht der Früherkennung von Krebs, denn bei den untersuchten Fällen dieser Querschnittsstudie handelt es sich ausschließlich um Patienten mit bereits diagnostiziertem Krebs, überwiegend in späteren Stadien. Mit Blick auf den potenziellen Einsatz in der Krebsfrüherkennung müsste der CancerSEEK Test daher weiterführend in einer Längsschnittstudie validiert werden. Über einen längeren Zeitraum müssten ähnlich wie in der MoMar-Studie des IPA symptomfreie Probanden mit hohem Erkrankungsrisiko, die noch nicht an einem Krebs erkrankt sind, regelmäßig untersucht und die Biomarker getestet werden. So könnten letztere hinsichtlich einer möglichen Früherkennung evaluiert werden. Für die Anwendung in der Praxis ist es zudem notwendig, den Test technisch zu vereinfachen und preiswert anzubieten.

Insgesamt unterstreicht die Arbeit von Cohen et al. aber eindrucksvoll, dass es grundsätzlich möglich ist, erfolgreiche Blut-basierte Biomarker zur Diagnose von Tumoren zu entwickeln.

Dr. Daniel G. Weber, Dr. Georg Johnen



Für Sie gelesen

Aus dem IPA

Untersuchungen zur Exposition gegenüber Chrom(VI) bei Schweißern

Pesch B, Lehnert M, Weiß T, Kendzia B, Menne E, Lotz A, Heinze E, Behrens T, Gabriel S, Schneider W, Brüning T. Exposure to hexavalent chromium in welders: Results of the WELDOX II field study. *Ann Work Expo Health*. 2018 Feb 12. doi: 10.1093/annweh/wxy004. [Epub ahead of print]

Sowohl hexavalentes Chrom (Cr(VI)) als auch Schweißrauch wurden von der Internationalen Krebsagentur (IARC) als krebserzeugend für den Menschen eingestuft. Dennoch liegen bis heute keine ausreichenden Daten vor, die einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Cr(VI)-Exposition und einem erhöhten Lungenkrebsrisiko bei Schweißern belegen. Am IPA wurde im Rahmen der Schweißstudie WELDOX II bei 50 Schweißern, darunter 24 MIG/MAG-Schweißer, 19 Wolframintergasschweißer und 3 Stabelektrodenschweißer, Cr(VI) in der alveolengängigen Partikelfraktion gemessen. Gleichzeitig erfolgte die Messung von Gesamt-Chrom (Cr) und Nickel in der Luft und im Urin, um mögliche Assoziationen zwischen den verschiedenen Expositionsvariablen zu untersuchen.

Während aufgrund der aufwendigen Bestimmung von Cr(VI) üblicherweise dann gemessen wird, wenn eine hohe Exposition vermutet wird, erfolgten im Rahmen dieser Studie personengetragene Schweißrauchmessungen bei allen Schweißarbeiten. Das Gesamtchrom im Urin wurde vor und nach einer Arbeitsschicht bestimmt.

Die Datenverteilung der Cr(VI)-Messungen erwies sich als sehr „schief“, mit überwiegend geringen und nur wenigen hohen Werten. Für alveolengängiges Cr(VI) erreichten insgesamt 62 Prozent der Arbeitsplatzmessungen nicht die

Nachweisgrenze. Die Konzentration, unter der 75 Prozent aller Messwerte liegen, betrug $0,50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und war damit wesentlich niedriger als das 75. Perzentil von $6,76 \mu\text{g}/\text{m}^3$, das in allen geeigneten Messdaten von Cr(VI) für Schweißer in der MEGA-Datenbank bestimmt wurden (Pesch et al. 2015). Insgesamt überschritten acht der 50 Messwerte den Wert von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, der in Deutschland als Beurteilungsmaßstab und in Frankreich bereits als Arbeitsplatzgrenzwert gilt.

Der Anteil von Cr(VI) am Gesamtchrom (Cr) schwankte zwischen 4 und 82 Prozent, entsprechend war die Korrelation von Cr(VI) mit Cr nur moderat. Die Korrelation von Cr(VI) mit Nickel (Ni) war geringer als zwischen Cr und Ni. Cr(VI) zeigte auch nur eine relativ schwache Korrelation zu Cr im Urin nach der Schicht. Daher kann man für Schweißer zumindest im Niedrigdosisbereich nicht von der Urinkonzentration von Gesamtchrom auf die Schichtbelastung gegenüber Cr(VI) schließen. Bei den Schweißern betrug die Urinkonzentration von Cr nach der Schicht im Durchschnitt rund $1 \mu\text{g}/\text{L}$ und hing stark von der Cr-Konzentration im Urin vor der Schicht ab. Dies erklärt sich durch die vergleichsweise langsame Ausscheidungskinetik von Cr.

Insgesamt zeigen die Messungen von Cr(VI) bei 50 Schweißern, die etwa Edelstahl oder niedrig legierten Stahl geschweißt hatten, dass die Mehrzahl der Schweißer unter $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ exponiert war. Dennoch kann auf eine Luftmessung zur Überwachung der Exposition nicht verzichtet werden, da aus der Konzentration von Gesamtchrom im Urin nach einer Schicht bei Expositionen im Bereich von bis zu $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nicht auf die Schichtbelastung gegenüber Cr(VI) geschlossen werden kann.

Für die Prävention ist zu beachten, dass neben verschiedenen Maßnahmen zur Expositionsminimierung auch die Arbeitshaltung von Schweißern berücksichtigt werden muss, um möglichst wenig Schweißrauch einzusatmen.

PD Dr. Beate Pesch



Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 16. Mai 2018

Leichenschau - was ist aus betriebs-
ärztlicher Sicht zu beachten?

Dr. Stefan Schoebler, Wuppertal

Mittwoch, 27. Juni 2018

Mundgesundheit im Betrieb - wie
kann die Arbeitsmedizin dazu
beitragen?

Oliver Schneider, Wuppertal

Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit jeweils 3 Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Die Vorträge finden jeweils mittwochs in der Zeit von 15.00 bis 17.15 Uhr statt. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

Die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) kann 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. Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: <i>Mo. 19.11. - Mi. 28.11.18</i>	Abschnitt B1: <i>Mo. 07.01. - Mi. 16.01.19</i>	Abschnitt C1: <i>Mo. 04.06. - Mi. 13.06.18</i> <i>Mo. 04.02. - Mi. 13.02.19</i>
Abschnitt A2: <i>Mo. 03.12. - Mi. 12.12.18</i>	Abschnitt B2: <i>Mo. 21.01. - Mi. 30.01.19</i>	Abschnitt C2: <i>Mo. 18.06. - Mi. 27.06.18</i> <i>Mo. 18.02. - Mi. 27.02.19</i>
Zeiten: jeweils von 9.00 - 16.30 Uhr		
Teilnehmergebühren pro Kursteil:		
Mitglieder der Akademie: Euro 615,00	Nichtmitglieder: Euro 675,00	Arbeitslose Ärzte/innen: Euro 555,00

XII. Potsdamer BK-Tage

Potsdam, 08. bis 09. Juni 2018

Die vom Landesverband Nordost der DGUV veranstalteten Potsdamer BK-Tage thematisieren Erkenntnisse zu Berufskrankheiten, arbeitsbedingten Gesundheitsgefährdungen und deren Prävention. Es wird Neues aus dem BK-Recht sowie aus der Arbeit des Sachverständigenbeirats präsentiert. Die Rolle der Statistik bei der Ergebnisinterpretation und der Fehlervermeidung ist ebenfalls Thema. Vorgestellt wird unter anderem auch die BK-Forschung der DGUV, die Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung von Lungenkrebs, die Qualitätssicherung bei der Expositionsermittlung sowie verschiedene Aspekte rund um den Themenkomplex „Innenraumluft“.

www.ipa.ruhr-uni-bochum.de./l/188

Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249. Schriftliche Anmeldung erforderlich an:

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

5. Symposium Gefahrstoffe am Arbeitsplatz:

Dortmund, 18. bis 19. September

Die AG Analytik der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) I und die AG „Luftanalysen“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) führen in der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) gemeinsam das Symposium „Gefahrstoffe am Arbeitsplatz: Probe-nahme – Analytik – Beurteilung“ durch.

www.ipa.ruhr-uni-bochum.de./l/189

Int. Symposium zum Schutz vor Chemikalien

Frankfurt, 12.06.2018

Das internationale Symposium „Sicherheit und Gesundheitsschutz in der Lieferkette von Chemikalien“ wird von der internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS) Sektion Chemie und der IVSS Sektion Transportwesen veranstaltet. Die Teilnahme am Symposium, das im Rahmen der Messe AICHEMA stattfindet, ist nach vorheriger Anmeldung kostenlos. Weiter Informationen unter:

www.ivss-chemie.de

Neue Publikationen aus dem IPA

1. Bury D, Belov VN, Qi Y, Hayen H, Volmer DA, Brüning T, Koch HM. Determination of urinary metabolites of the emerging UV filter Octocrylene by online-SPE-LC-MS/MS. *Anal Chem* 2018; 90: 944–951 doi: [10.1021/acs.analchem.7b03996](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b03996)
2. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, Brüning T, Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Erren TC, Castaño-Vinyals G, Papantoniou K, Espinosa A, Kogevinas M, Grundy A, Spinelli JJ, Aronson KJ, Guénel P. Night shift work and breast cancer. A pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidem* 2018; Epub ahead of Print doi: [10.1007/s10654-018-0368-x](https://doi.org/10.1007/s10654-018-0368-x)
3. Cullen E, Evans D, Griffin C, Burke P, Mannion R, Burns D, Flanagan A, Kellegher A, Schoeters G, Govarts E, Biot P, Casteleyn L, Castaño A, Kolossa-Gehring M, Esteban M, Schwedler G, Koch HM, Angerer J, Knudsen LE, Joas R, Joas A, Dumez B, Sepai O, Exley K, Aerts D. Urinary Phthalate Concentrations in Mothers and Their Children in Ireland. Results of the DEMOCOPHES Human Biomonitoring Study. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: pii E1456 doi: [10.3390/ijerph14121456](https://doi.org/10.3390/ijerph14121456)
4. Fartasch M, Brüning T. Das Kontaktekzem. *DGUV Forum* 2018: 15-16
5. Gleichenhagen J, Arndt C, Casjens S, Meinig C, Gerullis H, Raiko I, Brüning T, Ecke T, Johnen G. Evaluation of a New Survivin ELISA and UBC® Rapid for the Detection of Bladder Cancer in Urine. *IJMS* 2018; 19: 226 doi: [10.3390/ijms19010226](https://doi.org/10.3390/ijms19010226)
6. Heratizadeh A, Werfel T, Schubert S, Geier J, IVDK. Contact sensitization in dental technicians with occupational contact dermatitis. Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2001-2015. *Contact Dermatitis* 2018; 78: 266-273 doi: [10.1111/cod.12943](https://doi.org/10.1111/cod.12943)
7. Hertenstein E, Rabstein S, Harth V, Riemann D. Neue Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von Schlafstörungen. *ASU* 2018; 53: 197–198
8. Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, Monsé C, Jettkant B, Beine A, Raulf M, Brüning T, Bünger J. Methodological implications and repeatability of nasal nitric oxide. Relevance for Challenge Studies. *Adv Exp Med Biol* 2018; Epub ahead of Print doi: [10.1007/5584_2018_166](https://doi.org/10.1007/5584_2018_166)
9. Hovanec J, Siemiatycki J, Conway DI, Olsson A, Stücker I, Guida F, Jöckel K-H, Pohlabeln H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann H-E, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Parent M-E, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Tardón A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Field J, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kromhout H, Vermeulen R, Boffetta P, Straif K, Schüz J, Kendzia B, Pesch B, Brüning T, Behrens T. Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies. *PLoS ONE* 2018; 13: e0192999 doi: [10.1371/journal.pone.0192999](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192999)
10. Jiao X, Aravidis C, Marikkannu R, ..., Brauch H, Brenner H, Broeks A, Brüning T, ..., Hamann U, ..., Winqvist R, Zheng W, Benitez J, Dunning AM, Pharoah PDP, Easton DF, Czene K, Hall P, Lindblom A. PHIP - a novel candidate breast cancer susceptibility locus on 6q14.1. *Oncotarget* 2017; 8: 102769–102782 doi: [10.18632/oncotarget.21800](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21800)
11. John SM, Bauer A, Diepgen TL, Elsner P, Fartasch M, Romer W, Skudlik C, Wehrmann W, Brandenburg S. Zertifizierung. „Berufsdermatologie (ABD)“: Seminar-Curriculum 2018 der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 771-773 doi: [10.1111/ddg.13262](https://doi.org/10.1111/ddg.13262)
12. Johnen G, Behrens T, Brüning T. Biomarker für die nachgehende Vorsorge. *DGUV Forum* 2018: 19-21
13. Krauß SD, Yosef HK, Lechtonen T, Jütte H, Tannapfel A, Käfferlein HU, Brüning T, Roghmann F, Noldus J, El-Mashtoly SF, Gerwert K, Mosig A. Integrating spatial, morphological, and textural information for improved cell type differentiation using Raman microscopy. *Journal of Chemometrics* 2018; 32: e2973 doi: [10.1002/cem.2973](https://doi.org/10.1002/cem.2973)
14. Lang K, Bonberg N, Robens S, Behrens T, Hovanec J, Deix T, Braun K, Roghmann F, Noldus J, Harth V, Jöckel K-H, Erbel R, Tam YC, Tannapfel A, Käfferlein HU, Brüning T. Soluble chemokine (C-X-C motif) ligand 16 (CXCL16) in urine as a novel biomarker candidate to identify high grade and muscle

Neue Publikationen aus dem IPA

- invasive urothelial carcinomas. *Oncotarget* 2018; 8: 104946–104959 doi: 10.18632/oncotarget.20737
15. Lehnert M, Beine A, Burek K, Putzke S, Schlösser S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T, Rabstein S. Vitamin D supply in shift working nurses. *Chronbiol Int* 2018 Epub ahead of Print doi: 10.1080/07420528.2018.1424719
 16. Monsé C, Hagemeyer O, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Kappert G, Weiß T, Ulrich N, Marek E-M, Bünger J, Brüning T, Merget R. Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Part Fibre Toxicol* 2018; 15: 202 doi: 10.1186/s12989-018-0246-4
 17. Pesch B, Lehnert M, Weiß T, Kendzia B, Menne E, Lotz A, Heinze E, Behrens T, Gabriel S, Schneider W, Brüning T. Exposure to hexavalent chromium in welders. Results of the WELDOX II field study. *Annals of Work Exposures and Health* 2018; 59: 467 doi: 10.1093/annweh/wxy004
 18. Raulf M, Brüning T. Berufliche Atemwegsallergien 2018: 17-18
 19. Raulf M, Brüning T, Jensen-Jarolim E, van Kampen V. Gender-related aspects in occupational allergies – Secondary publication and update. *World Allergy Organ J* 2017; 10: 284 doi: 10.1186/s40413-017-0175-y
 20. Reinert D, Jahn F, Brüning T, Herrmann J. Forschung zu Prävention und Berufskrankheiten durch die DGUV. *DGUV Forum* 2018: 9-11
 21. Rudolph A, Song M, Brook MN, Milne RL, ..., Brauch H, Brüning T, Mannermaa A, Kosma V-M, Lambrechts D, Keupers M, Couch FJ, Vachon C, Giles GG, MacInnis RJ, ..., Chatterjee N, Chang-Claude J, Garcia-Closas M. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Epidemiol* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1093/ije/dyx242
 22. Sander I, Lotz A, Neumann HD, Czibor C, Flagge A, Zahradnik E, Raulf M. Indoor allergen levels in settled airborne dust are higher in day-care centers than at home. *Allergy* 2017; Epub ahead of Print doi: 10.1111/all.13371
 23. Schroeder O, Schaper K, Fey B, Papst C, Baer F, Rosenkranz N, Buenger J, Krahl J. Regenerative fuel concepts for plug-in hybrid vehicles. *Landbauforschung* 2017; 67: 17-23 doi: 10.3220/LBF1487840500000
 24. van Kampen V, Sander I, Merget R, Brüning T, Raulf M. Baker's Asthma. Is the ratio of rye flour-specific IgE to total IgE more suitable to predict the outcome of challenge test than specific IgE alone? *Adv Exp Med Biol* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1007/5584_2018_159
 25. Weiß T, Koch HM, Käfferlein HU, Brüning T. Die Aufnahme von Gefahrstoffen über Atemluft, Haut und Mund. *DGUV Forum* 2018: 22-23
 26. Westphal G, Rosenkranz N, Brüning T, Bünger J. Wirkung von Partikeln und Fasern in der Lunge - Zellkulturmodell eröffnet neue Untersuchungsmöglichkeiten. *BG RCI magazin* 2018; 3: 20-21
 27. Wiesmüller GA, Heinzow B, Aurbach U, Bergmann K-C, Bufe A, Buzina W, Cornely OA, Engelhart S, Fischer G, Gabrio T, Heinz W, Herr CEW, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Koeberle M, Lichtnecker H, Lob-Corzilius T, Merget R, Muelleneisen N, Nowak D, Rabe U, Raulf M, Seidl HP, Steiss J-O, Szewzyk R, Thomas P, Valtanen K, Hurrass J. Abstract of the AWMF-Guideline medical clinical Diagnostics of Mold Fungus Exposure in Indoor Rooms. *Allergologie* 2017; 40: 422-456 doi: 10.5414/ALX1975

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

IPA
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
ipa@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