

# IPA-Journal 01/2013

## Aromatische Amine und Harnblasenkrebs



Qualitätssicherung in der Epidemiologie

Interview mit Prof. Karl-Heinz Jöckel

Berufliche Allergien der Haut und Lunge

Herausforderungen für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

# Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Vicki Marschall

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

Gestaltung: IPA

Titelbild: Project Photos

Bildnachweis: IPA (S. 5), Bernd Naurath (S. 35, 40, 38), Stephan Floss (S. 3), DGUV (S. 5), DGUV/Wolfgang Bellwinkel/OSTKREUZ (S. 32), Universitätsklinikum Essen/Prof. Karl-Heinz Jöckel (S. 29) VW (S. 14), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 12, 15, 23, 25, 25, 27, 28, 36), Photothek/Thomas Imo (S. 30) Fotolia: Aamon (S. 35), Industrieblick (S. 6), Kadmy (S. 32), Monropic (S. 32), Franz Pfluegl (S. 32), photo5000 (S. 28), Spectral-Design (S. 28), Konstantin Sutuyagin (S. 10)

Grafiken: Bernd Naurath

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.000 Exemplare,

ISSN: ISSN 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: (0234) 302-4501

Fax: (0234) 302-4505

E-Mail: [oeff@ipa-dguv.de](mailto:oeff@ipa-dguv.de)

Internet: [www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de)

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

Zugunsten der besseren Lesbarkeit und einer einfachen Schreibweise werden in dieser Zeitschrift geschlechtsneutrale Personenbezeichnungen verwendet. Sie gelten gleichermaßen für Frauen und Männer.



# Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

*ens veneni*, durch den Körper aufgenommenes Gift gehörte nach den Lehren des Paracelsus zu den Hauptursachen für die Entstehung von Krankheiten. Viel bekannter ist heute die Feststellung des 1541 verstorbenen Mediziners und Apothekers, wonach „jedes Ding ein Gift ist und kein Ding ist ohne Gift, allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist“. Überholtes Wissen aus dem 16. Jahrhundert? Abgelöst durch moderne Erkenntnisse der molekularen Medizin? Für die Prävention nicht brauchbar? Ein klares Nein! Das Wissen um Dosis-Wirkungsbeziehungen ist heute mehr denn je wichtig für die Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Berufskrankheiten. Konkret soll dabei die Frage beantwortet werden, bei welcher Dosis werden welche molekularen Wirkmechanismen beeinflusst und treten gesundheitliche Effekte auf. Im Bereich der Gefahrstoffprävention steht hier das Wissen um die Toxizität der Gefahrstoffe bei der Ableitung von Grenzwerten im Rahmen der Primärprävention im Vordergrund. Einen Schwerpunkt des aktuellen IPA-Journals bildet daher die Toxikologie und hier konkret die aromatischen Amine.



Im „Arbeitsmedizinischen Fall“ berichten wir am Beispiel dreier Erkrankungsfälle aus dem besonderen beruflichen Umfeld einer Aluminium-Druckgießerei über Schwierigkeiten und Hilfestellungen bei der Begutachtung von Beschäftigten, die gegenüber aromatischen Aminen exponiert und an einem Harnblasenkarzinomen erkrankt waren (► S. 6). In weiteren Beiträgen in der Rubrik „Aus der Forschung“ greifen wir Projekte des IPA auf, die sich mit der Verstoffwechslung aromatischer Amine (► S. 12), der möglichen Bedeutung genetischer Faktoren bei der Entstehung von Harnblasenkrebs durch aromatische Amine auch vor dem Hintergrund des Gendiagnostikgesetzes (► S. 18) und dem Humanbiomonitoring von *N*-Alkyl-2-pyrrolidonem, einer Gruppe der wichtigsten industriellen Lösungsmittel beschäftigen (► S. 14).

„Neben der Toxikologie ist die Epidemiologie die wichtigste Erkenntnisquelle, wenn es um die gesundheitliche Wirkung von Expositionen aus der Arbeitswelt geht“, so Professor Karl-Heinz Jöckel im aktuellen Interview zum Thema „Qualitätssicherung in epidemiologischen Studien in der Arbeitswelt“ (► S. 28). Hierzu passend stellen wir die Ergebnisse des abgeschlossenen Projektes VULKAN vor, in dem der mögliche Zusammenhang zwischen Arbeitsunfähigkeiten aufgrund von Atemwegserkrankungen durch Vulkanisationsdämpfe in der deutschen Gummiindustrie mit einem epidemiologischen Ansatz untersucht wurde (► S. 30).

Abgerundet wird die erste Ausgabe des IPA-Journals in diesem Jahr durch eine Übersicht zum Thema „Berufliche Allergien der Haut und Lunge“ (► S. 32) sowie einem Praxisbeitrag zum Start der Feldphase der IPA-Studie zur Schichtarbeit (► S. 35).

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

Thomas Brüning

# Inhalt



Begutachtung von beruflich bedingtem Harnblasenkrebs nach Exposition gegenüber aromatischen Aminen ▶ Seite 6



Neue qualitative und quantitative Erkenntnisse zur Verstoffwechslung aromatischer Amine. ▶ Seite 12



Gegen die innere Uhr – IPA führt Studie mit Krankenpflegerinnen zur Schichtarbeit durch. ▶ Seite 35

## 2 Impressum

## 3 Editorial

## 5 Meldungen

## 6 Arbeitsmedizinischer Fall

Harnblasenkrebs als Berufskrankheit: Arbeitsmedizinische Begutachtung nach Exposition gegenüber aromatischen Aminen

## 12 Forschung

- 12 Verstoffwechslung aromatischer Amine: Neue Erkenntnisse zur metabolischen Dephenylierung von N-Phenyl-2-Naphtylamin zum humankanzerogenen 2-Naphtylamin
- 14 Exposition gegenüber entwicklungstoxischen N-Alkyl-2-pyrrolidonen: Biomonitoring als Element der Primärprävention
- 18 Aromatische Amine und Blasenkrebsrisiko – welche Rolle spielt der Acetylierungsstatus? Ergebnisse aus der prospektiven EPIC-Kohorte
- 25 Vier neue Forschungsprojekte am IPA
- 30 Vulkan: Untersuchungen zur Arbeitsunfähigkeit an Arbeitsplätzen mit Vulkanisationsdämpfen abgeschlossen
- 32 Berufliche Allergien der Haut und Lunge: Themenschwerpunkt der Zeitschrift „Allergologie“

## 28 Interview

Qualitätssicherung in der Epidemiologie: Interview mit Prof. Karl-Heinz Jöckel zu epidemiologischen Studien in der Arbeitswelt

## 35 Aus der Praxis

Gegen die innere Uhr: IPA führt Studie mit Krankenpflegerinnen zur Schichtarbeit durch

## 38 Meldungen

## 39 Termine

## 40 Für Sie gelesen

## 41 Publikationen

# Meldungen

## Präventionskampagne zur Rückengesundheit

„Denk an mich. Dein Rücken“ - das ist das Motto der im Januar gestarteten Präventionskampagne von Berufsgenossenschaften und Unfallkassen, der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau sowie der Knappschaft. Ihr Ziel: Rückenbelastungen bei der Arbeit, in der Schule und in der Freizeit verringern. Dazu werden die Kampagnenträger Betrieben und Versicherern in den kommenden drei Jahren entsprechende Informationen und Beratungen anbieten. Hintergrund der Kampagne ist die nach wie vor hohe Zahl der Rückenerkrankungen und die damit verbundenen Krankheitskosten und Produktionsausfälle.



Rückenbelastungen sind bei der Arbeit keine Seltenheit. Noch immer gehört körperlich schwere Arbeit zum Alltag vieler Beschäftigter: zum Beispiel in der Produktion, am Bau, aber auch in Dienstleistungsberufen wie der Pflege. Das Bewegen schwerer Lasten, die Arbeit in Zwangshaltungen und ständig wiederkehrende Bewegungsabläufe können die Gesundheit des Muskel-Skelett-Systems beeinträchtigen. Neben dieser Überforderung gibt es jedoch auch die Unterforderung durch mangelnde Bewegung. Dauerndes Sitzen im Büro, in der Schule und in der Freizeit führt dazu, dass die Rückenmuskulatur nicht mehr genug aktiviert wird. Nicht zuletzt kann auch zu viel Stress sich durch Rückenprobleme bemerkbar machen. Weitere Informationen: [www.deinruecken.de](http://www.deinruecken.de)

## Gendiagnostik-Kommission neu konstituiert

Prof. Dr. Gabriele Leng und Prof. Dr. Thomas Brüning wurden vom Bundesgesundheitsministerium erneut als Sachverständige für den Bereich Arbeitsmedizin in die Gendiagnostik-Kommission berufen. Die am Robert-Koch-Institut angesiedelte Gendiagnostik-Kommission ist eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Kommission von Sachverständigen aus den Bereichen Medizin und Biologie, Ethik und Recht sowie drei Vertretern von Patienten- und Verbraucherorganisationen sowie aus Selbsthilfeorganisationen behinderter Menschen. Im Rahmen des gesetzlichen Auftrages hatte die Kommission in der zurückliegende Amtsperiode bereits verschiedene Richtlinien erarbeitet, darunter unter anderem Richtlinien für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen sowie Richtlinien zu Qualitätssicherung und zur genetischen Beratung und zur Aufklärung von Patienten. In der Ende Januar stattgefundenen konstituierenden Sitzung zur zweiten Amtsperiode der Kommission wurde jetzt eine interdisziplinär besetzte Arbeitsgruppe eingerichtet, deren Sprecher Prof. Thomas Brüning ist. Die Arbeitsgruppe soll unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben eine Richtlinie zu genetischen Untersuchungen im Arbeitsleben erarbeiten.

## Arbeitsmedizinische S3-Leitlinie zu Beryllium

Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Koordination der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) ist die erste arbeitsmedizinische S3-Leitlinie entstanden. Aus dem IPA ist Prof. Dr. Rolf Merget mit daran beteiligt gewesen. Beryllium und seine



Expertenrunde zur Erstellung der S3-Leitlinie zu Beryllium.

Legierungen sind in der Arbeitswelt weit verbreitet. Von arbeitsmedizinischer Bedeutung ist derzeit hauptsächlich die chronische Berylliose (CBD), die sich klinisch nur schwer von der Sarkoidose unterscheiden lässt. Die Leitlinie beantwortet Fragen zur Exposition und gibt evidenzbasierte, konsentiertere Empfehlungen zu Fragen der Diagnostik, Dosis-Wirkungsbeziehung und Prognose. Zweck dieser Leitlinie ist die Verbreitung von Empfehlungen, die helfen sollen, die Entscheidungen in der arbeitsmedizinischen Vorsorge von Personen mit beruflicher Beryllium-Exposition oder bei symptomatischen Personen mit Verdacht auf CBD auf eine rationale Basis zu stellen. Die Empfehlungen richten sich an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche, insbesondere der Arbeitsmedizin und an die Kooperationspartner der Ärzteschaft. Inhalt dieser Leitlinie ist im Kreis der Beryllium-assoziierten Erkrankungen nur die CBD, andere Erkrankungen wie die akute Berylliose und die Beryllium-induzierte Dermatitis wurden ausdrücklich nicht berücksichtigt. Weitere Informationen: [www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien](http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien)

# Harnblasenkrebs als Berufskrankheit

Arbeitsmedizinische Begutachtung nach Exposition gegenüber aromatischen Aminen



Tobias Weiß, Thomas Brüning

Harnblasenkrebserkrankungen zählen in Deutschland zu den häufigen Krebserkrankungen. In Deutschland erkranken nach Angaben des Robert Koch Instituts derzeit pro Jahr knapp 29.000 Männer und Frauen an einem Tumor der Harnblase. Männer waren dabei knapp dreimal so häufig betroffen wie Frauen. 1936 wurden "Erkrankungen an Krebs oder an anderen Neubildungen, sowie Schleimhautveränderungen der Harnwege durch aromatische Amine" in die deutsche Liste der Berufskrankheiten aufgenommen. "Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine" können heute unter der Nr. 1301 der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung als Berufskrankheit anerkannt werden. Das letzte publizierte Merkblatt mit Anzeigekriterien zur BK 1301 stammt aus dem Jahr 1964. Eine Begutachtungsempfehlung wurde bisher weder von den Fachgesellschaften noch von den UV-Trägern entwickelt. Im Folgenden werden drei Erkrankungsfälle aus einem besonderen beruflichen Umfeld vorgestellt und die Schwierigkeiten der Begutachtung anhand der Aktenlage aufgezeigt.

Während bei Männern die Neuerkrankungszahl für Harnblasenkrebserkrankungen in den letzten Jahren konstant ist, steigt sie bei Frauen etwas an. Mit knapp 1200 Fällen befindet sich die Zahl der BK-Verdachtsanzeigen auf hohem Niveau. Harnblasentumoren sind Tumoren des höheren Lebensalters. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern liegt bei 71 Jahren, weniger als 15 Prozent der Erkrankten sind jünger als 65 Jahre.

## Arbeitsmedizinische Beurteilung

Nach Schönberger, Mehrtens, Valentin (2010) müssen folgende Kriterien bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs einer Krebserkrankung berücksichtigt werden:

01. Die Krebserkrankung muss medizinisch gesichert sein.
02. Der angeschuldigte Gefahrstoff muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft geeignet sein, bösartige Erkrankungen hervorrufen zu können.
03. Der Gefahrstoff muss am Arbeitsplatz über einen angemessenen Zeitraum vorhanden gewesen sein und auf den Körper des Versicherten eingewirkt haben.
04. Risikoverdopplung in Bezug auf die fragliche Erkrankung bei einer nach Art, Intensität und Dauer definierten Erkrankung.
05. Der Nachweis des krebserzeugenden Gefahrstoffes ist möglichst quantitativ zu führen.

06. Die durch die Krebsnoxe hervorgerufenen Expositionszeichen und die aufgenommene Stoffmenge im Körper sind ergänzend zu berücksichtigen.
07. Expositions-, Latenz- und Interimszeit müssen den Erfahrungen entsprechen. Im Einzelfall sind Ausnahmen gegeben.
08. Das Alter des Versicherten ist zu berücksichtigen.
09. Die Organlokalisation des Krebsleidens muss den arbeitsmedizinischen Erfahrungen entsprechen.
10. Der biologische Mechanismus hat den medizinischen Erkenntnissen zu entsprechen.
11. Unter dem Aspekt der Synkanzerogenese sind begünstigende berufliche und außerberufliche Faktoren der Krebsentstehung zu berücksichtigen.
12. Außerberufliche krebserzeugende Noxen (Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten, Lebensstil) müssen als wesentliche Ursache auszuschließen sein.
13. Bei ausreichender beruflicher Exposition ist ein Berufskrebs auch bei konkurrierenden außerberuflichen Einwirkungen wahrscheinlich, wenn der berufliche Faktor zumindest gleichwertig ist.

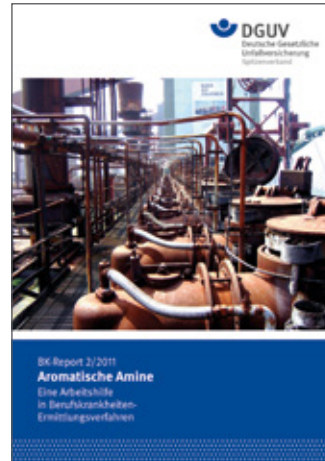
Die arbeitsmedizinische Begutachtung von Harnblasenkrebskrankungen nach Expositionen gegenüber aromatischen Aminen ist schwierig, da zumeist äußerst komplexe Sachverhalte zu gewichten und zu beurteilen sind. Bei den medizinischen Voraussetzungen (**Kriterien 1, 9**) ergibt die Anwendung dieser Kriterien im Fall einer fraglichen BK 1301 in der Regel keine Probleme. Zu etwa 95 Prozent handelt es sich bei Harnblasenkrebskrankungen um Urothelkarzinome, die auch bei BK-Fällen gesehen werden. Der Vollbeweis der Erkrankung ist in der Regel durch die Histologie erbracht.

Hämaturien oder Harnblasenentzündungen als Hinweise auf Brückenbefunde (**Kriterium 6**) wurden bei der BK 1301 zu Beginn des 20. Jahrhunderts gesehen, nach unserer Erfahrung werden sie heute jedoch nicht mehr beobachtet.

Die Bedeutung von Harnblasenentzündungen als möglichen Kausalfaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ist im Einzelfall schwierig zu beurteilen. Der Nachweis der Chronizität im Hinblick auf eine außerberufliche Ursache ist sicherlich zu fordern (**Kriterium 12**).

Als wichtigster außerberuflicher Risikofaktor für Harnblasenkrebskrankungen ist das Zigarettenrauchen anzusehen. Die in diesem Artikel beschriebenen drei Erkrankungsfälle aus einem besonderen beruflichen Umfeld hatten allesamt geraucht. In einem Fall lag das Rauchen jedoch so lange zurück, dass hier wahrscheinlich nicht mehr von einer bedeutsamen Risikoerhöhung durch das Rauchen ausgegangen werden kann. In den beiden anderen Fällen wurde das Tabakrauchen selbst nach Krebsdiagnose noch fortgesetzt.

Zur Erleichterung der Beurteilung der arbeitstechnischen Voraussetzungen wurden in den letzten Jahren mehrfach überarbeitete und erweiterte Ausgaben des BK-Reports „Aromatische Amine“ publiziert (IFA 2011). Die Abschätzung einer Exposition wird hierdurch



BK-Report 2/2011 „Aromatische Amine“

enthält nicht unerhebliche Konzentrationen an den humankarzinogenen aromatischen Aminen 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin und o-Toluidin, zum Beispiel 3-22 mg/kg 2-Naphthylamin (Blome et al. 1999) (**Kriterium 2**).

Darüber hinaus bestanden Expositionen gegenüber einem Heißdampfzylinderöl. Das darin enthaltene *N*-Phenyl-2-Naphthylamin war zu früheren Zeiten herstellungsbedingt mit 2-Naphthylamin verunreinigt (IFA 2011). Darüber hinaus wird *N*-Phenyl-2-Naphthylamin nach Aufnahme in den Körper zu einem nicht zu vernachlässigenden Anteil zu 2-Naphthylamin und seinen *N*-oxidierten Metaboliten verstoffwechselt (Weiss et al. 2013, ► Artikel S.12 in diesem Heft).

Die Frage der Bedeutung der Einwirkungszeit ist schwierig zu beurteilen. Nach Butz (2012) beträgt die mittlere Einwirkungszeit bei anerkannten Fällen einer BK 1301 zwar 20 Jahre, die Standardabweichung wird aber mit 13 Jahren angegeben und es gibt auch Fälle mit einer Einwirkungszeit von nur wenigen Monaten, die als BK anerkannt wurden (**Kriterium 3**).

Die Versicherten erkrankten im Durchschnitt im Alter von 67 Jahren (Butz 2012), das mittlere Erkrankungsalter in der Normalbevölkerung (Männer) liegt bei 71 Jahren (RKI 2008) (**Kriterium 8**). Die hier vorgestellten Versicherten erkrankten im Alter von 58, 64 und 70 Jahren, ihre Expositionszeiten waren 27, 24 beziehungsweise 14 Jahre und ihre Latenzzeiten lagen bei 31, 40 beziehungsweise 31 Jahren (**Kriterium 7**). Nach Butz (2012) beträgt die mittlere Einwirkdauer 20 Jahre und die Latenzzeit 38 Jahre. Nur der 3. Fall ist aufgrund des frühen Erkrankungsalters von 58 Jahren und einer im Vergleich zu den beiden anderen Fällen kürzeren Einwirkdauer von 14 Jahren diesbezüglich auffällig.

Nicht in allen Fällen ist eine quantitative Abschätzung der Höhe der Exposition exakt möglich (**Kriterium 5**). Dieses gilt insbesondere für gefährdende Arbeitsstoffe, die zu Zeiten verwendet wurden als Gefahrstoffmessungen nicht üblich waren und die heute verboten sind (z.B. Carbolineum) oder die heute durch nicht gefährdende

ersetzt wurden (z.B. Straßenbelag auf Teerbasis durch Asphalt auf Bitumenbasis). In den übrigen Fällen kann eine durch den Präventionsdienst quantitative Expositionsabschätzung hilfreich sein. Detaillierte quantitative Expositionsabschätzungen zur Aufnahme

aromatischer Amine seitens des Präventionsdienstes lagen jedoch bei den hier vorgestellten Fällen nicht vor.

## Fall 1: Aluminiumschmelzer

Im November 2002 erkrankte der damals 64 Jahre alte Versicherte an einem Urothelkarzinom der Harnblase im primären Tumorstadium pTa G1. Es erfolgte eine transurethrale Resektion. Bei regelmäßigen Tumornachsorgeuntersuchungen wurden 2003, 2006, 2007 und 2008 Rezidive festgestellt (zuletzt im Stadium pT1 G2).

Seit seinem 20. Lebensjahr bis Ende 2006 rauchte der Versicherte täglich ca. 10-12 Zigaretten mit kürzeren und längeren Unterbrechungen. Kumulativ ergab sich ein Tabakkonsum in Höhe von etwa 20 Packungsjahren.

Durch den Präventionsdienst wurde eine Exposition im Sinne der BK 1301 zwischen 1971 und 1997 festgestellt. In dieser Zeit arbeitete der Versicherte als Schmelzer. Zu Beginn seiner Tätigkeit bis etwa 1979 hatte er verschiedene Öfen laufend mit Aluminiumbarren, Flussmittel sowie mit Rücklaufmaterial aus der Produktion zu beschicken und abzuschöpfen. Ebenso hatte er die Entnahme der flüssigen Schmelze vorzunehmen.

In der Umgebung der Schmelzöfen befanden sich Druckgussmaschinen. Die heißen Formen der Druckgussmaschinen wurden vor jedem Schuss mit einem Trennmittel behandelt indem es in die 360 °C heißen Formen getupft und anschließend mittels Pressluft verblasen wurde. Als Trennmittel wurde bis etwa 1990 ein Produkt bestehend aus 38% Pechwachs, 25% Hartparaffin, 9% Makrosym, 12% Ceresin und 16% Getriebeöl verwendet. Zur Kolbensmierung wurde bis etwa 1997/1998 ein Heißdampfzylinderöl verwendet, das lt. Rezeptur 0,2% *N*-Phenyl-2-Naphthylamin enthielt.

An den Druckgussmaschinen bestanden keine Absaugungen. In der unmittelbaren Umgebung der Druckgussmaschinen trat ein starker Rückprall des Trennmittels und des Heißdampfzylinderöls auf.

Nach 1979 war der Versicherte weiterhin als Schmelzer tätig, nunmehr an neuen Herdschächten, die mittels Stapler beschickt wurden und eine Absaugvorrichtung besaßen. Diese Öfen befanden sich nicht mehr in der gleichen Halle wie die Druckgussmaschinen. Die Aufenthaltsdauer im Saal mit den Druckgussmaschinen wird vom Versicherten und älteren Kollegen jedoch noch auf mind. 4-5 Stunden pro Schicht geschätzt.

Im Jahr 1985 bestanden erhebliche Überschreitungen der damals zulässigen Grenzwerte für Staub und Aerosole im Bereich der Druckgussmaschinen sowie im Bereich der Schmelzerei (gemessen als Mineralölnebel).

Zusammenfassend war der versicherte Schmelzer zwischen 1971 und 1979 (9 Jahre) vollschichtig sowie im Anschluss daran arbeitstäglich für etwa 4-5 Stunden vornehmlich inhalativ als Bystander gegenüber Pechwachsstäpfen (Verwendung bis 1990; 11 Jahre) und Heißdampfzylinderöldämpfen (Verwendung bis 1997; 18 Jahre) und somit auch gegenüber humankanzero-genen aromatischen Aminen exponiert.

## Fall 2: Maschinenführer Druckgussmaschinen

2011 wurde bei dem damals 70-jährigen Versicherten ein hoch differenziertes, partiell invertiertes papilläres, nicht invasives Urothelkarzinom (pTa G1) gesichert und eine transurethrale Resektion durchgeführt.

Der Versicherte gibt an, seit etwa 1970 Nichtraucher zu sein. Davor habe er eine Schachtel Zigaretten pro Tag geraucht. Aus den Angaben des Versicherten errechnet sich ein kumulativer Zigarettenkonsum in Höhe von etwa 15 Packungsjahren.

Durch den Präventionsdienst wurde festgestellt, dass der Versicherte von 1961 bis 1972 als Maschinenführer an Aluminium-Druckgussmaschinen, von 1973 bis 1982 als Einrichter und von 1983 bis 1990 als mitarbeitender Brigadier sowie zeitweise als Schmelzer, Kranfahrer und Putzer tätig war. Während seiner Tätigkeit als Aluminium-Druckgießer und als Einrichter an Druckgussmaschinen war der Versicherte für die Dauer von etwa 22 Jahren inhalativ und dermal gegenüber Pechwachsstäpfen und Heißdampfzylinderöldämpfen vollschichtig exponiert. Dabei lagen die Exposition in den ersten zwölf Jahren als Druckgießer sicherlich etwas höher als in den zehn darauffolgenden Jahren als Maschineneinrichter. Im Anschluss daran bestand für die Dauer von etwa drei Jahren eine teilschichtige, vornehmlich inhalative Bystanderexposition gegenüber Pechwachsstäpfen, wenn er sich als mitarbeitender Brigadier, Schmelzer und Kranfahrer vertretungsweise im Bereich der Druckgusshalle aufhielt.



Bei den drei hier vorgestellten Fällen (► Infokästen Seiten 8 und 9) stellt sich somit die Frage, ob die Expositionen gegenüber dem (pechwachshaltigen) Trennmittel auf Basis von Steinkohlenteer sowie dem *N*-Phenyl-2-Naphthylamin-haltigen Heißdampfzylinderöl hinreichend war, um unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalls im Sinne eines verdoppelten Risikos (**Kriterium 4**) von einer beruflichen Verursachung der aufgetretenen Harnblasenkreberkrankungen ausgehen zu können.

#### IPA-Modell kann helfen, berufliche Exposition einzuschätzen

Hierbei kann ein am IPA entwickeltes Modell Hilfestellung leisten (Weiß et al. 2010). In Ermangelung belastbarer epidemiologischer Daten zu aromatischen Aminen und Harnblasenkrebs zur direkten Ableitung von Dosis-Risikobeziehungen wurde in diesem Modell das Harnblasenkrebsrisiko quantitativ über eine Vergleichsbetrachtung zum Tabakrauchen abgeschätzt. Um die stark unterschiedliche harnblasenkrebs erzeugende Potenz der drei humankanzergen aromatischen Amine 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und *o*-Toluidin relativ zueinander einzuordnen, wurden zusätzlich Daten aus Experimenten an Hunden herangezogen, da entsprechende Informationen für den Menschen nicht vorliegen. Dabei ergaben sich Dosis-Risikobeziehungen für den Menschen, aus denen orientierende Dosismaße abgeleitet wurden, die mit einer Risikoverdopplung (**Kriterium 4**) assoziiert sind. Diese orientierende Dosismaße liegen im unteren mg-Bereich (2-Naphthylamin 6 mg; 4-Aminobiphenyl 1,2 mg) bzw. im g-Bereich (*o*-Toluidin 30 g). Die für das Modell notwendigen Annahmen und Unsicherheiten wurden in der Publikation ausführlich benannt. Die in das Modell eingeflossenen Randbedingungen und Annahmen wurden jeweils

so gewählt, dass sie zugunsten der Versicherten zu niedrigeren Dosismaßen führten (Weiß et al. 2010).

Vor dem Hintergrund dieses Dosismodells konnte in den drei hier diskutierten Fällen orientierend abgeschätzt werden, inwieweit es wahrscheinlich ist, dass kumulative Expositionen gegenüber aromatischen Aminen im Bereich des orientierenden Dosismaßes bestanden: Dazu wurde zunächst anhand der vorliegenden Informationen zur Dauer der Tätigkeiten unter Exposition (hier Halle mit den Druckgussmaschinen) und einem 8h-Atemschichtvolumen von 10 m<sup>3</sup> berechnet, welche Arbeitsplatzluftkonzentrationen an 2-Naphthylaminäquivalenten im Mittel theoretisch hätten vorherrschen müssen, damit die Versicherten rein inhalativ aromatische Amine im Bereich des Dosismaßes hätten aufnehmen können. Diese theoretische Luftkonzentration wurde dann unter Berücksichtigung, dass Steinkohlenteerpech zwischen 11-40 mg/kg 2-Naphthylaminäquivalente (Summe aus 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin und *o*-Toluidin) enthält, umgerechnet in einen Konzentrationsbereich an Steinkohlenteerpechdämpfen und Aerosolen. Die dadurch erhaltene theoretische Arbeitsplatzkonzentration an „Teerdämpfen“ wurde danach unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzbeschreibungen des Präventionsdienstes im Einzelfall dahingehend eingeschätzt, inwieweit es wahrscheinlich ist, dass solche Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz hätten tatsächlich im Mittel bestehen können. In den hier vorgestellten Fällen ergaben sich mittlere Teerdampfkonzentrationen im Bereich zwischen 2,5 und 25 mg/m<sup>3</sup>. Unter Berücksichtigung der Information, dass es im betreffenden Betrieb regelmäßig zu Überschreitung der Luftgrenzwerte (gemessen als Mineralölaerosol) kam, erachteten wir es als wahrscheinlich, dass solche Konzentrationen prinzipiell vorkommen konnten. Gleichzeitig erachteten wir es aber eher als unwahrscheinlich, dass dauerhaft Expositionen im Bereich oberhalb von 10 mg/m<sup>3</sup> vorkamen.

### Fall 3: Maschinenführer Druckgussmaschinen

Im Alter von 58 Jahren wurde bei dem Versicherten ein Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium pT1 G1 festgestellt. Rezidive machten 2008 und 2009 erneute transurethrale Resektionen erforderlich.

Bis 2011 rauchte der Versicherte täglich 10-15 Zigaretten. Genauere Angaben über die Dauer des Rauchens lagen nicht vor.

Der Versicherte war von 1977 bis 1991 im gleichen Unternehmen wie die beiden obigen Versicherten im Wesentlichen als Maschinenführer an den Aluminium-Druckgussmaschinen, teilweise aber auch im Rahmen von Springertätigkeiten als Schmelzer, Gießer, Einsteller und Putzer tätig. Es bestand somit für die Dauer von 14 Jahren vollschichtig eine inhalative und dermale Exposition gegenüber Dämpfen und Aerosolen des pechhaltigen Trennmittels sowie des Heißdampfzylinderöls.

Aus den entsprechenden Abschätzungen ergab sich, dass der Versicherte als Aluminiumschmelzer im **Fall 1** als Bystander durch den Kontakt zu pechhaltigen Dämpfen und Aerosolen neun Jahre vollschichtig und elf Jahre teilschichtig inhalativ-kumulativ mit hoher Wahrscheinlichkeit gegenüber humankanzergen aromatischen Aminen (Summe aus 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin, *o*-Toluidin) äquivalent zu circa 2-6 mg 2-Naphthylamin exponiert war. Hinzu kam noch eine schwer einzuschätzende dermale Belastung, da sich entsprechende Aerosole in geringem Ausmaß auf freie Hautstellen des Versicherten ablagern konnten.

Der als Maschinenführer und Einrichter arbeitende Versicherte im **Fall 2** war an den Aluminium-Druckgussmaschinen dem Trennmittel-Rückprall direkt ausgesetzt. Nach unserem Modell war er innerhalb von 22 Jahren bereits rein inhalativ mit hoher Wahrscheinlichkeit gegenüber 2-Naphthylaminäquivalenten leicht oberhalb von 6 mg exponiert. In diesem Fall bestand zusätzlich noch eine im Vergleich zum 1. Fall (Aluminiumschmelzer) deutlich höhere dermale Exposition, da dieser Versicherte an den Druckgussmaschinen durch den direkten Rückprall des pechhaltigen Trennmittels in deutlich



höherem Umfang dermal exponiert war als der Schmelzer im 1. Fall mit Bystanderexposition. Eine Abschätzung unter Berücksichtigung von Daten zur Hautgängigkeit von aromatischen Aminen (Lüersen et al. 2005, 2006) ergab, dass der Maschinenführer und Einrichter dermal aromatische Amine in etwa gleichem Ausmaß aufnehmen konnte wie durch die inhalative Exposition. Die inhalative und dermale Exposition lag in der Summe somit mit hoher Wahrscheinlichkeit deutlich oberhalb von 6 mg 2-Naphthylaminäquivalenten.

Im **3. Fall** (ebenfalls Maschinenführer wie Fall 2) des für die Dauer von 14 Jahren vollschichtig exponierten Druckgussmaschinenführers schätzten wir es als wahrscheinlich ein, dass eine inhalative 2-Naphthylaminäquivalent-Exposition in kumulativer Höhe von nahezu 6 mg bestand. Es bestand zudem ebenfalls eine dermale Exposition über den Rückprall, die gemäß Abschätzung in ihrer Höhe vergleichbar mit seiner inhalativen Exposition war.

In allen drei Fällen war die Exposition im Wesentlichen durch 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl geprägt. Eine Exposition gegenüber o-Toluidin war eher zu vernachlässigen, da sich o-Toluidin einerseits aufgrund seines vergleichsweise niedrigen Siedepunkts während der Destillation nicht im Steinkohlenteerpech sondern in anderen, niedrig siedenden Teeröldestillationsfraktionen anreichert und andererseits im Vergleich zu 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl eine deutlich geringere harnblasenkrebserzeugende Potenz aufweist.

In den beiden Fällen, in denen die Versicherten an den Druckgussmaschinen dem direkten Rückprall des Trennmittels ausgesetzt waren, trug die dermale Belastung in etwa zu gleichem Anteil zur Gesamtexposition bei wie die inhalative Exposition. Im Falle des

exponierten Bystanders ergab sich eine geringere dermale als inhalative Exposition.

#### Relevante berufliche Belastung durch aromatische Amine

Vor dem Hintergrund der Abschätzungen über das Dosismodell für aromatische Amine (Weiß et al. 2010) bestand aber letztlich in allen drei hier vorgestellten Fällen kein Zweifel an einer erheblichen, in ihrer kumulativen Höhe relevanten beruflichen Belastung durch humankarzinogene aromatische Amine bereits alleinig über das eingesetzte Trennmittel auf Basis von Steinkohlenteerpech. Vor diesem Hintergrund verzichteten wir auf eine genauere Abschätzung der zusätzlichen Exposition gegenüber dem Heißdampfzylinderöl, da diese deutlich geringer einzuschätzen war als die Exposition über das Trennmittel.

Isoliert betrachtet war die berufliche Exposition nach unserer Auffassung jeweils hinreichend, um einen kausalen Zusammenhang zwischen aufgetretenem Karzinom und den beruflichen Tätigkeiten im Sinne einer Risikoverdopplung (**Kriterium 4**) herzustellen. Dabei stellte die dermale Exposition einen nicht zu vernachlässigenden Faktor dar. In der Gesamtschau kamen wir zu dem Schluss, dass in allen Fällen die Anerkennung einer Berufskrankheit nach Nummer 1301 vorzuschlagen ist, da die berufliche Exposition im Vergleich zum jeweiligen Tabakkonsum als zumindest gleichwertig zu erachteten war (**Kriterium 13**). Dies gilt auch im Fall 3, der am kürzesten exponiert war und dessen Tabakkonsum mit vermutlich etwa 15 Packungsjahren als alleinig ebenfalls hinreichend im Sinne eines verdoppelten Risikos für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms zu werten war (**Kriterium 11, 12**). In den hier vorgestellten Fällen unterstützten die quantitativen Abschätzungen der beruflichen Exposition nach dem Dosismodell die Annahme einer Kausalität.

Andererseits ist anzufügen, dass ein Nichterreichen des Dosismaßes nach dem Modell nicht automatisch mit einer fehlenden Kausalität gleichgesetzt werden kann. Ein solches Festhalten an zahlenmäßig diskreten, individuellen Randbedingungen würde eine Genauigkeit vorspiegeln, die weder einer retrospektiven arbeitstechnischen Expositionsabschätzung noch unserem Modell zur Ableitung der Dosis-Risikobeziehungen für humankanzero gene aromatische Amine gerecht würde.

### Fazit

Die arbeitsmedizinische Begutachtung von Harnblasenkrebs erkrankungen nach Expositionen gegenüber aromatischen Aminen ist schwierig und setzt neben grundlegender Kenntnis des Berufs krankheitenrechts Kenntnisse in Toxikologie, Epidemiologie und hinreichende arbeitsmedizinische Erfahrung bezüglich der Anam neseerhebung, der kritischen Hinterfragung von arbeitsplatzhygie nischen Bedingungen und des Erkrankungsbildes voraus. Darüber hinaus muss der arbeitsmedizinische Gutachter auch eine gewisse technische Expertise aufweisen, um die arbeitstechnischen Stel lungnahmen der Präventionsdienste im Hinblick auf die Exposition korrekt bewerten zu können. Die hier vorgestellten Beispielfälle aus einem ungewöhnlichen Arbeitsbereich zeigen die Bedeutung der einzelnen Beurteilungskriterien und die ergänzenden Möglich keiten des Dosismodells auf. Dabei gilt es zu betonen, dass das Dosismodell keinesfalls als absolutes (Abschneide-)kriterium zu verwenden ist, sondern dass es neben den anderen Beurteilungs kriterien eine weitere Hilfe mit orientierendem Charakter für den Gutachter darstellt. In der individuellen Bewertung des Einzelfalls kann bzw. darf das orientierende Dosismaß immer nur einen von mehreren Punkten einer aufzubauenden Indizienkette darstellen.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Tobias Weiß  
IPA

Beitrag als PDF



### Literatur

1. Blome H, Lichtenstein N, Kredel P, Goergens U: 2-Naphthylamin. Gefahrstoff Reinhaltung der Luft 59 Nr. 11/12, 445-446 (1999)
2. Butz M: Beruflich verursachte Krebserkrankungen. 10. Auflage. DGUV 2012 ([http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/berufl\\_krebs-07-14-06.pdf](http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/berufl_krebs-07-14-06.pdf))
3. IFA: BK-Report 2/2011 „Aromatische Amine“ Eine Arbeitshilfe in Berufskrankheiten-Ermittlungsverfahren. 2. aktualisierte Auflage des BK-Reports 1/2009, 2011, ISBN: 978-3-88383-884-7
4. Lüersen L, Wellner T, Koch HM, Angerer J, Drexler H, Korinth G: Penetration of beta-naphthylamine and o-toluidine through human skin *in vitro*. Arch Toxicol. 2006; 80:644-6
5. Lüersen L, Wellner T, Angerer J, Drexler H, Korinth G: Investigation of the penetration of aromatic amines through the human skin *in vitro*. Poster presentation. International Conference on Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals, Stockholm 2005
6. Robert Koch Institut (RKI): Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 2008
7. Schönberger A, Mehrrens G, Valentin H: Arbeitsunfall und Berufskrankheit. 8. Auflage, Erich-Schmidt-Verlag, Berlin 2010
8. Weiß T, Henry J, Brüning T: Berufskrankheit 1301 - Bewertung der beruflichen (Mit-) verursachung von Harnblasenkrebs erkrankungen unter Berücksichtigung der quantitativen Abschätzung der Einwirkung der aromatischen Amine 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed 2010; 45: 222-235
9. Weiss T, Bolt HM, Schlüter G, Koslitz S, Taeger D, Welge P, Brüning T: Metabolic dephenylation of the rubber antioxidant N-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine in rats. Arch Tox 2013; Epub ahead of print

# Verstoffwechslung aromatischer Amine

## Neue Erkenntnisse zur metabolischen Dephenylierung von *N*-Phenyl-2-Naphthylamin zum humankanzerogenen 2-Naphthylamin



Tobias Weiß, Hermann M. Bolt, Gerhard Schlüter, Stephan Koslitz, Dirk Taeger, Peter Welge, Thomas Brüning

*N*-Phenyl-2-Naphthylamin (P2NA) wurde bis in die 1980er Jahre bei der Herstellung von Gummiprodukten als Alterungsschutzmittel eingesetzt. Insbesondere in den 1950er und 1960er Jahren war P2NA herstellungsbedingt nicht unerheblich mit dem humankanzerogenen aromatischen Amin 2-Naphthylamin (2NA) verunreinigt (IFA 2011). Darüber hinaus steht das P2NA in Verdacht, selbst kanzerogen zu wirken, indem es im Organismus in Teilen zum 2NA verstoffwechselt wird. Auf Basis eines Tiermodells untersuchte das IPA neue qualitative wie quantitative Erkenntnisse zur Verstoffwechslung von P2NA.

Berufliche Expositionen gegenüber P2NA bestanden in Deutschland im Wesentlichen im Bereich der Gummiindustrie bis in die 1980er Jahre. Dort wurde P2NA dem Rohgummi im Bereich der sogenannten Mischerei als Alterungsschutzmittel zugesetzt. Arbeitnehmer in der Mischerei aber auch aus anderen Bereichen einer Gummifabrik waren daher gegenüber P2NA-haltigen Stäuben exponiert. Während jedoch 2NA bekanntermaßen gut hautgängig ist, legen *In-vitro*-Experimente an humaner Haut nahe, dass P2NA nicht dermal aufgenommen wird (Lüersen et al. 2005; 2006). Vor diesem Hintergrund wurde bislang davon ausgegangen, dass berufliche Expositionen an entsprechenden Arbeitsplätzen im Wesentlichen durch die 2NA-Verunreinigung des P2NA geprägt war (Erhard 2000).

### Bisherige Erkenntnisse zum Metabolismus von P2NA

Untersuchungen am Menschen und an verschiedenen Säugetierarten zeigten, dass nach P2NA-Exposition 2NA mit dem Urin ausgeschieden wird. Die im Urin gemessenen Konzentrationen lagen deutlich höher, als aus der 2NA-Verunreinigung zu erwarten gewesen wäre. Es wurde daher geschlussfolgert, dass P2NA nach Aufnahme in den Körper zu einem geringen Anteil zum humankanzerogenen 2NA dephenyliert wird. Allerdings wurden weitere wichtige Metaboliten des 2NA, wie zum Beispiel das *N*-Hydroxy-2-Naphthylamin und sein *N*-Glucuronid oder das 2-Amino-1-Naphthylsulfat bislang nicht im Urin gefunden (Deichmann & Radomski 1969). Zudem erlaubten *In-vitro*-Untersuchungen mit Lebermikro-

rosomen zum Mechanismus der metabolischen Dephenylierung (Anderson et al. 1982) den möglichen Rückschluss, dass zentrale Schritte der 2NA-Freisetzung extrahepatisch ablaufen könnten, da in solchen Inkubationen weder 2NA selbst noch sein Hauptmetabolit 2-Amino-1-Naphthol gefunden werden konnte. Andererseits bestand aber auch die Möglichkeit, dass die zur damaligen Zeit zur Verfügung stehenden analytischen Methoden die gesuchten Metaboliten nicht hinreichend spezifisch oder sensitiv erfassen konnten. Es ist daher bislang unklar, inwieweit das 2NA aus der Dephenylierung von P2NA einer weiteren metabolischen Aktivierung zu kanzerogenen 2NA-Metaboliten zugänglich ist und somit nennenswert zum Krebsgeschehen beitragen kann (Übersicht bei Weiss et al. 2007).

### Tiermodell schafft Klarheit

Auf Basis eines Tiermodells mit Ratten wurde daher unter Verwendung moderner analytischer Methoden am IPA geprüft, ob das im Metabolismus freigesetzte 2NA systemisch für den kanzerogenen Stoffwechselfeld verfügbar ist und gegebenenfalls zu welchem quantitativen Anteil P2NA zu 2NA dephenyliert wird. Hierzu wurden männlichen und weiblichen Ratten verschiedene Dosen an P2NA beziehungsweise 2NA per Schlundsonde verabreicht. Im Blut der Tiere wurde die Konzentration an 2NA-Hämoglobinaddukten hochspezifisch mittels GC-MS/MS-NCI und bei einem Teil der Tiere die 2NA-Konzentration in 24h Sammelurinen mittels GC-MS/MS-EI

gemessen. Da die Hämoglobinaddukte im gleichen Stoffwechsel-  
pfad wie die kanzerogenen Metabolite aromatischer Amine gebildet  
werden (► Abbildung 1), erlaubt der Vergleich ihrer Konzentrationen  
nach P2NA- und 2NA-Gabe einen quantitativen Rückschluss auf die  
effektive 2NA-Dosis nach Exposition gegenüber P2NA.

Nach 2NA-Gabe schieden die Ratten innerhalb von 24 Stunden  
circa 0,6 Prozent der applizierten Dosis unverändert wieder als  
2NA mit dem Urin aus. Nach P2NA-Gabe lagen die im Urin gemessenen  
2NA-Konzentrationen im gleichen Bereich, wie er für ver-  
schiedene Spezies in der Literatur berichtet wurde (0,002 - 0,005%  
der applizierten Dosis innerhalb 48 Stunden). Dabei schieden in  
Übereinstimmung mit der Literatur weibliche Tiere höhere Men-  
gen an 2NA aus.

Erstmals konnte durch unsere Untersuchungen gezeigt werden,  
dass Hämoglobinaddukte des 2NA dosisabhängig sowohl nach  
2NA-Gabe wie auch nach P2NA-Gabe auftreten. Um gleiche Ad-  
duktkonzentrationen hervorzurufen, waren im Vergleich zum 2NA  
jedoch etwa 100-200fach höhere Dosen an P2NA notwendig. Dabei  
wiesen wiederum die weiblichen Tiere höhere Adduktspiegel auf.

Führt man die Ergebnisse aus den Urinuntersuchungen und die  
Ergebnisse der Adduktbestimmungen zusammen, so zeigt sich  
als zentrales Ergebnis, dass etwa 0,5-1 Prozent einer P2NA-Dosis  
zum 2NA dephenyliert werden, wovon wiederum etwa 0,6 Prozent

als 2NA mit dem Urin ausgeschieden werden, sodass sich letzt-  
lich 0,002-0,005 Prozent einer applizierten P2NA Dosis als 2NA  
im Urin wiederfinden..

**Prüfung der Kanzerogenitätseinstufung von P2NA geboten**

Anhand der Ergebnisse der IPA-Studie kann erstmals belegt wer-  
den,, dass das durch Dephenylierung aus P2NA entstandene 2NA  
tatsächlich einer weiteren Verstoffwechslung zu den kanzerogenen  
2NA-Metaboliten zugänglich ist. Der Nachweis von 2NA-Hb-  
Addukten nach P2NA-Gabe stellt einen indirekten Beweis für die  
Bildung der Metaboliten *N*-Hydroxy-2-Naphthylamin und 2-Nitro-  
sonaphthalin dar, da diese als Zwischenstufen für die Entstehung  
entsprechender Hämoglobin-Addukte notwendig sind (Abbildung  
1; Weiss et al. 2013). Das erhaltene quantitative Ergebnis hat zudem  
unter der Maßgabe vergleichbarer Verhältnisse zwischen Ratte und  
Mensch unmittelbare Auswirkungen auf die retrospektive Expo-  
sitionsabschätzung im Rahmen von Berufskrankheiten-Feststel-  
lungsverfahren der BK 1301. So ist aufgrund der Ergebnisse dieser  
Studie davon auszugehen, dass Arbeitnehmer in der Gummiindus-  
trie letztlich einer höheren Dosis an 2NA ausgesetzt waren als bis-  
lang angenommen. Dabei trug nicht nur die 2NA-Verunreinigung  
aus dem P2NA wesentlich zum erhöhten Harnblasenkrebsrisiko  
von Gummiarbeitern bei, sondern auch die Exposition gegenüber  
P2NA selbst. Aufgrund der unterschiedlichen Hautpenetrations-  
eigenschaften von 2NA und P2NA sowie dem sukzessiven Rück-  
gang der 2NA-Verunreinigung im P2NA nahm dabei die Relevanz  
der dermalen Exposition aber auch das Harnblasenkrebsrisiko im  
Laufe der Zeit ab, während der relative Einfluss der inhalativen Ex-  
position zunahm. Die hier vorgestellten Ergebnisse sind bereits in  
den BK-Report „Aromatische Amine – Eine Arbeitshilfe in Berufs-  
krankheiten-Feststellungsverfahren“ eingeflossen (IFA 2011). Vor  
dem Hintergrund des Nachweises der Stoffwechselfkaskade zu den  
2NA-Hämoglobin-Addukten sollte darüber hinaus die derzeitige  
Kanzerogenitätseinstufung des P2NA (aktuell Kategorie 3B; DFG  
2012) überprüft werden.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Stephan Koslitz,  
Dr. Dirk Taeger, Dr. Tobias Weiß, Peter Welge  
IPA

Prof. Dr. Hermann M. Bolt  
Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfAdo)  
Prof. Dr. Gerhard Schlüter  
Wuppertal

Beitrag als PDF

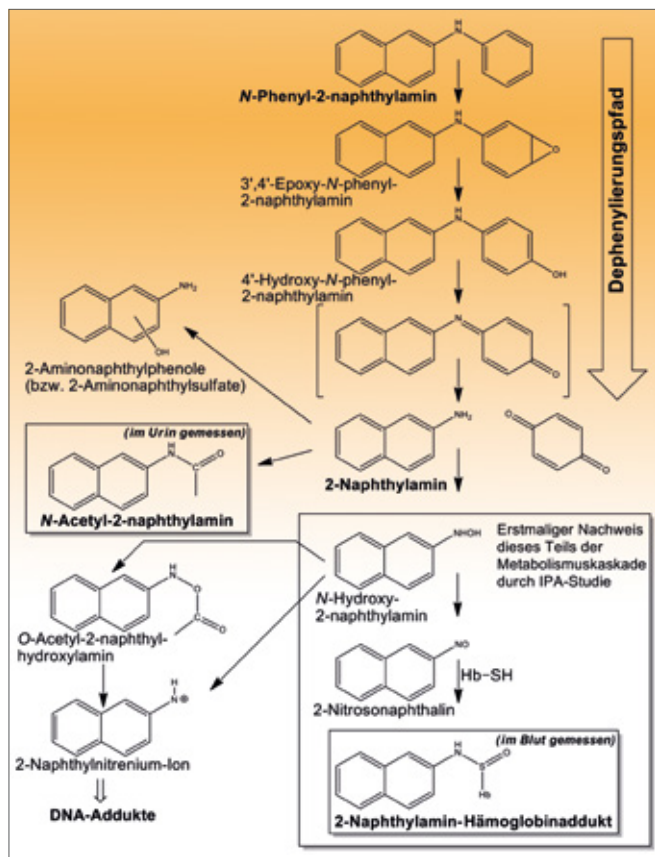


Abb. 1: Metabolismus des P2NA

Eine ausführliche Literaturliste sowie den Artikel im PDF-  
format finden Sie im Internet unter:  
[www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de) Webcode: 589824

### Literatur

1. Anderson MM, Mitchum RK, Beland FA. Hepatic microsomal metabolism and macromolecular binding of the antioxidant, *N*-phenyl-2-naphthylamine. *Xenobiotica* 1982; 12: 31-43
2. Deichmann WB, Radomski JL. Carcinogenicity and metabolism of aromatic amines in the dog. 1969 *J Natl Cancer Inst.* 43: 263-269
3. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), MAK- und BAT-Werteliste 2012, Verlag Wiley-VCH, Weinheim (2012)
4. Ehrhard H: Blasenkrebs durch aromatische Amine in der Gummiindustrie –Hinweise zur Exposition. Persönliche Mitteilung 2000
5. IFA. BK-Report 2/2011 „Aromatische Amine“ Eine Arbeitshilfe in Berufskrankheiten-Ermittlungsverfahren. 2. aktualisierte Auflage des BK-Reports 1/2009, Juli 2011
6. Kummer R, and Tordoir, W.F. Phenyl-betanaphthylamine (PBNA), another carcinogenic agent? *T soc Geneesk.* 53:415-419 (1975)
7. Moore RM, Woolf BS, Stein HP, Thomas AW, Finklea JF. Metabolic precursors of a known human carcinogen. *Science* 1977; 195:344
8. Weiss T, Brüning T, Bolt HM. Dephenylation of the rubber chemical *N*-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine: a classical problem revisited. *Crit Rev Toxicol* 2007; 37: 553-566
9. Weiss, T, Bolt HM, Schlüter G, Koslitz S, Taeger D, Welge P, Brüning T. Metabolic dephenylation of the rubber antioxidant *N*-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine in rats. *Arch. Toxicol* 2013. Epub ahead of print.

# Exposition gegenüber entwicklungstoxischen *N*-Alkyl-2-pyrrolidonen

## Biomonitoring als Element der Primärprävention



Lackierung von Kunststoffteilen in der Automobilindustrie.

Heiko U. Käfferlein, Swetlana Meier, Stephan Koslitz, Tobias Weiß, Holger M. Koch, Thomas Ronge, Thomas Brüning

*N*-Alkyl-2-pyrrolidone sind zyklische Amide und aufgrund ihrer hervorragenden lösungsvermittelnden Eigenschaften in wässrigen-organischen Mischphasen eine der wichtigsten industriellen Lösungsmittel. Das derzeit meist verwendete *N*-Alkyl-2-pyrrolidon ist das *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP). Da seit Januar 2009 europaweit NMP und NMP-haltige Produkte mit einem Gehalt von  $\geq 5$  Prozent als reproduktionstoxisch gekennzeichnet werden müssen, wird in zunehmendem Maße NMP durch *N*-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) oder durch andere Stoffe wie Lactone ersetzt. Da bislang nur wenige Feldstudien zur beruflichen Exposition gegenüber NMP vorliegen, ging das IPA in einer Humanbiomonitoring-Studie der Frage nach, ob und in welchem Maße Beschäftigte in der Automobilindustrie, gegenüber NMP exponiert sind. Ziel der Studie war es gleichzeitig auch, neue Verfahren zum Nachweis von NEP im Körper des Menschen zu entwickeln, um in Zukunft auch solche Expositionen sicher und diagnostisch valide mittels Humanbiomonitoring erfassen zu können.

*N*-Alkyl-2-pyrrolidone dienen als Lösungsvermittler und ermöglichen so die Vermischung von Substanzen und Formulierungen, die sonst nicht mischbar wären. Sie sind daher eine der wichtigsten Lösungsmittel in der Industrie, insbesondere der Kunststoff-, Halbleiter-, Foto-, Automobil-, Farben-, Agrar- und Holzindustrie. Industriell eingesetzt wird überwiegend das *N*-Methyl-2-pyrrolidon – kurz NMP – welches seit 2009 als reproduktionstoxisch eingestuft ist (Verordnung EG, Nr. 790/2009) und zunehmend durch die Ethyl-Variante *N*-Ethyl-2-pyrrolidon – kurz NEP – oder andere Stoffe wie Lactone ersetzt wird.

### Reproduktionstoxizität

Die Datenlage zur Reproduktionstoxizität ist insbesondere für NMP als umfangreich anzusehen (DFG 1994, 2006, 2012). Irreversible Fertilitätsveränderungen bei männlichen Ratten (Minimierung Hodengewicht, 40-70 prozentiger Zellverlust im Keimepithel) wurden nach Inhalation gegenüber hohen NMP-Aerosol-Konzentrationen ab  $4.000 \text{ mg NMP/m}^3$  beobachtet. NMP erwies sich zusätzlich in der Ratte als auch im Kaninchen nach inhalativer, oraler und dermaler Applikation als entwicklungstoxisch. Beispielhaft ist hier das verringerte Gewicht der Feten und die Verzögerung der Verknö-

cherung (Kopf und Brustbein) bei Gabe einer für die Muttertiere nicht toxischen Dosierung von 250 mg NMP pro kg Körpergewicht (KG) und Tag zu nennen. Ab 500 mg/kg KG wurden im Muttertier zusätzlich Implantationsverluste und erhöhte Resorptionsraten beobachtet, während gleichzeitig die Feten steigende Missbildungsraten aufwiesen (Saillenfait et al. 2002). Ein ähnliches Spektrum an entwicklungstoxischen Effekten konnte auch für NEP gezeigt werden (Saillenfait et al. 2007), wobei ab 250 mg/kg KG neben einem reduziertem Fetengewicht gleichzeitig bereits Implantationsverluste beim Muttertier und erhöhte Missbildungsraten der Feten beobachtet wurden. NEP wirkte jedoch bereits ab der niedrigsten getesteten Konzentration (50 mg/kg KG) auf die Muttertiere (d.h. maternal) toxisch, so dass letztendlich eine strikte Trennung zwischen direkten entwicklungstoxischen Wirkungen durch NEP von denjenigen indirekter Wirkungen (über den „Umweg“ der maternalen Toxizität) nicht möglich war. Die insgesamt deutlich toxischere Wirkung des NEP im Vergleich zu NMP wird durch Daten zur akuten Toxizität gestützt (Ansell und Fowler, 1988). Hier erwies sich das NEP als ca. 4-fach höher akut toxisch als das NMP.

#### Überwachung der Exposition und Metabolismus

Da sowohl NMP als auch NEP einen niedrigen Dampfdruck besitzen aber hervorragend über die Haut resorbiert werden, stellt die dermale Aufnahme am Arbeitsplatz den hauptsächlichen Expositionsweg für den Menschen dar. Dementsprechend wird zur Überwachung der Exposition und unter dem Gesichtspunkt der Primärprävention ein Humanbiomonitoring, d.h. der Nachweis des Gefahrstoffes bzw. seiner Metaboliten in Blut und Urin des Menschen, präferiert. Bisher lagen aus analytischer und toxikokinetischer Sicht jedoch nur wissenschaftliche Daten zu NMP vor, die eine Überwachung der Exposition am Arbeitsplatz mittels eines Humanbiomonitoring ermöglichten. Die Hauptmetaboliten beim Menschen stellen das 5-Hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) sowie das 2-Hydroxy-*N*-methylsuccinimid (2-HMSI) dar (Abb. 1), wobei die Halbwertszeit von 5-HNMP zu ca. sechs Stunden und diejenige des 2-HMSI zu ca. 17 Stunden bestimmt werden konnte (Åkesson und Jönsson, 1997).

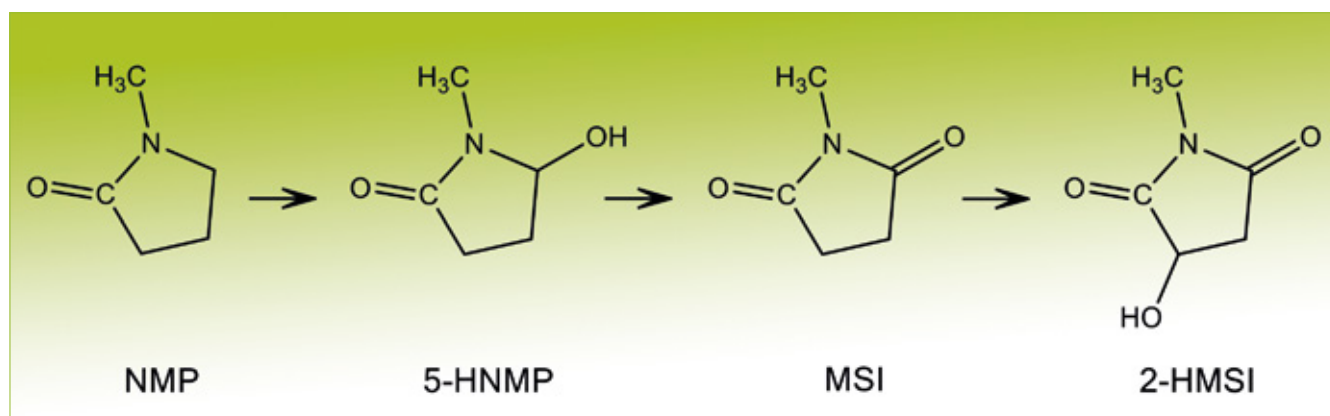


Abb. 1. Metabolismus von *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP). NMP wird schrittweise oxidiert zu den Metaboliten 5-Hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP), *N*-Methylsuccinimid (MSI) und 2-Hydroxy-*N*-methylsuccinimid



Mit diesem Wissen und entsprechend zusätzlich vorhandenen analytischen Verfahren (z.B. DFG 2008) konnte in der Vergangenheit die Exposition gegen NMP bei Beschäftigten in der Klebstoffindustrie (Bader et al. 2006) sowie beim Entfernen von Graffiti (Anundi et al. 2000) zuverlässig erfasst werden. Es blieben jedoch offene Fragestellungen vor allem vor dem Hintergrund der weiten Verbreitung und industriellen Anwendungsmöglichkeiten von NMP. Dazu zählen berufliche Expositionen in anderen Industriebereichen bzw. eine rein umweltbedingte Exposition der Allgemeinbevölkerung ohne beruflichen Umgang mit NMP. Zusätzlich lagen bisher keine wissenschaftlichen Basisdaten vor, die ein Humanbiomonitoring des NEP ermöglichen würden. Dazu fehlten sowohl analytische Verfahren zur Untersuchung des Metabolismus als auch Informationen zu den toxikokinetischen Eigenschaften des NEP beim Menschen.

### Humanbiomonitoring von NMP und NEP

Am IPA wurde ein quantitatives analytisches Verfahren zum gleichzeitigen Nachweis der Hauptmetaboliten des NMP und NEP im Urin des Menschen entwickelt und validiert (Schindler et al. 2012). Das Verfahren auf Basis der Gaschromatographie gekoppelt mit der Massenspektrometrie (GC-MS) ermöglicht erstmals die Identifizierung von 5-Hydroxy-*N*-ethyl-2-pyrrolidon (5-HNEP) sowie des 2-Hydroxy-*N*-ethyl-succinimid (2-HESI) als Metaboliten des NEP beim Menschen. Gleichzeitig ermöglicht das Verfahren die Quantifizierung dieser Metabolite zusammen mit den entsprechenden Metaboliten des NMP im Spurenbereich. Die Ergebnisse von 56 beruflich nicht gegenüber NMP oder NEP exponierten Personen der Allgemeinbevölkerung zeigen, dass in mehr als 96 Prozent der Fälle Metabolite des NMP im Urin gefunden werden konnten, während etwa 40 Prozent der Proben ebenfalls positiv auf einen der NEP-Metabolite waren. Der niedrigere Anteil an NEP-positiven Urinproben lässt sich mit der derzeit noch geringeren Anwendung und Verbreitung von NEP erklären.

### Untersuchungen in der Automobilindustrie

Mit dem etablierten Humanbiomonitoring-Verfahren wurden bereits auch berufsbezogene Fragestellungen zur Exposition gegenüber NMP am Arbeitsplatz untersucht. Dazu wurden die beiden spezifischen Metabolite des NMP, 5-HNMP und 2-HMSI, in insgesamt 60 Urinproben von 14 Beschäftigten der Kunststofflackiererei eines Automobilherstellers untersucht (Meier et al. 2013). Entsprechend der bekanntermaßen unterschiedlichen Halbwertszeiten von 5-HNMP (ca. sechs Stunden) und 2-HMSI (ca. 17 Stunden) und um die Ergebnisse mit vorhandenen europäischen Beurteilungswerten vergleichen zu können, wurden pro Person jeweils Spontanurinproben vor als auch nach der Schicht des ersten Tages sowie vor der Schicht des zweiten Arbeitstages gesammelt. Dabei wurden drei der 14 Mitarbeiter unter ansonsten identischen Arbeitsbedingungen in drei aufeinander folgenden Wochen untersucht. Mit einer mittleren Konzentration von 1,42 mg/g Kreatinin an 5-HNMP lagen die Expositionen in den Nachschichtproben der Beschäftigten deutlich unterhalb derjenigen Konzentrationen, die bei den bisher einzigen beiden Feldstudien beim Entfernen von Graffiti (3,4 mg/g Kreatinin, Anundi et al. 2000) oder in der Klebstoffindustrie (ca. 28

mg/g Kreatinin, Bader et al. 2006) ermittelt werden konnten. Zu keinem Probenahmezeitpunkt wurde der derzeitige BAT-Wert der Deutschen Forschungsgemeinschaft von 150 mg 5-HNMP/L oder der europäische Beurteilungswert des „Scientific Committee on Occupational Exposure Limits“ (SCOEL 2007) von 70 mg 5-HNMP/g Kreatinin überschritten (Abb. 2a). Dies galt auch für Personen, die im Rahmen von Reinigungsarbeiten an den Lackierdüsen direkten Umgang mit reinem NMP hatten. Analoge Resultate wurden auch für 2-HMSI in Vorschichtproben des Folgetages erhalten. Auch hier wurde zu keinem Zeitpunkt der entsprechende europäische Beurteilungswert seitens SCOEL von 20 mg 2-HMSI/g Kreatinin überschritten (Abb. 2b).

### Studienausweitung und weiterer Forschungsbedarf

Vor dem Hintergrund der aktuellen Umstellung von NMP-haltigen auf NEP-haltige Formulierungen stellt sich zukünftig vor allem die Frage hinsichtlich der beruflichen Exposition von Beschäftigten gegen NEP. Dazu müssen neben diagnostisch validen Analyseverfahren auch die entsprechenden toxikokinetischen Daten zur Interpretation der erhaltenen Werte beim Menschen und zur Festsetzung von Probenahmezeitpunkten im Rahmen von Biomonitoring-Studien

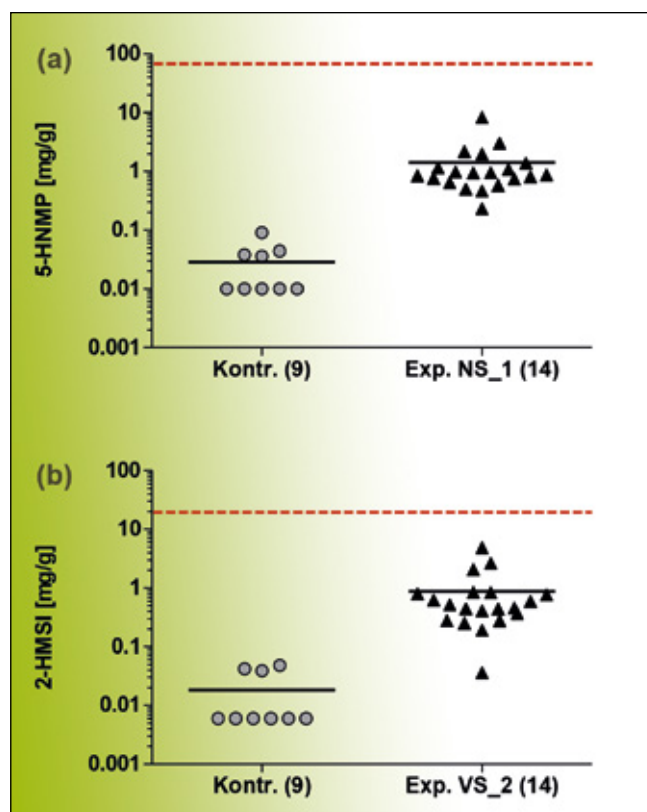


Abb. 2. Unterschiede zwischen neun nichtexponierten Kontrollprobanden und 14 gegenüber *N*-Methyl-2-pyrrolidon exponierten Beschäftigten in der Lackierabteilung eines Automobilherstellers für (a) 5-Hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) in Nachschichturinproben des 1. Tages und (b) 2-Hydroxy-*N*-methylsuccinimid in Vorschichturinproben des 2. Tages. Die roten Linien präsentieren die derzeit aktuellen europäischen Beurteilungswerte seitens des „Scientific Committee on Occupational Exposure Limits“ (SCOEL 2007).

bekannt sein. Diese Daten werden derzeit am IPA generiert. Im Rahmen der Umstellung von NMP auf NEP bieten sich auch vergleichende Untersuchungen zwischen NMP und NEP und damit zusätzliche Studien zur Expositionssituation gegen NMP in weiteren Industriesparten an. Die derzeit vorliegenden Ergebnisse aus lediglich drei Feldstudien (Entfernen von Graffiti, Klebstoff- und Automobilindustrie) sind vor dem Hintergrund der breiten Anwendung von NMP als Lösungsmittel noch nicht als ausreichend für Gefährdungsbeurteilungen in anderen Industrien bzw. bei anderen Tätigkeiten anzusehen. Insofern sind die bisher gewonnenen Erkenntnisse erst der Anfang, um das breite mögliche Spektrum der beruflichen und umweltbedingten Exposition gegenüber NMP und NEP sowie gegebenenfalls weiterer Verbindungen aus der Gruppe der *N*-Alkyl-2-pyrrolidone sicher beurteilen zu können.

### Fazit für die Praxis

Die am IPA entwickelten Analyseverfahren eröffnen der betrieblichen Praxis erstmals eine valide Gefährdungsbeurteilung unterschiedlicher Tätigkeiten beim beruflichen Umgang mit zwei industriell weit verbreiteten und reproduktionstoxischen Lösungsmitteln. Die Verfahren zum Nachweis von NMP und NEP stehen allen Un-

fallversicherungsträgern sowohl für die Bewertung der Exposition als auch der Überwachung von Präventionsmaßnahmen an Ihren Arbeitsplätzen zur Verfügung.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko U. Käfferlein, Dr. Holger M. Koch, Stephan Koslitz, Swetlana Meier, Dr. Tobias Weiß, IPA

Dr. Thomas Ronge,  
Volkswagen AG  
Brieffach 1426  
38436 Wolfsburg

Beitrag als PDF



### Literatur

1. Åkesson B, Jönsson BA: Major metabolic pathway for *N*-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Occup Environ Med* 1997; 25: 267
2. Ansell JM, Fowler JA: The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected *N*-alkyl-2-pyrrolidones, *Food Chem Toxicol* 1988; 26: 475
3. Anundi H, Langworth S, Johanson G, Lind ML, Åkesson B, Friis L, Itkes L, Söderman E, Jönsson BAG, Edling C: Air and biological monitoring of solvent of exposure during graffiti removal. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 561
4. Bader M, Rosenberg W, Rebe T, Keener SA, Brock TH, Hemmerling H, Wrbitzky R: Ambient monitoring and biomonitoring of workers exposed to *N*-Methyl-2-pyrrolidone in an industrial facility. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 357
5. DFG: *N*-Methyl-2-pyrrolidon, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 1994; Wiley-VCH, Weinheim
6. DFG: *N*-Methyl-2-pyrrolidon, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Addendum, 2006; Wiley-VCH, Weinheim
7. DFG: 5-hydroxy-*N*-Methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-hydroxy-*N*-methylsuccinimid (2-HMSI), The MAK Collection Part IV: Biomonitoring Methods 2008; vol. 11, Wiley-VCH, Weinheim
8. DFG: *N*-Methyl-2-pyrrolidon, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Addendum Entwicklungstoxizität, 2012; Wiley-VCH, Weinheim
9. Meier S, Schindler BK, Koslitz S, Koch HM, Weiß T, Käfferlein HU, Brüning T: Biomonitoring of exposure to *N*-methyl-2-pyrrolidone in workers of the automobile industry. *Ann Occup Hyg* 2013; in press
10. Saillenfait AM, Gallissot F, Langonne I, Sabate JP (2000) Developmental toxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *Food Chem Toxicol* 2000; 40: 1705
11. Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP: Developmental toxic effect of *N*-ethyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 491
12. Schindler BK, Koslitz S, Meier S, Belov VN, Koch HM, Weiss T, Brüning T, Käfferlein HU: Quantification of four major metabolites of embryotoxic *N*-methyl- and *N*-ethyl-2-pyrrolidone in human urine by cooled-injection gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chem* 2012; 84: 3787
13. SCOEL (2007) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for *N*-Methyl-2-Pyrrolidone. SCOEL SUM 119, Bruxelles, Belgium

# Aromatische Amine und Blasenkrebsrisiko – welche Rolle spielt der Acetyliererstatus?

Ergebnisse aus der prospektiven EPIC-Kohorte



Beate Pesch, Tobias Weiß, Sylvia Rabstein, Katarzyna Gawrych, Hans-Peter Rihs, Jürgen Angerer, Thorsten Wiethage, Thomas Brüning

In Deutschland erkranken derzeit pro Jahr knapp 29.000 Männer und Frauen an einem Tumor der Harnblase. Aromatische Amine sind seit langem als krebserzeugend für die Harnblase bekannt. Bereits 1895 beobachtete der deutsche Arzt Ludwig Rehn ein gehäuftes Auftreten von Harnblasenkrebs bei Beschäftigten mit Exposition gegenüber aromatischen Aminen. Im Jahr 1936 wurde Harnblasenkrebs in der Folge einer beruflichen Belastung gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen in die Liste der Berufserkrankungen aufgenommen. Aktuell werden pro Jahr etwa 150-170 Fälle als BK 1301 anerkannt. In der vorgestellten Studie wird die Rolle des Acetyliererstatus bei der Entstehung von Harnblasenkrebs untersucht.

Seit Inkrafttreten der GefStoffV 1986 dürfen Gefahrstoffe, die einige der als humankanzerogen eingestuft aromatischen Amine mit einem Massengehalt von gleich oder mehr als 0,1 Prozent enthalten, nicht mehr hergestellt und nicht verwendet werden (2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und Benzidin). Dies gilt jedoch nicht für die Herstellung und Verwendung, wenn diese Stoffe während einer chemischen Reaktion in einem geschlossenen System entstehen und umgewandelt werden, sodass sie am Ende der Reaktion oder des Arbeitsvorgangs im Endprodukt in einer Konzentration von weniger als 0,1 Prozent vorhanden sind. Noch vor einigen Jahren wurden bei den nachgehenden Untersuchungen von Chemikararbeitern mit beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen weitaus mehr Fälle mit Harnblasenkrebs beobachtet, als nach Daten aus dem Saarländischen Krebsregister zu erwarten gewesen wären (Nasterlack et al. 2001). UroScreen, eine aktuelle Früherkennungsstudie in dieser Kohorte von Chemikararbeitern,

zeigt, dass die heute beobachteten Fallzahlen – vermutlich als Folge der Maßnahmen zur Primärprävention – geringer sind als in früheren Jahren (Nasterlack et al. 2011).

Bislang wurden die aromatischen Amine 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin, Benzidin und ortho-Toluidin von der Internationalen Krebsagentur als gesicherte Humankanzerogene eingestuft (International Agency for Research on Cancer 2012). Seitens der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe ist zusätzlich noch das 4-Chlor-o-toluidin als Humankanzerogen (K1) eingestuft. Darüber hinaus finden sich in den Kategorien K2 – K5 krebserzeugender Arbeitsstoffe aktuell etwa 30 aromatische Amine, von denen viele auch heute noch industrielle Anwendung finden sowie weitere Substanzen, die im Humanmetabolismus zu aromatischen Aminen verstoffwechselt werden können (MAK- und BAT-Werte-Liste 2012). Die entsprechenden Legaleinstufungen fin-

den sich in TRGS 905/906. Auch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) stehen in Verdacht, Harnblasenkrebs zu erzeugen (Bosetti et al. 2007). Beide Stoffgruppen, aromatische Amine und PAK sind Bestandteile des Tabakrauchs, von Emissionen bei der Heißverarbeitung von Teer und von Kokereiabgasen. Entsprechende Expositionen erhöhen daher das Harnblasenkrebsrisiko.

Rauchen ist derzeit der wichtigste außerberufliche Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkrebs. Neben aromatischen Aminen enthält Tabakrauch auch eine Vielzahl anderer krebserzeugender Stoffe. In einer multi-zentrischen deutschen Studie hatten Männer, die 40 oder mehr Packungsjahre geraucht hatten, ein Harnblasenkrebsrisiko von 3,36 (95% KI 2,48-4,56) im Vergleich zu Nierauchern (Pesch et al. 2000). In einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien hatten aktive Raucher gegenüber Nierauchern ein etwa 4fach erhöhtes relatives Risiko, an Harnblasenkrebs zu erkranken (Puente et al. 2006). Vergleichbare Risiken wurden auch in umfangreichen prospektiven Studien geschätzt (Freedman et al. 2011, Bjerregaard et al. 2006).

#### Genpolymorphismen können die Enzymfunktion beeinflussen

Die Verstoffwechslung von Fremdstoffen kann zwischen einzelnen Individuen eine erhebliche Variabilität aufweisen. Die am Fremdstoffwechsel beteiligten Enzyme haben in ihrer Gensequenz häufig auftretende „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), die die Enzymfunktion beeinflussen können. In den 1990er Jahren wurde angenommen, dass einzelne SNPs in metabolischen Genen auch das Krebsrisiko erhöhen können. An der Metabolisierung von Fremdstoffen ist jedoch eine Vielzahl von polymorphen Enzymen beteiligt. Dabei hat sich gezeigt, dass es eine sehr große Zahl von Sequenzvarianten gibt, wobei einzelne SNPs kaum messbare Effekte haben (Garte 2001). Der Polymorphismus der NAT2 im Stoffwechsel aromatischer Amine wurde jedoch weiterhin von vielen Autoren als ein prominentes Beispiel für eine Gen-Umwelt-Interaktion angeführt (Caporaso 2002).

#### Verstoffwechslung aromatischer Amine

Die Verstoffwechslung aromatischer Amine im menschlichen Körper ist komplex. Abbildung 1 zeigt ein vereinfachtes Schema. Daran sind sowohl Phase-I-Enzyme (z.B. CYP1A2) als auch Phase-II-Enzyme (NAT1, NAT2, UGT) beteiligt. Hinsichtlich der krebserzeugenden Wirkung sind insbesondere zwei miteinander konkurrierende Stoffwechselkaskaden von Bedeutung: erstens die durch die beiden *N*-Acetyltransferasen (NAT1 und NAT2) vermittelte *N*-Acetylierung der aromatischen Aminogruppe und zweitens die durch Cytochrom P450 eingeleitete Oxidation der aromatischen Aminogruppe. Im ersten Fall führen eine initiale *N*-Acetylierung und gegebenenfalls daran anschließende Metabolismusschritte zu gut wasserlöslichen Metaboliten, die über die Nieren in den Urin eliminiert werden. Dieser Stoffwechselweg führt zur Entgiftung. Die Phänotypisierung mit dem Kaffee-Test (► S. 22) bewertet diese Entgiftungsleistung, indem sie über das Verhältnis bestimmter Koffein-Metabolite zwischen so genannten langsamen und schnellen Acetylierern differenziert. Dabei wird angenommen, dass bei langsamen Acetylierern relativ

#### Positiv prädiktiver Wert

Unter einem positiv prädiktiven Wert versteht man den Anteil der Personen mit richtig positivem Ergebnis an der Gesamtzahl aller Personen mit positivem Ergebnis. Somit hängt er wesentlich von der Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ab. Maßgeblich für die Bewertung der klinischen Validität der Untersuchung ist jedoch nicht allein der Betrag des positiv prädiktiven Wertes, sondern auch dessen Verhältnis zum Erkrankungsrisiko vor Durchführung der Untersuchung.

mehr aromatische Amine in den konkurrierenden oxidativen Stoffwechselweg einfließen als bei schnellen Acetylierern. Allerdings kann die Phänotypisierung über den Kaffee-Test keine Aussagen zur individuellen Entgiftungsleistung durch die NAT1 liefern.

In einem zweiten, konkurrierenden Stoffwechselweg stellt die durch die Oxidation der Aminofunktion eingeleitete Kaskade eine Giftingsreaktion dar, da in diesem Pfad kanzerogen in der Harnblase wirkende Metabolite der aromatischen Amine entstehen können. Bei langsamen Acetylierern könnten entsprechend mehr kanzerogen wirkende Metabolite in die Harnblase gelangen. Vor diesem Hintergrund wurde angenommen, dass langsame Acetylierer ein höheres Harnblasenkrebsrisiko besitzen. Eine Untersuchung der Kapazität zur Giftung ist jedoch beim Menschen nicht einfach möglich.

Die aromatischen Amine stellen eine komplexe Gruppe von Verbindungen dar. Der bisher beschriebene Metabolismus, wie er in Abbildung 1 dargestellt ist, gilt nach neueren Erkenntnissen für aromatische Amine mit nur einer Aminogruppe. Das Schema gilt jedoch nicht für aromatische Amine mit zwei Aminofunktionen, zum Beispiel für Benzidin und Benzidinderivate. Hier wird durch die *N*-Acetylierung über die Enzyme NAT1 und NAT2 zunächst nur eine der beiden Aminogruppen zum Mono-*N*-Acetyl-Benzidin verstoffwechselt. Diese Verbindung bildet nach weiteren Stoffwechselschritten an der zweiten Aminogruppe Metabolite, die elektrophile Eigenschaften aufweisen und DNA-Addukte bilden können. Daher entstehen nach Benzidinexposition sowohl höhere DNA-Adduktrate als auch höhere Hämoglobinadduktrate durch diejenigen Benzidin-Metabolite, die an der einen Aminogruppe acetyliert wurden und an der zweiten Aminogruppe oxidativ verstoffwechselt wurden (Rothman et al. 1996, Beyerbach et al. 2006). Die initiale *N*-Acetylierung des Benzidins über die NAT1 und NAT2 führt somit zu einer Aktivierung bzw. Giftung. Daher wird angenommen, dass hier langsame Acetylierer, die gegenüber Benzidin oder Benzidinderivaten exponiert sind, ein geringeres Harnblasenkrebsrisiko besitzen. Aromatische Amine mit lediglich einer Aminogruppe wie zum Beispiel *o*-Toluidin, 2-Naphthylamin oder 4-Aminodiphenyl werden dagegen klassischerweise durch NAT1 und NAT2 entgiftet. In diesem Fall wird, wie bereits beschrieben, angenommen, dass

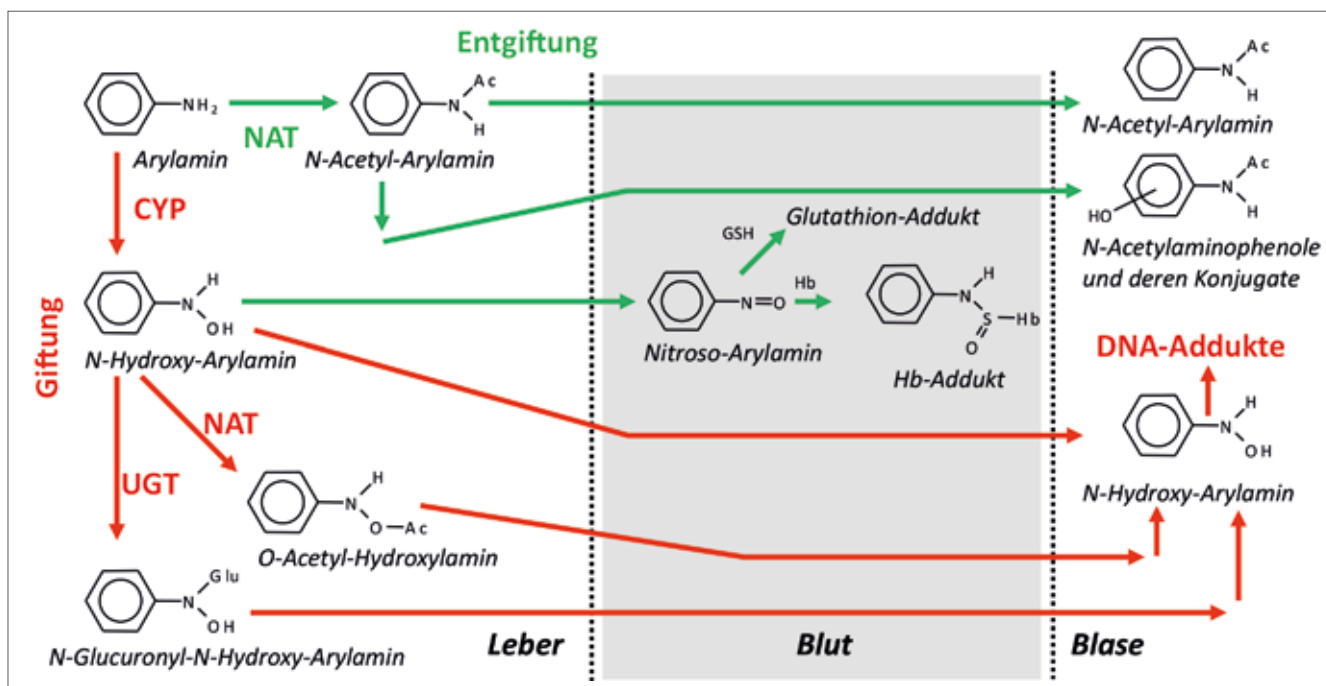


Abbildung 1: Ausschnitt aus dem komplexen Stoffwechsel aromatischer Amine, hier mit einer Aminofunktion

langsame Acetylierer ein höheres Harnblasenkrebsrisiko besitzen könnten.

### Langsame Acetylierer und Harnblasenkarzinom

Bis zur Jahrtausendwende wurden mehrere bevölkerungsbezogene, so genannte „Assoziationsstudien“ durchgeführt, die insgesamt Hinweise auf ein erhöhtes relatives Risiko für langsame Acetylierer gaben, im Vergleich zu schnellen Acetylierern an Harnblasenkrebs zu erkranken (Odds Ratios (ORs) 1,3 - 1,5) (z.B. Marcus et al. 2000, Sanderson et al. 2007).

Erst im Jahr 2005 wurde eine umfangreiche Fall-Kontroll-Studie mit ausreichend großer statistischer Power publiziert (Garcia-Closas et al. 2005). In dieser spanischen Studie wurde ein OR von 1,45 für langsame Acetylierer geschätzt (Tabelle 1). Auffällig war in dieser Studie die Gruppe der Hospitalkontrollen: Der Anteil langsamer Acetylierer war niedriger als in anderen Studien. In einer zweiten umfangreichen Fall-Kontroll-Studie aus den Neu-England Staaten (USA) konnte dagegen nur noch ein OR von 1,04 (95% KI 0,82-1,28) für das Harnblasenkrebsrisiko langsamer Acetylierer im Vergleich mit schnellen Acetylierern ermittelt werden (Moore et al. 2011). Auch eine kürzlich publizierte gepoolte Analyse mehrerer deutscher Fall-Serien und Referenzproben ergab keine Hinweise auf eine Assoziation des Acetyliererstatus mit Harnblasenkrebs (OR 1,02) (Schwender et al. 2012). Bei Studien in verschiedenen Ländern und mit „Mischpopulationen“ ist zu beachten, dass der Unterschied im Anteil langsamer Acetylierer zwischen verschiedenen Ethnien weitaus größer ist als zwischen Kranken und Gesunden (z.B. Sabbagh 2008, Rabstein et al. 2006).

Bisher sind nur wenige Studien zum Acetyliererstatus in umfangreiche prospektive Kohortenstudien eingebettet worden. Kohortenstudien sind weniger anfällig für einen „Selection Bias“ im Vergleich von Erkrankten mit Nichterkrankten als Studien, bei denen Fälle und Kontrollen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten stammen. Basierend auf relativ kleinen Fallzahlen wurden in der „Nurses' Health Cohort“ (NHC) ein OR von 1,33 (95% KI 0,77-2,31) und in der „Health Professional's Follow-up Study“ (HPFS) ein OR von 0,78 (95% KI 0,53-1,15) geschätzt (McGrath et al. 2006) (vgl. Tabelle 1).

Am IPA konnte erstmals das Risiko für die Entstehung von Harnblasenkrebs in Abhängigkeit vom Acetyliererstatus mit einer größeren Zahl von Fällen im Rahmen der bevölkerungsbasierten „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) untersucht werden. Für die in EPIC genestete Fall-Kontroll-Studie konnten 607 Fälle und 695 Kontrollen mit Berufsangaben und DNA-Proben einbezogen werden (z.B. Buchner et al. 2009). EPIC ist mit rund 520.000 Teilnehmern die größte prospektive Studie in der europäischen Bevölkerung (<http://epic.iarc.fr>). Die Auswertung dieser in EPIC genesteten Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass der langsame Acetyliererstatus nicht mit einem erhöhten Harnblasenkrebsrisiko assoziiert war (OR 1,02, 95% KI 0,81-1,29) (Pesch et al. submitted).

Zusätzlich wurde am IPA eine Meta-Analyse der aktuellen großen Studien durchgeführt (Tabelle 1). Darin eingeschlossen wurden die Fall-Kontroll-Studien aus Spanien (Garcia-Closas et al. 2005) und den USA (New England) (Moore et al. 2011), die gepoolte Analyse von Schwender et al. (2012) und die in die prospektiven Kohorten NHS, HPFS und EPIC eingebetteten Fall-Kontroll-Studien (McGrath et al. 2006 und Pesch et al. submitted). Danach ergibt sich ein

OR von 1,09 (95% KI 0,92-1,29) für das Harnblasenkrebsrisiko von langsamen Acetylierern im Vergleich zu schnellen Acetylierern. Das geschätzte relative Risiko sinkt jedoch auf 1,01 (95% KI 0,91-1,13), wenn die spanische Studie ausgeschlossen wird.

Zusammenfassend ergeben sich damit aus diesen neueren Studien in beruflich nicht spezifisch belasteten Kollektiven keine überzeugenden Hinweise, dass langsame Acetylierer im Vergleich zu schnellen Acetylierern per se ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko haben.

#### Acetylierer-Status und Harnblasenkrebsrisiko – berufliche Exposition

In den 1990er Jahren wurde das Konzept von Gen-Umwelt-Interaktionen entwickelt (Ottman, 1996). Diesem liegt die Annahme zugrunde, dass ein genetischer Polymorphismus insbesondere im Zusammenwirken mit einer Exposition mit einem Erkrankungsrisiko assoziiert sein kann. Insofern stellt sich die Frage, ob langsame Acetylierer in Berufen mit Exposition gegenüber aromatischen Aminen ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko aufweisen. Dazu gab es erste Hinweise auf einen überproportionalen Anteil langsamer Acetylierer bei Exponierten aus der britischen Farbenherstellung von Cartwright et al. (1982), aber auch in anderen Studien (Golka et al. 2001, Golka et al. 2012). Ein ursprünglich in einem deutschen Benzidin-Kollektiv beobachteter überproportionaler Anteil langsamer Acetylierer (Lewalter und Miksche 1991) konnte in einer späteren Untersuchung von Harnblasenkrebsfällen nicht mehr in dieser Größenordnung bestätigt werden (Golka et al. 1996). Zu beachten ist hier das seit langem bestehende Verbot der Verwendung kanzerogener aromatischer Amine. Weiterhin ist einschränkend zu beachten, dass in den älteren Studien eine Phänotypisierung bereits teilweise schwer erkrankter Blasenkrebsfälle durchgeführt wurde. Heute wird dagegen in Fall-Kontroll-Vergleichen der Genotyp bestimmt, der sich – im Gegensatz zu Metaboliten oder anderen Biomarkern – bei einer Krebserkrankung nicht verändert. Auch die Vergleichskollektive wurden nicht ausreichend repräsentativ ausgewählt. Beispielsweise waren die weiblichen Kontrollen in der britischen Studie im Durchschnitt 30 Jahre jünger als die Fälle. Zudem bestanden bei den in der britischen Farbenherstellung Exponierten offenbar Expositionen nicht nur gegenüber Benzidin sondern zumindest in Teilen auch gegenüber 2-Naphthylamin. Die im Berufsleben erfolgte stoffspezifische Exposition gegenüber aromatischen Aminen wurde bisher noch nicht im Rahmen epidemiologischer Studien abgeschätzt. Auch die statistische Interaktion von Acetyliererstatus und Ausübung von Risikoberufen mit potenzieller Exposition wurde bisher erst ansatzweise untersucht. Von Bedeutung ist eine gepoolte Analyse von acht älteren Studien (Vineis et al. 2001). Unter beruflich möglicherweise gegenüber aromatischen Aminen Exponierten war das Harnblasenkrebsrisiko langsamer Acetylierer statistisch nicht signifikant erhöht (OR 1,50, 95% KI 0,91-2,45). Die in diese Analyse einbezogenen Kontrollen waren überwiegend Hospitalkontrollen oder fehlten in einigen Studien ganz. Berufsangaben waren lediglich in drei Studien vorhanden, und der Raucherstatus oft nur grob erfasst. Aus dieser Analyse wurde seinerzeit gefolgert, dass eine Interaktion des Acetyliererstatus mit Rauchen und Beruf möglich sein kann.

Für die jetzt vom IPA durchgeführte, in die EPIC-Kohorte eingebettete Fall-Kontroll-Studie wurde das Zusammenwirken von Acetyliererstatus und beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen bei der Entstehung von Harnblasenkrebs eingehender untersucht. Dazu wurden die Angaben zur Beschäftigung in Risikoberufen und DNA aus archivierten Blutproben genutzt. Die Exposition gegenüber aromatischen Aminen und PAK, einem weiteren möglichen Kausalfaktor für die Entstehung von Harnblasenkrebs, wurde hierbei anhand der Beschäftigung in 52 Risikoberufen und einer semi-quantitativen Job-Expositions-Matrix als niedrig, mittel oder hoch bewertet. Unabhängig vom Acetylierer-Status und adjustiert nach verschiedenen Faktoren, darunter Rauchen, war eine hohe berufliche Exposition sowohl gegenüber aromatischen Aminen (OR 1,37, 95% KI 1,02-1,84) als auch gegenüber PAK (1,50, 95% KI 1,09-2,05) mit einem erhöhten Harnblasenkrebsrisiko assoziiert. In der vom IPA durchgeführten Auswertung fanden sich jedoch keine klaren Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Acetyliererstatus.

Von Bedeutung ist hierbei, dass es sich auch bei der EPIC-Kohorte um eine bevölkerungsbasierte Studie handelt, in die insgesamt nur wenige Hochexponierte eingeschlossen waren. In der Konsequenz ist die Zahl der entsprechend hoch exponierten Harnblasenkrebsfälle vergleichsweise gering. Hinzu kommt, dass in neuerer Zeit weniger beruflich bedingte Harnblasenkrebsfälle auftreten als noch vor einigen Jahren. Auch in der Kohortenstudie UroScreen, die ausschließlich unter Chemikarbeitsern mit Exposition gegenüber aromatischen Aminen durchgeführt wurde, sind weniger Harnblasenkrebsfälle aufgetreten als aufgrund früherer Daten erwartet wurden (Nasterlack et al. 2011). Entsprechend schwierig ist es, bei einem heutzutage relativ geringen Harnblasenkrebsrisiko durch berufliche Exposition noch einen modifizierenden Effekt des Acetyliererstatus zu finden.

Eine Risikomodifikation kann jedoch für spezifische Expositionen beziehungsweise Berufsgruppen nicht ausgeschlossen werden. Das Harnblasenkrebsrisiko von langsamen Acetylierern war beispielsweise bei chinesischen Benzidin-Exponierten signifikant niedriger als bei schnellen Acetylierern (Carreon et al. 2006, Hayes et al. 1993). Benzidin ist, wie bereits beschrieben, ein Aryldiamin mit zwei funktionellen Aminogruppen, das unter anderem für die Herstellung von Azofarben verwendet wurde. Dieser „protektive“ Effekt wurde mit den Unterschieden im Metabolismus von Arylmonoaminen und Aryldiaminen erklärt (Carreon et al. 2006, Rothman et al. 2007). So stellt bei den Aryldiaminen die Mono-Acetylierung einer der beiden Aminofunktionen offenbar eine Aktivierung dar, während die *N*-Acetylierung bei den Arylmonoaminen als Entgiftung anzusehen ist. Auch in der Auswertung am IPA zeigte sich bei Exposition gegenüber Farbstoffen, die eher mit einer Exposition gegenüber Benzidin oder anderen Aryldiaminen verbunden sein kann, zwar ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko (OR 1,53, 95% KI 1,03-2,28), das jedoch bei langsamen Acetylierern tendenziell etwas niedriger war.

Region	Fall-Kontroll-Design	Quelle	Anzahl Fälle; % langsam	Anzahl Kontrollen; % langsam	OR (95% KI)
Spanien	Retrospektiv Krankenhauskontrollen	Garcia-Closas (2005)	1097 64,5 %	1077 56,1 %	1,45 (1,21 – 1,73)
USA New England	Retrospektiv Bevölkerungskontrollen	Moore (2011)	1081 60,8 %	1264 59,7 %	1,04 (0,82 – 1,28)
USA	Prospektiv, eingebettet in Kohorte mit Krankenschwestern (Nurses' Health Cohort)	McGrath (2006)	63 68,3 %	2652 62,0 %	1,33 (0,77 – 2,31)
USA	Prospektiv, eingebettet in Kohorte mit Gesundheitspersonal (Health Professionals Cohort)	McGrath (2006)	124 57,2 %	1213 61,8 %	0,78 (0,53 – 1,15)
Deutsch- land/Ungarn	Gepoolte Fall-Kontroll-Studie	Schwender (2012)	1588 61,6%	1723 59,6%	1,02 (0,87 – 1,19)
Europa	Prospektiv, eingebettet in European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer (EPIC)		607 64,1 %	695 64,0 %	1,02 (0,81 – 1,29)
Meta-Analyse			4560	8624	1,09 (0,92 – 1,29)
Heterogenität zwischen den Studien $I^2 = 65\%$ $P = 0,01$					
Ohne Spanien $I^2 = 0\%$ $P = 0,60$			3463	7547	1,01 (0,91 – 1,13)

Tabelle 1: Meta-Analyse zum Harnblasenkrebsrisiko von langsamen Acetylierern im Vergleich zu schnellen Acetylierern.

### Bestimmung des Acetyliererstatus durch Phänotypisierung

Bei der Untersuchung von Gen-Umwelt-Interaktionen lag bisher der Schwerpunkt der Methodenkritik häufig auf einer unzureichenden Abschätzung der lebenslangen Exposition gegenüber aromatischen Aminen. Aber auch die Abschätzung des Acetyliererstatus hat verschiedene Unsicherheiten. Der Acetyliererstatus kann grundsätzlich durch zwei Ansätze bestimmt werden. Phänotypisch kann der Status unter anderem durch den so genannten „Kaffee-Test“ bestimmt werden. Genetisch kann der Acetyliererstatus durch die Bestimmung von Sequenzvarianten der NAT2 abgeschätzt werden (Deitz et al. 2004).

Der „Kaffee-Test“ ist eine vergleichsweise einfache Methode zur Bestimmung des Acetylierer-Status auf Ebene des Phänotyps. Bei diesem Test werden zwei Metaboliten des Koffeins im Urin quantifiziert. Dabei erlaubt das im Urin vorliegende Verhältnis zwischen dem nicht-acetylierten Metaboliten (1-Methylxanthin) und dem N-acetylierten Metaboliten (5-Acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil) zwischen den beiden Phänotypen „langsamer Acetylierer“ und „schneller Acetylierer“ zu unterscheiden (Grant et al. 1983). Die Übereinstimmung von „Phänotyp“ und „Genotyp“ ist für häufige Allelkombinationen gut (Bolt et al. 2005, Gross et al. 1999). Zu beachten ist jedoch, dass das Verhältnis der beiden Metaboliten innerhalb der „langsamen“ oder „schnellen“ Acetylierer eine erhebliche Schwankungsbreite der individuellen Stoffwechselleistung aufweist. Dagegen ist bisher überwiegend unbekannt, wie die

Giftungs- beziehungsweise Entgiftungsleistung der aromatischen Amine mit den Sequenzvarianten der NAT2 assoziiert ist.

Bisher wurden nur wenige systematische Studien zur Phänotypisierung der NAT2 mit dem „Kaffee-Test“ in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt. Die Durchführung des „Kaffee-Tests“ und der „Cut-off“ für die Ermittlung langsamer Acetylierer sind jedoch in einzelnen Studien unterschiedlich.

Eine so genannte „Landmark-Studie“ war die Assoziation von Acetyliererstatus und Harnblasenkrebs anhand der Konzentration von Sulfamethazin und N-Acetylsulfamethazin (nach Sulfamethazingabe) in Urin und Blut von Harnblasenkrebsfällen aus Dänemark und Schweden im Vergleich zu Nichterkrankten (Lower 1979). Die Nichterkrankten wurden unter anderem aus dem Krankenhauspersonal rekrutiert. Eine Adjustierung der Urinkonzentration nach Störfaktoren wie Rauchen ist damals nicht erfolgt. Eine Phänotypisierung ist jedoch nicht uneingeschränkt für bereits Erkrankte geeignet, da die Erkrankung der Blase selbst, ein operativer Eingriff oder die Therapie bei Fällen die Ausscheidung von Metaboliten beeinflussen können.

### Bestimmung des Acetyliererstatus durch Genotypisierung

Die Genotypisierung wird heute als gängiges Verfahren zur Ableitung des Acetyliererstatus eingesetzt. Aufgrund der spezifischen Genstruktur (Linkage Disequilibrium) werden bei Europäern zur Bestimmung des Acetyliererstatus auf genetischer

Ebene meist sechs SNPs (rs1041983/282C>T, rs1801280/341T>C, rs1799929/481C>T, rs1799930/590G>A, rs1208/803A>G, rs1799931/857G>A) analysiert (Hein & Doll, 2012). Auch wenigen SNPs weisen eine relativ gute Übereinstimmung zwischen Genotyp und Phänotyp auf, jedoch können dann bis zu 10 Prozent Fehlbestimmungen möglich sein.

In der Vergangenheit wurden meist Genotypisierungsverfahren eingesetzt, die den Genotyp nicht automatisch anzeigen, so dass ein „observer bias“ möglich war. Sie waren aufwändig, hatten einen geringen Probendurchsatz und erlaubten aufgrund der hohen Kosten vielfach keine ausreichenden Doppelbestimmungen. Auf Initiative des IPA hin wurde für die EPIC-Proben ein modernes Hochdurchsatzverfahren genutzt, bei dem der Genotyp automatisch angezeigt wird. Für 1302 EPIC-Probanden wurde der NAT2-Acetyliererstatus aus einem 6-SNP-Genotyp abgeleitet. Dazu wurden 1030 Proben doppelt auf zwei unabhängigen MassARRAY-Plattformen (Sequenom, San Diego, USA) mit hoher Konkordanz  $\geq 99,97$  Prozent bestimmt. Nicht konkordante Genotypen wurden am IPA mittels Sequenzierung oder LightCycler-Technologie überprüft. Alle SNPs waren im so genannten Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE). Abweichungen vom HWE zeigen oft eine Genotyp-Fehlbestimmung an (Salanti et al. 2005).

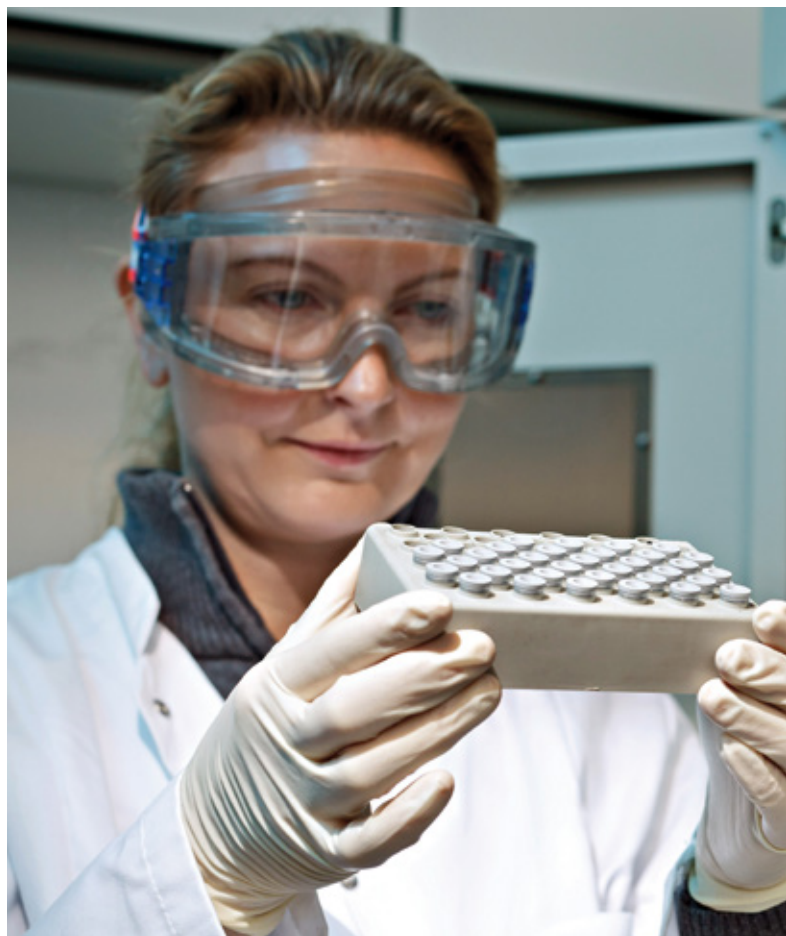
Nur eine Sequenzierung erlaubt letztlich im Einzelfall die eindeutige Zuordnung von Sequenzvarianten zu den Allelen der doppelsträngigen DNA. Werden aber nur spotweise SNPs an einzelnen Positionen der Gensequenz bestimmt, kann bei zwei oder mehr Sequenzvarianten nur noch geschätzt werden, welchem Strang sie zugeordnet werden. Etwa 80 Prozent der Probanden hatten mindestens zwei SNPs, so dass ihre „Allele“ nicht eindeutig bestimmt sind und mit einem statistischen Programm geschätzt wurden. Rund 64 Prozent waren Träger von zwei oder mehr langsamen Allelen entsprechend der NAT Datenbank (Hein et al. 2010) und wurden daher als langsame Acetylierer eingestuft.

#### Acetyliererstatus und Gendiagnostikgesetz

Die Bestimmung des Acetyliererstatus – auch auf Ebene des Phänotyps mit dem „Kaffee-Test“ ist eine ‚diagnostische genetische Analyse‘ im Sinne des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), da die Untersuchung auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtet ist. Das GenDG bestimmt unter § 20 Absatz 1, dass im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen zunächst keine genetischen Untersuchungen oder Analysen vorgenommen werden dürfen. In Absatz 2 jedoch wird eine diagnostische Genproduktanalyse – hierzu muss der „Kaffee-Test“ gezählt werden – dann als zulässig angesehen, wenn genetische Eigenschaften für eine schwerwiegende gesundheitliche Störung mindestens mitursächlich sind. In der am 13.10.2008 als Bundestagsdrucksache 16/10532 veröffentlichten Begründung zum Gesetzentwurf der Bundesregierung für das Gendiagnostikgesetz wird zu § 20 Absatz 2 ausgeführt: „In der Arbeitsmedizin etablierte traditionelle Diagnoseverfahren der Genproduktanalyse zur Aufdeckung arbeitsplatzrelevanter genetisch bedingter individueller Überempfindlichkeiten sollen deshalb zum Wohle der Beschäftigten weiterhin zulässig sein. So führt eine Ex-

position mit aromatischen Aminen in der chemischen Industrie bei Beschäftigten mit einem unterdurchschnittlichen Status an Acetyltransferase-2 („Langsame Acetylierer“) zu einem erhöhten Risiko, an einem Harnblasenkrebs zu erkranken.“

Diagnostische genetische Untersuchungen durch molekulargenetische Analysen, also auf Ebene der DNA, z. B. durch die Genotypisierung haben zwar im Falle der Bestimmung des Acetyliererstatus gegenüber der Phänotypisierung eine deutlich höhere Qualität, er-



fordern aber nach dem GenDG eine gesonderte Rechtsverordnung der Bundesregierung, für die wiederum verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein müssen. In der vorgenannten Begründung zum Gesetzentwurf wird hierzu angemerkt, dass sich in der arbeitsmedizinischen Wissenschaft noch keine konkreten Anwendungsfelder für molekulargenetische oder unmittelbare DNA-/RNA-Untersuchungsmethoden abzeichnen.

#### Prädiktiver Wert des Acetyliererstatus

In der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen, die am 27.07.2012 veröffentlicht wurde, wird für die Beurteilung des klinischen Nutzens der Untersuchung einer genetischen Eigenschaft ausgeführt, dass die Aussagekraft der Untersuchung in erster Linie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität



sowie dem positiven und negativen prädiktiven Wert abzuschätzen ist. Dies gilt sowohl für Untersuchungen durch molekulargenetische Analysen als auch für Genproduktanalysen (Gendiagnostik Kommission 2013).

Für langsame Acetylierer würde das konkret bedeuten, dass eine weitaus größere Zahl beruflich Exponierter an Harnblasenkrebs erkranken müssten als unter schnellen Acetylierern. Es gibt bisher jedoch noch keine Studie, die diesen positiven prädiktiven Wert (PPV) (s. Infokasten) für den Acetyliererstatus und die Entstehung von Harnblasenkrebs bestimmt hat. Prädiktive Werte für die zukünftige Entstehung von Harnblasenkrebs können nur in prospektiven Längsschnittstudien ermittelt werden, bei denen alle Probanden zum Zeitpunkt der Rekrutierung gesund sind. Eine solche Studie war die „European Prospective Investigation into Cancer und Nutrition“ (Riboli et al. 2002). Häufig werden jedoch nur genestete Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, da es aus Kostengründen meist nicht möglich ist, mehrere hunderttausend Kohortenmitglieder zu genotypisieren. Der PPV einer langsamen Acetylierung kann daher nicht direkt ermittelt werden.

Odds Ratios sind jedoch nur ein Maß für die Assoziation von „Markern“ mit der Erkrankung und geben keine Auskunft darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein langsamer Acetylierer später einen Harnblasenkrebs entwickeln wird. Ein relatives Risikomaß ist nicht hinreichend aussagekräftig für einen genetischen Test oder ein Screening (Kraft et al. 2009). Das Risiko einer späteren Erkrankung ist auch von der Krebsinzidenz abhängig, wobei Harnblasenkrebs eine gegenüber Lungen-, Darm- oder Brustkrebs geringere Inzidenz aufweist. Selbst für Tumortests wie UroVysion™, die eng mit der Entstehung von Harnblasenkrebs assoziiert sind, erreicht der PPV nur 16 Prozent (Banek et al. 2012).

### Schlussfolgerungen

In der am IPA durchgeführten Analyse, die in eine große bevölkerungsbasierte Längsschnittstudie eingebettet war, konnte keine signifikante Assoziation des Acetyliererstatus mit der Entstehung von Harnblasenkrebs beobachtet werden. Obwohl nicht für alle EPIC-Probanden ein Acetyliererstatus bestimmt wurde und man prinzipiell nicht ausschließen kann, dass es empfindliche berufliche Subgruppen geben könnte, ist davon auszugehen, dass der positive prädiktive Wert des langsamen Acetyliererstatus bei weitem nicht ausreicht, um damit einen genetischen Test als Präventivmaßnahme für Beschäftigte zu begründen. Auch für die Anerkennung und Kompensation von beruflich bedingtem Harnblasenkrebs ist weder eine ethische Rechtfertigung noch eine ausreichend belastbare wissenschaftliche Grundlage gegeben, hierbei den Acetyliererstatus zu berücksichtigen. Mit dieser Studie wurde der bereits früher geäußerte Standpunkt untermauert, dass ein Screening von beruflich Exponierten auf genetische Varianten in Enzymen des Fremdstoffwechsels nicht durchgeführt werden sollte (Brüning et al. 2004; Vineis & Schulte 1995). Die hier vorgestellten Ergebnisse können daher auch eine Grundlage für eine diesbezügliche Weiterentwicklung des DGUV Grundsatz 33 bieten.

Eine wissenschaftliche Untersuchung komplexer Gen-Umwelt-Interaktionen ist weiterhin ein wichtiger Forschungsansatz, der jedoch nur in großen Konsortien und mit modernsten molekularbiologischen und statistischen Verfahren möglich ist. Statt einzelne SNPs zu untersuchen, werden heutzutage genomweite Analysen in internationalen Konsortien mit DNA-Proben von zehntausenden Personen durchgeführt. Diese genomweiten Analysen sind auch geeignet, einen Hypothesen-gesteuerten „Publication-Bias“ zu vermeiden. Während die Analyse komplexer genetischer Daten große Fortschritte zeigt, bleibt die zuverlässige Abschätzung der lebenslangen stoffspezifischen Exposition von Probanden eine besondere arbeitsmedizinische Herausforderung für die Untersuchung von genetischer Suszeptibilität.

Zusammenfassend ist der langsame Acetyliererstatus bei der Entstehung von Harnblasenkrebs ein prominentes Beispiel dafür, dass man darauf achten sollte, keine Schlussfolgerungen über das Krebsrisiko in Verbindung mit einem genetischen Test zu ziehen, bevor ausreichend belastbare Studien, insbesondere mit einem prospektiven Studiendesign durchgeführt wurden. Die Ergebnisse zum Harnblasenkrebsrisiko aus dieser umfangreichen bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie und in Kombination mit anderen neueren Studien zeigen, dass der Acetyliererstatus keinen erkennbaren Einfluss auf die Entstehung von Harnblasenkrebs in der heutigen Allgemeinbevölkerung hat. Seine Rolle in speziellen beruflichen Kollektiven sollte in prospektiven Industriekohorten eingehender ermittelt werden. Hier stellt sich jedoch das Problem, aufgrund der heute geringeren Harnblasenkrebsinzidenz ausreichend Fälle zu finden, um dies belastbar nachzuweisen.

Die Autoren

Prof. Dr. Jürgen Angerer, Prof. Dr. Thomas Brüning,  
Katarzyna Gawrych, PD Dr. Beate Pesch, Dr. Sylvia Rabstein,  
Dr. Hans-Peter Rihs, Dr. Tobias Weiß, Dr. Thorsten Wiethege  
IPA

Beitrag als PDF



Eine ausführliche Literaturliste sowie den Artikel im PDF-Format finden Sie im Internet unter:  
[www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de) Webcode: 589824

## Literatur

- Banek S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G, Gawrych K, Bonberg N, Johnen G, Kluckert M, Sievert KD, Brüning T, Stenzl A: Prospective evaluation of fluorescence-in-situ-hybridization to detect bladder cancer: Results from the UroScreen-study. *Urol Oncol* 2012; Epub ahead of Print
- Beyerbach A, Rothman N, Bhatnagar VK, Kashyap R, Sabbioni G. Hemoglobin adducts in workers exposed to benzidine and azo dyes. *Carcinogenesis*. 2006;27:1600-1606
- Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, ..., Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeneij L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E: Tobacco smoke and bladder cancer - in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006; 119: 2412-2416
- Bolt HM, Selinski S, Dannappel D, Blaszkewicz M, Golka K: Re-investigation of the concordance of human NAT2 phenotypes and genotypes. *Arch Toxicol* 2005; 79: 196-200
- Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C: Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol* 2007; 18: 431-446
- Brüning T, Giesen T, Harth V, Ko Y, Leng G, Lewalter J, Pesch B: Bewertung von Suszeptibilitätsmarkern in der Arbeits- und Umweltmedizin. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2004; 39: 4-11
- Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, ..., Ehrnstrom RA, Hallmans G, Ljungberg B, Allen NE, Roddam AW, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Mouw T, Michaud DS, Kiemeneij LA, Riboli E: Consumption of vegetables and fruit and the risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009; 125: 2643-2651
- Caporaso NE: Why have we failed to find the low penetrance genetic constituents of common cancers? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1544-1549
- Carreon T, Ruder AM, Schulte PA, Hayes RB, Rothman N, Waters M, Grant DJ, Boissy R, Bell DA, Kadlubar FF, Hemstreet GP, III, Yin S, LeMasters GK: NAT2 slow acetylation and bladder cancer in workers exposed to benzidine. *Int J Cancer* 2006; 118: 161-168
- Cartwright RA, Glashan RW, Rogers HJ, Ahmad RA, Barham-Hall D, Higgins E, Kahn MA: Role of *N*-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet*. 1982; 2(8303):842-845
- Deitz AC, Rothman N, Rebbeck TR, Hayes RB, Chow WH, Zheng W, Hein DW, Garcia-Closas M: Impact of misclassification in genotype-exposure interaction studies: example of *N*-acetyltransferase 2 (NAT2), smoking, and bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1543-1546
- Freedman ND, Silverman D, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abent C: Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306: 737-745
- Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, ... Fernandez F, Real FX, Rothman N: NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005; 366: 649-659
- Garte S: Metabolic susceptibility genes as cancer risk factors: time for a reassessment? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1233-1237
- Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Schöps W, Kierfeld G, Roots I, Bolt HM: Occupational history and genetic *N*-acetyltransferase polymorphism in urothelial cancer patients of Leverkusen, Germany. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22:332-338
- Golka K, Weistenhofer W, Jedrusik P, Geller F, Blaszkewicz M, Bolt HM: *N*-acetyltransferase 2 phenotype in painters with bladder cancer and controls. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30:464-467
- Golka K, Roemer HC, Weistenhöfer W, Blaszkewicz M, Hammad S, Reckwitz T, Loehlein D, Hartel M, Hengstler JG, Geller F: *N*-Acetyltransferase 2 and glutathione *s*-transferase M1 in colon and rectal cancer cases from an industrialized area. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75: 572-581
- Grant DM, Tang BK, Kalow W. Polymorphic *N*-acetylation of a caffeine metabolite. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 33: 355-359
- Gross M, Kruisselbrink T, Anderson K, Lang N, McGovern P, DeLongchamp R, Kadlubar F: Distribution and concordance of *N*-acetyltransferase genotype and phenotype in an American population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 683-692
- Hayes RB, Bi W, Rothman N, Broly F, Caporaso N, Feng P, You X, Yin S, Woosley RL, Meyer UA: *N*-acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers. *Carcinogenesis* 1993; 14: 675-678
- Hein DW, Sim E, Boukouvala S, Grant DM, Minchin R: Consensus Human Arylamine *N*-Acetyltransferase Gene Nomenclature. University of Louisville School of Medicine 2010
- Hein DW, Doll MA: Accuracy of various human NAT2 SNP genotyping panels to infer rapid, intermediate and slow acetylator phenotypes. *Pharmacogenomics*. 2012; 13: 31-41
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC 2012
- Kraft P, Wacholder S, Cornelis MC, Hu FB, Hayes RB, Thomas G, Hoover R, Hunter DJ, Chanock S: Beyond odds ratios--communicating disease risk based on genetic profiles. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 264-269
- Lewalter J, Miksche W: Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Prävention expositions- und dispositionsbedingter Arbeitsstoff-Beanspruchungen. Verhandlg 31. Jahrestagung DGAUM 1991; 135-139

- Lower GM, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT: *N*-Acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: Approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Env Health Persp* 1979; 29: 71-79
- Marcus PM, Vineis P, Rothman N : NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics* 2002; 10: 115-122
- McGrath M, Michaud D, De V, I (2006) Polymorphisms in GSTT1, GSTM1, NAT1 and NAT2 genes and bladder cancer risk in men and women. *BMC Cancer* 2006; 6: 23
- Moore LE, Baris DR, Figueroa JD, Garcia-Closas M, K..., Cantor KP, Silverman DT, Rothman N: GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 182-189
- Nasterlack M, Scheuermann B, Messerer P, Pallapies D, Zober A: Harnblasenkrebs in einem Risikokollektiv - Klinische und epidemiologische Aspekte. *Symp Med* 2001; 12; 17-18
- Nasterlack M, Feil G, Leng G, Pesch B, Huber S, Sievert KD, Johnen G, Taeger D, Mayer T, Kluckert M, Brüning T, Stenzl A: Bladder cancer screening with urine-based tumour markers - occupational medical experience. *Aktuell Urol* 2011; 42: 128-134
- Ottman R: Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med* 1996; 25: 764-770
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschläger B, Schill W, MURC Study Group: Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 1014-1024
- Pesch B, Gawrych K, Rabstein S, Weiß T, Casjens S, Rihs HP, Ding H, Angerer J, Illig T, Klopp N, Bueno-de-Mesquita B, Ros M, Kaaks R, Chang-Claude J, ... Romieu I, Brüning T, Vineis P: NAT2 acetylator phenotype, occupation and bladder cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Epidemiol, Biomarkers & Prev* 2013; submitted
- Puente D, Hartge P, Greiser E, Cantor KP, King WD, Gonzalez CA, Cordier S, Vineis P, Lyng E, Chang-Claude J, Porru S, Tzou A, Jöckel KH, Serra C, Hours M, Lynch CF, Ranft U, Wahrendorf J, Silverman D, Fernandez F, Boffetta P, Kogevinas M: A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 71-79
- Rabstein S, Unfried K, Ranft U, Illig T, Kolz M, Rihs HP, Mambetova C, Vlad M, Bruning T, Pesch B: Variation of the *N*-acetyltransferase 2 gene in a Romanian and a Kyrgyz population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 138-141
- Rehn L (1895) Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern. *Archiv für Klinische Chirurgie* 50: 588-600
- Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, Charrondiere UR, Hemon B, Casagrande C, ..., Day NE, Key TJ, Kaaks R, Saracci R: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002; 5: 1113-1124
- Rothman N, Garcia-Closas M, Hein DW: Commentary: Reflections on G. M. Lower and colleagues' 1979 study associating slow acetylator phenotype with urinary bladder cancer: meta-analysis, historical refinements of the hypothesis, and lessons learned. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 23-28
- Rothman N, Bhatnagar VK, Hayes RB, Zenser TV, Kashyap SK, Butler MA, Bell DA, Lakshmi V, Jaeger M, Kashyap R, Hirvonen A, Schulte PA, Dosemeci M, Hsu F, Parikh DJ, Davis BB, Talaska G: The impact of interindividual variation in NAT2 activity on benzidine urinary metabolites and urothelial DNA adducts in exposed workers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93:5084-5089
- Sabbagh A, Langaney A, Darlu P, Gérard N, Krishnamoorthy R, Poloni ES: Worldwide distribution of NAT2 diversity: implications for NAT2 evolutionary history. *BMC Genet*. 2008 27; 9:21
- Salanti G, Amountza G, Ntzani EE, Ioannidis JP: Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 840-848
- Sanderson S, Salanti G, Higgins J: Joint effects of the *N*-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1 and NAT2) genes and smoking on bladder carcinogenesis: a literature-based systematic HuGE review and evidence synthesis. *Am J Epidemiol*. 2007; 1; 166: 741-51
- Schwender H, Selinski S, Blaszkewicz M, Marchan R, Ickstadt K, Golka K, Hengstler JG: Distinct SNP combinations confer susceptibility to urinary bladder cancer in smokers and non-smokers. *PLoS One*. 2012; 7(12): e5188
- Trepanier LA, Ray K, Winand NJ, Spielberg SP, Cribb AE (1-7-1997) Cytosolic arylamine *N*-acetyltransferase (NAT) deficiency in the dog and other canids due to an absence of NAT genes. *Biochem Pharmacol* 54: 73-80
- Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AK, Golka K, Okkels H, Risch A, Rothman N, Sim E, Taioli E: Current smoking, occupation, *N*-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1249-1252
- Vineis P, Schulte PA: Scientific and ethical aspects of genetic screening of workers for cancer risk: the case of the *N*-acetyltransferase phenotype. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 189-197



## Vier neue Forschungsprojekte am IPA

Monika Zaghow, Thomas Brüning

Mit Beginn des Jahres 2013 sind vier neue Forschungsprojekte am IPA gestartet. Die Projekte greifen aktuelle Problemstellungen aus der Praxis auf und sind Ergebnis des intensiven Dialogs mit allen Unfallversicherungsträgern. Die Entwicklung von Grundlagen für die standardisierte humane Partikelinhalationsstudien ist das Ziel des Projektes „Partikelinhalation“. Das Projekt „Schimmel“ befasst sich mit den gesundheitlichen Risiken für Personen in Räumen mit relevanter Schimmelpilzexposition und der Verbesserung der Diagnostik von Schimmelpilzallergien. Im Projekt „Allquant“ geht es um die Entwicklung und Anpassung Arbeitsplatz-relevanter Allergen-Quantifizierungsmethoden und ihr Einsatz in der Praxis. Im Rahmen der Interventionsstudie „ParKoURS“ sollen Arbeitsschutzmaßnahmen auf betrieblicher Ebene optimiert werden, um die Gefahrstoffbelastungen insbesondere durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe zu reduzieren.

### Partikelinhalation

Im Projekt „Partikelinhalation“ werden die Grundlagen für standardisierte humane Partikelinhalationsstudien im Expositions-labor (ExpoLab) (► IPA-Journal 3/2012) sowohl in Bezug auf die Generierung und Überwachung der Exposition (technischer Teil) als auch in Bezug auf die Erfassung von Gesundheitseffekten (medizinischer Teil) geschaffen.

Partikelförmige Emissionen sind am Arbeitsplatz sehr häufig und stehen im Fokus zahlreicher aktueller Diskussionen um atemwegstoxische Substanzen. Klassische Beispiele für solche Stoffe sind Quarz, Schweißrauche, Metalle, Dieselmotoremissionen und granu-

läre biobeständige Stäube (GBS). Sowohl die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) als auch der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) arbeiten derzeit intensiv an neuen Grenzwerten und weiteren Schutzmaßnahmen für partikelförmige Gefahrstoffe. Bislang fehlen jedoch oftmals belastbare Humandaten, so dass auf tierexperimentelle Daten zurückgegriffen werden muss.

Zur Frage der technischen Realisierung und der Erfassung von Gesundheitseffekten sollen als erste Modellsubstanz Zinkoxid-Partikel (ZnO) näher untersucht werden. Die MAK-Kommission der DFG hat 2009 aufgrund der Beckett-Studie (Beckett et al. 2005) einen

um das ca. Achtfache abgesenkten Grenzwert für Zink und seine Verbindungen von  $0,1 \text{ mg/m}^3$  für den A-Staub (berechnet als Zink) vorgeschlagen. Der bis dahin in der MAK-Liste geführte Wert lag bei  $1 \text{ mg/m}^3$  (berechnet als Zinkoxid, A-Staub). Da Beckett et al. mit der von ihnen eingesetzten niedrigen Konzentration keine adversen Effekte beobachten konnten, und somit die Schwelle für diese Effekte auch höher liegen könnte, ist grundsätzlich nur eine neue, angepasste Humanstudie mit höherer Exposition zur Ableitung eines geeigneten Arbeitsplatzgrenzwertes für Zink und seine Verbindungen geeignet.

Im technischen Teil des Projektes wird derzeit ein am IPA entwickelter Flammgenerator zur Erzeugung von ZnO-Partikeln in das Expositionslabor (ExpoLab) integriert. Parallel wird die erforderliche Partikel-Messtechnik etabliert und validiert.

Im medizinischen Teil des Projektes erfolgt die Planung der humanen Expositionsexperimente mit Festlegung der Effektparameter. Das Projekt Partikelinhalation baut auf den Erfahrungen im ExpoLab zu Reizstoffen auf und umfasst zudem eine systematische Recherche internationaler Literaturdaten zu Partikelwirkungen in experimentellen Humanstudien auf die Lunge und das kardiovaskuläre System.



Das Expositionslabor des IPA

Im Rahmen des Projektes findet eine Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover, dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), dem Institut für Gefahrstoffforschung (IGF) in Bochum und dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV, St. Augustin statt.

### Belastung durch Schimmelpilze

Innenraum-(Feuchteschäden-)assoziierte Schimmelpilzarten können für exponierte Personen ein gesundheitliches Risiko bedeuten. Dabei können Schimmelpilzbelastungen an unterschiedlichsten Arbeitsplätzen, insbesondere aber auch in Kindertagesstätten, Schulen und natürlich im Privatbereich ein Problem darstellen. Das Projekt „**Schimmelpilze: sensibilisierende, irritative und entzündliche Wirkungen – Verbesserung der Schimmelpilzallergiediagnostik und Untersuchung zellulärer Wirkmechanismen von Schimmelpilzen**“ hat zum Ziel, das gesundheitliche Risiko für Personen mit Innenraum-relevanter Schimmelpilzexposition zu analysieren. Verschiedene Erkrankungen wie Infektionen, Irritationen und Belästigung sowie Allergien mit vielfältigen Beschwerden können durch Schimmelpilze ausgelöst werden, allerdings ist nur selten ein klarer Zusammenhang zwischen den Beschwerden und der Exposition zu verzeichnen. Ein möglicher Grund für die nach wie vor unklare Beurteilungslage mag auch in der lückenhaften Diagnostik liegen. Deshalb besteht ein großer Bedarf in der Verbesserung der Diagnostik IgE-vermittelter Schimmelpilz-Allergien. Daher wird eine Qualitätsanalyse von Schimmelpilz Hautpricktestlösungen zur Verbesserung der Standard-Diagnostik von IgE-vermittelten Schimmelpilz-Allergien durchgeführt. Für diesen Projektteil konnte bereits ein bundesweites Netzwerk von 17 allergologisch ausgewiesenen Praxen und Kliniken aufgebaut werden, die das Projekt unterstützen. Darüber hinaus muss die Expositionsabschätzung mit gegebenenfalls neuen Biomarkern und Testsystemen optimiert werden. Auch dieser Aspekt wird im Rahmen des Projektes untersucht. Die Aktualität der Problematik dokumentiert sich unter anderem auch darin, dass sich zurzeit mehrere medizinische Fachgesellschaften mit der Erstellung einer AWMF Sk2-Leitlinie „Schimmelpilze - Medizinisch klinische Diagnostik bei Schimmelpilzexposition in Innenräumen“ befassen, an der das IPA mitarbeitet.

### Allergenquantifizierung und Allergenmonitoring

Die Entwicklung und Anpassung Arbeitsplatz-relevanter Allergen-Quantifizierungsmethoden ist Ziel des Projektes „**Allergenquantifizierung und Allergenmonitoring**“. Für die Prävention und die Begutachtung werden Standardprotokolle erarbeitet und eingesetzt, die von der Probensammlung am Arbeitsplatz über die Allergenmessung bis hin zur Beurteilung der Ergebnisse reichen. Allergien betreffen in Deutschland mindestens 20 Prozent der Bevölkerung. Davon ist ein nicht unerheblicher Prozentsatz auf die Exposition gegen allergisierende Stoffe an Arbeitsplätzen zurückzuführen. Für die Prävention, aber auch für die Begutachtungspraxis, stellt sich vielfach die Frage, ob und in welcher Konzentration Allergene am Arbeitsplatz vorhanden sind. Insbesondere dann, wenn das sensibilisierende Allergen auch außerhalb des Arbeitsplatzes ubi-

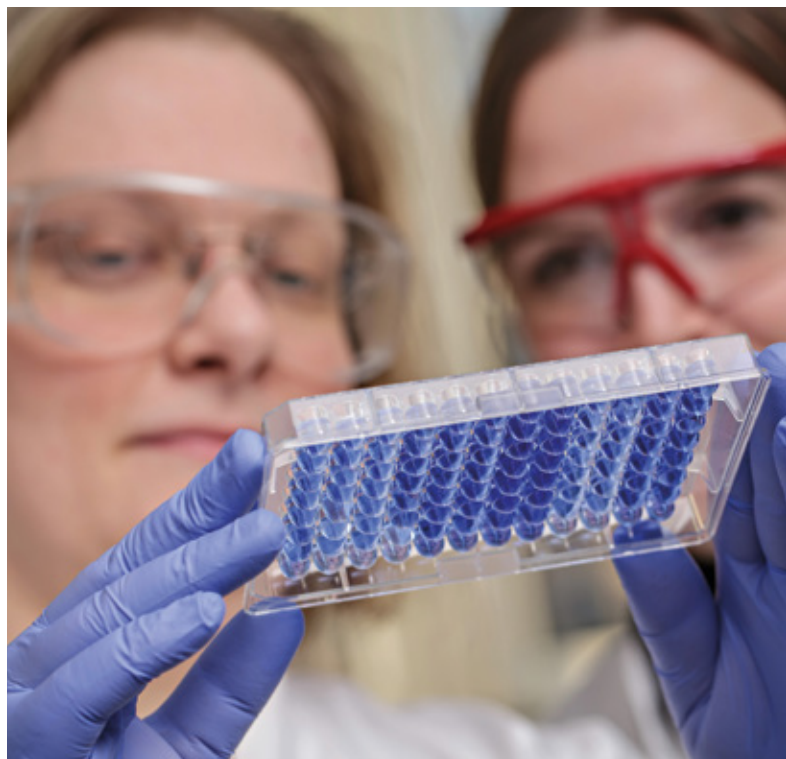
quitär vorkommt, reicht der Nachweis einer Sensibilisierung des Beschäftigten für die Beurteilung nicht aus. Hierfür müssen Staub-sammelmethoden angepasst und für spezielle Fragestellungen neue Quantifizierungsassays entwickelt werden. Wichtig ist hierbei die Entwicklung von Standardvorschriften, da die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Allergenquantifizierung letztlich von der gesamten Verfahrenskette, bestehend aus Probennahme, Probenelution, Sensitivität und Spezifität der Immunoassays abhängt. Für jedes Allergen ist hier im Einzelfall eine Optimierung notwendig, bevor ein routinemäßiger Einsatz am Arbeitsplatz möglich ist. Für dieses Projekt wird auch die seit Jahren bestehende internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Allergenquantifizierung unter anderem mit dem Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) der Universität Utrecht/Niederlande sowie dem Institute of Public Health, Department of Environmental and Occupational Medicine, Universität Aarhus/Dänemark genutzt.

#### Biomonitoring von PAK-Belastungen

„Innere Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) – eine Interventionsstudie unter Berücksichtigung des Risikokonzepts des AGS (ParKoURs)“ lautet der Titel des vierten IPA-Projekts. Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) hat im Jahr 2007 ein „Risikokonzept für krebserzeugende Stoffe“ beschlossen und ein Jahr später veröffentlicht (Bekanntmachung 910 des BMAS: „Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“). Die Bekanntmachung beinhaltet auch einen „Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz“. Für die betriebliche Umsetzung fehlen derzeit jedoch praktikable Lösungen sowie realisierbare Ziele, die es insbesondere kleinen und mittelständischen Unternehmen ermöglichen, den im Risikokonzept des AGS beschriebenen Weg zur Risikominimierung erfolgreich zu beschreiten.

Ziel des Projektes ParKoURs ist daher die Erarbeitung von optimierten Arbeitsschutzmaßnahmen auf betrieblicher Ebene und unter Berücksichtigung des genannten Risikokonzepts. Als eine Substanzgruppe mit Modellcharakter für krebserzeugende Stoffe fiel die Wahl auf polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) als auch deren Leitkomponente Benzo[a]pyren. Mit dem Projekt soll das Risikokonzept maßnahmen- und praxisorientiert auf betrieblicher Ebene bei hochexponierten Arbeitnehmern gegenüber PAK etabliert und angewandt werden.

Aufgrund der stoffspezifischen Eigenschaften von PAK (Hautgängigkeit) und den an den Arbeitsplätzen gegebenen Expositionsumständen (Arbeitsplätze im Freien) kommt dem Biomonitoring bei der Umsetzung des Projekts eine besondere Rolle zu. Im Rahmen einer Interventionsstudie soll daher praxisbezogen überprüft werden, inwieweit sich die eigentlich risikobasierten Luftkonzentrationen aus der Expositions-Risiko-Beziehung des Risikokonzepts auf entsprechende Konzentrationen in biologischem Material, das heißt Arbeitsmedizinische Äquivalenzwerte zum Akzeptanz- und Toleranzrisiko, übertragen lassen. Im Rahmen des Projekts ParKoURs



oURs werden daher vor, während und nach der Durchführung von betrieblichen Arbeitsschutzmaßnahmen nach einem gestuften und zeitlich terminierten Plan sowohl Luft- als auch Biomonitoringuntersuchungen durchgeführt. Für das Projekt, das in Zusammenarbeit mit den betroffenen Unfallversicherungsträgern und dem Landesinstitut für Arbeitsgestaltung des Landes Nordrhein-Westfalen, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin und den zuständigen Bezirksregierungen umgesetzt wird, entwickelt das IPA die entsprechend notwendigen Verfahren auf Seiten des Humanbiomonitoring, unter anderem zum sensitiven und spezifischen Nachweis zweier Biomarker im Urin (1-Hydroxypyren und 3-Hydroxybenzo[a]pyren) bei PAK-exponierten Beschäftigten.

Die Autoren:  
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Monika Zaghow  
IPA

Beitrag als PDF



# Qualitätssicherung in der Epidemiologie

Interview mit Prof. Karl-Heinz Jöckel zu  
epidemiologischen Studien in der Arbeitswelt



Die Epidemiologie ist neben der Toxikologie die wichtigste Erkenntnisquelle, wenn es um die gesundheitlichen Auswirkungen von Expositionen aus der Arbeitswelt geht. Um die Qualität epidemiologischer Studien zu sichern, müssen diese strikt nach den Grundsätzen der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) geplant, durchgeführt und analysiert werden. Wichtige Voraussetzungen für epidemiologische Studien in der Arbeitswelt ist dabei insbesondere die Qualität der Messung der beruflichen Exposition zu sichern. Professor Dr. Karl-Heinz Jöckel erläutert im Interview auch die unterschiedlichen Anforderungen an die Epidemiologische Forschung vor dem Hintergrund einer sich ständig wandelnden Arbeitswelt.

## Welche Rolle hat die Epidemiologie in der arbeitsmedizinischen Forschung?

Neben der Toxikologie ist die Epidemiologie die wichtigste Erkenntnisquelle, wenn es um die gesundheitliche Wirkung von Expositionen aus der Arbeitswelt geht. Anders als bei rein experimentellen Studien bildet dabei die Epidemiologie „das wirkliche Leben“ deutlich besser ab. Voraussetzung für hochqualitative arbeitsmedizinische Forschung mit Hilfe epidemiologischer Methoden ist es dabei, dass die arbeitsplatzepidemiologischen Studien strikt nach den Grundsätzen der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) geplant, durchgeführt und analysiert werden.

## Was ist Gute Epidemiologische Praxis (GEP)?

Gute Epidemiologische Praxis ist die Um-

setzung des von der DFG im Dezember 1997 formulierten Auftrags an die wissenschaftlichen Fachgesellschaften, für ihren Wirkungsbereich Maßstäbe für gute wissenschaftliche Praxis zu erarbeiten, ihre Mitglieder darauf zu verpflichten und sie öffentlich bekanntzugeben. Dies geschah durch die Veröffentlichung einer ersten Version im Dezember 1999, an die sich Überarbeitungen in den Jahren 2004 und 2008 aufgrund der bis dahin gesammelten Erfahrungen anschlossen (s. Website <http://www.dgepi.de>). In dieser letzten Überarbeitung wurde dem Aspekt der Analyse von Sekundärdaten, also zum Beispiel Daten der Krankenkassen oder Ähnlichem, eine besondere Bedeutung zugewiesen. Solche Sekundärdaten spielen auch bei der Anwendung der Epidemiologie in der Arbeitsmedizin eine

wichtige Rolle. Ein Beispiel ist die Nutzung solcher Daten in der Nationalen Kohorte.

## Gibt es zusätzliche Regeln für molekular-epidemiologische Studien?

Spezielle Regeln für die molekular-epidemiologischen Studien werden in der GEP nicht formuliert. Allerdings gehört es zur Guten Epidemiologischen Praxis, dass die jeweils beitragenden Wissenschaftsdisziplinen oder Hilfswissenschaften den höchstmöglichen Qualitätsstandard einhalten. Dies bedeutet beispielsweise, dass für Laboruntersuchungen die Regeln einer Guten Laborpraxis (GLP) einzuhalten sind. Darüber hinaus gibt es internationale Bemühungen, wie etwa STROBE-ME (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology: Molecular Epidemiology),

einer Ergänzung des STROBE-Statements ([www.strobe-statement.org/](http://www.strobe-statement.org/)) in Richtung molekular-epidemiologischer Studien.

### Gibt es bestimmte Studiendesigns, die für arbeitsmedizinische Studien und zur Prävention von beruflich bedingten Erkrankungen besonders geeignet sind?

Um die größtmögliche Sicherheit zu bekommen, dass Zusammenhänge zwischen Arbeitsplatzexpositionen und Erkrankungen nicht durch Selektionseffekte und Erinnerungsverzerrungen beeinflusst werden, hält man allgemein die prospektive Studie für besonders geeignet. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei Kohortenstudien in der Regel außerberufliche Faktoren wie Tabak- oder Alkoholenuss nur sehr schlecht erfasst werden, so dass auch retrospektive Fall-Kontroll-Studien ihren Stellenwert in der Arbeitsplatzepidemiologie haben.

### Gibt es besondere Aspekte für die Epidemiologie in der Arbeitswelt? Was ist erforderlich, damit verlässliche epidemiologische Ergebnisse in der Regulation herangezogen werden können?

Dreh- und Angelpunkt einer guten epidemiologischen Studie in der Arbeitswelt ist die Qualität der Messung der beruflichen Exposition. Nur wenn es gelingt, berufliche und außerberufliche Exposition hinreichend gut voneinander abzugrenzen und diese Exposition auch mit hinreichender Genauigkeit zu quantifizieren (exposure assessment), kann es gelingen, diese Erkenntnisse direkt für Zwecke der Regulation und Kompensation zu nutzen.

### Was sind zukünftige Herausforderungen der Arbeitsepidemiologie?

Die größte Herausforderung ergibt sich durch die in den letzten Jahren und Jahrzehnten stark gewandelte Realität der Arbeitswelt. Hierzu gehört einerseits, dass dank entsprechender Arbeitsschutzbedingungen generell die Exposition gegenüber stofflichen Belastungen reduziert wurde, was die Dedektierbarkeit eventueller Risiken erheblich erschwert. Diesem an sich positiven Befund steht andererseits das Problem gegenüber, dass die Arbeitnehmer weniger Kontinuität in ihrer beruflichen Tätigkeit aufweisen, so dass sich Phasen vergleichs-

weise hoher beruflicher Belastung (unter anderem auch in Betrieben, die arbeitshygienische Schutzmaßnahmen weniger ernst nehmen) mit Tätigkeiten unter „nahezu idealen“ Arbeitsbedingungen abwechseln können. Gleichzeitig steigt das Durchschnittsalter der arbeitenden Bevölkerung, so dass das Thema der Multimorbidität auch durch andere, nicht berufliche Expositionen, die epidemiologische Beweisführung zusätzlich erschwert. Die Entwicklung vom blue zum white collar worker bringt gleichzeitig andere Formen der Belastungen mit sich, die neue Herausforderungen an die Ermittlung beruflich bedingter Arbeitsplatzrisiken stellt.

### Sehen Sie neue Forschungsschwerpunkte in der Arbeitsmedizin?

Wenn, wie vorher ausgeführt, die direkte Beweisführung der beruflichen Verursachung von Krankheiten immer schwieriger wird, stellt sich die Frage, ob es nicht angemessene Surrogatparameter gibt, die vor der klinischen Manifestation bereits eine Risikokonstellation anzeigen. Solche Surrogatparameter angemessen zu validieren, um sie dann für die Zwecke der Forschung, aber auch der Prävention zu verwenden, halte ich für einen wichtigen zukünftigen Forschungsschwerpunkt in der Arbeitsmedizin. Ein Beispiel für Surrogatparameter sind aus biologischem Material nachgewiesene genomische Veränderungen, aber auch Parameter des klassischen Biomonitoring. Daneben treten neue Erkrankungsbilder in den Blickpunkt des Interesses, wie beispielsweise die neurogenerativen Erkrankungen.

### Wie kann die Qualität der Forschung langfristig und nachhaltig gesichert werden?

Die Krankheiten und Syndrome, für die wir



heute eine berufliche Veranlassung oder Mitveranlassung – sei es zu Recht oder zu Unrecht – vermuten, sind nahezu alle multifaktoriell bedingt. Damit wird es immer schwieriger, einzelne Wissenschaftler oder Gruppen zu identifizieren, die die notwendige Breite des Wissens um Expositionen, Erkrankungen und konkurrierende Risiken aufweisen. Um dennoch die Qualität der Forschung langfristig und nachhaltig zu sichern, halte ich den Aufbau entsprechender Netzwerke und Forschungsverbünde für ein geeignetes Mittel. Dabei wäre es gut, wenn mehr gut geplante prospektive Kohortenstudien mit wiederholter Beobachtung am selben Probanden über die Zeit als Forschungsplattform etabliert werden könnten.

Beitrag als PDF







## VULKAN

### Untersuchungen zur Arbeitsunfähigkeit an Arbeitsplätzen mit Vulkanisationsdämpfen abgeschlossen

Dirk Taeger

Expositionen am Arbeitsplatz können zu gesundheitlichen Belastungen der Arbeitnehmer führen und damit zu Arbeitsausfällen wegen Arbeitsunfähigkeiten. Der Ausfall von Arbeitszeit führt nicht nur zu einem wirtschaftlichen Verlust für den Arbeitsgeber und die Sozialkassen, sondern ist insbesondere mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung des betroffenen Arbeitnehmers verbunden. Die Auswirkungen von Arbeitsunfähigkeit sind dementsprechend nicht nur von arbeitsmedizinischem sondern auch sozialpolitischem Interesse. Um den Zusammenhang zwischen Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Atemwegserkrankungen durch Vulkanisationsdämpfe in der deutschen Gummiindustrie zu untersuchen, führte das IPA eine entsprechende Studie durch.

Systematische epidemiologische Forschungen zu Gesundheitsgefahren in der Gummiindustrie wurden erst nach dem 2. Weltkrieg durchgeführt. Insbesondere arbeitsbedingte Krebserkrankungen standen im Fokus dieser Studien. Deren Ergebnisse flossen in die Prävention von Berufskrankheiten ein und machten die Arbeit in der Gummiindustrie heute viel sicherer als sie noch vor Jahrzehnten war. Untersuchungen zu anderen berufsbedingten Erkrankungen als Krebs sind weitaus seltener. Aufgrund der besonderen Verhältnisse in der Gummiindustrie sind insbesondere respiratorische Erkrankungen von Interesse. Bedingt durch den Produktionsprozess sind die Arbeitnehmer Stäuben und organischen wie anorganischen Dämpfen ausgesetzt. Ein besonders wichtiger chemischer Prozess in der Gummiverarbeitung ist die Vulkanisation, bei der Kautschuk durch die Zugabe von Schwefel und Katalysatoren haltbar und widerstandsfähig gemacht wird. Da dies unter Druck

und Temperatur geschieht, werden dabei viele organische Dämpfe freigesetzt. Bisherige Studien zeigten, dass Arbeitnehmer, die Vulkanisationsdämpfen ausgesetzt waren, eine erhöhte Erkrankungsrate an chronischer Bronchitis, eine Reduktion der Lungenfunktion aufwiesen oder eher berentet wurden. Allerdings lieferten diese Studien keine Antwort darauf, ob die Arbeit an Vulkanisationsanlagen vermehrt zu Arbeitsunfähigkeiten führt.

#### **Arbeitsunfähigkeit durch Atemwegserkrankungen?**

Ziel des Projekts VULKAN war die Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Atemwegserkrankungen und der Exposition gegenüber Vulkanisationsdämpfen. Dazu wurde auf Daten der epidemiologischen Studie in der deutschen Kautschukindustrie zurückgegriffen. Diese Kohortenstudie war am Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin des

Universitätsklinikums Münster durchgeführt worden und umfasste alle gewerblichen Arbeitnehmer von dreizehn westdeutschen Firmen, die ab dem 1. Januar 1980 neu eingestellt worden waren und bis zum 1. Januar 2000 mindestens ein Jahr in der Gummiindustrie beschäftigt waren. Für das VULKAN-Projekt wurden nur die Daten von Beschäftigten einer dieser Firmen ausgewertet, denn nur für diese eine Firma war es möglich neben den entsprechenden Arbeitsunfähigkeiten auch die Exposition gegenüber Vulkanisationsdämpfen zu erfassen. Dabei wurden die Arbeitsplatzbeschreibungen der Studienteilnehmer soweit komprimiert, dass deren zeitliche Struktur erhalten blieb und eine Einschätzung der Vulkanisationsdampfexposition durch Industriehygieniker vorgenommen werden konnte. Über die Betriebskrankenkasse wurden Arbeitsunfähigkeiten ausgewählter Erkrankungen des Atemsystems erhoben. Rauchdaten wurden den Unterlagen des betriebsärztlichen Dienstes entnommen. Basierend auf den Ergebnissen der Expositionsermittlung wurde die Studienpopulation in eine Expositions- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Diese beiden Gruppen wurden dann hinsichtlich der Häufigkeit und der Dauer einer Arbeitsunfähigkeit miteinander verglichen.

#### Daten von rund 1000 Beschäftigten ausgewertet

Auf Basis der zugrundeliegenden Kohorte konnten 904 gegenüber Vulkanisationsdämpfen exponierte Gummiarbeiter und 106 nicht exponierte Gummiarbeiter derselben Kohorte miteinander verglichen werden. Arbeitsunfähigkeiten standen elektronisch erst ab dem 1. Januar 1998 zur Verfügung. Das Recherchieren von Arbeitsunfähigkeiten vor diesem Stichtag war nicht möglich. Die Berücksichtigung von Rauchdaten konnte nicht zufriedenstellend erfolgen, da nur für 5 Prozent der Kohorte Rauchdaten erhoben werden konnte.

In der Gruppe der Exponierten arbeiteten prozentual mehr Frauen und mehr Beschäftigte, die keine deutsche Staatsangehörigkeit besaßen. Von allen abgefragten Erkrankungen der Atemwege wurde weit überwiegend die nicht als akut oder chronisch bezeichnete Bronchitis diagnostiziert. Die Arbeitsunfähigkeit dauerte bei Exponierten um 2,5 Tage länger als bei den Nicht-Exponierten. Die einzelnen durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeitsdauern waren bei den Exponierten 1,7 Tage im Median länger als in der Kontrollgruppe, zudem war die Abwesenheitsrate größer. Dahingegen zeigten die multivariaten Analysen keinen statistisch signifikanten Expositionseffekt. Zudem waren Häufigkeit und kumulative Inzidenz der Arbeitsunfähigkeiten zwischen den Exponierten und Nicht-Exponierten nahezu gleich. Deshalb bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte dem Rauchverhalten oder anderen nicht expositionsabhängigen Faktoren geschuldet sind, die nicht erhoben werden konnten. Zudem konnten Hinweise auf einen vorhandenen healthy worker survivor effect gefunden werden.

#### Gute Datenbasis vorhanden

Eine Stärke dieser Studie ist die Tatsache, dass sie auf Basis einer Kohorte in der deutschen Gummiindustrie basiert. Damit war es möglich entsprechend exponierte und nicht-exponierte Beschäftigte zu erheben. Ebenfalls positiv zu bewerten ist die Expositionsbe-

stimmung. Diese wurde durch die Industriehygiene durchgeführt. Ein weiterer Vorteil ist die Erhebung der Arbeitsunfähigkeitsdaten durch die Betriebskrankenkasse. In den meisten anderen Studien zu gesundheitlichen Auswirkungen von Vulkanisationsdämpfen wurden die Erkrankungen durch Fragebögen oder Interviews der Beschäftigten erhoben. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine gewisse Krankschreibungspraxis bzw. Diagnosenverschlüsselung die Validität der Diagnosen eingeschränkt ist. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass Exponierte und Nicht-Exponierte dahingehend unterschiedlich behandelt wurden. Insgesamt handelt es sich bei der überwiegenden Anzahl der Diagnosen um Erkältungskrankheiten. Arbeitsunfähigkeitsdiagnosen lagen erst ab 1998 vor. Daher können keine Aussagen über den Zeitraum von 1980 bis 1998 gemacht werden. Obwohl der überwiegende Anteil der Beschäftigten noch nach 1998 beschäftigt war, könnten einige Studienteilnehmer aufgrund von Atemwegserkrankungen ihre Beschäftigung schon vor 1998 aufgegeben haben. Leider konnten Raucheranamnesen im benötigten Umfang nicht erhoben werden. Ein bekannter Nachteil retrospektiver Studien. Inwieweit dies einen Einfluss auf die Ergebnisse hat, lässt sich nur schwer abschätzen, da nicht bekannt ist, ob die Rauchprävalenzen von Exponierten und Kontrollen sich unterscheiden.

Im Unterschied zu bisherigen Studien war in dieser Untersuchung die Arbeitsunfähigkeit das Zielkriterium. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass durch die nicht vorhandenen Rauchdaten sowie der nur ab 1998 vorhandenen Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen die Studie Einschränkungen unterliegt und deshalb nur Hinweise liefern kann. Ein belastbarer Beleg eines möglichen Zusammenhangs zwischen Vulkanisationsdampfexposition und Arbeitsunfähigkeit konnte nicht gefunden werden.

Der Autor  
Dr. Dirk Taeger  
IPA

Beitrag als PDF



#### Literatur

1. Taeger D, Weiland SK, Sun I, Keil U, Straif K: Cancer and non-cancer mortality in a cohort of recent entrants (1981-2000), to the German rubber industry; *Occup. Environ. Med.*, 2007; 64: 360-361

# Berufliche Allergien der Haut und Lunge

Themenschwerpunkt der Zeitschrift „Allergologie“



Monika Raulf-Heimsoth

Beruflich bedingte Allergien gehören zu den am häufigsten angezeigten Berufskrankheiten. Alleine dies verdeutlicht, dass die „Volkskrankheit Allergie“ eine besondere Herausforderung für den Arbeitsschutz und die Arbeitsmedizin darstellt. Die Zeitschrift „Allergologie“ hat sich in einem Schwerpunkt 2012 in neun Beiträgen dem Thema „Berufliche Allergien – Haut und Lunge“ ausführlich gewidmet. Die nachfolgende Übersicht fasst die wichtigsten Aspekte dieses Schwerpunktes zusammen

Schon Hippokrates formulierte 400 Jahre vor Christus, dass „es viele Berufe gibt, die mit mancherlei Gesundheitsgefahren verbunden sind. Darum ist es wichtig, von vornherein jeden Kranken nach seinem Beruf zu fragen“. Diese simple Aussage gilt auch heute noch. Da das Problemfeld der durch den Beruf verursachten allergischen Erkrankungen vielfältig ist, gehört gerade im Bereich der allergologischen Praxis die Erhebung der Berufsanamnese zum Standardinstrument. Einerseits reagieren zahlreiche Personen mit allergischen Symptomen auf ubiquitär vorkommende Allergene (z.B. Gräser- und Baumpollen, Milben) und sind dadurch nicht nur in ihrer Lebensqualität sondern auch in ihrer Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz eingeschränkt. Andererseits können Arbeitsstoffe selbst als potenzielle Auslöser einer Allergie wirken und bei Beschäftigten zu allergischen Beschwerden führen. Je komplexer unsere Arbeitswelt wird, umso vielfältiger wird auch der Bereich der allergischen Erkrankungen an den Arbeitsplätzen.

## Arbeitsstoffe als Auslöser für Allergien

Verschiedenste Arbeitsstoffe kommen als potenzielle Auslöser einer Atemwegs- und Hautallergie in Frage. Dabei handelt es sich häufig nicht um definierte Einzelsubstanzen sondern um Stoffgemische tierischen, pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs. Veränderungen in Arbeitsprozessen, Einführung neuer Technologien und anderer Arbeitsstoffe können zu immer neuen Allergenbelastungen und damit auch zu weiteren Sensibilisierungsquellen führen. Eine wichtige Voraussetzung zur Vermeidung von allergischen Erkrankungen durch Arbeitsstoffe stellt neben der Kenntnis von individuellen und beruflichen Risikofaktoren auch das fundierte Wissen über die sensibilisierenden bzw. allergisierenden Stoffeigenschaften dar. In ihrer Übersicht stellen Vera van Kampen und Kollegen die unterschiedlichen Facetten der Kennzeichnung von atemwegs- und hautsensibilisierenden Arbeitsstoffen auf nationaler und europäischer Ebene und die Regelung von Tätigkeiten mit

sensibilisierenden Arbeitsstoffen dar [1]. Dabei werden neben der legalen Einstufung (Gefahrstoffverordnung, Technische Regeln für Gefahrstoffe bzw. biologische Arbeitsstoffe, Global Harmonisiertes System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (GHS)), auch die Kennzeichnung von sensibilisierenden Arbeitsstoffen durch die MAK-Kommission (MAK = Maximale Arbeitsplatzkonzentration) der DFG vorgestellt. Dabei wird deutlich, dass der Arbeitsschutz beim Umgang mit sensibilisierenden Arbeitsstoffen nur gewährleistet werden kann, wenn dem Arbeitgeber alle Angaben zu möglichen Gefährdungen bekannt sind, hieraus die notwendigen Schutzmaßnahmen abgeleitet und regelmäßig auf Wirksamkeit überprüft werden und dies den betreffenden Arbeitnehmern verständlich vermittelt wird. Kommt es trotz Primärprävention am Arbeitsplatz zur Ausprägung der Erkrankungssymptome, ist es umso wichtiger, dass der Auslöser der Erkrankung erkannt wird, damit entsprechende Maßnahmen der Sekundärprävention ergriffen werden können.

### Allergische Hauterkrankungen

Die häufigsten angezeigten Berufskrankheiten in Deutschland sind Hauterkrankungen. Dabei handelt es sich allerdings in vielen Fällen um toxisch degenerative Kontaktekzeme, die durch langfristige Einwirkung irritativer Noxen entstehen. Bei rund 35 Prozent der pro Jahr als Berufskrankheit anerkannten berufsbedingten Hauterkrankungen lagen jedoch auch allergische Mechanismen zugrunde. Johannes Geier in Göttingen beschreibt in seinem Beitrag, wie eine zielführende Diagnose bei aktuellen Kontaktallergenen in der Berufsdermatologie aussieht (2). In vielen beruflichen Bereichen sind Patienten gegenüber Allergenen exponiert, für die keine zugelassenen Epikutantest-Zubereitungen existieren. Professor Geier plädiert in seinem Beitrag dafür, dass im Verdachtsfall eine individuelle Allergiediagnostik notwendig ist. Diese besteht aus einer gezielten ausführlichen Anamnese, gründlichen Recherchen zu den beruflichen Kontaktstoffen des einzelnen Patienten und einer fundierten Epikutantestung. In seiner Übersicht geht er auf das Vorgehen bei der individuellen Diagnostik von berufsbedingten Kontaktallergenen ein und weist auch auf aktuelle Berufsallergene hin, die nicht durch die Routinetestung abgedeckt sind.

Dass es gerade im beruflichen Bereich häufig zu einer kombinierten Belastungssituation der Haut kommt, beschreibt Manigé Fartasch in ihrem Beitrag „Entstehung und Verstärkung der allergischen Kontaktreaktion durch Irritanzen“ (3). Vorbestehende oder simultan bestehende Irritationen der Haut können die Entstehung von berufsbedingten allergischen Kontaktekzemen begünstigen oder verstärken. Wechselbeziehungen zwischen Irritanzen und Allergenen sind zu beachten. Die Wirkung von Irritanzen beruht mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht nur auf einer erhöhten Penetrationsrate durch die geschädigte epidermale Barriere, sondern kann auch auf einer durch immunologische Effekte der irritativen Substanz induzierten Entzündung begründet sein.

### Inhalationsallergene am Arbeitsplatz

Während nur wenige berufliche Inhalationsallergene wirklich systematisch erforscht wurden, sind die meisten Arbeitsstoffe nur durch Einzelfallbeschreibungen dokumentiert. Hochmolekulare Arbeitsstoffe tierischen, pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sind in der Regel Proteine bzw. Glykoproteine und in der Lage, eine IgE-vermittelte Symptomatik auszulösen. Bei niedermolekularen Stoffen, die entsprechende Symptomatiken verursachen können, ist, wie zum Beispiel im Fall der Isocyanate, nicht immer eindeutig zwischen einer immunologisch allergischen und einer nicht-immunologischen, dann in der Regel chemisch-irritativen, Komponente zu unterscheiden. In dem Übersichtsartikel von Monika Raulf-Heimsoth et al. werden einerseits die beruflichen Inhalationsallergene entsprechend ihrer Herkunft eingeordnet und nach ihrem Vorkommen in den verschiedenen Arbeitsfeldern und Anwendungsbereichen dargestellt. Andererseits werden auch neuere Aspekte in der Diagnostik von berufsbedingten allergischen Erkrankungen am Atemtrakt/Lunge ebenso wie Methoden zur Expositionserfassung aufgezeigt (4).

### Begutachtung von allergischen Erkrankungen

„Arbeitsmedizinische Begutachtung von allergischen Erkrankungen“ ist das Thema des Beitrages von Uta Ochmann und Dennis Nowak (5). Die Autoren stellen den Algorithmus eines vergleichbaren und qualifizierten Begutachtungsverfahrens dar, in dem die formalen Voraussetzungen für die Anerkennung einer Berufskrankheit und die für die Beweisführung notwendigen diagnostischen Verfahren zusammengeführt werden.

Neben dem auf einer Typ I-Sensibilisierung basierenden allergischen Asthma und der allergischer Rhinitis spielt auch in wenigen Fällen die allergische Alveolitis bei den berufsbedingten Erkrankungen der Lunge eine Rolle. Für die exogen-allergische Alveolitis wurden bereits zahlreiche berufsbedingte Allergene beschrieben, Hans-Joachim Sennekamp und Frank Forster stellen in ihrem Artikel „Berufsbedingte exogen-allergische Bronchiolo-Bronchitis“ von einer Manifestation der exogen-allergischen Alveolitis an den Bronchiolen und Bronchien dar (6). Da es für den diagnostizierenden Arzt nicht leicht ist, bei einer Erkrankung der kleinen Atemwege die Diagnose einer berufsbedingten Allergie zu stellen, beschreibt dieser Beitrag sowohl das diagnostische Prozedere für



diese Erkrankung als auch die Risikoberufe und entsprechenden Krankheitsbilder.

### Berufsasthma durch Metallverbindungen und Holzstaub

An zahlreichen Arbeitsplätzen wird Metall be- und verarbeitet. Metallverbindungen können neben einer Vielzahl anderer Erkrankungen auch ein allergisches Berufsasthma hervorrufen. Rolf Merget und Vera van Kampen beschreiben in ihrer Übersicht, die auf einer systematischen Literaturrecherche basiert, allergische Berufskrankheiten durch Metallverbindungen, die Hinweise auf einen immunologischen Mechanismus geben (7).

Neben Metallverbindungen spielt auch der Rohstoff Holz eine Rolle bei beruflichen Sensibilisierungen. Holz wird weltweit verarbeitet und entsprechend viele Beschäftigte sind gegenüber Holzstaub beruflich exponiert. In der Übersichtsarbeit von Vivi Schlünssen et al. wird Holzstaub als Risikofaktor für Erkrankungen des Respirationstrakts beschrieben (8). Insbesondere wird herausgearbeitet, dass die Sensibilisierungsprävalenz je nach Art des Holzstaubes in Abhängigkeit von der jeweiligen verarbeiteten Holzart sehr unterschiedlich sein kann. Da es sich unter Berücksichtigung der hohen Zahl an Holzstaub-exponierten Beschäftigten um eine relativ seltene Allergie handelt, gibt es kaum standardisierte Testverfahren und -extrakte, so dass die Diagnostik im Falle der Holzstaubsensibilisierung sehr erschwert ist. Der Forschungsbedarf für diese berufliche Sensibilisierung wird dargelegt.

### Allergische Belastungen durch organische Stäube

In dem Beitrag von Verena Liebers et al. wird der Tatsache Rechnung getragen, dass viele Allergene zwar zu den Bioaerosolen (organische Stäube) gehören, nicht aber alle Komponenten im Bioaerosol ausschließlich allergene Wirkung besitzen [9]. Diese komplexe Belastungssituation an zahlreichen Arbeitsplätzen wird auch dadurch deutlich, dass andere Komponente zum Beispiel aus Mikroorganismen (wie Endotoxine bzw.  $\beta$ -Glucane) ebenfalls Beschwerden an den Atemwegen verursachen können. Die nicht-sensibilisierenden Komponenten organischer Stäube und ihre Wirkmechanismen – soweit bekannt – werden dargestellt. Besondere Belastungen durch komplexe Bioaerosole mit divergierender Zusammensetzung treten unter anderem in der Landwirtschaft, in der Textilindustrie und im Rahmen der Abfallentsorgung und Kompostierung auf. Dieser Artikel zeigt auch die Möglichkeiten und Limitierungen auf, die Komponenten organischer Stäube jenseits ihrer allergenen Eigenschaften zu erfassen.

### Fazit

Allergologische Erkrankungen im Bereich der Atemwege und der Lungen stellen sowohl auf Grund der Vielzahl der Erkrankungen als auch der Vielfalt der möglichen Auslöser eine besondere Herausforderung für die Prävention und Diagnostik dar. Die hier zusammengefassten Schwerpunktheftes geben einen „State of the Art-Überblick“ zu dem gesamten Problemfeld. Dabei wird deutlich, dass sowohl im Bereich der Prävention als auch der Diagnostik der Erkrankungen das komplexe Spektrum nur durch eine enge Inter-

aktion aller handelnden Akteure aus den Bereichen Allergologie, Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz, Dermatologie und Pneumologie bearbeitet werden kann.

Die Autorin  
Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth  
IPA

Beitrag als PDF



### Literatur

1. van Kampen V, Rabente T, Lessmann H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M, Merget R, Bünger J: Sensibilisierende Arbeitsstoffe – wie werden sie gekennzeichnet und wie werden Tätigkeiten mit ihnen geregelt? *Allergologie* 2012; 35: 219-228
2. Geier J: Aktuelle Kontaktallergene in der Berufsdermatologie – wie erfolgt eine zielführende Diagnose? *Allergologie* 2012; 35: 229-236
3. Fartasch M: Entstehung und Verstärkung der allergischen Kontakreaktionen durch Irritanzen. *Allergologie* 2012; 35: 237-241
4. Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, van Kampen V, Sander I, Zahradnik E, Brüning T: Inhalationsallergien am Arbeitsplatz. *Allergologie* 2012; 35: 274-285
5. Ochmann U, Nowak D: Arbeitsmedizinische Begutachtung von allergischen Atemwegserkrankungen. *Allergologie* 2012; 35: 286-297
6. Sennekamp J, Forster F: Berufsbedingte exogen-allergische Bronchiolo-Bronchitis. *Allergologie* 2012; 35: 298-309
7. Merget R, van Kampen V: Allergisches Asthma durch Metallverbindungen. 2012; 35: 392-401
8. Schlünssen V, Sigsgaard T, Raulf-Heimsoth M, Kespohl S: Holzstaubexposition am Arbeitsplatz und Prävalenz einer spezifischen Sensibilisierung gegenüber Hölzern. 2012; 35: 402-412
9. Liebers V, Brinkert S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Bioaerosole – mehr als nur Allergene: komplexe Situationen an Arbeitsplätzen. 2012; 35: 413-424



## Gegen die innere Uhr

IPA führt Studie mit Krankenpflegerinnen zur Schichtarbeit durch

Vicki Marshall

Auch wenn die Arbeitswelt im Wandel ist, bleiben bestimmte Arbeitsformen vom Grunde her auch zukünftig bestehen. Ein Beispiel ist die Schichtarbeit. Gerade in der Krankenpflege ist sie unverzichtbar. Aber durch Schichtarbeit verursachte gesundheitliche Belastungen geraten immer wieder in die Diskussion. Um arbeitsmedizinische Aspekte der Schichtarbeit zu untersuchen, startete das IPA jetzt mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege und in Zusammenarbeit mit dem Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil in Bochum die Feldphase einer neuen Studie. Bis 2015 werden bei insgesamt 200 Krankenpflegerinnen potenzielle Indikatoren für die Auswirkung von Schichtarbeit untersucht. In diesem Zusammenhang werden Parameter der Schlafqualität, der Wachheit, des Stoffwechsels und des Hormonhaushalts erfasst. Außerdem werden andere möglicherweise relevante Einflussgrößen wie Licht, Ernährung und Lebensstil analysiert.

Annette Winkelmann sitzt in ihrem Büro im Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil und arbeitet den Dienstplan für den kommenden Monat aus. Seit 17 Jahren ist sie die Stationsleitung der Chirurgischen Intensivstation. Für ihre 35 Mitarbeiter den Dienstplan zu schreiben gehört für die 52-Jährige zur Routine und doch fängt sie in jedem Monat von neuem an, das Puzzle der Arbeitszeiten zusammensetzen. „Wenn meine Mitarbeiter Wünsche für den Dienstplan haben, versuche ich das zu berücksichtigen“, erklärt Annette Winkelmann, „ansonsten soll der Dienstplan natürlich für alle möglichst ausgeglichen sein.“

Frühdienst, Spätschicht, Nachtdienst – die Schichtarbeit einer Krankenstation muss gut organisiert werden. Die Dienste werden gleichmäßig auf die Mitarbeiter verteilt, außerdem sollte beispielsweise auf eine Nachtschicht nicht sofort ein Frühdienst folgen. Seit Annette Winkelmann die Stationsleitung inne hat, arbeitet sie nicht mehr im Schichtdienst, aber sie kennt die Anforderungen gut: „Ich arbeite seit mehr als 25 Jahren auf dieser Station und weiß, was Schichtdienst bedeutet.“

Dabei sind die Empfindungen jedes einzelnen Mitarbeiters durchaus verschieden. „Die einen mögen den Frühdienst nicht, die anderen die Spätschicht. Das ist sehr typabhängig“, weiß Annette Winkelmann, „aber ich kann bei meinen Mitarbeitern nicht erkennen, dass Frauen mehr darunter leiden als Männer. Das geht bei den Geschlechtern ähnlich.“

### In vielen Bereichen ist Schichtdienst unverzichtbar

Der Schichtdienst ist in vielen Branchen unverzichtbar. Rund 17 Millionen Menschen arbeiten in Deutschland im Schichtsystem, davon etwa 2,5 Millionen mit Nachtschicht. Die ständige Verschiebung von Tag und Nacht beeinflusst die innere Uhr des Menschen. Der sogenannte zirkadiane Rhythmus steuert physiologische Prozesse im Körper, wie Blutdruck oder auch die Leistungsfähigkeit. Schichtarbeit kann diese Prozesse stören und nachweislich Auswirkungen auf den Körper haben, was als Chronodisruption bezeichnet wird. Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Nervosität und vorzeitige Ermüdung oder auch Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden sind häufige Begleiterscheinungen für Menschen, die



Die Probandinnen erhalten eine ausführliche Einweisung zum Ablauf der Studie.

im Schichtdienst arbeiten. „Es gibt sogar Hinweise darauf, dass Schichtarbeit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes begünstigen könnte“, erklärt Dr. Dirk Pallapies, Wissenschaftler am IPA, „aber die wissenschaftliche Datenlage ist nicht eindeutig.“ Ähnlich sieht es bei der Datenlage zum möglichen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Krebserkrankungen aus. Immer wieder gerät das Thema in die Diskussion. Die Internationale Krebsagentur (IARC) hat Schichtarbeit, die mit zirkadianen Störungen einhergeht, bereits 2007 als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen (Gruppe 2A) eingestuft – mit Brustkrebs als möglicher Zielerkrankung. „Bislang ist einfach nicht geklärt, welcher Mechanismus die potenziellen gesundheitlichen Effekte tatsächlich auslöst“, so der Mediziner Pallapies, „die bisherigen Studien haben das nicht beantwortet.“ Auch die Bedeutung des Chronotyps für die gesundheitlichen Auswirkungen von Schichtarbeit ist bislang unklar. Der Chronotyp sagt aus, ob die Studienteilnehmerinnen so genannte Frühaufsteher („Lerchen“), Normaltypen oder Spätaufsteher („Eulen“) sind.

Das IPA kann mit seiner aktuellen Studie allenfalls einzelne Aspekte dieser offenen Fragen beleuchten. Die Studie hat im Herbst vergangenen Jahres begonnen und läuft voraussichtlich bis 2015. Das IPA führt die Studie in Zusammenarbeit mit dem benachbarten Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil durch. Insgesamt 200 Krankenpflegerinnen ab einem Alter von 25 Jahren, die regelmäßig im Schichtsystem arbeiten, sowie Kontrollpersonen, die ausschließlich in der Tagschicht tätig sind, werden in dem Studienzeitraum untersucht.

#### Verschiedene Parameter werden gemessen und verglichen

Ziel dieses IPA-Projektes ist die Identifikation und Analyse potenzieller Indikatoren für gesundheitliche Effekte unter Nachtschichtarbeit. In diesem Projekt wird der zeitliche Verlauf der Konzentration verschiedener Hormone und Stoffwechselprodukte untersucht. Außerdem wird die Schlafqualität detailliert analysiert und die Wachheit getestet. Als zusätzliche Einflussgrößen werden das Alter, der individuelle Chronotyp, der allgemeine Gesundheitszustand, der Lebensstil und auch die Lichtexposition berücksichtigt. Für die einzelnen Teilnehmerinnen bedeutet dies, dass sie in einer Phase mit Nachdiensten und in einer Phase mit Tagdiensten wissenschaftlich begleitet werden. Mit den gewonnenen Proben und weiteren Informationen soll dann untersucht werden, wie sich diese Parameter bei Nacharbeit und normalen Tagschichten unterscheiden. Eine Gruppe von Krankenpflegerinnen, die seit längerem ausschließlich in Tagdienst arbeitet, dient als Vergleichsgruppe für die Analysen. „Uns ist wichtig, möglichst wenig in den Tagesablauf der Teilnehmerinnen einzugreifen“, erklärt Studienleiterin Dr. Sylvia Rabstein. „Zum Beispiel werden alle Messungen der Schlafqualität mit mobilen Messgeräten zu Hause durchgeführt. Das Schlafen im Schlaflabor kann somit vermieden werden.“ Allerdings tragen die Studienteilnehmerinnen während der Untersuchungstage immer ein Lichtmessgerät am Körper. Außerdem führen sie ein Tagebuch, in das sie eintragen, wie ihr Tagesablauf ganz konkret aussah. „Häufig wird davon ausgegangen, dass Beschäftigte, die aus der Nachtschicht kommen, viel schlafen und kaum das Tageslicht sehen“, so Sylvia Rabstein, „möglicherweise könnten aber auch einige den Nachmittag nutzen, um rauszugehen und Sport zu treiben, während die Krankenpflegerinnen in der Tagschicht gerade noch im OP stehen.“ Die Wissenschaftler erhoffen sich Aussagen darüber, ob Menschen, die in Nachtschicht arbeiten, weniger dem natürlichen Licht ausgesetzt sind als Beschäftigte, die nur tagsüber arbeiten. Wissenschaftlich wird seit längerem diskutiert, ob zu viel künstliches Licht in der Nachtschicht – und gleichzeitig zu wenig natürliches Licht am Tag – Krebs verursachen kann.

Umfangreiche Informationen, Daten und Proben werden im Rahmen der Studie gesammelt, um von verschiedenen Experten spezifisch analysiert und später im IPA zusammenfassend ausgewertet zu werden. Allein in den ersten drei Monaten sind 400 Urinproben zusammengekommen. Speichel, Blut- und Urinproben – die sogenannten Bioproben – werden in dem neuen Biobankensystem des Bochumer Instituts gelagert. So können auch zu einem späteren Zeitpunkt jederzeit wichtige Forschungsfragen mit den Proben

untersucht und mit der Vielzahl der gesammelten Informationen in der Studie verknüpft werden. Nicht alle Untersuchungen der aktuellen Studie werden in Bochum durchgeführt. Verschiedene Stoffwechselprodukte werden bei Spezialisten im Helmholtz-Zentrum München anonymisiert analysiert. Die Hormonbestimmung erfolgt in einem Speziallabor in Hamburg. Ein Teil des Fragebogens zu Schlafgewohnheiten und zum Chronotyp werten Experten der Ludwig-Maximilians-Universität München zusammen mit dem IPA aus. Zudem verbindet die Studie konkrete Daten aus den unterschiedlichen Messungen mit den subjektiven Einschätzungen aus den Tagebüchern der Studienteilnehmerinnen. „Zum Thema Schichtarbeit gibt es Studien in dieser Größenordnung und mit dieser spezifischen Ausrichtung bisher nicht“, weiß Dirk Pallapies.

Nicht nur für die Wissenschaft, vor allem für die Prävention kann die Studie von großem Nutzen sein. Schon einfache Fragen zum Alltagsverhalten von Beschäftigten im Schichtdienst könnten beantwortet werden: Ernähren sich Beschäftigte im Schichtdienst ungesund? Leiden sie häufiger an Übergewicht? Schlafen sie schlechter und weniger als Menschen in der Tagschicht? Wie ist ihr Freizeitverhalten? „Es lassen sich Präventionsmaßnahmen von Beschäftigten, die nur im Tagdienst arbeiten, nicht einfach auf Beschäftigte im Schichtdienst übertragen“, meint Sylvia Rabstein, „vielleicht gibt die Studie Hinweise darauf, wie die besondere Situation von Schichtarbeitern im Sinne der Verhaltensprävention verbessert werden kann.“

### Veränderung des Schichtdienstes über Jahrzehnte

Auch Dr. Stephan Schlösser erhofft sich durch die Studie des IPA neue Erkenntnisse. Er ist als Betriebsarzt des Bergmannsheil durch die Abnahme der Blutproben bei den Probandinnen in die Studie des IPA involviert. Als Betriebsarzt betreut er die rund 2.000 Mitarbeiter des Klinikums. Davon sind mehr als 850 Mitarbeiter Pflegekräfte. 1980 begann Schlösser als Internist am Bergmannsheil, zehn Jahre später ließ er sich zum Betriebsarzt ausbilden und wechselte in den betriebsärztlichen Dienst. Die Veränderungen der vergangenen 30 Jahre in der Schichtarbeit hat er miterlebt. „In den 1980er Jahren waren Dauernachtwachen noch üblich. Da wurde nicht alle paar Tage der Dienst gewechselt“, erinnert sich Schlösser, „die letzte Krankenpflegerin, die nur Nachtdienste gemacht hat, ist vor zehn Jahren in den Ruhestand gegangen. Sie war richtig traurig darüber.“ Allein die Arbeitsanforderungen in einem modernen Klinikablauf machen eine solche Organisation heute unmöglich. „Das hat zum einen natürlich fachliche Gründe“, so der Betriebsarzt, „zum anderen müssen die Beschäftigten in der Nachtschicht wissen, was tagsüber passiert.“

Als Betriebsarzt erlebt Stephan Schlösser auch mit, welche gesundheitlichen Auswirkungen der Schichtdienst auf die Mitarbeiter haben kann. Pflegekräfte, die mit dem Schichtwechsel nicht zurechtkommen, haben das Recht, sich auf Nachtarbeitsfähigkeit untersuchen zu lassen. Das Ergebnis nach der Untersuchung durch den Arbeitsmediziner kann sein: keine Bedenken, befristete Bedenken oder dauernde Bedenken. „Befristete Bedenken stelle ich

beispielsweise bei Mitarbeitern mit einem Herzinfarkt in den ersten Monaten nach der Wiedereingliederung in den Berufsalltag aus.“

Stephan Schlösser spricht häufig mit Krankenpflegern und -pflegerinnen über ihre Arbeit. Manche äußern ihr Unbehagen, mit dem sie in die Nachtschicht gehen. „Es gibt Beschäftigte, die das Gefühl haben, den Patienten nicht gerecht zu werden, weil sie sich beispielsweise nachts nicht so intensiv um die Patienten kümmern können wie tagsüber, denn dann ist in der Regel weniger Personal auf einer Station. Dies kann eine psychische Belastung für die Mitarbeiter darstellen. Gleichzeitig ist die medizinische Versorgung so gut geworden, dass Menschen viel älter werden mit ihren Erkrankungen und dadurch pflegeintensiver sind.“

### Gestaltung des Schichtdienstes für Mitarbeiter über 50 Jahre

Eine Herausforderung für die Zukunft der Pflege sieht Schlösser bei älteren Mitarbeitern. „Im Alter ab etwa 50 Jahren scheint das Risiko für Erkrankungen bei Pflegekräften im Schichtdienst zu steigen“, berichtet Stephan Schlösser aus seiner langjährigen Erfahrung im Krankenhaus, „die Quote der Frühberentung bei Pflegekräften ist sehr hoch. Volks- und betriebswirtschaftlich können wir uns das eigentlich nicht erlauben.“ Schlösser plädiert für ein Umdenken und einen Wandel in der Pflege. Es müsse eine Lösung gefunden werden, die die gesundheitlichen Vorteile der jungen Pflegekräfte nutzt und gleichzeitig nicht auf die Erfahrung der älteren Mitarbeiter verzichtet. „Das Thema Arbeit alternsgerecht zu gestalten ist bei Personalentwicklern offensichtlich angekommen“, meint der Mediziner, „da tut sich etwas“.

Eine Entwicklung der vergangenen Jahre ist die Tatsache, dass sich auch immer mehr jüngere Pflegekräfte mit gesundheitlichen Problemen an den Betriebsarzt wenden. Auch Stationsleitung Annette Winkelmann kennt das Phänomen. Junge Mitarbeiter klagen beispielsweise über Schlafprobleme. „Natürlich sind da auch Auszubildende dabei, die sich diesen Beruf ganz anders vorgestellt haben“, sagt Annette Winkelmann, „aber ich glaube vielmehr, dass junge Männer und Frauen heute eine andere Lebenseinstellung haben. Sie achten viel mehr auf sich und ihre Gesundheit. Anders als früher nehmen Beschäftigte heute in ihrem Beruf nicht mehr alles als gegeben hin.“ Die Identifizierung von Indikatoren für die Auswirkung von Schichtarbeit ist somit ein entscheidendes Element im Hinblick auf eine zukünftige Optimierung von Schichtsystemen und die Empfehlung von Präventionsmaßnahmen für den Einzelnen.

Die Autorin  
Vicki Marschall  
IPA

Beitrag als PDF





# Meldungen

## Humanbiomonitoring-Vertrag verlängert

Das Bundesumweltministerium (BMU) und der Verband der Chemischen Industrie (VCI) arbeiten seit 2010 an einem gemeinsamen Projekt zum Human-Biomonitoring, um die Kenntnisse über Stoffe zu verbessern, die vom menschlichen Organismus aufgenommen werden. Ende 2012 ist der Kooperationsvertrag hierzu verlängert worden. Ziel ist es, in den kommenden Jahren für bis zu 50 ausgewählte Stoffe oder Stoffgruppen geeignete Biomarker zu identifizieren und Analysemethoden zu entwickeln, die es erlauben, die Verstoffwechslung beim Menschen genau zu untersuchen. Darüber hinaus sollen die identifizierten Biomarker in Abstimmung mit dem Umweltbundesamt in geeigneten Populationen, wie zum Beispiel der Umweltprobenbank untersucht werden. Das IPA ist bereits in verschiedene Ansätze involviert. So hat das Bochumer Institut für DINCH, einem Weichmacher und Phthalatersatzprodukt und eine der ersten Projekt-Substanzen bereits den Humanmetabolismus untersucht und eine Analysenmethode entwickelt. Aktuell werden verschiedene Populationen auf ihre DINCH-Belastung hin analysiert. In Kooperation mit der Currenta GmbH & Co. OHG (Leverkusen) bearbeitet das IPA zudem die Substanz DPHP – einen hochmolekularen Weichmacher – sowie in Kooperation mit der BASF SE (Ludwigshafen) das Lösungsmittel NEP. Dr. Holger Koch und Prof. Dr. Jürgen Angerer vom Kompetenz-Zentrum Toxikologie sind im Expertenkreis des Projekts vertreten und beraten BMU sowie VCI bei der weiteren Stoffauswahl.

## Arbeitsmediziner der BG RCI geschult

Regelmäßige Fort- und Weiterbildung sind in der Arbeitsmedizin unverzichtbar. In einem für die Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie organisierten Workshop hat das IPA Arbeitsmediziner der BG im Bereich Lungenfunktionsuntersuchungen geschult. Im Fokus standen die Spirometrie und die Bodyplethysmographie. Neueste Entwicklungen in diesen medizinischen Untersuchungsverfahren wurden dabei mit theoretischen Kenntnissen vermittelt und anschließend durch praktische Übungen im Kompetenz-Zentrum Medizin des IPA ergänzt.

## Koch und Schütze gewinnen ISES-Award

Gleich zweimal haben Wissenschaftler des IPA einen Preis der International Society of Exposure Science (ISES) gewonnen. Dr. Holger Koch bekam den „Joan M. Daisey Outstanding Young Scientist Award“ verliehen, eine der wichtigsten Auszeichnungen der Gesellschaft. Mit dem internationalen Preis werden junge Forscher für herausragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Expositions-Wissenschaften ausgezeichnet. Dr. Holger Koch beschäftigt sich im Kompetenz-Zentrum Toxikologie mit dem Thema Human-Biomonitoring.

André Schütze, Doktorand im Kompetenz-Zentrum Toxikologie wurde bei der ISES-Jahrestagung in Seattle mit dem „Student Poster Award“ ausgezeichnet.



Doppelte Auszeichnung von der International Society of Exposure Sciences (ISES) für das IPA: André Schütze (li.) erhielt den „Student Poster Award“, Dr. Holger Koch den „Joan M. Daisey Outstanding Young Scientist Award“.

## Nachgehende Untersuchungen

Nachgehende Vorsorgeuntersuchungen ehemals asbeststaubexponierter Versicherter stellen seit vielen Jahren einen anerkannten Baustein der arbeitsmedizinischen Prävention dar. Kenntnisse zu Faktoren, die das Teilnahmeverhalten der Versicherten an den Untersuchungen beeinflussen, sind bislang sehr begrenzt. In Zusammenarbeit mit der GVS – Gesundheitsvorsorge, einer Gemeinschaftseinrichtung der gesetzlichen Unfallversicherung, hat das IPA jetzt ein Projekt gestartet, das diese Faktoren genauer untersucht. Ziel ist es, Parameter zu erarbeiten, die Einfluss auf die Annahme des Angebotes zur Untersuchung haben und ggf. Ansätze für eine Optimierung aufzuzeigen, damit möglichst viele Versicherte von dem Angebot profitieren können.

## Volker Harth leitet Arbeitsmedizin Hamburg

Der langjährige Leiter der Stabsstelle „Arbeitsmedizinische Prävention und Weiterbildung“ am IPA, Prof. Dr. Volker Harth, der zum 01. März 2012 die Leitung des Instituts für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Public Health der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes übernommen hatte, hat zum 01. März 2013 den Ruf der Universität Hamburg auf die Universitätsprofessur für Arbeitsmedizin angenommen. Mit der Professur verbunden ist die Leitung des Hamburger Zentralinstituts für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin (ZFAM). [www.uke.de/institute/arbeitsmedizin](http://www.uke.de/institute/arbeitsmedizin)



## Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

**Mittwoch, 20. März 2013**

Flugmedizin. Ein Teilbereich der Arbeitsmedizin?

**Dr. Hans-D. Marwinski, Fürstfeldbruck**

**Mittwoch, 10. April 2013**

Psychopharmaka und Arbeitssicherheit

**Dr. Ottmar Reichenbach, Engelthal**

**Mittwoch, 15. Mai 2013**

Effizienzvorgaben und Leuchtmiteleinsatz – Wie Lichteinflüsse unsere Gesundheit beeinflussen

**Dr. Dipl.-Ing. Herbert Plischke, München**

**Mittwoch, den 12. Juni 2013**

Der Arbeitsmedizinische Vorsorge Grundsatz 88: Arbeiten auf belasteten Böden (Von der Erkundung bis zum Aushub)

**Dr. Ulrich Rogall, Hamburg**

Änderungen vorbehalten! Infos unter:  
[www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de) Webcode 525824

## Kurs Präventionsmedizin

Kurs zur Qualifikation „Gesundheitsförderung und Prävention“, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, Bochum

Die Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und der KVWL bieten die Fortbildung gemäß Curriculum der BÄK zur Erlangung der ankündigungsfähigen Qualifikation für Arbeits- und Betriebsmediziner in Zusammenarbeit mit dem IPA und dem Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V. an. Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit je 24 Punkten (Kategorie: H) anrechenbar.

Kurs 1	Kurs 2
Fr., 19.04.2013 15 <sup>00</sup> - 19 <sup>30</sup> Uhr	Fr., 7.06.2013 15 <sup>00</sup> - 19 <sup>15</sup> Uhr
Sa., 20.04.2013 9 <sup>00</sup> -16 <sup>15</sup> Uhr	Sa., 08.06.2013 9 <sup>00</sup> - 17 <sup>00</sup> Uhr

[www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de)

Webcode: 571392

## Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

Seit 2010 kann die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06. 2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch Dr. Horst Christoph Broding, Oberarzt.

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

**Kursteil A**

**Abschnitt A1:**

Mo. 23.09. - Mi. 02.10.2013

**Abschnitt A2:**

Mo. 18.11. - Mi. 27.11.2013

**Kursteil B**

**Abschnitt B1:**

Mo. 27.01. - Mi. 05.02.2014

**Abschnitt B2:**

Mo. 24.02. - Mi. 05.03.2014

**Kursteil C**

**Abschnitt C1:**

Mo. 15.04. - Fr. 24.04.2013

Mo. 05.05. - Mi. 14.05.2014

**Abschnitt C2:**

Mo. 03.06. - Fr. 12.06.2013

Mo. 23.06. - Mi. 02.07.2014

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

Teilnehmergebühren pro Abschnitt:  
Euro 540,- (Mitgl. der Akademie)  
Euro 595,- (Nichtmitglieder)  
Euro 485,- (Arbeitslose Ärzte/innen)

## A+A 2013

A+A 2013, 5. – 8. November 2013,  
Messe Düsseldorf

Die A+A ist die weltweit größte und wichtigste Fachmesse mit Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit. Kernthemen sind das betriebliche Gesundheitsmanagement unter anderem mit der Prävention und Therapie psychischer Belastungen. Partnerland 2013 ist die Türkei. Fester Bestandteil ist neben der Fachmesse und den integrierten Themenparks der internationale Kongress: In gut 60 Veranstaltungsreihen richtet er sich programmatisch an den Bereichen Sicherheit, Gesundheit und Ergonomie aus. Länderübergreifend viel beachtete Programmkomponente des A+A Kongresses wird auch in 2013 wieder die Konferenz der ILO (International Labour Organization) sein, als Dialog und Informationsplattform zu weltweiten Trends in der Prävention. Der Schwerpunkt liegt diesmal auf „Occupational Diseases“ (Berufskrankheiten).

[www.aplusa.de](http://www.aplusa.de)

## Weltkongress

Globales Forum Prävention

24.-27. August 2014, Frankfurt/Main

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



XX. World Congress on Safety  
and Health at Work 2014

[www.safety2014germany.com/de](http://www.safety2014germany.com/de)

# Für Sie gelesen

Aus dem IPA

## Chrom- und Nickelexpositionen bei Schweißern

Weiß T, Pesch B, Lotz A, Gutwinski E, Van Gelder R, Punkenburg E, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Heinze E, Hartwig A, Käfferlein HU, Hahn JU, Brüning Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders – Results of the WELDOX study. *Int J Hyg Env Health* 2013; 216: 175-183

Schweißer sind aufgrund ihres Tätigkeitsspektrums gegenüber Chrom und Nickel in der Luft exponiert. Diese sind – neben anderen Metallen – Bestandteil des Schweißrauchs insbesondere wenn Edelstahl geschweißt wird. Je nach Schweißtechnik und dem Metallgehalt der Elektroden enthält Schweißrauch verschiedene Mengen an Chrom- und Nickelspezies.

Schweißrauche und seine Bestandteile können beim Menschen zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie zum Beispiel entzündlichen Reaktionen und oxidativem Stress führen. Die Internationale Krebsagentur der WHO (IARC) hat Schweißrauch als möglicherweise humankarzinogen eingestuft (Gruppe 2B). Nickel und seine Verbindungen sowie hexavalente Chromverbindungen (Cr(VI)) hingegen sind als gesicherte Humankarzinogene (Gruppe 1) eingestuft. Große epidemiologische Studien berichten von einem leicht erhöhten Risiko für Schweißer an Lungenkrebs zu erkranken.

In der Querschnittsstudie WELDOX hat das IPA gemeinsam mit weiteren Studienpartnern zwischen 2007 und 2009 insgesamt 243 Schweißer untersucht. Während einer Arbeitsschicht wurde sowohl der einatembare (E) als auch der alveolengängige Staub (A) gesammelt und hinsichtlich des Chrom- und Nickelgehalts analysiert. Nachschichturinproben der Schweißer wurden mittels Biomonitoring auf ihren Chrom- und Nickelgehalt untersucht.

Bei keinem Schweißer wurde der derzeitige Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Chrom und seine Cr(II)- und Cr(III)-Verbindungen in der Arbeitsplatzluft von 2000 µg/m<sup>3</sup> überschritten.

Die Konzentrationen der alveolengängigen Fraktion betrug etwa die Hälfte der Konzentration der einatembaren Fraktion. Bei 26 Schweißern, die gebläseunterstützte Helme trugen, lagen sowohl die einatembaren als auch die alveolengängigen Anteile von Chrom und Nickel im Bereich der Atemluft unter den Helmen unter der Nachweisgrenze. Im Humanbiomonitoring lag die mediane Konzentration von Chrom im Urin bei 1,2 µg/L und für Nickel bei 2,9 µg/L und somit oberhalb der entsprechenden Referenzwerte (BAR).

Mit dem Rahmen dieser Studie entwickelten Modell zur Abschätzung von Expositionsszenarien konnte gezeigt werden, dass beim Schweißen die Konzentrationen an Metallen in der Luft sowie im Urin maßgeblich durch die Schweißtechnik und den Metallgehalt der Elektroden bestimmt wurden. Die innere und äußere Exposition war höher, wenn die Schweißarbeiten in kleinen oder schlecht

belüfteten Räumen durchgeführt wurden. Die Parameter, die mit dem Schweißen direkt zusammenhingen, hatten einen größeren Einfluss auf die innere und äußere Belastung als die unmittelbaren Arbeitsbedingungen.

Dr. Monika Zaghow

## Quarzexposition und Lungenkrebsrisiko bei deutschen Uranbergarbeitern

Sogl M, Taeger D, Pallapies D, Brüning T, Dufey F, Schnelzer M, Straif K, Walsh L, Kreuzer M: Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners (1946-2003). *BJC* 2012; Epub ahead of Print

Bereits 1996 stufte die Internationale Krebsagentur (IARC) Quarz als Humankarzinogen (Gruppe 1) mit dem Zielorgan Lunge ein. Diese Einstufung wurde 2012 noch einmal bestätigt. Bei ihrer letzten Einstufung merkte die IARC an, dass aussagekräftige Studien zu Expositions-Risiko-Beziehungen von Quarz fehlen, sowohl hinsichtlich der Bewertung von Expositionsmetriken als auch bezogen auf die Inkonsistenz der Expositions-Risiko-Beziehungen zwischen den Studien.

In der vorliegenden Arbeit von Sogl et al. wurden die Daten der Kohorte von deutschen Uranbergarbeitern (WISMUT Kohorte) dazu verwendet, um die Beziehung zwischen der Quarzexposition und dem Lungenkrebsrisiko weiter zu untersuchen. Die Kohorte umfasste 58.677 Arbeiter, von denen Informationen über die berufliche Exposition gegenüber Quarz in mg/m<sup>3</sup>-Jahren und gegenüber potenziellen Konfoundern wie Radon und Arsen basierend auf einer detaillierten Job-Expositions-Matrix (JEM) vorlagen. Die Berechnungen wurden mittels einer Poisson Regression stratifiziert nach Alter und Kalenderjahr durchgeführt, um das erhöhte zusätzliche Relative Risiko (ERR) pro Staubjahr zu bestimmen.

Nach der Adjustierung von Radon und Arsen konnte bei einer Exposition gegenüber Quarz von weniger als 10mg/m<sup>3</sup> pro Jahr kein zusätzliches Lungenkrebsrisiko beobachtet werden. Erst darüber hinaus ist in der Kohorte ein ansteigendes Lungenkrebsrisiko zu beobachten. Inwieweit diese Ergebnisse der Studie an Uranbergarbeitern generell auf andere Industriezweige mit einer Quarzfeinstaubexposition übertragen werden können, kann alleine auf Basis der vorliegenden Befunde nicht abschließend beurteilt werden.

Insgesamt gesehen unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die von der IARC vorgenommene Einstufung, dass Quarz ein Humankarzinogen mit dem Zielorgan Lunge ist.

Dr. Monika Zaghow

# Faxanforderung

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

## Neue Publikationen

Benbrahim-Tallaa L, Baan R A, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Loomis D, Straif K: Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol.* 2012; 7: 663–664

Bermejo JL, Kabisch M, Dünnebier T, Schnaidt S, Melchior F, Fischer HP, Harth V, Rabstein S, Pesch B, Brüning T, Justenhoven C, Brauch H, Baisch C, Ko YD, Hamann U: Exploring the association between genetic variation in the SUMO isopeptidase gene USPL1 and breast cancer through integration of data from the population-based GENICA study and external genetic databases. *Int J Cancer.* 2013 Epub ahead of Print

Bonberg N, Taeger D, Gawrych K, Johnen G, Banek S, Wellhäußer H, Kluckert M, Leng G, Nasterlack M, Stenzl A, Behrens T, Brüning T, Pesch B, UroScreen-Studiengruppe: Chromosomal instability and bladder cancer? The UroVysion test in the UroScreen study. *BJU Int* 2013; Epub ahead of Print

Brooks C, Siebers R, Crane J, Noss I, Wouters I, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Thorne P, Metwali N, Douwes J: Measurement of  $\beta$ -(1,3)-glucan in household dust samples using *Limulus* amoebocyte assay and enzyme immunoassays: an inter-laboratory comparison. *Environ Sci: Proc Impacts* 2012; Epub ahead of Print.

von der Gathen Y, Sander I, Flagge A, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Quantification of protein and latex allergen content of various natural rubber latex products. *Allergologie* 2012; 6: 310–322

Kleinbeck S, Schäper M, Juran SA, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Zimmermann A, Brüning T, Van Thriel C: Odor thresholds and breathing changes of human volunteers as consequences of sulphur dioxide exposure considering individual factors. *Saf Health Work.* 2011;2:355-364

Koch H M, Lorber M, Christensen KLY, Pälme C, Koslitz S, Brüning T: Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: Results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *Int J Hyg Environ Health* 2013; Epub ahead of Print

Lilienthal H, Heikkinen P, Andersson PL, Viluksela M: Sexually dimorphic behavior after developmental exposure to characterize endocrine-mediated effects of different non-dioxin-like PCBs in rats. *Toxicology* 2013; in press

Marek E, Volke J, Smith HJ, Serbetci B, Kalhoff H, Kotschy-Lang N, Merget R, Marek W: Lung function at age 18-25 years: a comparison of different reference value systems. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755: 133-142

Marek E, Volke J, Mückenhoff K, Platen P, Marek W: Exercise in cold air and hydrogen peroxide release in exhaled breath condensate. *Adv Exp Med Biol* 2013; 756: 169-177

Meier S, Schindler B K, Koslitz S, Koch H M, Weiss T, Käfferlein H U, Brüning T: Biomonitoring of Exposure to *N*-Methyl-2-Pyrrolidone in Workers of the Automobile Industry. *Ann Occup Hyg* 2013; Epub ahead of Print.

Mousalli S, van Kampen V, Merget R: Bronchial allergen challenges: doubling or quadrupling dose steps? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013: 85–88

Pallapies D, Taeger D, Bochmann F, Morfeld P: Comment: Carcinogenicity of diesel-engine exhaust (DE). *Arch. Toxicol.* 2013; 87: 547-549

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:

\_\_\_\_\_

Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift

\_\_\_\_\_

Adresse/Stempel



# Faxanforderung

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Fax: 0234/302-4505

## Neue Publikationen

Papadopoulos N G, Agache I, Bavbek S, Bilo B M, Braidó F, Cardona V, Custovic A, Demonchy J, Demoly P, Eigenmann P, Gayraud J, Grattan C..., Raulf-Heimsoth, M, ..., Whitacker, P, Worm, M, Xepapadaki, P, Akdis, CA: Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012; 1: 21

Polychronakis I, Thanasias E, Raulf-Heimsoth M, Merget R: Occupational non-immediate type allergic asthma due to ammonium persulfate. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013: 79–84

Punsmann S, Liebers V, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Determination of inflammatory responses to *Aspergillus versicolor* and endotoxin with human cryo-preserved blood as a suitable tool. *Int J Hyg Environ Health* 2012 Epub ahead of Print

Raulf-Heimsoth M: Editorial Occupational Allergy Skin and Lung. *Allergologie* 2012; 5: 217–218

Raulf-Heimsoth M, van Kampen V, Heinze E, Bernard S, Borowitzki G, Freundt S, Sucker K, Eliakopoulos C, Nienhaus A, Brüning T, Merget R: Comparison of different non-invasive methods for detection of allergic asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013: 55–63

Sander I, Zahradnik E, Kraus G, Mayer S, Neumann H, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: A new Immunoassay to assess personal airborne allergen exposure. *PLoS ONE* 2012; 12: e52981

Sander I, Zahradnik E, van Kampen V, Kespohl S, Stubel H, Fischer G, Brüning T, Bünger J, Raulf-Heimsoth M: Development and application of mold antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to quantify airborne antigen exposure. *J Toxicol Environ Health A.* 2012;75:1185-93

Seidler A, Brüning T, Taeger D, Möhner M, Gawrych K, Bergmann A, Haerting J, Bolt H M, Straif K, Harth V: Cancer incidence among workers occupationally exposed to dinitrotoluene in the copper mining industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; Epub ahead of Print

Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, Hofman A, Jaddoe VWV, Koch HM, Longnecker MP, Burdorf A: Fetal Growth and Prenatal Exposure to Bisphenol A: The Generation R Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; Epub ahead of Print

Taeger D, Pallapies D, Behrens T: Qualitative job-exposure-matrix - a tool for the quantification of population-attributable fractions for occupational lung carcinogens? *Int J Epidemiol* 2012: Epub ahead of Print

Thanasias E, Polychronakis I, van Kampen V, Brüning T, Merget R: Occupational immediate-type allergic asthma due to potassium tetrachloroplatinate in production of cytotoxic drugs. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013: 47–53

van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Kotschy-Lang N, Müsken H, Mahler V, Schliemann S, Ochmann U, Sültz J, Worm M, Sander I, Zahradnik E, Brüning T, Merget R, Raulf-Heimsoth M: Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy.* 2013 Epub ahead of Print

van Kampen V, Rabente T, Lessmann H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M, Merget R, Bunker J: Occupational sensitizers: Labelling and regulation. *Allergologie* 2012; 5: 219–228

Weiß, T, Bolt HM, Schlüter G, Koslitz S, Taeger D, Brüning T: Metabolic dephenylation of the rubber antioxidant *N*-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine in rats. *Arch Toxicol* 2013; Epub ahead of Print

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:

Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel





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

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

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

E-Mail: [ipa@ipa-dguv.de](mailto:ipa@ipa-dguv.de)  
Internet: [www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de)