

IPA-Journal 03/2018



SYNERGY – Kombinationswirkung von Kanzerogenen

Früherkennung von Mesotheliomen
Kombination von Biomarkern erfolgreich

Allergisches Berufsasthma
Nicht-invasive Methoden verbessern Diagnostik

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghaw

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethage, Dr. Monika Zaghaw

Titelbild: Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 5,), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 21, 28, 30), André Stephan / Morsey & Stephan GmbH (S. 3); BGHM (S. 13, 38); BG RCI (S. 14); Fotolia: Klaus Eppele (S. 6), Sebastian Kaulitzki (S. 10), Bernard MAURIN (S. 13), Kadmy (S. 13), redel (S. 14), djama (S. 14), davis (S. 15), i-picture (S. 41); Stock.adobe.com: Serhii_Bobyk (S. 15), Astrosystems (S. 15), Gorodenkoff Productions OU (S. 31), Sebastian Luenenstrass (S. 33), José 16 (S. 40), Reinald Döring (S. 42); Bellwinkel/DGUV (S. 24); Frank Homann/DGUV (S. 34, 36, 37); Depositphotos/Oleg Gerasymenko (S.43)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath, Maksym Yemelyanov/Stock.adobe.com (S. 16)

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druckerei Uwe Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.000 Exemplare

ISSN: 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: +49 (0)30 13001 4000

Fax: +49 (0)30 13001 4003

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

Folgen Sie uns auf Twitter.

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

[IPA-Journal als PDF](#)



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

wer rastet, der rostet! Diese Volksweisheit gilt für nahezu alle Bereiche des Lebens – auch für die Prävention! Insbesondere in der Präventionsforschung dürfen wir uns nicht mit dem Erreichten zufrieden geben. In der Arbeitswelt erleben wir gerade die nächste Revolution, bei der wir die Chance haben, Sicherheit und Gesundheit aus Sicht der Prävention aktiv mitzugestalten. Um mit der enormen Dynamik mithalten zu können, ist arbeitsmedizinische Forschung unerlässlich. In dieser Ausgabe des IPA-Journals stellen wir Ihnen wieder verschiedene laufende und abgeschlossene Forschungsprojekte aus dem IPA vor, die die Unfallversicherungsträger bei ihrer Arbeit für mehr Sicherheit und Gesundheit unterstützen.

Eine zentrale Herausforderung an die Prävention sind – heute wie morgen – Expositionen gegenüber Gefahrstoffen. Lange Zeit betrachtete man nur die Wirkung einzelner Gefahrstoffe. Jedoch kommen Beschäftigte in ihrem Berufsalltag häufig mit ganz verschiedenen Gefahrstoffen in Kontakt. Dabei stellt sich die Frage, ob und wenn ja, wie diese sich gegenseitig beeinflussen. Welchen Einfluss verschiedene Kanzerogene auf die Entstehung von Lungenkrebs haben untersuchte das internationale Verbundprojekt SYNERGY (► S. 10).

Verschiedene, insbesondere krebserzeugende Gefahrstoffe entfalten ihre Wirkung erst viele Jahre nachdem die Beschäftigten exponiert waren. Klassische Beispiele sind Asbest oder aromatische Amine. Damit bei Betroffenen eine mögliche Erkrankung so früh wie möglich erkannt wird und in der Konsequenz mit einem kurativem Ansatz behandelt werden kann, ist eine optimale Sekundärprävention notwendig. Für eine erfolgreiche Früherkennung bedarf es geeigneter Diagnose-tools. Im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie MoMar des IPA wurde eine Kombination von Biomarkern für die Früherkennung von Mesotheliomen erfolgreich etabliert (► S. 16). Auch bei der Früherkennung von Blasenkrebs erweist sich die Kombination verschiedener Biomarker als vielversprechend, um eine frühzeitige Diagnose zu unterstützen (► S. 21).

Zwischen 2 und 2,5 Millionen Menschen sind in Deutschland berufsbedingt über längere Zeiträume natürlicher UV-Strahlung ausgesetzt. Zur Prävention von Hautschädigungen gehört auch die Anwendung von Sonnenschutzmitteln. Wichtiger Bestandteil dieser Sonnenschutzmittel sind sogenannte UV-Filter. Um mögliche schädigende Wirkungen dieser Filter besser beurteilen zu können, entwickelte das IPA jetzt eine Biomonitoringmethode zum Nachweis des UV-Filters Octocrylen (► S. 24).

Wer rastet, der rostet! Das gilt auch für die Weiterentwicklung von Methoden zur Diagnose berufsbedingter Erkrankungen. Das IPA hat in einer Studie den nicht-invasiven Nachweis des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids für eine verbesserte Diagnose eines berufsbedingten allergischen Asthmas untersucht (► S. 28).

Das breite Themenspektrum, das wir in unserer aktuellen Ausgabe aufgreifen, zeigt an verschiedenen Beispielen, wie wichtig das IPA mit seiner Forschung für die erfolgreiche Arbeit der Unfallversicherungsträger ist – heute genauso wie morgen.

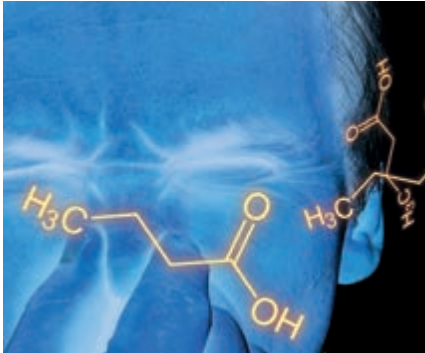
Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende Lektüre!

Ihr

Thomas Brüning



Inhalt



Kontamination durch Buttersäure.
Mehr als nur Geruchsbelästigung?
► Seite 6



Kombination von Biomarkern zum
Nachweis von Blasenkrebs ► Seite 10



Human-Biomonitoring zur Risikobe-
urteilung von UV-Filtern in Sonnen-
schutzmitteln ► Seite 24

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizin Aktuell:

Geruchsbelästigungen am Arbeitsplatz: Herausforderungen für die arbeitsmedizinische Praxis

10 Forschung

10 SYNERGY – Kombinationswirkung von Kanzerogenen:
Zusammenfassung der Ergebnisse

16 Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern erstmals
möglich: Ergebnisse der MoMar-Studie

21 Biomarker zum Nachweis von Blasenkrebs: Kombination von
Survivin und UBC® Rapid unterstützt Diagnose

24 Human-Biomonitoring für UV-Filter in Sonnenschutzmitteln:
Risikobeurteilung durch neue Nachweismethode von Octocrylen-
Stoffwechselprodukten

28 Nicht-invasive Methoden verbessern die Diagnostik beim
allergischen Berufsasthma: Studie untersucht exhalierendes
Stickstoffmonoxid vor und nach arbeitsplatzbezogenen
Inhalationstests

31 Aus der Praxis

Sind Lebensretter selbst ausreichend geschützt? Untersuchung
der PAK-Belastung von Feuerwehrleuten nach Brandeinsätzen

34 Interview

Interview mit Dr. Walter Eichendorf: „Die Umsetzung der Vision
Zero ist ohne arbeitsmedizinische Forschung nicht denkbar.“

40 Kongresse

42 Für Sie gelesen

44 Publikationen

46 Termine

Wechsel im Kompetenz-Zentrum Medizin

Dr. med. Christian Eisenhauer leitet seit dem 01.12.2018 gemeinsam mit Prof. Dr. Jürgen Bünger das Kompetenz-Zentrum Medizin. Schwerpunktmäßig ist Christian Eisenhauer verantwortlich für die Poliklinik sowie die pneumologische



Zusammenhangbegutachtung. Nach Abschluss seines Medizinstudiums und einer internistischen Weiterbildung mit den Schwerpunkten Kardiologie und

Intensivmedizin arbeitete Dr. Eisenhauer zunächst als praktisch tätiger Arbeits- und Betriebsmediziner. Anschließend wechselte er an das Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin am Universitätsklinikum Aachen. Dort leitete er viele Jahre die arbeitsmedizinische Ambulanz und war darüber hinaus für die arbeitsmedizinische Begutachtung verantwortlich und aktiv an der Gründung des „Aachener Comprehensive Allergy Centers“ beteiligt. Dr. med. Eisenhauer ist Facharzt für Arbeitsmedizin. Als Leiter des Kompetenz-Zentrums tritt er die Nachfolge von Prof. Rolf Merget an.

Preis für Sabine Kespohl

Auf dem Deutschen Allergiekongress, der von 27. bis 29. September in Dresden stattfand und unter dem Motto „Für eine Welt ohne Allergien“ stand, hat Dr. Sabine Kespohl eine Preis für ihre Posterpräsentation „Herstellung der rekombinanten fungalen Serinproduktasen Pen ch 13 / Pen ch 18 und Charakterisierung ihrer IgE-Bindungsfähigkeit“ gewonnen.

Zeitschrift Allergologie zu Beruf und Allergie

Die Oktober- und Novemberausgabe der Zeitschrift Allergologie beschäftigt sich mit dem Schwerpunkt „Beruf und Allergien – Haut und Lunge“. Herausgeberin beider Ausgaben ist Monika Raulf aus dem IPA. In den Editorials führt sie aus, dass die Volkskrankheit Allergie auch eine Herausforderung für den Arbeitsschutz und die Arbeitsmedizin darstellt. In den beiden Ausgaben geht es unter anderem um berufliche Kontaktallergien, Berufsasthma durch Platinsalze, molekulare Allergiediagnostik bei beruflichen Allergien und industriell hergestellte Enzyme als Verursacher beruflicher Atemwegsallergien. Weitere Beiträge beschäftigen sich mit berufsbedingten Bienen- und Wespengiftallergien sowie mit den beruflich verursachten Allergien gegen Fische und Schalentiere.

Expertenworkshop im Rahmen von HBM4U am IPA

Das Projekt „European Biomonitoring Initiative – HBM4EU“ startete 2017 mit über 100 Partnern, um die Datenlage zum Human-Biomonitoring (HBM) in der EU anzugleichen und die gesundheitlichen Folgen von Gefahrstoffbelastungen besser abschätzen zu können. Das IPA ist an wichtigen Projektkomponenten beteiligt, u.a. an der analytischen Qualitätssicherung und der Entwicklung neuer HBM-Methoden. Im Rahmen der 2. „Training School“ im November vermittelten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus dem Biomonitoring des IPA den elf Teilnehmenden der internationalen Projektpartner im Rahmen der Schulung theoretische und praktische Hintergründe zu den HBM-Analysenmethoden für Weichmacher (Phthalate/DINCH) und Lösungsmittel (NMP/NEP).

IPA untersucht Schimmelpilzbefall im Rahmen der Deutschen Umweltstudie

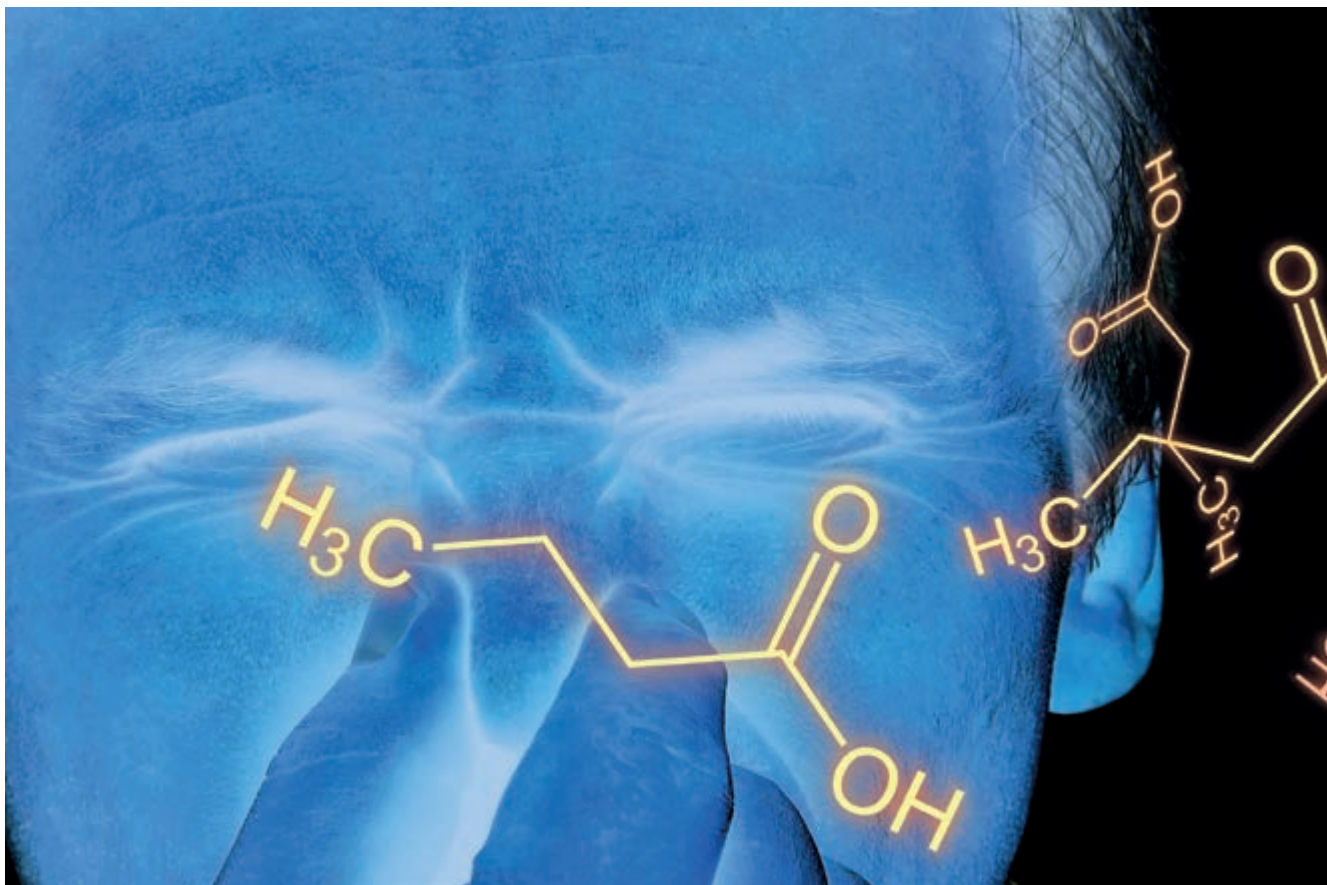
Im Rahmen der Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit von Erwachsenen VI (GerES VI) erheben Untersuchungsteams im Auftrag des Bundesumweltamtes deutschlandweit Daten zur Umweltbelastungen der erwachsenen Bevölkerung. Gemeinsam mit drei weiteren Partnern ist das IPA am Projekt „Analyse der Belastung durch Schimmelpilzbefall und biologische Schadstoffe von Innenräumen“ beteiligt. Untersucht werden dabei Staubproben aus den Innenräumen mit Schimmelpilzbefall auf reizende und gegebenenfalls immunmodulatorische Wirkungen mittels zellulärer *In-vitro*-Tests. Ziel des Projektes ist ein schnelles, valides und praxistaugliches Testsystem für den Einsatz in Innenräumen mit Verdacht auf Schimmelpilzbefall zu entwickeln.

Kanzerogenität von Nitrobenzolen und anderen Industriechemikalien – Thema bei der IARC

Im Oktober 2018 trafen sich Experten aus sechs Ländern auf Einladung der Internationalen Krebsagentur (IARC) in Lyon, um die Kanzerogenität ausgewählter Nitrobenzolverbindungen und anderer Industriechemikalien zu beraten. Zu der Expertenrunde gehörte auch Dr. Heiko Käßlerlein aus dem IPA. Alle betrachteten Stoffe wurden aufgrund der positiven tierexperimentellen Ergebnisse als möglicherweise kanzerogen auch für den Menschen klassifiziert (Gruppe 2B) (Van den Berg et al. 2018, Lancet Oncol 93: Epub ahead of Print). Die vollständigen Ergebnisse der Beratungen werden demnächst in der IARC-Monographie 123 veröffentlicht.

Geruchsbelästigungen am Arbeitsplatz

Herausforderungen für die arbeitsmedizinische Praxis



Kirsten Sucker

Buttersäure ist der Trivialname für Butansäure. Der Stoff ist für den unangenehmen Geruch unter anderem von Schweiß oder Erbrochenem verantwortlich. Buttersäure ist ein Bestandteil von Stinkbomben und wird in diesem Zusammenhang auch mutwillig missbraucht. Dass aber das Ausbringen von Buttersäure mehr als nur ein Streich sein kann, zeigt der Fall aus der Beratungspraxis des IPA, bei dem es um die Kontamination eines Büros ging.

Im Büro einer Berufsschule wurde mutwillig Buttersäure verschüttet. Zu diesem Zeitpunkt war das Büro unbesetzt. Das Büro wurde in der Folge ausgiebig gelüftet und einmal gründlich feucht gereinigt. Weitere Sanierungs- oder Reinigungsmaßnahmen wurden nicht durchgeführt. Nutzer des Büros gaben auch nach den Lüftungs- und Reinigungsmaßnahmen Beschwerden als Folge des Geruches an. Bereits nach kurzem Aufenthalt in diesem Raum wurde über starke Kopfschmerzen und ein Zungenbrennen geklagt. Der Betriebsarzt wurde um eine medizinische Stellungnahme zu den gegebenenfalls noch vorhandenen Gesundheitsgefahren gebeten. Im Folgenden bat er das IPA im Rahmen der arbeitsmedizinischen Beratung zu möglichen noch beste-

henden Gefährdungen Stellung zu nehmen. Bei der Beratung wurden mehrere Aspekte berücksichtigt.

Gesundheitliche Gefährdung

Buttersäure ist eine bei Zimmertemperatur farblose Flüssigkeit. Die chemisch korrekte Bezeichnung der Fettsäure lautet Butansäure. Buttersäure macht im Wesentlichen den unangenehmen Geruch von Erbrochenem oder von ranziger Butter aus und trägt auch zum Schweißgeruch bei. Buttersäure zählt zu den flüchtigen organischen Komponenten auch VOC (Volatile Organic Compounds) genannt. Der menschliche Körper dünstet durchschnittlich 14,8 mg VOC pro Stunde aus (Wang, 1975).

Kurz gefasst

Ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Buttersäure wurde bislang nicht festgelegt, jedoch ist eine Orientierung an verwandten Stoffen wie Essigsäure oder Propionsäure möglich. Die empfindlichste Wirkung bei diesen Stoffen ist die lokale Reizwirkung. Typische Empfindungen sind ein stechendes oder brennendes Gefühl an Augen oder Nase. Die Reizwirkung von Buttersäure ist im Vergleich zu Essig- oder Propionsäure deutlich schwächer. Der AGW für Propionsäure liegt bei 31 mg/m^3 und für Essigsäure bei 25 mg/m^3 . Tierversuche weisen zudem darauf hin, dass gesundheitliche Effekte von Buttersäure erst bei sehr hohen Konzentrationen auftreten: Erst bei wiederholter Exposition von Nagern gegenüber $100\text{--}200 \text{ mg/m}^3$ fand man deutliche Anzeichen einer lokalen Reizwirkung (Nielsen, 2018).

Die im Gefahrstoffrecht geltenden Arbeitsplatzgrenzwerte für Luftschadstoffe werden für Innenraumarbeitsplätze nicht angewendet, da es hier keine Tätigkeiten mit Gefahrstoffen gibt. Stattdessen existieren für eine zunehmende Zahl von Stoffen und Stoffgruppen Innenraumrichtwerte des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR) [1]. Die Richtwerte berücksichtigen eine 24-stündige Exposition und die höheren Empfindlichkeiten bestimmter Bevölkerungsgruppen, denn sie gelten für alle Innenräume, also auch für private Wohnungen. Man unterscheidet den als Vorsorgewert definierten Richtwert I (RW I) und den als Gefahrenwert geltenden Richtwert II (RW II). Bei Stoffen oder Stoffgruppen ohne Richtwert lassen sich die gemessenen Konzentrationen gegebenenfalls mit Hilfe von sogenannten hygienisch begründeten Leitwerten des AIR oder mit statistisch abgeleiteten Innenraumarbeitsplatz-Referenzwerten (IRW) des IFA einordnen (von Hahn et al., 2018). Für Buttersäure gibt es weder einen Richt- noch einen Referenzwert. Trotzdem ist eine Einordnung mit Hilfe des von Nielsen und Kollegen (1998) vorgeschlagenen Wertes möglich. Auch hier wurde in Analogie zu Essigsäure oder Propionsäure ein Wert für die Innenraumluft vorgeschlagen, der bei 1 mg/m^3 liegt.

Da die Buttersäure unter anderem bei Zersetzungsprozessen und Fäulnis entsteht, dient der Geruch als Warnsignal. Die Geruchsschwelle ist mit einem Wert von $0,014 \text{ mg/m}^3$ äußerst niedrig (Nielsen et al., 1998). Über direkte gesundheitliche Störungen ist in Zusammenhang mit Expositionen am Arbeitsplatz gegenüber Buttersäure bislang nicht berichtet worden. Das mag aber wohl daran liegen, dass bereits wenige Tropfen zu einer sehr starken Geruchsbelästigung führen, die auch Übelkeit hervorrufen sein kann. Deshalb kann man davon ausgehen, dass sich Personen diesem Gestank nicht freiwillig längere Zeit aussetzen.

- In einem Büro einer Berufsschule wurde mutwillig übelriechende Buttersäure ausgebracht.
- Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Beratung wurde das IPA gebeten, Stellung zu nehmen, inwieweit eine weitere Nutzung des Büros nach umfangreicher Reinigung noch möglich ist.
- Um dies abschließend beurteilen zu können, wurde empfohlen, eine Begehung mit allen Betroffenen durchzuführen.
- Berücksichtigt werden muss dabei: Selbst wenn Messungen eine völlige Dekontamination ergeben, sich dies für die Betroffenen jedoch per se nicht so darstellen muss.

Messungen möglich

Im konkreten Fall werden die Lüftungsmaßnahmen und das feuchte Reinigen die Buttersäurekonzentration in der Raumluft sehr wahrscheinlich soweit abgesenkt haben, dass sie keine Reizung mehr an den Augen und der Nase oder starke Übelkeit auslösen kann. Eine Messung der Konzentration von Buttersäure in der Innenraumluft ist machbar [2], jedoch nicht unbedingt zielführend, da aufgrund der fehlenden Richt- oder Referenzwerte keine Bewertung im Hinblick auf eine gesundheitsgefährdende Wirkung möglich ist. Der von Nielsen et al. (1998) vorgeschlagene Wert von 1 mg/m^3 gibt zwar eine Orientierung, aber er ist nicht rechtlich anwendbar. Ein Problem wird trotz der Lüftungs- und Reinigungsmaßnahmen wahrscheinlich weiterhin bestehen bleiben, denn aufgrund der niedrigen Geruchsschwelle kann es im Büro noch längere Zeit sehr unangenehm riechen.

Geruchsbelästigung

Zeigt das Ergebnis einer Innenraummessung, dass die ermittelten Messwerte für Luftschadstoffe unterhalb der entsprechenden Grenz- oder Richtwerte liegen, können dennoch Beschwerden über Gerüche auftreten. Es kommt nicht selten vor, dass die Konzentration eines Geruchsstoffes so niedrig ist, dass sie messtechnisch nicht erfasst werden kann, aber der Geruch dennoch mit der Nase deutlich wahrgenommen wird. Die Erfassung und Bewertung von Gerüchen entzieht sich leider oftmals den bekannten chemisch-physikalischen Messverfahren, wie sie üblicherweise bei Verunreinigungen in der Innenraumluft zur Anwendung kommen (Breuer et al., 2014).

Ein rechtlicher Ansatzpunkt findet sich im Absatz 3.6 „Lüftung“ im Anhang der Arbeitsstättenverordnung (ArbStättV). Demnach muss in umschlossenen Arbeitsräumen unter Berücksichtigung der Arbeitsverfahren, der körperlichen Be-

anspruchung und der Anzahl der Beschäftigten sowie der sonstigen anwesenden Personen ausreichend gesundheitlich zuträgliche Atemluft vorhanden sein. Dies bedeutet die Vermeidung von belästigendem Geruch, soweit es die Natur des Betriebes gestattet.

Eine unmittelbar krankmachende Wirkung durch das Riechen eines unangenehmen Geruchs, also durch den Sinnesvorgang selbst, wurde bislang nicht nachgewiesen. Eine Besonderheit stellen Ekel und Übelkeit auslösende Gerüche dar. Sie gelten als schädliche Umweltweinsteinwirkung im Sinne des Bundes-Immissionsschutzgesetzes. Allerdings bezieht sich diese Einschätzung auf die Bewertung von Gerüchen in der Außenluft. Eine vergleichbare Bewertung für Gerüche am Innenraumarbeitsplatz gibt es bislang nicht. Ein standardisiertes Verfahren zur Beschreibung und Ermittlung von ekelregenden und Übelkeit auslösenden Gerüchen wird gerade entwickelt (VDI 3940/Blatt 6; in Arbeit).

Handelt es sich nicht um einen ekelregenden und Übelkeit auslösenden Geruch bleibt die Frage, ob es sich um einen belästigenden Geruch handelt, der die Nutzung des Raumes als Büroarbeitsplatz einschränkt oder sogar unmöglich macht.

Bewertung von Geruchsbelästigungen

Einen Anhaltspunkt für die Bewertung der Geruchsbelästigung gibt auch hier wieder das Bundes-Immissionsschutzgesetzes zusammen mit der Geruchsimmisions-Richtlinie. Hier wird allerdings geprüft, ob es sich um eine „erhebliche“ Geruchsbelästigung handelt.

Buttersäure riecht äußerst unangenehm und kann ohne Frage zu einer Geruchsbelästigungsreaktion führen. Zusätzlich zur Aussage „Ich fühle mich durch diesen Geruch belästigt“ ist eine Belästigungsreaktion dadurch gekennzeichnet, dass sich die Betroffenen körperlich sehr unwohl fühlen, Kopfschmerzen und weitere Symptome nennen und sich Sorgen um mögliche gesundheitliche Auswirkungen machen. Die Belästigungsreaktion wird als möglicher Vorläufer von Befindlichkeitsstörungen angesehen, aus der sich bei andauernder Belastung psychosomatische Funktionsstörungen und später auch manifeste Erkrankungen entwickeln können. Befindlichkeitsstörungen gelten als eine Beeinträchtigung des psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens, noch unterhalb der Schwelle einer gesundheitsschädlichen Wirkung.

Umgebungsstressoren

Gerüche können auch als „Umgebungsstressoren“ wirken, die subjektiv wahrnehmbar, akut ungefährlich und

ggf. von wechselnder Intensität, ständig vorhanden, nicht beeinflussbar und vor allem unerwünscht sind. Einige Studien stützen die Theorie der stressvermittelten Entstehung körperlicher Beschwerden durch die Wahrnehmung von unerwünschten Gerüchen. Um die Bevölkerung in der Außenluft vor einer „erheblichen“ Geruchsbelästigung zu schützen, wurden entsprechende Richtwerte in der GIRL auf Basis von Dosis-Wirkungsstudien festgelegt und die notwendigen standardisierten Verfahren in Form von VDI-Richtlinien oder DIN-Normen zur Verfügung gestellt. Für den Innenraumarbeitsplatz stehen solche (Richt-) Werte leider (noch) nicht zur Verfügung. Entsprechende standardisierte Verfahren zur sensorischen Prüfung und Bewertung von Gerüchen in der Innenraumluft bietet die VDI-Richtlinienreihe VDI 4302 [3].

Um zeitnah eine erste Einschätzung der geruchlichen Situation zu erhalten, empfiehlt sich eine Begehung des Raumes. Im Idealfall erfolgt dieser Ortstermin mit mehreren Personen [4]. Die Frage an alle Beteiligten ist, ob der Raum generell als Büroarbeitsplatz genutzt werden kann oder nicht. Die folgenden in den VDI-Richtlinien aufgeführten Antwortkategorien können dafür verwendet werden:

1. **Geruchsintensität:** Wie stark ist der Geruch Ihrer Meinung nach auf einer Skala von 0 bis 4? 0 – Ich kann keinen Geruch wahrnehmen; 1 – schwach; 2 – deutlich; 3 – stark; 4 – extrem stark.

2. **Hedonik:** Wie angenehm oder unangenehm ist der Geruch für Sie persönlich auf einer Skala von -4 bis +4? „-4“ bedeutet äußerst unangenehm; „0“ heißt weder angenehm, noch unangenehm“ und „+4“ bedeutet äußerst angenehm.

3. **Geruchsbelästigung:** Auf einer Skala von „0“ bis „10“ können Sie angeben, wie Sie die Geruchsbelästigung einschätzen. „0“ bedeutet überhaupt keine Belästigung und „10“ bedeutet äußerst starke Belästigung. Wenn eine Belästigung vorliegt, halten Sie diese Geruchsbelästigung für zumutbar oder für unzumutbar?

Erfahrungen aus Studien zu Gerüchen in der Außenluft zeigen, dass eine „erhebliche“ Geruchsbelästigung vorliegt, wenn die Geruchsintensität mit Werten ≥ 2 und die Hedonik mit Werten im negativen Bereich (≤ -1) beurteilt wird. Entsprechende Werte auf der Geruchsbelästigungsskala liegen dann ≥ 6 und die Belästigung wird als unzumutbar eingestuft. Belastbare Informationen aus Studien zu Gerüchen im Innenraum gibt es bislang jedoch nicht.

Mögliche Maßnahmen

Falls bei der Ortsbegehung sich alle einig sind, dass das Büro aufgrund des starken, unangenehmen und unzumutbar belästigenden Geruchs nicht nutzbar ist, können sie gemeinsam Maßnahmen und Vorgehensweisen zur Verbesserung der Innenraumluftqualität beraten. Möglicherweise reicht der Austausch von benetzten Möbeln aus, unter Umständen muss aber auch die gesamte Wand- und Fußbodenverkleidung ersetzt werden. Gegebenenfalls kann der Raum über einen längeren Zeitraum nicht als Büro genutzt werden, sondern nur noch als Lagerraum, oder ähnliches. Das muss jedoch immer im Einzelfall entschieden werden. Bei Bedarf sollten zusätzlich entsprechende Fachleute herangezogen werden. Hinweise zur weiteren Vorgehensweise finden Sie auf den Internetseiten des Instituts für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) im Report Innenraumarbeitsplätze (www.dguv.de/ifa, Webcode d6274).

Fazit

Prinzipiell muss berücksichtigt werden, dass die Frage, ob ein Geruch als unangenehm und belästigend empfunden wird, nicht von der Stoffkonzentration abhängt, sondern von den individuellen Erfahrungen, die man mit diesem Geruch gemacht hat. Gerüche werden immer mit Erinnerungen verknüpft und können später bei den Betroffenen Unwohlsein und sogar körperliche Beschwerden auslösen – sogenannter Nozebo-Effekt. Außerdem kann sich die Empfindlichkeit für diesen Geruch so verändern, dass bereits kleinste Mengen ausreichen, um den Geruch deutlich wahrzunehmen, obwohl andere Personen ihn noch nicht riechen können.

Die Autorin:
Dr. Kirsten Sucker
IPA

Literatur

- ArbStattV (Arbeitsstättenverordnung) vom 12. August 2004. BGBl. I (2004), S. 2179-2189; zul. geänd. durch Artikel 4 der Verordnung vom 19. Juli 2010, BGBl. (2010) S. 960-967. https://www.gesetze-im-internet.de/arbst_ttv_2004/ArbSt%C3%A4ttV.pdf
- Breuer D, Sagunski H, Ball M, Hebüsch R, von Hahn N, Lahrz T, Nitz G, Pannwitz K-H, Rosenberger W, Schwabe R. Empfehlungen zur Ermittlung und Beurteilung chemischer Verunreinigungen der Luft von Innenraumarbeitsplätzen. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 2014; 74: 354-360. https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pub/grl/pdf/2014_135.pdf
- Nielsen GD. Sensory irritation of vapours of formic, acetic, propionic and butyric acid. Regul Toxicol Pharmacol 2018; 99: 89-97
- Nielsen GD, Hansen LF, Nexø BA, Poulsen OM (1998). Indoor Air Guideline Levels for Formic, Acetic, Propionic and Butyric Acid. Indoor Air, Suppl. 5: 8-24
- von Hahn N, Van Gelder R, von Mering Y, Breuer D, Peters S. Ableitung von Innenraumarbeitsplatz-Referenzwerten. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 2018; 78: 63-71. https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pub/grl/pdf/2018_003.pdf
- Wang TC. A study of bioeffluents in a college classroom. ASHRAE Transactions 1975; 81: 32-44

Links

1. Ausschuss für Innenraumrichtwerte: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/ausschuss-fuer-innenraumrichtwerte-vormals-ad-hoc>
2. IFA - Arbeitsmappe zur Messung von Buttersäure https://www.ifa-arbeitsmappedital.de/IFA-AM_6468
3. Richtlinie VDI 4302 Blatt 1 Geruchsprüfung von Innenraumluft und Emissionen aus Innenraummaterialien - Grundlagen: https://www.vdi.de/richtlinie/vdi_4302_blat_1-geruchspruefung_von_innenraumluft_und_emissionen_aus_innenraummaterialien_grundlagen/
4. Innenraumarbeitsplätze – Vorgehensempfehlung für die Ermittlungen zum Arbeitsumfeld: <https://www.dguv.de/ifa/publikationen/reports-download/reports-2013/report-innenraumarbeitsplaetze/index.jsp>

SYNERGY – Kombinationswirkung von Kanzerogenen

Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse



Thomas Behrens, Thomas Brüning

Das Forschungsvorhaben „SYNERGY“ wurde durchgeführt, um das Zusammenwirken von ausgewählten beruflichen Karzinogenen und Tabakrauch bei der Entstehung von Lungenkrebs zu untersuchen. Hierzu wurden internationale bevölkerungsbasierte Fall-Kontrollstudien in einem großen gepoolten Datensatz (ca. 18.000 Lungenkrebsfälle und 22.000 Kontrollpersonen) zusammengefasst.

Krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen treten häufig nicht einzeln, sondern in Kombination auf. Typische Beispiele sind Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Quarz und Strahlung oder Chrom und Nickel. Das kombinierte Auftreten erschwert die Bewertung der gesundheitlichen Risiken, da hierzu umfangreiche Studien und verlässliche Expositionsabschätzungen vorliegen müssen. Diese Bewertung, insbesondere bei krebserzeugenden Gefahrstoffen, ist jedoch für die arbeitsmedizinische Prävention und für die Beurteilung bei der Anerkennung einer Berufskrankheit von großer Bedeutung.

Ziel des Forschungsvorhabens „SYNERGY“ war deshalb, das Zusammenwirken von fünf ausgewählten beruflichen Karzinogenen (hexavalentes Chrom (CrVI), Nickel, PAK, Quarz und

Asbest) und Tabakrauch bei der Entstehung von Lungenkrebs im Rahmen von bevölkerungsbezogenen Fall-Kontrollstudien zu untersuchen. Um eine ausreichend große Datenbasis für eine statistisch belastbare Analyse von Kombinationswirkungen krebserzeugender Stoffe zu schaffen, wurden internationale bevölkerungsbasierte Fall-Kontrollstudien zu Lungenkrebs, die Daten zu lebenslangen beruflichen Expositionen und das Rauchverhalten erhoben haben, eingeschlossen. Die gepoolte Studie bildet somit eine der weltweit umfangreichsten epidemiologischen Datengrundlagen für die Analyse von beruflichen Lungenkrebsrisiken.

16 internationale Fall-Kontrollstudien berücksichtigt

Für die gepoolte Analyse wurden die Originaldaten früherer Lungenkrebsstudien zusammengeführt. Derzeit sind sech-

Kurz gefasst

zehn Fall-Kontrollstudien in SYNERGY enthalten. Diese stammen aus Kanada (2), Frankreich (3), Deutschland (2), Italien (3), Schweden (1), Spanien (1), den Niederlanden (1), Neuseeland (1) und China (1). Darüber hinaus wurden die Daten einer IARC Multi-Center Studie in Mittel- und Osteuropa und Großbritannien (mit insgesamt sieben Zentren) berücksichtigt. Insgesamt wurden nahezu 18.000 Lungenkrebsfälle und 22.000 gesunde Kontrollpersonen in die gepoolte Analyse eingeschlossen.

Für SYNERGY sollte eine sehr große Zahl von Messdaten wie in MEGA („Messdaten zur Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz“) am Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) oder COLCHIC in Frankreich des Instituts National de Recherche et de Sécurité in einem innovativen Ansatz in die Expositionsabschätzung einbezogen werden. Den größten Anteil von Messungen hat dabei die MEGA-Datenbank.

Insgesamt wurden 356.551 Expositionsmessungen erfasst, von denen 100.000 personengetragene Messwerte für die Expositionsabschätzung berücksichtigt wurden. Zusätzlich zu den Arbeitsplatzkonzentrationen wurden umfangreiche Angaben zur Messung übermittelt, darunter der Anlass der Messung, das Messgerät, die Messdauer und die Analysemethoden. Aus diesen Daten und durch eine Experten-gestützte Abschätzung der historischen Belastungen wurde eine Job-Expositions-Matrix (SYN-JEM) hergeleitet, die für jeden Studienteilnehmer und Beruf eine mittlere Gefahrstoffexposition mit Hilfe umfangreicher statistischer Modelle quantitativ abschätzt, aufgliedert nach Region und Kalenderjahr. Im Modell wurden darüber hinaus die technischen Begleitinformationen berücksichtigt. Für die Untersuchung der Kombinationswirkungen sollten verschiedene Expositionsmetriken (kumulative Maße, mittlere Konzentrationen oder Spitzenbelastungen) und Modelle unter Einbeziehung von Rauchen betrachtet werden.

Populationsbasierte Studien wie SYNERGY bieten für die Risikobewertung eine besondere Chance, da diese Studien, anders als industriebasierte Kohortenstudien, eine Vielzahl von beruflichen Tätigkeiten abdecken. Vorteile von SYNERGY sind darüber hinaus die großen Fallzahlen (auch unter Frauen), die Expositionsmodellierung mit Messdaten und die Möglichkeit, für das Rauchverhalten als wichtigstem Risikofaktor für Lungenkrebs zu adjustieren. Die großen Fallzahlen erlauben darüber hinaus die Ermittlung des Lungenkrebsrisikos für Nichtraucher. Designbedingt können aus Fall-Kon-

- Krebserzeugende Gefahrstoffe treten an Arbeitsplätzen häufig in Kombination auf.
- Im Rahmen des Verbundprojektes SYNERGY wurde das Zusammenwirken von beruflichen Kanzerogenen wie Chrom, Nickel, PAK, Quarz, Asbest und Tabakrauch bei der Entstehung von Lungenkrebs untersucht.
- SYNERGY hat sich zu einer bedeutenden Plattform für die arbeitsmedizinische Lungenkrebsforschung entwickelt.

trollstudien jedoch die durch eine Exposition entstandenen Fälle bzw. assoziierte Exzessrisiken nicht direkt abgeleitet werden. SYNERGY fokussiert daher auf die Beschreibung von Dosis-Effekt-Beziehungen und Interaktionen auf Basis relativer Risikomaße.

Die administrative Koordination der SYNERGY-Studie wurde durch die Internationale Krebsagentur der WHO (IARC), das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA) und das Institut für Risk Assessment Sciences (IRAS) in Utrecht durchgeführt. Weitere Informationen zum SYNERGY-Projekt sind unter <http://synergy.iarc.fr> verfügbar.

Zusatzuntersuchungen im Rahmen von SYNERGY

Parallel zu den Hauptfragestellungen von SYNERGY wurde eine große Zahl von Zusatzuntersuchungen, vor allem zu ausgewählten Risikoberufen, durchgeführt. Hierbei sollte zunächst festgestellt werden, für welche Berufe besondere Präventionsmaßnahmen erforderlich sind beziehungsweise welche Berufe im Rahmen BK-rechtlicher Betrachtungen gegebenenfalls zukünftig berücksichtigt werden könnten.

Welche Berufe sind mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert?

Unter Federführung des IPA wurden Analysen für Schweißer, Bergarbeiter und Bäcker durchgeführt (Kendzia et al. 2014, Taeger et al. 2015, Behrens et al. 2013). Für hauptberufliche Schweißer und Gelegenheitschweißer stieg das Lungenkrebsrisiko mit zunehmender Dauer der Beschäftigung an. Dabei wurde für Personen, die regulär als Schweißer gearbeitet hatten, im Vergleich zu Personen, die nur gelegent-



lich geschweißt hatten, höhere Lungenkrebsrisiken beobachtet (Kendzia et al. 2014). Die im Rahmen von SYNERGY durchgeführte Risikoschätzung mit einer großen Zahl von Schweißern wurde durch die IARC im Frühjahr 2017 bei der Einstufung von Schweißrauch als Humankarzinogen (Gruppe 1) als wichtiges Ergebnis berücksichtigt.

Erhöhte Lungenkrebsrisiken ergaben sich auch für Bergleute (mit stärker ausgeprägten Risiken und zeitlichen Trends im Erzbergbau als im Kohlebergbau, Taeger et al. 2015), Maurer (Consonni et al. 2015) und Frisörberufe (Olsson et al. 2013).

Für Bäcker (Behrens et al. 2013), Köche (Bigert et al. 2015) und Feuerwehrleute (Bigert et al. 2016) konnten dagegen keine erhöhten Lungenkrebsrisiken beobachtet werden.

Weitere Untersuchungen

Das IPA hat detailliert den Einfluss des Rauchens auf die Verteilung der histologischen Subtypen des Lungenkrebses untersucht. Dabei wurde bestätigt, dass Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome weitaus stärker mit dem Rauchen assoziiert sind als Adenokarzinome (Pesch et al. 2011).

Das IPA führte darüber hinaus Analysen zum beruflichen Sozialprestige und beruflichem Sozialstatus im Hinblick auf das Lungenkrebsrisiko durch. Es wurden unabhängig vom Tabakrauchen und beruflichen Expositionen gegenüber bekannten Lungenkrebskarzinogenen erhöhte Krebsrisiken für einen niedrigen Sozialstatus (Hovanec et al. 2018) sowie ein niedriges Sozialprestige beobachtet (Behrens et al. 2016). Interessant war auch die Beobachtung, dass ein Verlust von

Vorteile	Konsequenzen
<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Fallzahlen 	<ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Berechnungen für Subgruppen (z.B. Frauen, Nieraucher)
<ul style="list-style-type: none"> • Expositionsschätzung mit realen Messwerten & technischen Begleitinformationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexe Modellierung der stofflichen Exposition • Berechnung von quantitativen Dosis-Wirkungsbeziehungen und verschiedenen Expositionsmetriken
<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung zahlreicher Berufe bzw. Tätigkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung populationsbezogener Lungenkrebsrisiken • Berechnung des Lungenkrebsrisikos für verschiedene Risikoberufe • Schätzungen im Niedrigdosisbereich für Präventionsfragen
<ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Erfassung des Rauchverhaltens 	<ul style="list-style-type: none"> • Adjustierung für den wichtigsten außerberuflichen Risikofaktor
Limitationen	Konsequenzen
<ul style="list-style-type: none"> • Dominanter Einfluss des Rauchens 	<ul style="list-style-type: none"> • Kleine gefahrstoffbezogene Risiken (Unterdrückung) • Schwierigkeit, Interaktionen zu modellieren
<ul style="list-style-type: none"> • Fall-Kontrollstudien mit relativen Risikomaßen 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine direkte Ableitung von Exzessrisiken
<ul style="list-style-type: none"> • Keine personenbezogenen Messdaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlklassifikation der Exposition
<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Messdaten nur aus einigen Ländern • Fehlen von Messdaten für lange zurück liegende Berufsphasen • Häufig nicht-differenzierte Tätigkeiten (z.B. Schweißverfahren) • Messungen unter der Nachweisgrenze 	<ul style="list-style-type: none"> • Lediglich Modellierung für bestimmte Länder, Berufe und Zeitperioden (Fehlklassifikation)
<ul style="list-style-type: none"> • Messungen in Hochrisikoberufen bei gleichzeitigem Fehlen von hoch exponierten Berufsphasen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Fehlklassifikation • Risiken im Niedrigdosisbereich • Hauptsächlich für Präventions-, aber nicht BK-Fragen geeignet
<ul style="list-style-type: none"> • Sensitive statt spezifische Expositionsschätzung 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Biasrisiko

Tabelle: Vorteile und Limitationen der SYNERGY-Studie



Sozialprestige über das Berufsleben tendenziell mit einem erhöhten Risiko verbunden war (Behrens et al. 2016).

Weiterhin wurde eine Analyse zum Lungenkrebsrisiko bei beruflicher Exposition gegenüber organischen Stäuben unter Federführung des IRAS publiziert. Eine Exposition war mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert und zeigte einen Dosis-Wirkungstrend mit steigender beruflicher Exposition. Die Vermutung, dass bestimmte organische Stäube das Immunsystem aktivieren und so schützend für Lungenkrebs wirken könnten, konnte nicht bestätigt werden (Peters et al. 2012).

Unter Federführung der IARC wurde das Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen (DME) abgeschätzt. Hierzu wurde die Exposition von Arbeitsplatzexperten semi-quantitativ als „fehlend“, „gering“ oder „hoch“ eingestuft. Mit zunehmender (semiquantitativer) DME-Belastung zeigte sich ein steigendes Lungenkrebsrisiko (Olsson et al. 2010).

Die IARC konnte darüber hinaus zeigen, dass chronische Atemwegserkrankungen wie eine chronische Bronchitis und ein Emphysem mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert sind (Denholm et al. 2014).

Stoffliche Analysen in SYNERGY

Da das Krebsrisiko in industriebasierten Kohorten meist mit historisch hohen Belastungen untersucht wurde, sind Aussagen für den Niedrigdosisbereich aus diesen Studien nur schwer ableitbar. Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Dosis-Effekt-Beziehung für Asbest und Lungenkrebs liegen daher bislang vor allem für Berufe mit einer hohen Exposition am Arbeitsplatz vor, beispielsweise bei der Herstellung und Verarbeitung von Asbestzement und Asbesttextilien. Hier ist der Ansatz, berufliche Risiken in bevölkerungsbasierten Fall-Kontrollstudien zu untersuchen, von besonderer Bedeutung, da in diesen Studien klassische Hochrisikoberufe typischerweise

fehlen und stattdessen eine Vielzahl von Berufen mit eher niedrigen beruflichen Expositionen erfasst sind.

Es gibt bisher nur wenige Studien mit verlässlichen Risikoschätzungen im Niedrigdosisbereich, die jetzt im Rahmen von SYNERGY detailliert ausgewertet werden konnten. Das Lungenkrebsrisiko in SYNERGY war bei Männern bereits ab 0,5 Faserjahren auf etwa das 1,25-fache erhöht. Die höchste Expositions-kategorie für Asbest lag in SYNERGY bei >2,8 Faserjahren, die mit einer Odds Ratio (OR) von 1,38 (95% KI 1,27-1,50) assoziiert war.

Kombinationswirkungen mit dem Rauchen

Aufgrund der umfassenden Fallzahlen in SYNERGY wurde versucht, die Kombinationswirkung zwischen Asbest und Rauchen zu berechnen. Bisher konnten wir die kombinierten Effekte auf das Lungenkrebsrisiko für Personen, die niemals/jemals geraucht hatten in Kombination mit einer Exposition gegenüber Asbest (niemals/jemals) ermitteln. Für eine Asbestexposition unter Nie-Rauchern wurde dabei eine OR von 1,26 (95 % KI 1,04-1,53) beobachtet. Männliche Raucher ohne Asbestexposition zeigten eine OR von 9,23 (95 % KI 8,13-10,5), die im Falle einer kombinierten Exposition (jemals Rauchen und jemals Asbest) auf OR=11,9 (95 % KI 10,5-13,3) anstieg.

Die Kombinationswirkung von Asbest und inhalativem Rauchen zeigt also einen überadditiven Effekt (Olsson et al. 2017). Dieses Ergebnis wurde in einem vergleichbar großen Datensatz bisher nicht in der Literatur beschrieben und ist auch aus mechanistischer Sicht plausibel.

Limitationen bei der Analyse stofflicher Risiken

Eine grundsätzliche Schwierigkeit ist, dass im Vergleich zum Zigarettenrauchen geringere Krebsrisiko für Gefahrstoffe zuverlässig zu ermitteln. Das Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithel- oder kleinzelligen Lungenkrebses ist bei starken Rauchern etwa um den Faktor 100 erhöht (Pesch et



al. 2012). In der Regel haben viele beruflich exponierte Beschäftigte in der Vergangenheit auch geraucht, so dass die Gefahr besteht, dass gefahrstoffbezogene Risiken durch den dominanten Einfluss des Rauchens unterdrückt werden. SYNERGY mit einer relevanten Anzahl von Nie- beziehungsweise Niedrigrauchern ermöglichte hier gezielte Analysen von Nichtrauchern, um das Lungenkrebsrisiko bei Exposition gegenüber Gefahrstoffen zu ermitteln. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass das Risiko für männliche Nie-Raucher bei einer Asbestexposition von mehr als 1,2 Faserjahren im Vergleich zu Nie-Rauchern ohne Asbestexposition erhöht ist (OR = 1,51; 95 % KI 1,16-1,97).

Generell ist eine Abschätzung der Exposition in epidemiologischen Studien mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, die zu einem „Bias“ bei der Risikoschätzung führen kann.

Messwerte aus sekundären Messdatenbanken einzelner Länder (wie MEGA oder COLCHIC) von nicht an den Studien Teilnehmenden, wurden in SYNERGY für die Ermittlung einer typischen mittleren Exposition genutzt. Es fehlten darüber hinaus personenbezogene Messdaten für länger zurückliegende Berufsphasen, also zu Zeitperioden, auf die sich die Berufsbiographien der meisten Studienteilnehmer bezogen. Viele Messungen erreichten nicht die analytische Nachweisgrenze und mussten für die Analyse mit statistischen Verfahren durch einen Schätzwert ersetzt („imputiert“) werden.

Eine weitere mögliche Quelle für Fehlklassifikationen der Exposition liegt in der Natur der Messwerte. Anders als in spezifischen industriellen Kohorten kommen klassische Hochrisikoberufe in bevölkerungsbasierten Studien nur selten vor, z.B. Arbeiter in der Asbestzementherstellung (Peters et al. 2016). Die meisten Asbestmessungen in SYNERGY stammten jedoch aus diesen Hochrisikoberufen. Darüber hinaus wurden auch Messwerte in Berufen, die üblicherweise nicht exponiert sind, für die Expositionsabschätzung herangezogen, um die Messdatenbasis zu vergrößern.

Die Stärke eines möglichen Bias aufgrund einer Fehlklassifikation der Exposition hängt dabei entscheidend von der Prävalenz des Risikofaktors (je seltener, desto stärker) und von der Spezifität der Expositionsabschätzung ab. Die Fehlklassifikation von nicht exponierten Personen als exponiert erzeugt dabei eine stärkere Verzerrung als die Fehlklassifikation von Exponierten als nicht exponiert. SYNERGY fokussierte eher auf eine Expositionsabschätzung mit hoher Sensitivität, was tendenziell zu einer Überschätzung der Expositionsprävalenz (z.B. 40 % der Männer jemals asbestexponiert) führt (Olsson et al. 2017).

Eine genauere Expositionsschätzung zum Beispiel für Schweißer erfordert die Auswertung tätigkeitsspezifischer Jobmodule mit detaillierteren Informationen zum Schweißverfahren, die nur in einem Teil der SYNERGY-Studien erhoben werden konnten. Wenn nicht nach dem Schweißverfahren unterschieden werden kann, kann es einer Fehlklassifikation z.B. bei der Abschätzung der Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel kommen. Die stofflichen Expositionen können sich je nach eingesetztem Schweißverfahren um mehr als den Faktor 100 unterscheiden (z.B. bei Cr(VI) 0,05 µg/m³ für Laserschweißen und 7,9 µg/m³ für Lichtbogenhandschweißen, Pesch et al. 2015).

Das IPA hat diese detaillierten Daten aus den zwei deutschen Teilstudien mit Zusatzinformationen zum Schweißverfahren in einer separaten Analyse zu stofflichen Lungenkrebsrisiken beim Schweißen ausgewertet und dazu eine messwertgestützte „Welding Exposure Matrix“ entwickelt. Diese liefert genauere Informationen als die SYN-JEM zur stofflichen Exposition von Schweißern gegenüber Schweißrauch, Cr(VI) und Nickel in Abhängigkeit vom eingesetzten Schweißverfahren (s. IPA-Journal 02/2018).

Die Ergebnisse zu Lungenkrebsrisiken von Schweißern in Abhängigkeit von der Exposition der Einzelstoffe wird vom IPA demnächst publiziert, wobei die Aufteilung des Krebsrisikos auf Einzelstoffe schwierig sein kann, da Gesamtchrom



bzw. Cr(VI) und Nickel im Schweißrauch hoch korreliert sein können (Weiss et al. 2013).

Fazit

SYNERGY hat sich zu einer bedeutenden Plattform für die arbeitsmedizinische Lungenkrebsforschung entwickelt. Die Größe der Datenbank erlaubt die Schätzung für berufliche und stoffliche Risiken und auch die Analyse der Krebsrisiken in relevanten Subgruppen wie Frauen und Nie-Raucher.

Neben Asbest werden derzeit noch Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die weiteren im SYNERGY-Projekt im Fokus stehenden krebserzeugenden Gefahrstoffen verfolgt. Die bislang erzielten Risikoschätzungen für die ausgewählten Gefahrstoffe liefern jedoch bereits wichtige Erkenntnisse für den Niedrigdosisbereich und das Zusammenwirken mit dem Rauchen.

Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass die epidemiologische Expositions- und Risikoschätzung bei überwiegend nicht stark exponierten Berufen mittels sekundärer Messdaten, wie sie in SYNERGY vorliegen, aufgrund der Komplexität der Expositionsbedingungen an Grenzen stößt. Diese Komplexität hat auch dazu geführt, dass bisher keine weiteren Interaktionen zwischen den fünf Modellkarzinogenen aus SYNERGY (Cr(VI), Ni, Asbest, PAK und Quarz) abgeleitet werden konnten.

Im Rahmen von BK-Feststellungsverfahren wird zunehmend diskutiert, wie das Zusammenwirken mehrerer Karzinogene bei der Beurteilung von Berufskrankheiten bewertet werden sollte, wenn keine konkreten Zahlen zur Kombinationswirkung einzelner Gefahrstoffe vorliegen. Wir haben in einer aktuellen Publikation des IPA (Behrens et al. 2018a) argumentiert, dass vereinfachende Annahmen, z.B. in Sinne einer einfachen Addition von Einzelrisiken, den komplexen Expositions Umständen in Betrieben bzw. den komplexen Mechanismen bei der (Krebs)entstehung nicht gerecht werden können. Für die Prävention können diese Schemata möglicherweise Verwendung finden, jedoch ist eine einfache additive Betrachtung zweier

Karzinogene nicht als „Goldstandard“ bei der Krebsentstehung anzusehen. Hier können eine Vielzahl von molekularen, genetischen, beruflichen und außerberuflichen Expositionen bzw. Risikofaktoren zu Krebs führen, bei denen additive synergistische Effekte zweier Gefahrstoffe nur in wenigen Fällen ursächlich sind. Für die Berücksichtigung von möglichen Kombinationswirkungen bei Abwesenheit konkreter epidemiologischer Daten haben wir daher eine Öffnung der Bewertung synergistischer Effekte im Sinne einer qualitativen Bewertung vorgeschlagen, sofern eine wissenschaftliche Evidenz für die kumulierende Wirkung zweier Gefahrstoffe vorliegt. Die konkreten Rahmenbedingungen und die erforderliche Evidenz für eine solche Öffnungsklausel zur Synkanzerogenese sollten im Dialog zwischen Medizin, Naturwissenschaft und Jurisprudenz noch festgelegt werden. Aufgrund der oben geschilderten Umstände können dabei bislang keine SYNERGY-Ergebnisse zu Fragen der Synkanzerogenese für das BK-Recht genutzt werden. Erkenntnisse aus SYNERGY sollten deshalb auf präventive berufliche Aspekte fokussieren (Behrens et al. 2018b).

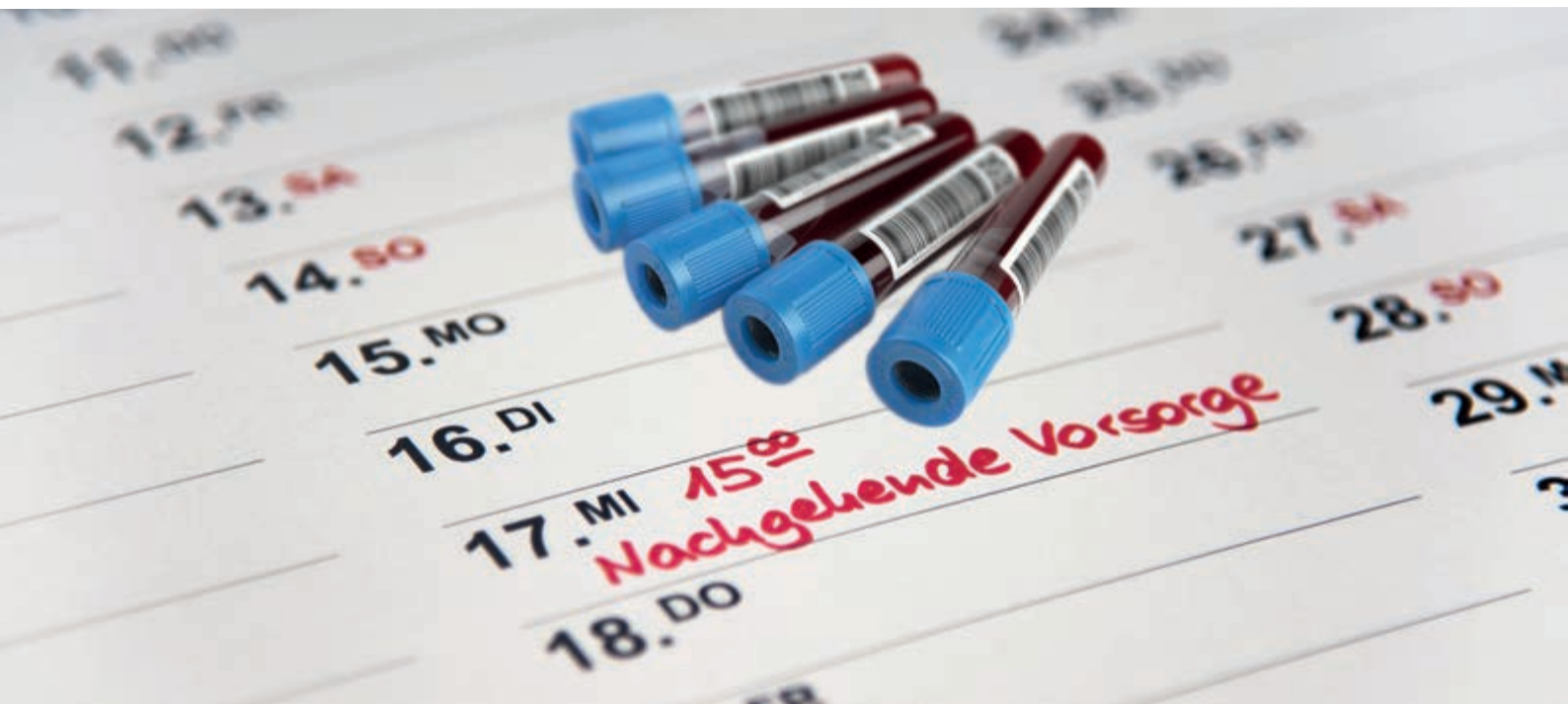
Dennoch bietet SYNERGY eine Plattform für die Durchführung weiterer Analysen, die auch zukünftig wichtige Erkenntnisse zu Fragen der arbeitsmedizinischen Prävention liefern können. Zu den in SYNERGY noch nicht bearbeiteten Fragen gehören beispielsweise die Untersuchung der zeitlichen Abfolge der Exposition von mehreren Gefahrstoffen (parallel oder versetzt), die Exploration der Messdaten hinsichtlich unterschiedlicher Analysemethoden, die Analyse alternativer Szenarien zur historischen Belastung und die Anwendung weiterer statistischer Verfahren zur Behandlung von Messdaten unterhalb der Nachweisgrenze.

Die ausführliche Literaturliste zum Projekt SYNERGY finden Sie im Internet unter www.ipa-ruhr-uni-bochum.de/l/196

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning
 IPA

Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern erstmals möglich

Ergebnisse der MoMar-Studie



Georg Johnen, Katarzyna Burek, Irina Raiko, Katharina Wichert, Beate Pesch, Daniel G. Weber, Martin Lehnert, Swaantje Casjens, Olaf Hagemeyer, Dirk Taeger, Thomas Brüning und die MoMar-Studiengruppe

Die Unfallversicherungsträger bieten ehemals asbestexponierten Versicherten eine nachgehende Vorsorge an, um mögliche Neuerkrankungen von Mesotheliomen und Lungenkrebs frühzeitig zu entdecken und damit besser behandeln zu können. Bislang fehlten aber geeignete einfache und nichtbelastende Tests zur Früherkennung von Mesotheliomen. Erste Ergebnisse der zehnjährigen MoMar-Studie des IPA zeigen, dass mit einem Blut-Test 46 % der Mesotheliome bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose erkannt werden können, und dass bei nur 2 % falsch-positiven Befunden. Der Test besteht aus einer Kombination des am IPA entwickelten Biomarkers Calretinin mit dem etablierten Marker Mesothelin.

Trotz des Asbestverbots im Jahre 1993 werden derzeit weiterhin hohe Zahlen an asbestbedingten Berufskrankheiten wie Lungenkrebs und Mesotheliome verzeichnet. Dies liegt im Wesentlichen an der langen Latenzzeit von 20 bis 50 Jahren, die für beide Krebsarten typisch ist. So wurde beispielsweise in 2017 bei knapp 1.000 Versicherten ein Mesotheliom als Berufskrankheit (BK 4105) anerkannt.

Nicht immer ist bekannt oder offensichtlich, wo und in welchen Produkten Asbest in der Vergangenheit verwendet wurde. Nach einer Studie des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales war Asbest in mehr Bauprodukten enthalten, als bislang angenommen (BMAS 2016). Somit ist es möglich, dass Beschäftigte auch heute noch, beispielsweise durch Reparatur-, Renovierungs- und Abrissarbeiten, erhöhten beruflichen Expositionen gegenüber Asbest ausgesetzt sind.

Im Rahmen der Sekundärprävention bieten die Unfallversicherungsträger exponierten Versicherten bereits seit Anfang der 70er Jahre die nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge an. Bei der Gesundheitsvorsorge der gesetzlichen Unfallversicherungsträger (GVS) sind aktuell 646.582 Versicherte gemeldet, die beruflich Umgang mit Asbest hatten oder haben. Davon sind 114.431 Personen für Nachuntersuchungen und 245.907 Personen für die nachgehende Vorsorge vorgemerkt (GVS 2018).

Bedarf an verbesserter Sekundärprävention

Das Ziel der Sekundärprävention ist es, Krankheiten so frühzeitig zu erkennen, dass sie kurativ therapiert oder in ihrer Schwere abgemildert werden können. Mesotheliome und Lungenkrebs werden derzeit häufig erst in späten Erkrankungsstadien diagnostiziert, so dass die Therapieoptionen eingeschränkt und in der Konsequenz die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose vergleichsweise gering sind. Eine rechtzeitige Detektion von Tumoren in früheren Entwicklungsstadien, zusammen

Kurz gefasst

mit den gleichzeitig sich verbessernden Therapieoptionen, könnten die Erfolgsaussichten einer Krebstherapie erhöhen. Um die Vorsorgeangebote in Hinblick auf die Früherkennung von Lungenkrebs zu verbessern, haben die Unfallversicherungsträger ein erweitertes Vorsorgeangebot etabliert, das für Versicherte mit einem deutlich erhöhten Lungenkrebsrisiko eine jährliche Untersuchungen mit niedrigdosierter, hochauflösender Computertomographie (LD-HRCT) umfasst (Wiethage et al. 2016).

Nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist der Einsatz der LD-HRCT aber nur bei Versicherten sinnvoll, die einer Hochrisikogruppe für die Entstehung eines Lungentumors angehören: Stark Rauchende, die älter als 55 Jahre sind und gegenüber Asbest exponiert waren. Für alle asbestexponierten Versicherten, die nicht dieser Hochrisikogruppe angehören, und für die Früherkennung von Mesotheliomen werden daher dringend geeignete diagnostische Verfahren benötigt. Konkret besteht ein Bedarf an sensitiven und spezifischen minimal-invasiven diagnostischen Methoden, die bei den betroffenen Versicherten zum Beispiel einfach durchzuführen sind und eine zusätzliche Strahlenexposition vermeiden. Entsprechende Verfahren sind geeignet, die Akzeptanz für die nachgehende Vorsorge zu steigern und gleichzeitig die Empfindlichkeit und Präzision der Untersuchungsverfahren zu verbessern. Hier setzen die Nachweisverfahren (Assays) für molekulare Marker an, die man auch als Biomarker bezeichnet. Biomarker sind körpereigene Substanzen, die bei erkrankten Patienten in veränderten Mengen vorkommen und sich in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Speichel nachweisen lassen. Die Art der Probenahme belastet die betroffenen Personen kaum und kann während eines regulären Arztbesuchs erfolgen. In der Regel

- Mesotheliome entstehen meist als Folge einer lang zurückliegenden Asbestexposition.
- Zur Verbesserung der Erfolgsaussichten bei der Therapie sollten diese Tumoren frühzeitig identifiziert werden. Hier bieten sich Biomarker an, die im Blut bestimmt werden können.
- Die MoMar-Studie mit rund 2.800 Probanden hat zum ersten Mal nachgewiesen, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen möglich ist.
- Ein Panel der Marker Calretinin und Mesothelin konnte, bei nur 2% falsch-positiven Befunden, fast die Hälfte der Personen mit einem Mesotheliom bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose korrekt erkennen.

sind diese Assays preiswert, einfach durchzuführen und erfordern keine teuren Großgeräte.

Mangel an validierten Biomarkern

Warum aber werden Biomarker bisher kaum in der Praxis für die Früherkennung von Tumoren eingesetzt? In der Fachliteratur wurden bis heute zahlreiche mögliche Biomarker beschrieben. Nur selten aber wurden sie in Folgestudien untersucht und bestätigt. Weiterhin wurden in bisherigen Studien wenige oder keine Frühstufen von Mesotheliomen und Lungentumoren untersucht. Nur mit einer ausreichenden Zahl an Proben von Tumor-Frühschritten können Biomarker-Kandidaten auch auf ihre Eignung zur Früherkennung und hinsichtlich eines Einsatzes bei der Vorsorge überprüft werden. Dazu sind allerdings aufwändige und große Studien notwendig.

Vor diesem Hintergrund startete im Jahre 2008 die IPA-Studie MoMar (Molekulare Marker) mit dem Ziel neue Biomarker für die Früherkennung von Mesotheliomen und Lungentumoren zu entwickeln und für die Früherkennung zu validieren. Weltweit wurde bis zu diesem Zeitpunkt nur eine vergleichbare Asbest-Kohorte zur Biomarker-Validierung beschrieben (Creaney et al. 2010).

Aufbau und Alleinstellungsmerkmal der MoMar-Kohorte

MoMar ist eine sogenannte Kohortenstudie, in der über Jahre die vorausschauende („prospektive“) Sammlung und Lagerung einer großen Zahl von Proben in einer Biobank erfolgte. Die Proben wurden in jährlichen Abständen von Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Lungentumoren oder Mesotheliome gewonnen, um so zeitliche Verläufe zu erhalten. Hierbei handelte es sich um Versicherte mit einer als Berufskrankheit anerkannten Asbestose oder einer durch Asbeststaub verursachten Erkrankung der Pleura (BK 4103),

Infokasten 1

Kooperierende Unfallversicherungsträger

Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM)

Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI)

Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM)

Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU)

Berufsgenossenschaft Handel und Warenlogistik (BGHW)

Berufsgenossenschaft Verkehrswirtschaft Post-Logistik Telekommunikation (BG Verkehr)

die zu Beginn der Studienteilnahme nicht an Krebs erkrankt waren. Tritt bei einigen der Untersuchten zu einem späteren Zeitpunkt ein Lungentumor oder ein Mesotheliom auf, können Proben, die vor der Diagnose genommen wurden, mit Biomarkern analysiert und mit geeigneten Kontrollproben von nicht-erkrankten Spendern aus der MoMar-Kohorte verglichen werden. Die in der MoMar-Projekt-Biobank gelagerten Proben können auch in der Zukunft immer wieder für die Validierung neuer Biomarker verwendet werden.

Der Aufbau der MoMar-Studie erfolgte im Längsschnitt-Design, da von jedem Teilnehmenden eine Serie von Proben über mehrere Jahre gesammelt wurde. Dies unterscheidet sich grundsätzlich von einem Querschnitt-Design herkömmlicher Fall-Kontroll-Studien, bei der jeweils nur eine Probe bei bereits erfolgter Krebsdiagnose vorliegt. Querschnitt-Studien sind zwar deutlich leichter und schneller durchzuführen, erlauben aber letztendlich keine Aussagen zur Früherkennung, da die hierbei rekrutierten Krebsfälle von Patienten stammen, die bereits mit klinischen Symptomen zum Arzt kommen und daher überwiegend späte Stadien der Tumorentwicklung aufweisen (Pesch et al. 2014).

Rekrutierungserfolg durch gutes Zusammenspiel

In der MoMar-Studie lag die Teilnehmerate der Probanden bei hervorragenden 86 %. Von 2008 bis 2018 wurden 2.769 Probanden für die Kohorte rekrutiert, die zwischen ein- und zehnmal teilgenommen haben, so dass insgesamt 12.548 Untersuchungen durchgeführt werden konnten (Abb. 1). Im Studienverlauf wurden bislang 34 Mesotheliome und 54 Lungentumoren bekannt. Die angestrebten Rekrutierungsziele

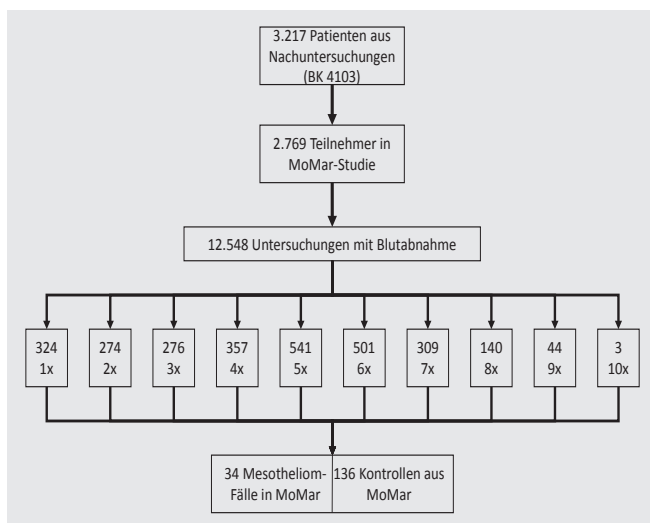


Abb. 1: Aufbau und Ablauf der MoMar-Studie. Die Probanden haben unterschiedlich häufig an den jährlichen Untersuchungen teilgenommen, einige bis zu zehnmal.

wurden damit eindeutig erreicht. Derzeit wird noch bis 2020 eine Nachverfolgung möglicher noch neu auftretender Erkrankungen durchgeführt.

Der Rekrutierungserfolg von MoMar war nur möglich durch die enge Zusammenarbeit vieler Stellen – Unfallversicherungsträger, Ärztinnen und Ärzte, Feldteam, Treuhänderin, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie nicht zuletzt den teilnehmenden Versicherten.

Für MoMar wurde dazu das bestehende etablierte System der Nachuntersuchungen für anerkannte BK 4103-Fälle, die den Versicherten regelmäßig angeboten werden, genutzt. Die reguläre Untersuchung wurde dabei um das Angebot einer freiwilligen Probennahme und um ein Interview mittels Fragebogen erweitert.

Insgesamt unterstützten sechs Unfallversicherungsträger die Studie (Infokasten 1). Die Untersuchungen fanden in 26 Arztpraxen und Kliniken im Bundesgebiet statt (Infokasten 2). Die Blutproben wurden nach Entnahme zunächst vor Ort zwischengelagert und in regelmäßigen Abständen vom MoMar-Feldteam abgeholt, um dann in der zentralen MoMar-Projekt-Biobank im IPA eingelagert zu werden. Zur anschließenden Analyse der Biomarker Calretinin und Mesothelin wurde das aus den Blutproben gewonnene Plasma verwendet.

Entwicklung des Calretinins bis zur Marktreife

Parallel zum Aufbau der Kohorte wurden und werden im Rahmen der MoMar-Studie kontinuierlich neue Biomarker identifiziert und verifiziert. Dies umfasst auch die Entwicklung und

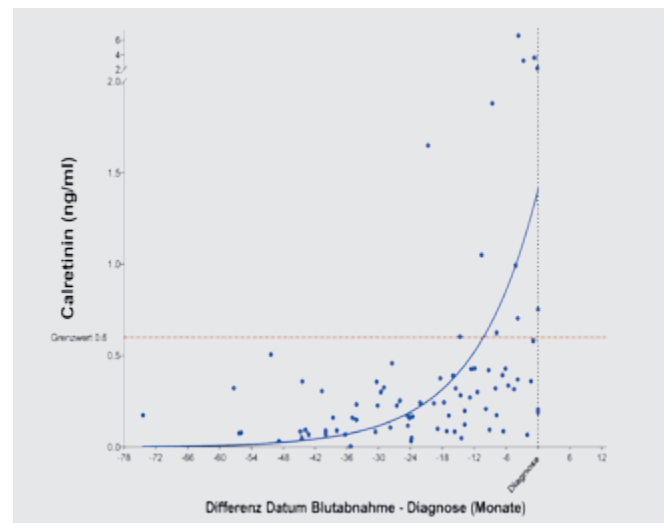


Abb. 2: Gesamtverlauf der Konzentrationen des Markers Calretinin im Blutplasma von 34 Mesotheliomfällen von der ersten Probennahme bis zum Tag der Diagnose.

Optimierung von felddauglichen Assays für diese Biomarker, um sie später mit den Proben der MoMar-Kohorte zu validieren.

Bereits 2008 begann am IPA die Entwicklung eines Assays für das Protein Calretinin. Der Assay wurde in zahlreichen Plasma-Proben von Mesotheliom-Patienten und passenden Kontrollen aus verschiedenen Ländern im Querschnitt-Design verifiziert. Die vielversprechenden Ergebnisse wurden nicht nur in Proben aus Deutschland, sondern im Rahmen internationaler Kooperationen des IPA auch in Proben ehemals asbestexponierter Beschäftigter aus Frankreich, Australien und Mexiko bestätigt (Raiko et al. 2010, Casjens et al. 2017, Johnen et al. 2017, Aguilar-Madrid et al. 2018).

Damit ein Biomarker später auch Eingang in die praktische Anwendung findet, müssen allerdings neben der generellen Geeignetheit auch die qualitätsgesicherte Produktion, die Haltbarkeit, die Zertifizierung und letztlich eine internationale Distribution gewährleistet sein. Das IPA hat daher in Kooperation mit der Firma DLD Diagnostika einen marktreifen Assay-Kit für Calretinin entwickelt (Johnen und MoMar-Studiengruppe 2017). Eine Zulassung für die medizinische Anwendung in der Diagnostik soll im Frühjahr 2019 erfolgen.

Früherkennung mit Biomarkern ist möglich

Bisher war eine Früherkennung von Mesotheliomen weder mit Biomarkern noch mit bildgebenden oder anderen Methoden möglich. Die jetzt vorliegenden Ergebnisse zeigen erstmals, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern in Blut möglich ist (Johnen et al. 2018). Während die einzelnen Biomarker nur relativ wenige Fälle erkennen (Calretinin: 31 %, Mesothelin: 23 %), führt die Kombination von Calretinin und Mesothelin zu einer deutlichen Verbesserung. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, mehrere Marker in einem sogenannten Panel zusammenzufassen. Die Spezifität war dabei auf 98 % festgelegt. Das bedeutet, dass nur zwei von 100 gesunden Kontrollen ein falsch-positives Testergebnis aufweisen. Durch die Marker-Kombination konnten 46 % der Personen mit einem Mesotheliom bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose erkannt werden. Zudem zeigte sich, dass bei vielen Probanden die Markerwerte bereits 1 - 1,5 Jahre vor der klinischen Diagnose anstiegen (Abb. 2). Zum Vergleich: In der NLST-Studie, die als Grundlage für das erweiterte Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungentumoren dient, wurden bei ca. 20 Prozent der Teilnehmer in jeder Screening-Runde im LDCT vermeintlich ‚positive‘ Befunde erhoben, die im Rahmen einer weiterführenden radiologischen oder operativen Abklärung nur in ca. ein Prozent als Lungenkrebs bestätigt wurden. Der Anteil falsch-positiver Befunde liegt daher in der NLST-Studie bei über 90 Prozent (Bach et al. 2012).

Infokasten 2

Beteiligte Arztpraxen und Kliniken (2008 - 2018):

Dr. Selke-Seehafer, Bremen
 Dr. Demedts, Bremen
 Dr. Eisenhawer/Prof. Kraus, Aachen
 Dr. Grützmacher, Hamburg
 Dr. Stollewerk, Dr. Niebecker, Köln
 Dr. Bucher/Dr. Friedrich, Frankenthal
 Dr. Ebbinghaus/Dr. Prager, Castrop-Rauxel
 Dr. Kehrwieder, Hamburg
 Drs. Knoop (vormals Dr. Sellmann), Gelsenkirchen
 Dr. Andrek, Bremerhaven
 Dr. Hegenbarth, Bremerhaven
 Dr. Lindemann/Dr. Ern, Gelsenkirchen
 Dr. Kelbel/Dr. Hering, Dortmund
 Dr. Redlich, Wiesloch
 Dr. Bossert, Mannheim/Speyer
 Dr. Fraedrich, Hamburg
 Dr. Kidess, Hamburg
 Dr. Hagemeyer, Bochum
 Dr. Sostmann/Dr. Timmermann, Hamburg
 Dr. Löck/Dr. von Breska, Kiel
 Dr. Leiner/Dr. Wischmann, Kiel
 Dr. Koppermann/Dr. Hißnauer, Hamburg
 Dr. Träger (verstorben), Mannheim
 Dr. Pasterkamp, Stade
 Dr. Schwarting, Kiel
 Dr. Gehling, Schwetzingen

MoMar-Studiengruppe (2008-2018)

Neben den Autoren gehören zur MoMar-Studiengruppe: Alexander Brik, Judith Delbanco, Bettina Dumont, Jan Gleichenhagen, Ulrike Gross, Heike Heimann, Evelyn Heinze, Monika Kobek, Claudia Lechtenfeld, Svetlana Meier, Carmen Meinig, Simone Naumann, Johanna Prohl, Simone Putzke, Hans-Peter Rihs, Peter Rozynek, Sandra Schonefeld, Jens Schreiber (verstorben), Katja Szafranski, Thorsten Wiethage, Sandra Zilch-Schöneweis

Die MoMar-Studie hat mit der Validierung der Kombination von Calretinin und Mesothelin einen wesentlichen Beitrag für die Sekundärprävention geleistet. Derzeit wird geprüft, wie ein Einsatz der Marker-Kombination in der nachgehen-

den Vorsorge erfolgen kann. Darüber hinaus werden weitere Biomarker entwickelt und getestet, um durch eine Erweiterung der Markerpanels die Sensitivität zum Nachweis von Mesotheliomen zu steigern und zukünftig auch Lungentumoren frühzeitig zu erkennen.

Die angewandte Biomarker-Forschung hat somit zu praxisrelevanten Ergebnissen geführt, die in Verbindung mit sich verbessernden Therapien zukünftig dazu beitragen können, die Aussichten für die Betroffenen zu verbessern.

Die Autoren:
**Prof. Dr. Thomas Brüning, Katarzyna Burek,
Dr. Swaantje Casjens, Dr. Olaf Hagemeyer,
Dr. Martin Lehnert, Dr. Georg Johnen,
PD Dr. Beate Pesch, Dr. Irina Raiko,
Dr. Dirk Taeger, Dr. Daniel Weber**
IPA

Literatur

Aguilar-Madrid G, Pesch B, Calderón-Aranda ES, Burek K, ..., Taeger D, Weber DG, Casjens S, Raiko I, Brüning T, Johnen G. Biomarkers for predicting malignant pleural mesothelioma in a Mexican population. *Int J Med Sci* 2018; 15: 883-891

Bach PB et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012; 307: 2418-29

BMAS 2016: Factsheet „Asbest in Bauprodukten“; online: <http://www.bmas.de/DE/Presse/Meldungen/2016/asbestdialog.html>

Casjens S, Weber DG, Johnen G, Raiko I, Taeger D, Meinig C, Moebus S, Jöckel KH, Brüning T, Pesch B. Assessment of potential predictors of calretinin and mesothelin to improve the diagnostic performance to detect malignant mesothelioma: Results from a population-based cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e017104

Creaney J, Olsen NJ, Brims F, Dick IM, Musk AW, de Klerk NH, Skates SJ, Robinson BW. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2238-2246

Gesundheitsvorsorge (GVS) 2018: <http://gvs.bgetem.de/gvs-in-zahlen>

Johnen G, Gawrych K, Raiko I, Casjens S, Pesch B, Weber DG, Taeger D, Lehnert M, Kollmeier J, Bauer T, Musk AW, Robinson BWS, Brüning T, Creaney J. Performance of calretinin as a blood-

based biomarker for mesothelioma. *BMC Canc* 2017; 17: 386

Johnen G, MoMar-Studiengruppe. Biomarker Calretinin für die Diagnose von Mesotheliomen – Von der Forschung in die Praxis. *IPA-Journal* 2017; 01: 29-31

Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, Lehnert M, Casjens S, Hagemeyer O, Taeger D, Brüning T, MoMar Study Group. Prediagnostic detection of mesothelioma by circulating calretinin and mesothelin – a case-control comparison nested into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Sci Rep* 2018; 8: 14321

Pesch B, Brüning T, Johnen G, Casjens S, Bonberg N, Taeger D, Müller A, Weber DG, Behrens T. Biomarker research with prospective study designs for the early detection of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1844: 874-883

Raiko I, Sander I, Weber DG, Raulf-Heimsoth M, Gillissen A, Kollmeier J, Scherpereel A, Brüning T, Johnen G. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human calretinin in plasma and serum of mesothelioma patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 242

Wiethege T, Harth V, Duell M, Centmayer A, Hagemeyer O, Taeger D, Johnen G, Wolff C, Brüning T. Erweitertes Vorsorgeangebot für asbestverursachte Erkrankungen – Sachstand und aktuelle Entwicklungen, *IPA-Journal* 2016; 03: 6-11

Biomarker zum Nachweis von Blasenkrebs

Kombination von Survivin und UBC® Rapid unterstützt Diagnose



Jan Gleichenhagen, Irina Raiko, Thomas Brüning, Georg Johnen

Blasenkrebs ist bei Männern eine der häufigsten Krebserkrankungen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählt neben dem Rauchen eine erhöhte berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen. Wie für alle Krebsformen gilt auch hier: Je früher der Krebs erkannt wird, desto besser sind die Therapieoptionen. Am IPA wurde nun die Kombination zweier Biomarker Survivin und UBC® Rapid im Hinblick auf ihre diagnostische Aussage untersucht.

Das Robert-Koch-Institut prognostiziert für das Jahr 2018 ca. 16.000 Fälle von bösartigen Tumoren der Harnblase (Blasenkrebs) [1]. Bei Männern ist Blasenkrebs einer der häufigsten Krebserkrankungen. Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Blasenkrebs ist neben dem Rauchen eine erhöhte berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen [1]. Hierzu zählen beispielsweise Beschäftigte in Malerbetrieben, Lackierereien oder in der chemisch-pharmazeutischen Industrie [2]. In Europa wurden die risikoerhöhenden Arbeitsstoffe bereits größtenteils substituiert. Jedoch ist die Latenzzeit zwischen Exposition und der Krebsentstehung sehr lang und so tritt beruflich-bedingter Blasenkrebs auch heute noch auf, häufig erst im Alter von über 70 Jahren. Bei Blasenkrebs unterscheidet man grob zwei Formen: oberflächlichen und muskel-invasiven Blasenkrebs. In Deutschland werden Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine unter der BK 1301 zusammengefasst. Hier wurden 2017 von den Unfallversicherungsträgern 206 Fälle anerkannt [2]. Die

pathologische Charakterisierung des betroffenen Gewebes (u.a. Grading) ist besonders wichtig für die Behandlung und Einschätzung des Krankheitsverlaufes. Die Therapie hängt u.a. davon ab, ob es sich um einen aggressiv wachsenden Tumor (*high-grade*) oder einen weniger aggressiv wachsenden Tumor (*low-grade*) handelt. Die Behandlungsmöglichkeiten sind heutzutage vergleichsweise gut, allerdings gilt: Je früher der Blasenkrebs erkannt wird, desto größer sind auch die Therapieoptionen und die Chancen auf Heilung.

Untersuchungen bei Verdacht auf Blasenkrebs

Häufige erste Symptome des Blasenkrebses sind Blut im Urin (Hämaturie), Blasenreizung, ungewöhnlicher Harndrang und Probleme beim Wasserlassen. Diese Symptome können aber auch bei anderen harmlosen Harnwegserkrankungen auftreten. Dies kann der Urologe im Vorfeld durch Urinzytologie (Mikroskopie von Zellen im Urin) oder auch Ultraschall abklären [3]. Wenn sich der Verdacht auf Blasenkrebs erhärtet, wird eine Blasenspiegelung (Zystoskopie) durchgeführt,

Kurz gefasst

gefolgt von einer pathologischen Begutachtung des dabei entnommenen tumorverdächtigen Gewebes. Die Zystoskopie ist eine relativ aufwändige und schmerzhafte Untersuchung. Negative Befunde und der schmerzhafte Eingriff führen häufig dazu, dass Patienten – gerade in der Nachsorge – diese Untersuchung gerne aufschieben oder ganz auslassen [4]. Daher wäre eine nicht-invasive Methode, wie die Untersuchung des Urins zur Diagnose von Blasenkrebs sinnvoll. Urin gilt als gute Quelle für Biomarker zur Diagnose von Blasenkrebs, da der Urin sehr nah am betroffenen Gewebe ist. Die Wahrscheinlichkeit ist daher sehr groß, dass einzelne Tumorzellen, Proteine oder auch andere Signal-Moleküle des Tumors in den Urin abgegeben werden.

Biomarker für den Nachweis von Blasenkrebs

Zu den bekanntesten urinbasierten Biomarker-Tests für Blasenkrebs gehören der UroVysion™ und der NMP22® Test. Beide Tests sind bislang von der FDA nur als unterstützende Analyse sowie zur begleitenden Nachsorge von Blasenkrebs zugelassen und ersetzen keine Blasenspiegelung. Beide Tests haben Vor- und Nachteile: Der NMP22® Test ist zwar sehr einfach in der Durchführung, dafür wird aber die Aussagekraft des Testes in der Literatur unterschiedlich bewertet. Unumstritten ist, dass die NMP22® Testergebnisse negativ durch Blut im Urin beeinflusst werden [5]. UroVysion™ ist ein robuster Test, allerdings in der Durchführung sehr aufwändig, kostenintensiv und nur von spezialisierten Laboren sowie Personal mit entsprechender Expertise durchzuführen.

Das IPA hat jetzt in Kooperation mit der Abteilung für Urologie des Lukaskrankenhauses Neuss zwei weitere urinbasierte Biomarkerkandidaten untersucht: UBC® Rapid und Survivin [6].

UBC® Rapid ist ein kommerziell erhältlicher Point-of-Care Test zur Bestimmung der Zytokeratinfragmente 8 und 18 im Urin. Der Test ist einfach in der Durchführung, was besonders für die Routinediagnostik wichtig ist. Survivin ist ein bekannter Biomarker-Kandidat, gilt aber nach wie vor als experimentell. Die meisten Studien zur Analyse von Survivin basieren auf entweder invasiv genommenen Gewebeproben oder sedimentierten Zellen. Dabei wurde häufig nicht das Protein selbst, sondern die mRNA von Survivin untersucht, da deren Nachweis einfacher ist. Aufgrund der begrenzten Stabilität von Survivin mRNA und der damit verbundenen Ungenauigkeit wurde in der Studie des IPA stattdessen das (stabilere) Survivin-Protein direkt analysiert. Ein in der Labor diagnostik etabliertes Verfahren zur Messung von Proteinen in flüssigen Proben ist der enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), der auf Antikörpern basiert, die Proteine spe-

- Survivin und UBC® Rapid können Blasenkrebs in Urinproben nachweisen
- Eine Kombination beider Marker erhöht die Chancen Blasenkrebs zu erkennen
- Die Biomarker-Kombination erkennt 82 % der aggressiven high-grade Tumoren im Urin

zifisch binden. Das IPA hat einen eigenen Antikörper gegen Survivin hergestellt, um den Survivin-ELISA den eigenen Bedürfnissen anzupassen und diesen auch gegebenenfalls in zukünftigen Technologien einzusetzen.

Nach erfolgreicher Etablierung des Survivin-ELISAs wurde dann eine Fall-Kontroll-Studie mit 244 Patienten (111 Blasenkrebspatienten und 133 Kontrollen) durchgeführt, um die Eignung von UBC® Rapid und des Survivin-ELISAs zur Detektion von Blasenkrebs zu überprüfen. Die Studie zeigte, dass der Survivin-ELISA nur etwa 35 % (39 von 111 Krebsfällen) der Blasenkrebspatienten erkannte, aber mit weniger als 2 % falsch-positiver Tests sehr spezifisch war; das heißt mehr als 98 % der gesunden Patienten (Kontrollen ohne Blasenkrebs) wurden korrekt als gesund erkannt. Der UBC® Rapid Test erkannte 56 % der Blasenkrebspatienten, wobei die Zahl falsch-positiver Ergebnisse mit weniger als 4% ebenfalls gering ausfiel. Als Einzelmarker bieten sowohl der Survivin-ELISA als auch der UBC® Rapid keine wesentliche Verbesserung bei der Blasenkrebsdiagnostik. Kombiniert man hingegen beide Biomarker in einem sogenannten Panel, so werden 66 % der Blasenkrebspatienten entdeckt, während die Anzahl an falsch-positiven Testergebnissen kleiner als 5 % bleibt. Betrachtet man nur *high-grade* Tumoren, so wurden durch die Kombination sogar 82 % (45 von 55 Fällen) dieser besonders aggressiv wachsenden Tumoren richtig-positiv identifiziert.

Die Ergebnisse der Studie wurden international in der Zeitschrift *International Journal of Molecular Sciences* veröffentlicht [6].

Fazit

Zusammengefasst zeigte sich, dass sowohl der Survivin-ELISA als auch der UBC® Rapid Blasenkrebs erkennen können. Als Einzelmarker sind beide Tests jedoch nur bedingt geeignet. Kombiniert man hingegen beide Biomarker, so wird bei deutlich mehr Patienten ein Blasenkrebs erkannt, insbesondere der aggressive *high-grade* Tumor. Am IPA wird derzeit an einer Verbesserung des Survivin-Nachweises geforscht, damit zukünftig auch kleinste Mengen des Proteins

nachgewiesen werden können. Darüber hinaus sind Untersuchungen beider Biomarker in prospektiven Studien angestrebt, um zu klären, ob die Biomarker-Kombination auch einen Beitrag zur Früherkennung von Blasenkrebs und somit zur nachgehenden Vorsorge leisten kann.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Jan Gleichenhagen,
Dr. Georg Johnen, Dr. Irina Raiko
IPA

Literatur

1. www.krebsdaten.de
2. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: DGUV-Statistiken für die Praxis 2017
3. AWMF: S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2016
4. Taeger D, Pesch B, Leng G, Brüning T. Biomarker – Forschung für die Praxis. IPA-Journal 2009; 3: 24-25
5. Huber S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G, Mayer T, Gawrych K, Bonberg N, Pelster M, Johnen G, Bontrup H, Wellhäußer H, Bierfreund HG, Wiens C, Bayer C, Eberle F, Scheuermann B, Kluckert M, Feil G, Brüning T, Stenzl A and the UroScreen Study Group. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study. BJU International 2011; 110: 669-708
6. Gleichenhagen J, Arndt C, Casjens S, Meinig C, Gerullis H, Raiko I, Brüning T, Ecke T, Johnen G. Evaluation of a New Survivin ELISA and UBC® Rapid for the Detection of Bladder Cancer in Urine. Int J Mol Sci 2018; 19: 226

Glossar

FDA	Food and Drug Administration. Amerikanische Behörde für Lebensmittelüberwachung sowie zur Überwachung von Arzneimitteln.
Falsch-positiv	Ein diagnostisches Testergebnis, das fälschlicherweise eine Erkrankung des Patienten (hier Blasenkrebs) anzeigt, der Patient aber in Wirklichkeit gesund ist.
Grading	Einteilung von Tumorzellen nach ihrem Wachstumsverhalten, ihrer Bösartigkeit sowie in welchem Maße sie sich von gesunden Zellen unterscheiden.
mRNA	Die mRNA (auch Boten-RNA genannt) ist eine Blaupause eines genkodierenden DNA-Abschnittes und dient als „Bauanleitung“ bei der Proteinbildung in einer Zelle.
NMP22®	Der NMP22-Test detektiert das nukleäre Matrixprotein 22 des Zellkerns, das von Tumoren der Harnblase vermehrt freigesetzt wird.
UroVysion™	In Krebszellen sind häufig Chromosomenveränderungen nachweisbar. Der UroVysion™ detektiert typische Veränderungen der Chromosomen 3, 7, 17 und 9p21 in Zellen des Urins mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).
Point-of-Care	Patientennahe Labordiagnostik, d.h. die Tests werden nicht in einem Labor durchgeführt, sondern direkt beim Patienten. Beispielsweise in der Praxis des niedergelassenen Arztes oder zu Hause (z.B. Blutzuckertest).
Survivin	Das Protein Survivin ist an mehreren zentralen Prozessen der Krebsentstehung beteiligt und wird in Tumoren vermehrt produziert. In gesunden Zellen kommt es kaum bis gar nicht vor.

Human-Biomonitoring für UV-Filter in Sonnenschutzmitteln

Risikobeurteilung durch neue Nachweismethode von Octocrylen-Stoffwechselprodukten



Daniel Bury, Tobias Weiß, Thomas Brüning, Holger M. Koch

Zum Schutz vor UV-Strahlung bei beruflichen Tätigkeiten im Freien werden Sonnenschutzmittel angewendet. Hierdurch kann es zur Aufnahme der darin enthaltenen UV-Filter in den Körper kommen. Zur Beurteilung der mit einer Aufnahme dieser Stoffe möglicherweise einhergehenden Gefährdung muss die Höhe der inneren Belastung bekannt sein. Im IPA wurde jetzt eine neue Human-Biomonitoring-Methode zur Bestimmung der Belastung gegenüber dem UV-Filter Octocrylen entwickelt.

Tätigkeiten im Freien – berufliche wie private – sind mit Risiken durch Sonnenstrahlung verbunden, insbesondere durch den UV-Anteil, der zu Sonnenbrand, Hautalterung und Hautkrebs führen kann. Seit Januar 2015 kann eine bestimmte Form des weißen Hautkrebses (sog. aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome) als Berufskrankheit (BK-Nr. 5103) in Folge beruflicher Tätigkeit im Freien und der damit verbundenen UV-Exposition anerkannt werden. Vor den Gefahren durch solare UV-Strahlung sollen Beschäftigte primär durch technische und organisatorische Maßnahmen und in zweiter Linie durch geeignete Kleidung bzw. persönliche Schutzausrüstung geschützt werden. Wird hierdurch kein ausreichender Schutz erreicht, sollen Sonnenschutzmittel (Sonnenmilch, -cremes, UV-Hautschutzcremes) zusätzlich angewendet werden (DGUV).

UV-Filter und mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit

Der UV-Schutz in Sonnenschutzmitteln wird durch so genannte UV-Filter erreicht. Dabei handelt es sich um Stoffe, die diese Strahlung absorbieren und letztlich in Wärme umwandeln oder sie reflektieren. Verschiedene in Sonnenschutzmitteln verwendete organische UV-Filter – in Abgrenzung zu anorganischen UV-Filtern, wie Zinkoxid und Titandioxid – stehen allerdings im Verdacht, allergische Reaktionen hervorzurufen oder hormonartig zu wirken (Krause et al. 2012; Gilbert et al. 2013; Balázs et al. 2016). Im Falle des weltweit in vielen Sonnenschutzmitteln, aber auch anderen Kosmetika und z.B. Lebensmittelbedarfsgegenständen aus Kunststoff, eingesetzten UV-Filter Octocrylen (2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat) (Shaath 2010; Wahie et al. 2007; Wang et al. 2013; Uter et al. 2014; European Commission 14.01.2011)

Kurz gefasst

- Organische UV-Filter, zu denen auch Octocrylen gehört, werden unter anderem in Sonnenschutzmitteln eingesetzt.
- Verschiedene UV-Filter stehen im Verdacht, allergische Reaktionen hervorzurufen oder hormonartig zu wirken.
- Am IPA wurde eine Human-Biomonitoring Methode entwickelt, um Stoffwechselprodukte von Octocrylen im Körper des Menschen nachzuweisen.

widersprechen sich *In vitro*-Studien und Tierversuche hinsichtlich einer möglichen hormonellen Wirksamkeit (Balázs et al. 2016; Kunz und Fent 2006; Strajhar et al. 2017; ECHA disseminated dossier). Mehrere Studien berichten außerdem über photoallergische Kontaktdermatitiden (z.B. (A European multicentre photopatch test study 2012)).

Human-Biomonitoring zur Risikobewertung

Für eine objektive Risikobewertung ist neben der Kenntnis des Gefährdungspotenzials von UV-Filtern die Kenntnis der Höhe der Belastung (Exposition) unerlässlich. Da die Exposition gegenüber UV-Filtern primär durch die Anwendung auf der Haut erfolgt, ist eine Expositionsabschätzung über Ambient Monitoring, also die Messung der Stoffkonzentrationen in Umgebungsmedien wie zum Beispiel Raumluft, nicht sinnvoll möglich. Stattdessen ist das Human-Biomonitoring, also die direkte Messung der Konzentrationen des Stoffs oder seiner Stoffwechselprodukte in Körperflüssigkeiten – ein geeignetes Werkzeug für die Expositionserfassung organischer UV-Filter. Für einige UV-Filter – wie Octocrylen – existieren aber bislang keine geeigneten Analysenverfahren für ein Human-Biomonitoring. Dies liegt unter anderem an dem für viele UV-Filter nicht erforschten Stoffwechsel im Menschen. Daher wurde Octocrylen als eine von 50 Substanzen ausgewählt, für die im Rahmen eines Kooperationsprojekts zwischen dem Bundesumweltministerium (BMU) und dem Verband der Chemischen Industrie e.V. (VCI) Human-Biomonitoring-Methoden entwickelt werden sollen. Dieses auf zehn Jahre angelegte Projekt wird durch das Umweltbundesamt (UBA) koordiniert. (Kolossa-Gehring et al. 2017)

Human-Biomonitoring-Methode für Octocrylen

Für die Entwicklung einer Human-Biomonitoring-Methode für Octocrylen wurde Urin als Probenmaterial ausgewählt. Aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit wird Octocrylen nicht unverändert ausgeschieden. Daher galt es zunächst, Stoffwechselprodukte von Octocrylen zu identifizieren, die im Urin ausgeschieden werden. Die Identifizierung dieser Stoffwechselprodukte erfolgte im Rahmen einer Human-Dosierungsstudie, bei der Probanden geringe Dosen von Octocrylen oral einnahmen und über zwei Tage vollständig den Urin sammelten. Es wurden insgesamt drei relevante Stoffwechselprodukte von Octocrylen identifiziert (Abbildung 1), die auch als spezifische Biomarker zur Expositionserfassung geeignet erscheinen. Dabei handelt es sich um das Ester-Spaltprodukt 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure (CPAA), sowie die beiden oxidierten Metaboliten 5-Hydroxy-Octocrylen (5OH-OC) und Dinor-Octocrylen-Carbonsäure (DOCCA). Da es sich um neu entdeckte Stoffwechselprodukte handelt, waren analytische Standards (Kalibrierstandards)

nicht kommerziell erhältlich. Für die Entwicklung der Nachweismethode wurden daher die drei Standards synthetisch hergestellt.

Für die Analyse der Stoffwechselprodukte wird nur eine geringe Menge Urin (0,3 mL) benötigt. Nach Probenvorbereitung erfolgt die Analyse mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), gekoppelt mit Festphasenextraktion (Online-SPE; Turbulent Flow-Chromatographie) zur Abtrennung störender Urinbestandteile (gelöste Eiweiße und Salze). Die Detektion erfolgt mittels spezifischer und hochempfindlicher Massenspektrometrie (Elektrospray-Triplequadropol-MS/MS) und Stabilisotopen-Verdünnungsanalyse.

Die Eignung der Methode zum empfindlichen Nachweis der Octocrylen-Stoffwechselprodukte wurde anhand einer Pilot-Population (n = 35; 24 Frauen, 11 Männer; Alter: 23 bis 59 Jahre) ohne berufliche Octocrylen-Exposition geprüft. In 91% der Urinproben konnten ein oder mehrere OC-Stoffwechselprodukte nachgewiesen werden. Erwartungsgemäß wurden die höchsten Gehalte aller drei Stoffwechselprodukte in Urinproben von drei Probanden gemessen, die, im Gegensatz zu den übrigen Probanden, in den vorangegangenen fünf Tagen Sonnenschutzmittel angewendet hatten. Die bereits im Fachjournal *Analytical Chemistry* publizierte Methode (Bury et al. 2018) wurde außerdem schon angewendet, um über den qualitativen Nachweis hinaus, den Stoffwechsel von Octocrylen im Menschen auch quantitativ zu untersuchen (Publikation in Vorbereitung). Die erhaltenen toxikokinetischen Daten werden eine genaue Berechnung der aufgenommenen Octocrylen-Menge auf Basis der Konzentrationen der Octocrylen Stoffwechselprodukte im Urin erlauben.

Fazit

Mit der vom IPA entwickelten Human-Biomonitoring-Methode stehen geeignete Werkzeuge zur Expositionserfassung für den UV-Filter Octocrylen zur Verfügung. Somit ist es jetzt

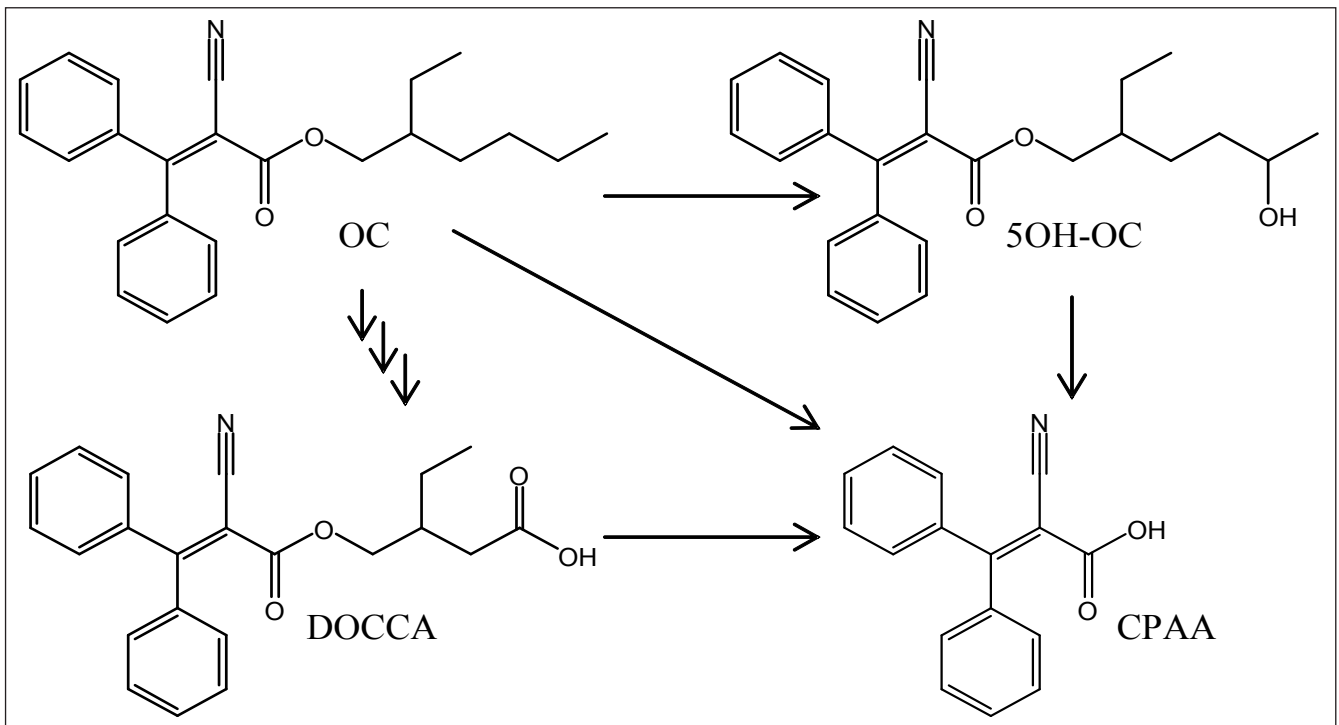


Abb. 1: Humanmetabolismus von Octocrylen (OC). Die gezeigten Stoffwechselprodukte (5OH-OC, CPPA, DOCCA) liegen im Urin zum Teil an Glucuronsäure gebunden vor.

möglich, das Ausmaß einer beruflichen Belastung gegenüber Octocrylen zu quantifizieren. Bei Vorliegen noch abzuleitender toxikologisch begründeter Grenzwerte, wie zum Beispiel einer tolerierbaren täglichen Aufnahme (tolerable daily intake – TDI) oder Human-Biomonitoring-Werten der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, wird außerdem eine quantitative Risikobewertung möglich sein, so dass Handlungsempfehlungen basierend auf einer Nutzen/Risiko-Abwägung gegeben werden können.

Am IPA werden außerdem bereits in der Routine einige UV-Filter der Klasse der Benzophenone analysiert. Methoden für weitere UV-Filter (z.B. Ethylhexylsalicylat, Avobenzon) befinden sich in der Entwicklung.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Daniel Bury,
Dr. Holger Koch, Dr. Tobias Weiß
 IPA

Literatur

- Balázs A, Krifaton C, Orosz I, Szoboszlay S, Kovács R, Csenki Z et al. Hormonal activity, cytotoxicity and developmental toxicity of UV filters. *Ecotox & Environ Safety* 2016; 131: 45–53. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2016.04.037
- Bury D, Belov VN, Qi Y, Hayen H, Volmer DA, Brüning T, Koch HM. Determination of Urinary Metabolites of the Emerging UV Filter Octocrylene by Online-SPE-LC-MS/MS. *Anal Chem* 2018; 90: 944–951. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b03996
- DGUV (Hg.): Themen A-Z: Sonnenschutz. Online verfügbar unter <https://www.dguv.de/de/praevention/themen-a-z/sonne/index.jsp>, zuletzt geprüft am 26.09.2018
- ECHA disseminated dossier. Online verfügbar unter <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/5/2>; <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/9/2>; <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/9/2/?documentUUID=38b5fcf8-c7aa-4eb9-89f5-d89e8a1c26bb>; <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/9/3>
- European Commission (14.01.2011): Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. Reg. (EU) 10/2011. Fundstelle: OJ L 12, 15.1.2011, p. 1-89
- European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Brit J Dermatol* 2012; 166: 1002-1009
- Gilbert E, Pirot F, Bertholle V, Roussel L, Falson F, Padois K. Commonly used UV filter toxicity on biological functions: review of last decade studies. *Int J Cosmetic Sci* 2013; 35: 208-219. DOI: 10.1111/ics.12030
- Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Leng G, Angerer J, Wolz, B. New human biomonitoring methods for chemicals of concern-the German approach to enhance relevance. *Int J Hyg & Environ Health* 2017; 220: 103–112. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.10.012
- Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søbørg T, Frederiksen H, Schlumpf M. et al. (2012): Sunscreens. Are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Andrology* 2012; 35: 424-436. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x
- Kunz, Petra Y.; Fent, Karl (2006): Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of *in vivo* and *in vitro* estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquatic Toxicol* 2006; 79: 305–324. DOI: 10.1016/j.aquatox.2006.06.016
- Shaath NA. Ultraviolet filters. *Photochem & Photobiol Sci* 2010; 9: 464–469. DOI: 10.1039/b9pp00174c
- Strajhar, Petra; Tonoli, David; Jeanneret, Fabienne; Imhof, Raphaella M.; Malagnino, Vanessa; Patt, Melanie et al. Steroid profiling in H295R cells to identify chemicals potentially disrupting the production of adrenal steroids. *Toxicology* 2017; 381: 51-63. DOI: 10.1016/j.tox.2017.02.010
- Uter W, Gonçalo M, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products. III. Ultraviolet filters. In: *Contact dermatitis* 2014; 71: 162-169. DOI: 10.1111/cod.12245
- Wahie S, Lloyd JJ, Farr PM. Sunscreen ingredients and labelling. A survey of products available in the UK. *Clin & Exp Dermatol* 2007; 32: 359-364. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02404.x
- Wang SQ, Tanner PR, Lim HW, Nash JF. The evolution of sunscreen products in the United States – a 12-year cross sectional study. *Photochem & Photobiol Sci* 2013; 12: 197-202. DOI: 10.1039/c2pp25112d

Nicht-invasive Methoden verbessern die Diagnostik beim allergischen Berufsasthma

Studie untersucht exhalierendes Stickstoffmonoxid vor und nach arbeitsplatzbezogenen Inhalationstests



Vera van Kampen, Julia Engel, Thomas Brüning, Rolf Merget

Der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest wird zum Nachweis eines allergischen Berufsasthmas eingesetzt. Dabei gilt die Messung der Lungenfunktion als Goldstandard. Inwieweit die nicht-invasive Messung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids die Diagnostik verbessern kann, wurde in der hier vorgestellten Studie am IPA untersucht.

Zum Nachweis eines allergischen Berufsasthmas wird vielfach der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest (AIT) mit potenziell allergen wirkenden nativen Arbeitsstoffen oder Allergenlösungen als Goldstandard eingesetzt. Als Zielparame-ter gilt dabei in der Regel die Lungenfunktion, vor allem die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV_1). Es ist jedoch aus der Literatur bekannt, dass das Ergebnis des AIT sowohl falsch positiv als auch falsch negativ sein kann (s. Info-Kasten). Da es vor allem bei allergischen Asthmaerkrankungen zu einer erhöhten Produktion von Stickstoffmonoxid in den bronchialen Epithelzellen kommt, gilt die Höhe des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids ($FeNO$) mittlerweile als sicherer Marker für die eosinophile Atemwegsentzündung. Aus diesem Grund geriet die nicht-invasive und technisch einfach durchzuführende Messung von $FeNO$ vor und nach dem AIT in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus wissenschaftlichen Interesses.

Messungen des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids

Im IPA wurde jetzt der zusätzliche Nutzen einer $FeNO$ -Messung vor und nach dem AIT sowie mögliche Einflussfaktoren auf den $FeNO$ -Anstieg untersucht. Dazu wurde zunächst der optimale Grenzwert (Cutoff) eines $FeNO$ -Anstiegs, der ein positives AIT-Ergebnis möglichst gut vorhersagt, definiert. Darüber hinaus wurden diejenigen Patienten, die im AIT lungenfunktionsanalytisch fraglich oder negativ reagierten, jedoch einen $FeNO$ -Anstieg oberhalb des Cutoffs aufwiesen, näher untersucht und klassifiziert.

In diese monozentrische, retrospektive Studie wurden 148 Patienten mit arbeitsplatzbezogenen asthmatischen Beschwerden eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 2006 bis 2015 im IPA einem AIT unterzogen. Neben einer detaillierten Anamneseerhebung erfolgten am ersten Tag eine körperliche Untersuchung, Routine-Laboruntersuchungen

Kurz gefasst

- Der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest (AIT) mit potenziell allergen wirkenden Arbeitsstoffen oder Allergenlösungen wird als Goldstandard zum Nachweis eines allergischen Berufsasthmas angesehen.
- Die Studie am IPA zeigt, dass die Messung des exhalieren FeNO vor und nach dem AIT sinnvoll ist und in einzelnen Fällen zu einer verbesserten Diagnostik des allergischen Berufsasthmas beiträgt.

einschließlich Gesamt- und Allergen-spezifischem IgE, Röntgenaufnahme des Thorax, Haut-Prick-Test, Methacholin-Test zur Bestimmung der bronchialen Empfindlichkeit sowie wiederholte Lungenfunktionsmessungen. Am zweiten Tag wurde der AIT mit dem vermuteten Allergen durchgeführt und zunächst der Basis-FeNO-Wert bestimmt. Am dritten Tag (24 Stunden nach dem AIT) erfolgten nochmals eine FeNO-Messung und ein Methacholin-Test, um zu überprüfen, ob es durch den AIT zu einem Anstieg im FeNO-Gehalt oder der bronchialen Empfindlichkeit gekommen war. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich Sputum vor und 24 Stunden nach dem AIT gewonnen und der Gehalt an Sputum-Eosinophilen ermittelt.

Der AIT wurde mit einer Vielzahl von Allergenen durchgeführt. Generell mussten zwei Positivkriterien – Abfall $FEV_1 \geq 20\%$ und Verdoppelung des spezifischen Atemwegswiderstandes (sRt) auf mindestens 2 kPa*s – erfüllt sein, damit der AIT als positiv gewertet wurde; dies war bei 31 Patienten (21 %) der Fall. Zwölf Patienten (8 %) erfüllten lediglich ein Positivkriterium und wurden als „fraglich“ eingestuft. Die restlichen 105 Patienten (71 %) erfüllten keines der Kriterien, womit ihr AIT formal als negativ bewertet wurde. Die im AIT eingesetzten Allergene waren vielfältig, ließen sich jedoch in die drei Gruppen hochmolekular, niedermolekular und Isocyanate als besondere Unterform der niedermolekularen Substanzen einteilen. Die positiven Testergebnisse verteilten sich nahezu identisch auf die verschiedenen Allergengruppen.

Patienten mit positivem AIT waren im Vergleich zu den AIT-Negativen signifikant jünger (Median: 34 vs. 46 Jahre) und zeigten höhere Raten an Atopie. Dabei galt mindestens eine positive Prick-Test-Reaktion auf eines der getesteten Umweltallergene als Kriterium für eine Atopie. Außerdem wiesen die AIT-Positiven signifikant häufiger eine bronchiale Hyperreagibilität und eine Sensibilisierung gegen Berufsallergene, ein höheres Gesamt-IgE sowie höhere FeNO-Werte nach dem AIT auf. Interessanterweise zeigten auch Patienten mit einem „fraglichen“ AIT höhere FeNO-Werte nach der Provokation als AIT-Negative, wobei sich die Basis-FeNO-Werte zwischen keiner der drei Gruppen signifikant unterschieden.

Die Auswertungen der FeNO-Anstiege der 105 Patienten mit negativem AIT und der 31 mit positivem AIT zeigten, dass der Grenzwert für die Differenz der FeNO-Werte vor und nach dem AIT von >13 ppb eine gute Voraussagewahrscheinlichkeit besitzt. Insgesamt 32 Patienten zeigten nach dem AIT einen FeNO-Anstieg von mindestens 13 ppb; davon 16 mit positivem, 11 mit negativem und 5 mit fraglichem AIT. Somit wiesen insgesamt 16 Patienten mit negativem oder fraglichem

AIT-Ergebnis einen signifikanten FeNO-Anstieg nach dem AIT auf. Diese Personen wurden abschließend im Rahmen einer gutachterlichen Gesamtbewertung unter Zuhilfenahme aller verfügbaren Informationen wie ausgeprägte Symptomatik während des AIT, Zunahme der bronchialen Empfindlichkeit und/oder der Sputum-Eosinophilen nach AIT, spezifische Sensibilisierung auf das vermutete Allergen, Symptomfreiheit nach Expositions-karenz, serielle FeNO-Messungen im häuslichen Umfeld und am Arbeitsplatz sowie knappe Verfehlung der Positivkriterien im AIT erneut bewertet.

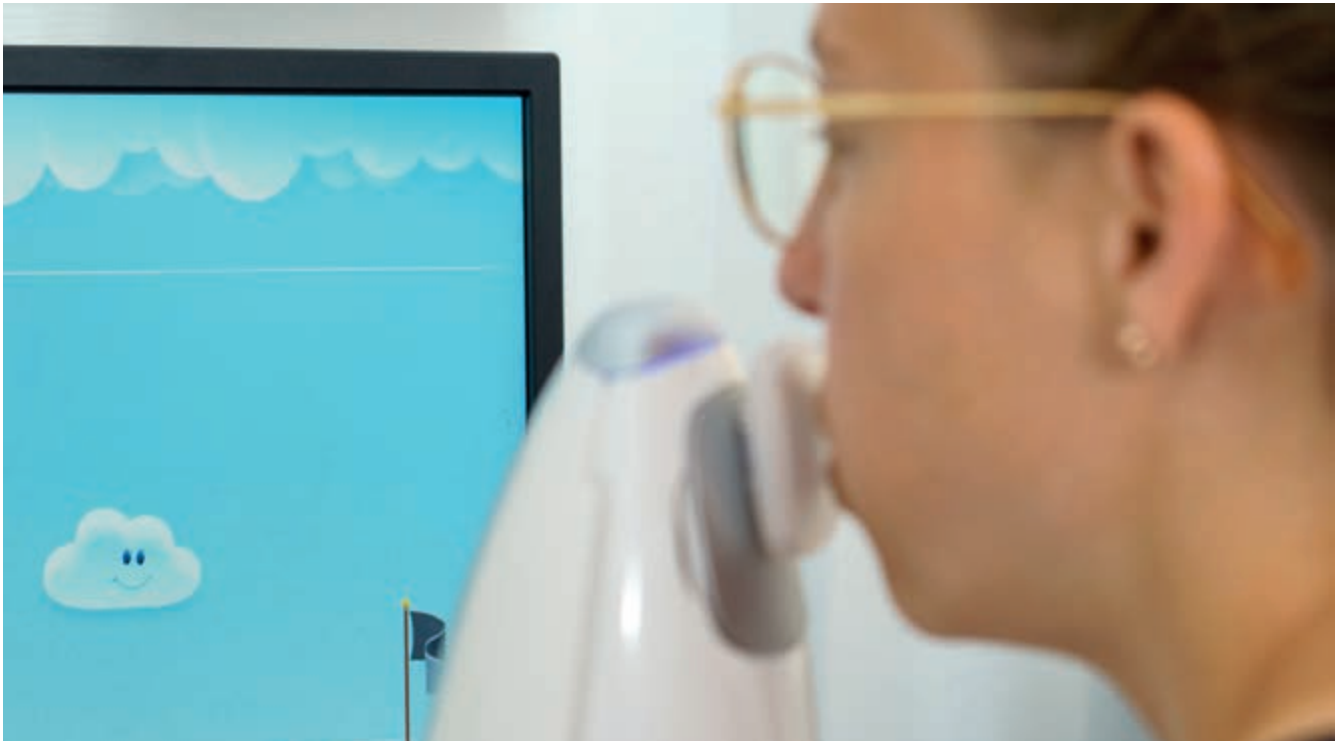
Insgesamt erhielten zehn der betrachteten Patienten nach Berücksichtigung aller klinischen Fakten eine positive Gesamtbewertung, d.h. trotz formal negativem oder fraglichem AIT-Ergebnis lag ein Berufsasthma vor. Die Patienten wurden also initial durch die AIT-Beurteilung anhand der beiden lungenfunktionsanalytischen Positivkriterien (FEV_1 oder sRt) als falsch „negativ“ (n=5) oder „fraglich“ (n=5) bewertet. Es zeigte sich auch, dass weder Geschlecht, Allergenklassifizierung, Rauchstatus, Atopie, Corticosteroid-Medikation noch der Basis-FeNO-Wert einen signifikanten Einfluss auf den FeNO-Anstieg hatten.

Ausblick

Welche diagnostische Wertigkeit weiteren nicht-invasiven Parametern wie dem Eosinophilen-Anstieg im Sputum und der Zunahme der bronchialen Empfindlichkeit nach dem AIT bei der Diagnose von Berufsasthma zukommt und wie dies

Falsch positiv: Das Ergebnis einer Untersuchung oder eines Tests zeigt eine Erkrankung an, obwohl der Patient gesund ist.

Falsch negativ fällt eine Untersuchung oder ein diagnostischer Test dann aus, wenn ein negatives Testergebnis nachgewiesen wird, obwohl die untersuchte Person jedoch in Wirklichkeit an der zu überprüfenden Erkrankung leidet.



im Vergleich zum FeNO-Anstieg nach AIT zu bewerten ist, wird derzeit in einer weiteren IPA-Studie untersucht.

Fazit

Es wird empfohlen FeNO-Messungen vor und nach dem AIT durchzuführen, da die Differenz der FeNO-Werte (FeNO-Anstieg) als ein sinnvolles zusätzliches Bewertungskriterium für die Diagnostik von Berufsasthma herangezogen werden kann. Die Studie bestätigt, dass diese Methode zwar eine hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität aufweist. Somit schließt ein fehlender FeNO-Anstieg das Vorliegen eines Berufsasthmas im Einzelfall nicht aus. Aus diesem Grunde sollten FeNO-Messungen nicht als alleiniges diagnostisches Kriterium verwendet werden, sondern immer gemeinsam mit anderen Parametern, insbesondere den Lungenfunktionsmessungen während und nach dem AIT.

Die Ergebnisse der Studie wurden international in der Zeitschrift *International Archives of Occupational and Environmental Health* publiziert (Engel, 2018).

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Julia Engel,
Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Vera van Kampen**
IPA

Literatur

Engel J, van Kampen V, Lotz A, Abramowski J, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. An increase of fractional exhaled nitric oxide after specific inhalation challenge is highly predictive of occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018; 91: 799-809



Sind Lebensretter selbst ausreichend geschützt?

Untersuchung der PAK-Belastung von Feuerwehrleuten nach Brandeinsätzen

Vicki Marschall

Feuerwehrleute sind im Einsatz unterschiedlichen Gefahrstoffen ausgesetzt. Aber welchen Stoffen genau und wie hoch die Exposition ist, lässt sich zu Beginn eines jeden Einsatzes weder genau voraussagen noch abschätzen. Allerdings ist klar, dass im Brandrauch krebserregende Stoffe enthalten sein können. Einsatzkräfte schützen sich deshalb mit persönlicher Schutzausrüstung. Doch ist dieser Schutz ausreichend? Es gibt zwar bereits einige internationale wissenschaftliche Studien zu diesem Thema. Die Erkenntnisse aus diesen Studien lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse in Deutschland übertragen. Daher hat die DGUV eine eigene Studie initiiert, die speziell die Aufnahme von Gefahrstoffen von Einsatzkräften beim Brandeinsatz mit Hilfe des Biomonitorings untersucht. Koordiniert und durchgeführt wird die Studie vom Fachbereich Feuerwehren und Hilfeleistungsorganisationen – vertreten durch die Unfallkasse Baden-Württemberg – und dem IPA. Ziel ist es vor allem, eine Einschätzung zu erhalten, ob die Feuerwehrleute ausreichend geschützt sind – sei es durch Ausrüstung oder Verhaltensweisen.

In Deutschland gibt es mehr als 1,3 Millionen Feuerwehrleute, davon ca. 40.000 hauptamtliche. Bei ihren Einsätzen sind sie einer Vielzahl von Gefährdungen und Gefahrstoffen ausgesetzt. Zu den häufigsten zählt der Brandrauch, der unter anderem krebserregende Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) enthält. Die Gefahren für Feuerwehrleute sind lange bekannt und die Schutzmaßnahmen in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder verbessert worden. Aber dennoch bleiben offene Fragen: Reichen diese Maßnahmen? Muss der Schutz vielleicht noch weiter verstärkt werden? Welche Menge an Gefahrstoffen, die bei einem Brand freigesetzt wird, gelangt überhaupt in den Körper?

Bisher kaum wissenschaftlich erforscht

Wissenschaftliche Studien dazu gibt es nur sehr wenige. Nordamerikanische und skandinavische Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass bei den untersuchten Feuerwehrleuten das Krebsrisiko bei bestimmten Krebsarten erhöht sei. Allerdings widersprechen sich die Studien teilweise.

Bei genauerer Betrachtung lassen sich diese Studien nicht uneingeschränkt auf Verhältnisse in Deutschland übertragen, erklärt Tim Pelzl vom Fachbereich „Feuerwehren, Hilfeleistungen, Brandschutz“ der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV): „Allein die Gebäudestrukturen sind hier in Mitteleuropa ganz andere. Auch die Taktik, wie ein Feuerwehreinsatz abläuft, unterscheidet sich. Daher lassen sich die Daten nicht vergleichen. Entsprechend bestehen andere Expositionssituationen.“ Daher kam immer wieder Verunsicherung auf, ob der Schutz der Feuerwehrleute in Deutschland ausreichend sei. Studien aus dem deutschsprachigen Raum gab es bisher keine. „Wir wollten eine Studie, die genau auf die hier vorherrschenden Verhältnisse abgestimmt ist“, so Pelzl, der sich selbst bei der freiwilligen Feuerwehr engagiert.

Ergebnis ist die Studie „Krebsrisiko im Feuerwehrdienst – Humanbiomonitoring von Feuerwehreinsatzkräften bei Re- albränden“, die das IPA zusammen mit Unfallversicherungs-

trägern, Feuerwehren und Arbeitnehmervertretern konzipiert hat. Die Unfallkasse Baden-Württemberg leitet das Gesamtprojekt, stellt die Verbindung zum Fachbereich Feuerwehren, Hilfeleistungen und Brandschutz der DGUV sicher und begleitet die Studie aus fachlicher Sicht. „Es war eine Herausforderung ein Studiendesign zu entwickeln, dass allen Ansprüchen gerecht wird und gleichzeitig die Einsatzrealität abbildet“, sagt Dr. Dirk Taeger, Projektleiter der Studie und stellvertretender Leiter des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie des IPA.

Biomonitoring bildet PAK-Belastung ab

Die Querschnittstudie ist so angelegt, dass die akuten Expositionen gegenüber PAK und anderen Gefahrstoffen, die bei Bränden freigesetzt werden, mittels Biomonitoring untersucht werden. Die Feuerwehrleute geben nach ihrem Einsatz Urin ab, der auf verschiedene Stoffwechselprodukte der Gefahrstoffe untersucht wird. „Wir benötigen keine zusätzliche Messungen der Gefahrstoffe in der Luft beim Brand“, so der Epidemiologe Taeger, „denn wir erfahren durch das Biomonitoring, welche Menge an PAK und anderer Gefahrstoffen in den Körper gelangt ist.“

Es sind rund 250 hauptamtliche und freiwillige Feuerwehrleute für die Studie eingeplant, damit belastbare Ergebnisse generiert werden können. Hamburg und Berlin konnten dafür als Partner gewonnen werden. In Hamburg läuft die Studie bereits, Berlin kommt Ende 2018 hinzu. „Beide Feuerwehren haben wir bereits bei der Konzeption der Studie mit im Boot gehabt“, sagt Dr. Dirk Taeger, „und bei der Feuerwehr Bochum haben wir eine Pilotstudie durchgeführt.“

Menschen leben retten und selbst geschützt sein

Vor Ort in Hamburg ist Dr. Jens Fricke für die Probanden zuständig und betreut als Betriebsarzt der Berufsfeuerwehr der Hansestadt die rund 2.500 Einsatzkräfte. Der Mediziner hat davor fast 30 Jahre in einem Krankenhaus gearbeitet und ist rund 20 Jahre als Notarzt gefahren. „Dabei hatte ich automatisch viel Kontakt zur Feuerwehr und weiß, wie die Männer und Frauen im Einsatz arbeiten.“ Er sieht das Spannungsfeld: einerseits im Brandeinsatz die Sicherung von Menschenleben und Sachwerten zu gewährleisten und andererseits in der Verantwortung des Arbeitgebers, den Selbstschutz der Mitarbeiter zu sichern und das persönliche Risiko (z.B. bei der Exposition mit Gefahrstoffen) zu minimieren. „Feuerwehrleute können an den Bedingungen, die am Brandort vorherrschen, nichts ändern. Sie können nicht wissen, welche Materialien früher in der Gartenlaube oder der Industriehalle verbaut worden sind. Sie konzentrieren sich darauf, Menschenleben zu retten und den Brand zu

löschen.“ Die Studie kann wichtige Informationen liefern, ob die Feuerwehrleute trotz der unkalkulierbaren Exposition im Einsatz gut geschützt sind.

Mit allen Feuerwehrmännern und -frauen, die sich bereiterklären, an der Studie teilzunehmen, führt der Studienarzt ein ausführliches Gespräch. Er klärt sie auf, beantwortet Fragen, lässt die Probanden einen Fragebogen zu ihrer Person ausfüllen und erklärt den Studienablauf. Jeder Proband wird mit drei Urinbechern und einem weiteren Fragebogen ausgestattet, auf dem Fakten zum Brandeinsatz eingetragen werden. Kommt ein Proband von einem Brandeinsatz zurück, füllt er nach einem festgelegten Zeitschema die Becher mit Urin und verwahrt sie in extra vom IPA in den Feuerwachen aufgestellten Gefrierschränken. Hat die Person den entsprechenden Fragebogen ausgefüllt, ist ihre Studienteilnahme beendet. Jeder Feuerwehrmann beziehungsweise -frau gibt nur drei Mal nach dem Einsatz innerhalb einer zwölf Stundenfrist Urin ab. „Wir hoffen, dass wir Mitte 2019 mit der Probenahme fertig sind“, erklärt Dr. Dirk Taeger, „allerdings können wir nur schwer einschätzen, bis wann jeder Studienteilnehmer an einem Brandeinsatz teilgenommen hat.“ Doch der Wissenschaftler ist zuversichtlich, dass die zeitliche Studienplanung funktioniert: Ein Fünftel der Probanden hat bereits Proben abgegeben.

Drei Funktionen eines Feuerwehreinsatzes im Fokus

Natürlich sind bei einem Brandeinsatz nicht alle Einsatzkräfte der Feuerwehr gleichermaßen Gefahrstoffen ausgesetzt. Daher werden in der Studie drei Funktionen besonders betrachtet: Zum einen der „Angriffstrupp“, also die Feuerwehrleute, die das Feuer in vorderster Front löschen und Atemschutzgeräte tragen. Zum anderen die Maschinisten, die sich am Löschfahrzeug befinden und für die funktionierende Löschtechnik verantwortlich sind. „Sie sollten am Ende im Vergleich der geringsten Belastung ausgesetzt sein“, erwartet Taeger. Die dritte untersuchte Funktion üben die Gruppenführer aus. Sie sind für ihre Fahrzeugbesatzung verantwortlich und immer wieder an unterschiedlichen Stellen am Brandort unterwegs. Sie tragen in der Regel überwiegend keine Atemschutzgeräte, können aber Belastungen ausgesetzt sein, da sie der Brandstelle immer wieder nahe kommen.

Mit Hilfe des Fragebogens, den die Feuerwehrleute nach dem Brandeinsatz ausfüllen, ergibt sich ein sehr detailliertes Bild der Einsatzszenarien. Insgesamt werden die Brandeinsätze in sieben verschiedene Szenarien, wie Wohnungsbrand oder Fahrzeugbrand, unterteilt. Die Wissenschaftler des IPA ermitteln die Expositionsverteilung innerhalb eines Szenarios und zwischen den Szenarien. „Dies ist die größ-



te Biomonitoringstudie dieser Art bei realen Brandeinsätzen“, weiß der Epidemiologe. Als Stoffwechselprodukt des PAK wird 1-Hydroxypyren in den Urinproben gemessen. Um vielleicht in nachfolgenden Studien weitere Auswertungen – beispielsweise von Langzeitparametern – machen zu können, soll ein Teil der Urinproben in der IPA-Biobank gelagert werden. „Wir versprechen uns von der großen Menge an Daten der Feuerwehrleute aussagekräftige Informationen zu den Gefahrstoffen im Brandrauch zu erhalten, die von den Feuerwehreinsatzkräften auch aufgenommen werden. Er enthält so viele Stoffe und Verunreinigungen – vielleicht sind es gar nicht die Stoffe, die wir aktuell im Fokus haben, sondern ganz andere?“, so Dr. Dirk Taeger.

Aufnahme von PAK über die Haut

Auch über die Aufnahmewege der Gefahrstoffe in den Körper soll die Studie Aufschluss geben. Denn, wenn sich bei den Feuerwehrleuten trotz des Tragens von Atemschutzgeräten verstoffwechselte Inhalte von Brandrauch nachweisen lassen, muss die Belastung einen anderen Weg in den Körper gefunden haben. „Wir vermuten schon lange, dass die Haut das Organ ist, über das viele Stoffe aufgenommen werden.“ Deshalb gibt es noch einen weiteren Versuchsteil in der Studie: Einige der Feuerwehrleute tragen während des Einsatzes spezielle Baumwollunterwäsche. Durch die langen Ober- und Unterteile wird die Haut nahezu komplett durch den Baumwollstoff abgedeckt. Dringen Gefahrstoffe durch die Schutzausrüstung, können sie später im Stoff nachgewiesen werden. „Bei den Voruntersuchungen im Brandcontainer haben wir bereits erste Hinweise darauf gefunden. Kleine Rauchflecken auf dem Stoff sind eindeutig zu sehen.“ So

kann mit Hilfe des Biomonitorings ebenfalls ein Rückschluss auf die Schutzbekleidung gezogen werden. „Die heutige moderne Schutzausrüstung ist mit der in den 1980er oder 90er Jahren überhaupt nicht vergleichbar“, sagt Dr. Dirk Taeger, „trotzdem könnte die Studie zu dem Schluss kommen, dass sie weiter verbessert werden muss.“

Präventionsempfehlungen könnten sich nicht nur auf die Schutzbekleidung an sich beziehen, sondern beispielsweise auf den Umgang mit den Anzügen nach einem Brandeinsatz, die sogenannte „Brandhygiene“. Der ist momentan sehr unterschiedlich bei den Feuerwehren in Deutschland. So werden bei der Berufsfeuerwehr die Schutzanzüge nach Brandeinsätzen in der Regel gewaschen, bei der freiwilligen Feuerwehr ist das sehr häufig noch nicht der Fall. „Unterschiedliche Verhaltensweisen vor, während und nach Einsätzen, können auch unterschiedliche Ergebnisse liefern“, erklärt Tim Pelzl, „daher gehe ich davon aus, dass sich das am Ende auch in den Studienergebnissen widerspiegelt.“ In jedem Fall ist für ihn die Studie ein Gewinn für die Prävention. Es profitieren in erster Linie die Versicherten, wenn eine Aussage getroffen werden kann, dass die Schutzmaßnahmen ausreichend sind oder verbessert werden müssen. Die Kommunen haben als Arbeitgeber der Berufs- beziehungsweise als Träger der Freiwilligen Feuerwehr die Pflicht, die Exposition ihrer Angestellten zu erfassen. Die jetzt angefangene Studie kann dafür ebenfalls eine Basis bieten.

Die Autorin:
Vicki Marschall
 3satz Verlag & Medienservice

„Die Umsetzung der Vision Zero ist ohne arbeitsmedizinische Forschung nicht denkbar.“



**Interview mit
Dr. Walter Eichendorf**

Dr. Walter Eichendorf war nach seinem Studium der Physik, Mathematik und Astrophysik – unter anderem an der Ruhr-Universität Bochum – zunächst mehrere Jahre im Ausland, wo er bei der European Southern Observatory (ESO) mit Schwerpunkt Doppelgalaxien forschte. 1983 kam er zum Hauptverband der Berufsgenossenschaften (HVBG). Hier leitete er zuerst das Referat Statistik, dann die Hauptabteilung Öffentlichkeitsarbeit, war deutscher Projektleiter für das Europäische Jahr für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit sowie Geschäftsführer der Basi und damit verantwortlich für den A+A Kongress. 1998 wurde er stellvertretender Hauptgeschäftsführer. Im HVBG und dann nach der Fusion zur Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) im Jahr 2007 leitete er den Geschäftsbereich Prävention bis zum 31. Oktober 2018, zu dem auch das IPA gehört. Seit 2003 ist er zudem Vizepräsident der Sektion Forschung der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherung (IVSS). Seit 2009 ist er Präsident des Deutschen Verkehrssicherheitsrates und erhielt 2014 für seine Verdienste um die Verkehrs- und Arbeitssicherheit das Bundesverdienstkreuz aus der Hand von Bundesminister Dobrindt.

Herr Dr. Eichendorf, Sie blicken nun auf 35 Jahre in der gesetzlichen Unfallversicherung und davon 20 Jahre in der Hauptgeschäftsführung zurück. Was war für Sie von besonderer Bedeutung im Bereich der arbeitsmedizinischen Forschung?

Die arbeitsmedizinische Forschung ist besonders nah am arbeitenden Menschen und deshalb von besonderer Relevanz bei der Umsetzung der Vision Zero – unserer Vision einer Welt ohne tödliche oder schwere Arbeits- und Verkehrsunfälle sowie Berufskrankheiten. Arbeitsmedizinische Forschung muss deshalb im Rahmen unseres für die

Strategie der Vision Zero so wichtigen Risikoobservatoriums ganz vorne neue Gefährdungen für die Menschen am Arbeitsplatz erkennen und extrem frühzeitig Präventionsmaßnahmen entwickeln. Entscheidend ist immer die rasche Transformation der Forschungsergebnisse in die Praxis, also an den Arbeitsplatz in Betrieben, öffentlichen Verwaltungen und Bildungseinrichtungen. Aber klar ist auch, dass dies für die Sünden der Vergangenheit, also Berufskrankheiten mit sehr langen Latenzzeiten nicht gelten kann. Primärprävention muss nach vorne schauen und die heutigen Risiken meistern. Se-

kundär- und Tertiärprävention müssen sich leider auch um die Fälle aus lange zurückliegenden Zeiten wie beim Thema Asbest kümmern.

Haben Sie hierzu konkrete Beispiele im Sinn?

Ja, Dutzende. Ich greife mal zwei heraus. Da sind erstens die Biomarker, die insbesondere bei der Krebsfrüherkennung entscheidend sein können. So wurde im Rahmen der prospektiven Kohorte von MoMar untersucht, welche Biomarker sich eignen, um frühzeitig ein Mesotheliom zu detektieren. Im Ergebnis gibt es eine sehr vielversprechende Kombination von zwei Markern,

die die Früherkennung von Mesotheliomen dramatisch verbessern (s. S. 16). Im nächsten Schritt der Entwicklung von Biomarkern wollen wir ganz im Sinne des Risikoobservatoriums kritische Erkrankungen Jahre vor dem Ausbrechen erkennen und damit völlig neue Wege zur Prävention und Therapie eröffnen.

Genau darum geht es auch im zweiten Beispiel: 2015 hat die DGUV zu einem internationalen Fachgespräch nach Sankt Augustin eingeladen, das vom Fachbereich „Feuerwehren, Hilfeleistungen, Brandschutz“, dem IPA und dem IFA vorbereitet wurde. Es ging darum, die Gefährdung von Feuerwehreinsetzungskräften gegenüber Gefahrstoffen durch Humanbiomonitoring abzuklären und daraus effektive Schutzmaßnahmen ableiten zu können. Internationale Erfahrungen aus Kanada, Australien, den Niederlanden usw. demonstrierten den Sinn eines solchen Projektes, das jetzt auch 2017 in Deutschland gestartet ist. Wir erwarten bereits Ende 2019 konkrete Präventionsempfehlungen, mit denen die Feuerwehren noch besser geschützt werden können.

und dann der DGUV, zu dem unter anderem die drei Institute Institut für Arbeitsschutz (IFA) in Sankt Augustin, Institut für Arbeit und Gesundheit (IAG) in Dresden und last but not least das IPA in Bochum gehören. Was macht diese Konstellation so besonders, dass Sie die Entwicklung dieser drei Institute nachhaltig durch Wachstum der Haushalte und des Personals, durch neue Gebäude und vor allem inhaltlich massiv unterstützt haben?

Gemeinsam ist den drei Instituten, dass sie Risiken aus der Arbeitswelt und damit Probleme aus der Praxis der BGen und UKen blitzschnell aufgreifen. Dabei hat jedes Institut seinen ganz eigenen Schwerpunkt:

- IPA: Forschung zur medizinischen „Effektseite“ der beruflichen Belastungen am Arbeitsplatz
- IFA: Forschung, Prüfung und Beratung zu physikalischen und chemischen Fragestellungen aus der Welt der Unfallversicherungsträger
- IAG: Evaluation, psychische Faktoren, Qualifizierung

Die drei Institute ergänzen sich damit synergistisch und es gibt gerade bei

nen Betrieben, Bildungseinrichtungen, UKen und BGen schnell Lösungen aus einer Hand anbieten. Und diese müssen wir rasch über unsere weltweiten Netzwerke verteilen, denn Beschäftigte in vielen Schwellenländern und erst recht in Entwicklungsländern sind oft noch erheblich exponiert und können mit vorhandenem Wissen geschützt werden.

Wenn Sie zurückschauen auf die Anfänge Ihrer Tätigkeit in der Hauptgeschäftsführung vor 20 Jahren und diese mit der heutigen Situation vergleichen, was hat sich im Bereich der Prävention oder ganz konkret auch in der arbeitsmedizinischen Forschung verändert?

Vor zwanzig Jahren war an eine ehrgeizige Strategie wie die der Vision Zero nicht zu denken. Beim Weltkongress für Arbeitsschutz 2011 in Istanbul war die DGUV mit den Vortragsthemen Vision Zero und Return on Prevention der absolute Trendsetter. 2014 haben die damalige Bundesministerin Andrea Nahles und Guy Ryder, Generaldirektor der ILO mit ihren emotionalen Eröffnungen des von der DGUV veranstalteten Weltkongresses in Frankfurt die Vision Zero zum

VISION ZERO.

FEHLER SIND NICHT VERMEIDBAR. SCHWERE UNFÄLLE SCHON.

Ich könnte noch die Reizstoffforschung, die Berufsdermatologie, das Thema Schichtarbeit und riesige Projekte wie SYNERGY (s. S. 10) nennen, aber das würde den verfügbaren Platz sprengen.

Sie waren in den letzten mehr als 15 Jahren verantwortlich für den Geschäftsbereich Prävention des HVBG

den großen Herausforderungen zum Thema Sicherheit und Gesundheit heute kaum noch ein Thema, an dem nicht interdisziplinär von allen drei Instituten und oft im Netzwerk mit weiteren Forschungseinrichtungen in Deutschland, Europa oder weltweit gearbeitet wird. Entscheidend ist, was für die Praxis herauskommt: Die drei Institute kön-

Gesprächsthema der vier Tage gemacht. 2017 in Singapur war die Vision Zero Motto, Thema und inhaltlicher Schwerpunkt des ganzen Weltkongresses.

Beim Risikoobservatorium (RO) war es ähnlich. Nur langsam wurde allen Beteiligten klar, dass ein nationales RO sinnlos ist. Auf guten Projekten von EU-

OSHA, der Suva aus der Schweiz und anderen aufbauend hat die DGUV mit einem weltweiten Workshop in Athen das internationale Wissen gebündelt und ein heute wirklich weltweit operierendes Netzwerk geschaffen. Im nächsten Schritt haben wir nicht nur die Forscher weltweit vernetzt, sondern auch die Forscher mit den betrieblichen Praktikern für Sicherheit und Gesundheit. Dadurch erhalten wir sehr früh Rückmeldungen aus der betrieblichen Praxis und können Forschungsergebnisse sehr schnell vor Ort umsetzen.

Last, but not least: Vor 20 Jahren gab es zwar schon Gefährdungsbeurteilungen, aber sie waren, ebenso wie viele Präventionsansätze, eher global. Heute haben wir sehr differenzierte und spezifische Lösungen bis hin zur Individualprävention und wirklich vorausschauender Forschung. Und an eine so intensive Vernetzung aller Akteure wie heute in der Gemeinsamen Deutschen Arbeitsschutzstrategie und in der Zusammenarbeit nach dem Präventionsgesetz war damals nicht zu denken.

Sie haben Ende der 1990er Jahre das Instrument der Kampagnen in unsere

Welt gebracht und jetzt eine der umfangreichsten und langfristigen Präventionskampagnen initiiert, die die Welt der Unfallversicherungsträger jemals hatte: Den kommitmentsch. Wie kann die Arbeitsmedizin hier unterstützend wirken?

Das Ziel dieser Kampagne ist es, eine Kultur der Prävention zu prägen, in der Sicherheit und Gesundheit ein Wert für Menschen, Betriebe, Bildungseinrichtungen und letztlich für die gesamte Gesellschaft sind. Dann werden Sicherheit und Gesundheit bei allen Entscheidungen und Abläufen 24/7 als entscheidender Faktor berücksichtigt und nur damit können wir die Vision Zero realisieren. Das ist ohne die Arbeitsmedizin für den Transfer vor Ort nicht möglich und auch deshalb brauchen wir viel mehr Arbeitsmedizinerinnen und Arbeitsmediziner vor Ort bei den arbeitenden Menschen. Die DGUV hat sich dafür zusammen mit DGAUM, VDBW und anderen im Aktionsbündnis Arbeitsmedizin stark engagiert und gerade jetzt nach mehrjähriger Vorarbeit mit dem Pilotprojekt zum Zentrumsmodell ein exzellentes Instrument in den Test geschickt, das die betriebsärztliche Betreuung in den Kleinbetrieben und generell im ländlichen Raum deutlich verbessern soll.



Der ehemalige stellvertretende Hauptgeschäftsführer der DGUV, Dr. Walter Eichendorf im Gespräch mit dem IPA-Journal

Ein Weltkonzern wie Siemens – um ein exzellentes Beispiel zu nennen – hat unter der Leitung von Herrn Dr. Franke eine echte Unternehmenskultur zur Prävention geprägt und das Ziel der Vision Zero wirklich weltweit in allen Einheiten des Konzerns verankert. Andere große Konzerne sind ähnlich unterwegs. Aber 95 Prozent der deutschen Betriebe sind Kleinbetriebe und auch die Bildungseinrichtungen sind überwiegend durch kleinere Einheiten geprägt: Wenn wir dort die Kultur der Prävention nicht etablieren können, dann hätten wir versagt. Die BGen und UKen sind die idealen Treiber für ein solches Thema, aber sie brauchen alle Zielgruppen vor Ort für den Erfolg.

Eine Entwicklung, die unsere Arbeitswelt nachhaltig verändern wird, ist die Digitalisierung, zusammengefasst unter den Begriffen Arbeit 4.0 und Industrie 4.0. Wo sehen Sie hier die zukünftigen (Forschungs-) Schwerpunkte in der Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger?

Neue Arbeitsformen stellen die Prävention vor neue Herausforderungen. Das war auch früher so, aber die Veränderungen gehen schneller und werden häufiger als früher disruptiv. Hier gelten wieder die Grundsätze des Risikoobservatoriums: Wir müssen die Veränderungen erkennen, bevor sie vor Ort ankommen und die Präventionsinstrumente vor dem Risiko ansetzen.

Wichtig ist aber, die ungeheuren Chancen der Digitalisierung zu nutzen. Sie erlaubt bisher ungeahnte Fortschritte in der Medizin generell und der Arbeitsmedizin speziell, die sich nicht nur bei individuellen Krebstherapien, sondern zum Beispiel auch bei der Individualprävention bemerkbar machen. Deshalb war es 2016 ein entscheidende Weichenstellung der Organe der DGUV, im IPA in Bochum jetzt über viele Jahre hinweg Sachmittel und Personal bereit zu stellen, um eine große Biobank nach bestmöglichem Standard

aufzubauen. Mit ihr können künftig retrospektiv neue Biomarker validiert werden. Dasselbe gilt für Gefahrstoff- und Expositionsdatenbanken zum Beispiel im IFA. Die Digitalisierung wird in Kürze mit den Instrumenten von Big Data eine heute noch nicht denkbare Vernetzung all dieser Daten ermöglichen.

Gerade vor dem Hintergrund der Digitalisierung müssen wir aber auch ganz bodenständige Aspekte forcieren: Die Arbeitsmedizin muss immer mehr zum Lotsen in der Gesundheitsförderung werden und regelmäßig die gesunden Beschäftigten erreichen. Betriebliches Gesundheitsmanagement und Betriebliche Gesundheitsförderung sind viel zu selten genutzte Instrumente, um sicherzustellen, dass Personen nicht nur qualifiziert sind, sondern ihr ganzes Arbeitsleben lang sicher und gesund tätig sind. Die Arbeitsmedizin wird damit zum Botschafter einer Kultur der Prävention.

Roboter übernehmen in der 4.0-Welt immer mehr Arbeitsprozesse. Glauben Sie, dass die Gefahrstoffforschung noch eine Perspektive hat?

Ja, aber sie wird sich stärker fokussieren müssen. Viele der klassischen Gefährdungen in der Produktion werden vom Menschen separiert, das ist im Sinne der Vision Zero. Wir müssen uns zunehmend den Kleinbetrieben widmen, wo die dort Tätigen die Risiken oft nicht kennen oder der Umgang mit Gefahrstoffen nicht ganz vermeidbar ist.

Unsere Gesellschaft erwartet, dass Feuerwehrleute jeden Brand schnell löschen. Die Feuerwehr weiß in den wenigen Minuten der Einsatzvorbereitung im Fahrzeug aber nicht, welche Expositionen gegenüber kritischen Gefahrstoffen selbst beim Brand eines Einfamilienhauses drohen – also muss umfassend geschützt werden. Das Löschen des Brandes darf nicht zu Lasten der Gesundheit der Feuerwehren gehen.



Und was ist mit dem Küchenbauer, der Hängeschränke, Luftabsaugung, Mikrowellen usw. bündig vom Fußboden bis zur Decke einbauen soll. Weiß sie oder er, ob die von ihm durch Bohren, Schleifen, Sägen usw. zu bearbeitenden Wände in dem Haus asbestbelastet sind? Zudem muss die Gefahrstoffforschung immer wieder neue Gefahrstoffe und vor allem auch Ersatzstoffe mit unklarem Gefährdungspotenzial in den Fokus nehmen.

Herr Dr. Eichendorf, wenn Sie nun für uns noch einen Blick in Ihre „Glaskugel“ werfen würden: Welche zukünftigen Schwerpunkte sehen Sie für die arbeitsmedizinische Forschung?

Die Digitalisierung wird wie bei vielen anderen Berufen auch in der Medizin und der Arbeitsmedizin disruptive Veränderungen bringen. Die Leserinnen und Leser mögen mein Halbwissen als Physiker gerne kritisieren, aber ich bin überzeugt, dass schon in wenigen Jahren große Teile der heutigen Tätigkeit der Radiologen von der Software erledigt werden. Das gilt auch für den dermatologischen Hautcheck und generell für Teile der Diagnostik.

Wir müssen die Vorteile nutzen und unsere verfügbaren Kapazitäten auf die Bereiche konzentrieren, die Menschen besser als Software können. Zum Beispiel vor Ort im Betrieb, in der öffentlichen Verwaltung oder in der Bildungseinrichtung intensiv mit den Beschäftigten sprechen, um das Spektrum ihrer physischen und vor allem psychischen Belastungen individuell zu erfassen und dann ebenso individuelle Präventionsinstrumente anzusetzen. Diese Zeit im Gespräch mit Zuwendung wird eine der Stärken der Arbeitsmedizin werden.

Oder Big Data. Ich habe mir IBM Watson Health gründlich angeschaut. Große Biobanken, Expositionsdatenbanken und einfach die digital aufbereitete gesamte verfügbare wissenschaftliche Literatur werden mit den Methoden der Big Data schon in den nächsten zwei bis drei Jahren wirklich rasche und extrem komplexe Auswertungen ermöglichen. Es ist gut denkbar, dass bei Themen wie der Synkanzerogenese oder den Gefährdungen durch Schichtarbeit plötzliche Durchbrüche ermöglicht werden.

Aber Big Data erfordert auch in der DGUV andere Arbeitsplätze mit völlig anderen Qualifikationen, um davon profitieren zu können. Big Data erfordert auch eine andere Arbeitsweise der Forscherinnen und Forscher. Es macht zunehmend weniger Sinn, selber nach der Lösung eines Problems zu suchen. Erster Schritt muss schon heute sein: Wer arbeitet weltweit an demselben Thema und hat welche (Zwischen-)Ergebnisse erzielt? Und 2020 dürfte der zweite Schritt lauten: Auf welchen Datenbanken weltweit kann ich rasch riesige Mengen früherer Ergebnisse poolen und damit einen Sprung nach vorne machen? Es wird dann egal sein, ob die Daten in Kalifornien, China, in den Niederlanden oder in Bochum liegen.

Kongresse

Tagung „Wellen – Strahlung – Felder“

Anfang September richtete der Arbeitskreis „Nichtionisierende Strahlung“ zusammen mit der Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) die Jahrestagung 2018 des Fachverbands Strahlenschutz e. V. mit den Schwerpunkten „optische Strahlung“ und „elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder“ sowie „Ultraschall“ in Dresden aus. Vorträge und Poster informierten zu den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen aus dem Bereich von Exposition und Wirkungen auf den Menschen am Arbeitsplatz und in der Umwelt sowie zu theoretischen Grundlagen zur Messtechnik und zu neuen Entwicklungen im Bereich der Regulation.

Im Bereich optischer Strahlung stellt derzeit die BK 5103 „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ einen Schwerpunkt unter den Verdachtsanzeigen dar. **Andrea Bauer** et al. vom Universitätsklinikum Dresden berichteten über das Ergebnis einer multizentrischen Studie unter Beteiligung des IPA, dass der Hauttyp nur einen geringen Einfluss auf das Krebsrisiko hat. Etliche Beiträge gingen auf geeignete Präventionsmaßnahmen ein. Zum Bereich künstlicher optischer Strahlung wiesen **Marko Weber** (Seibersdorf Labor, Österreich) et al. darauf hin, dass bei Schweißverfahren mit offenem Lichtbogen (wie z. B. beim Schutzgas-, Lichtbogenhandschweißen) ohne PSA die zulässigen Grenzwerte für optische Strahlung am Auge und der Haut der Schweißer innerhalb von Sekunden bis Minuten überschritten werden. **Stefan Bauer und Günter Ott** von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) stellten eine „Drehscheibe Lichtbogenschweißen“ vor, mit deren Hilfe in Abhängigkeit von den Schweißverfahren, Werkstoffen und dem Abstand zum Lichtbogen die zulässige Bestrahlungszeit ohne PSA zum Beispiel auch für Bystander abgeschätzt werden kann.

Auch über aktuelle Entwicklungen bei der medizinischen Anwendung von Lasern, Ultraschall und elektromagnetischen Feldern (z.B. durch Magnetresonanztomographie) einschließlich geplanter verschärfter Regulation zur Fachkunde der Anwender wurde berichtet.

Einige Vorträge befassten sich mit Gefährdungen durch den zunehmenden Einsatz von Lasern in der Materialbearbeitung; **Bettina Hohberger** vom Universitätsklinikum Erlangen, berichtete über irreversible Augenschäden, insbesondere im Bereich der Retina. Zu elektromagnetischen Feldern berichteten **Kurt Straif** sowie **Joachim Schüz** – beide: International Agency for Cancer Research (IARC), Lyon – , dass sich bei Mobilfunk-Strahlung im Hinblick auf ein leicht erhöhtes Ri-

siko für Hirntumoren im Vergleich zur IARC-Monographie Nr. 102 von 2011 auch in neueren Studien keine grundlegenden Änderungen der Bewertung ergeben. Ebenso unverändert zeigen sich bei Kindern gering erhöhte Leukämie-Raten – vor allem bezüglich akuter lymphatischer Leukämie – für 50/60 Hz Wechselspannung im häuslichen Bereich bei Magnetflussdichten oberhalb 0,2-0,4 μT , wobei weder eine kontinuierliche Dosis-Risiko-Beziehung, eine Wirkschwelle noch ein plausibles mechanistisches Modell ableitbar sind; von derartigen Magnetfeldstärken im Wohnbereich sind ca. 1 % der Kinder in Deutschland betroffen. Aufgegriffen wurden auch aktuelle Themen wie Hochspannungsgleichstromübertragung, Elektromobilität und Warensicherungssysteme mit Radiofrequenz-Identifikation.



Insgesamt gab die Tagung auf hohem Niveau einen weit gefassten Überblick über die aktuellen Themen im Bereich nichtionisierender Strahlung. Den Interessierten sei der 690-seitige Berichtsband einschließlich CD mit den Vollversionen der Vorträge empfohlen, der über die TÜV Media Group des TÜV Rheinland in Köln (<http://www.tuev-media.de>) angefordert werden kann; einige dort nicht enthaltene Beiträge zur medizinischen Anwendung von Lasern und von Ultraschall sind über das Institut für Strahlenschutz der BG ETEM/BG RCI per E-Mail ifs@bgetem.de erhältlich.

PD Dr. Wolfgang Zschiesche

20. Tagung der Europäischen Gesellschaft für *In-vitro*-Toxikologie

Die 20. Tagung der Europäischen Gesellschaft für *In-vitro*-Toxikologie (European Society for Toxicology *In Vitro*; ESTIV) fand vom 15. bis 18. Oktober in Berlin statt. Mit rund 450 Teilnehmenden aus 45 Ländern und über 230 Postern und 85 Vorträgen war sie eine der bislang erfolgreichsten Tagungen der Gesellschaft.

Die diesjährige Tagung stand unter dem Motto „Neue Methodenansätze für den Einsatz in der *In-vitro*-Toxikologie“. Unter anderem wurden aktuelle Erkenntnisse in der Entwicklung von alternativen Testmethoden und -systemen zum Tierversuch vorgestellt. Dazu gehören verschiedene 3D-Zellkulturmodelle, die im Vergleich zu den üblichen zweidimensionalen Zellkulturen die dreidimensionale Struktur von Geweben berücksichtigen. Auch wurden aktuelle Entwicklungen auf dem aufstrebenden Forschungsgebiet der Multi-Organ-Chips vorgestellt, bei dem man versucht, miniaturisierte Organismen nachzustellen. Hierbei werden verschiedene Gewebe als Zellkulturen auf einem Chip aufgebracht und über künstliche Kreisläufe miteinander verbunden. Diese Modelle werden unter anderem für toxikologische Untersuchungen aber auch als Krankheitsmodelle eingesetzt.

Weitere Schwerpunkte der Tagung lagen auf den Themen Toxikokinetik und der *in vitro/in vivo* Extrapolation, d.h. wie man an Zellkulturen erhaltene Ergebnisse für die Risikobewertung beim Menschen einsetzen kann. Auch wurden aktuelle Entwicklungen in der regulatorischen Toxikologie insbesondere in Hinblick auf die Nutzung von Daten aus *In-vitro*-Modellen und *In-silico*-Modellierungen (d.h. computergestützt) vorgestellt und diskutiert.

Das IPA war mit einem Vortrag und einem Session-Chair vertreten. **Götz Westphal** berichtete über einen im IPA entwickelten Test zur Partikel-induzierten Zellmigration als Methode zur Vorhersage des entzündlichen Potenzials von Partikel und Fasern. **Sabine Plöttner** war als Mitglied des wissenschaftlichen Komitees an der Programmgestaltung der Tagung beteiligt und hatte gemeinsam mit **Jan Hengstler** vom Leibniz-Institut für Arbeitsforschung (IfAdo) einen Session-Chair inne.

Im Rahmen dieser Tagung wurde deutlich, wie intensiv daran geforscht wird, den Paradigmenwechsel in der Toxikologie voranzutreiben, um für die Risikobewertung möglicher Gesundheitsgefährdungen für den Menschen durch Chemikalien und andere Noxen zunehmend auf Tierversuche zu verzichten.

Dr. Sabine Plöttner

Konferenz Advances in Pneumology 2018

Die 14. Internationale Konferenz „Advances in Pneumology“ fand vom 12. bis 13. Oktober 2018 in Opatów (Polen) statt. Neben dem diesjährigen Tagungspräsidenten und Initiator der Veranstaltungsreihe **Mieczyslaw Pokorski** gehören **Kurt Rasche** aus Wuppertal und **Monika Raulf** vom IPA zum wissenschaftlichen Komitee. Die Konferenz „Advances in Pneumology“ knüpft an die Tradition des deutsch-polnischen Austausches von klinischer Expertise auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen an, die früher bei den in den Kohlebergwerken beider Länder Beschäftigten vorkamen. Das wissenschaftliche Programm war breit gefächert und umfasste unterschiedliche wissenschaftliche und klinische Aspekte insbesondere der Pneumologie. In den knapp 100 Vorträgen ging es vor allem um respiratorische Infektionen, Lungenkrebs, Asthma, COPD, deren Prävention, Diagnose, Behandlung und darum, die durch diese Erkrankungen hervorgerufene Beeinträchtigung der Lebensqualität zu minimieren. Besonders hervorzuheben waren die Beiträge aus einer Arbeitsgruppe aus Martin von der Medizinischen Fakultät der Comenius Universität Bratislava. Diese Gruppe betreibt Grundlagenforschung zum Thema Husten und erforscht dabei auch, wie Husten über die sensorisch-irritative Stimulation der Nase und die entsprechenden Rezeptoren und Signalwege beeinflusst werden kann.

Das IPA war mit vier Beiträgen vertreten. **Verena Liebers** referierte darüber, dass es bei Probanden nach kontrollierter Exposition gegenüber Zinkoxid zu individuellen Unterschieden bei der Zytokinfreisetzung im Vollbluttest kam. Die Beiträge von **Dorothee Rosenkranz** und **Vera van Kampen** beschäftigten sich mit dem aufwändigen, aber auch notwendigen Procedere der Probandenrekrutierung und -untersuchung für Inhalationsstudien. Denn nur so seien die Sicherheit der Probanden und die hohen Qualitätsstandards der Studien zu gewährleisten. Darüber hinaus berichtete **Frank Hoffmeyer**, dass die Konzentration von exhalierendem und nasalem Stickstoffmonoxid in einer Gruppe atopischer, nicht-rauchender Studenten unter anderem dadurch beeinflusst wird, ob die Personen gegen saisonale oder perenniale Allergene sensibilisiert waren.

Entsprechend der Tradition, dass der Kongress abwechselnd in Polen und Deutschland durchgeführt wird, soll die Konferenz im kommenden Jahr in Wuppertal stattfinden. <http://www.pneumology.pl>

Dr. Vera van Kampen

Für Sie gelesen

Löst Getreidestaub Entzündungen aus?

Straumfors A, Eduard W, Kari KH, Skogstad M, Barregård L, Ellingsen DG. Pneumoproteins and markers of inflammation and platelet activation in the blood of grain dust exposed workers ; Biomarkers 2018; 23: 748-755. DOI:10.1080/1354750X.2018.1485057

Das Arbeiten in der Landwirtschaft kann mit massiven Getreidestaubexpositionen verbunden sein, die zu arbeitsbedingten Veränderungen der Lungenfunktion und Entzündungsreaktionen der Atemwege führen können. Getreidestäube sind komplexe Gemische aus anorganischen Erdpartikeln, Pflanzenfragmenten, Insekten, Mikroorganismen und deren Komponenten, wie Endotoxinen, Glucanen und Mykotoxinen.

In die Studie von Straumfors et al wurden in 20 norwegischen Getreideverarbeitenden Betrieben 67 Getreidestaub-Exponierte und 36 Verwaltungsbeschäftigte, die entsprechend als nicht exponiert galten, untersucht.

An zwei aufeinanderfolgenden Tagen erfolgte eine personengetragene Staubsammlung. Die gewonnenen Staubproben wurden hinsichtlich Getreidestaub, Endotoxin, Bakterien, Pilzsporen und β -1,3-Glucan analysiert. Anhand eines Fragebogens wurden die im Laufe des Arbeitstages aufgetretenen Beschwerden, sowie die Rauchgewohnheiten und ein möglicher Kontakt zur Landwirtschaft im Kindesalter ermit-

telt. Im Serum der Probanden wurde spezifisches IgE gegen ubiquitäre Inhalationsallergene (zur Bestimmung des Atopiestatus), „Pneumoproteine“ (u.a. CC-16, Surfactant-Protein A und B) sowie Marker der Entzündung (IL-6, TNF- α , CRP) und der Thrombozytenaktivierung (sCD40-Ligand) bestimmt. Die Bioaerosol-Exposition zeigte anhand der gemessenen Parameter eine hohe individuelle Bandbreite, die als moderat bis hoch eingestuft wurde und nicht mit den gemessenen Biomarkern korrelierte. Für Endotoxine ergab sich ein auffallend hoher Wert von über 700 EU/m³ (geometrisches Mittel). Die exponierte Gruppe unterschied sich von der nicht-exponierten anhand der signifikant höheren CC-16 und IL-6-Spiegel im Serum. Als weitere Einflussfaktoren für den CC-16 Spiegel zeigten sich eine Kindheit auf dem Bauernhof und das Rauchverhalten.

Zusammenfassend, belegt die Studie eine Reaktion des Immunsystems (erhöhte Expression von CC-16 und IL-6) für die Getreidestaub-exponierte Personengruppe. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Biomarkern im Serum und der individuellen Bioaerosol-Exposition ließ sich jedoch nicht belegen. Offen bleibt weiterhin die Frage, ob die Veränderungen als reversible physiologische Immunreaktion oder schon als Hinweise auf gesundheitlich schädliche Prozesse zu bewerten sind. Berücksichtigt werden muss auch, dass Getreidestaub kein einheitliches Material ist und additive bzw. synergistische Effekte ebenso wie individuelle Reaktionen, die Wirkungsanalyse erschweren.

Dr. Verena Liebers



Krebsrisiko von Frauen in Nachtarbeit – Metaanalyse aus China

Yuan X, Zhu C, Wang M, Mo F, Du W, Ma X. Night Shift Work increases the Risks of Multiple Primary Cancers in Women: A Systematic Review and Meta-analysis of 61 Articles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27: 25-40

Hansen J. Night Shift Work and Risk of Breast Cancer. *Curr Env Health Report* 2017; 4: 325–339

Travis RC, Balkwill A, Fensom GK, Appleby PN, Reeves GK, Wang XS, Roddam AW, Gathani T, Peto R, Jane Green J, Key TJ, Beral V. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djw169

Schichtarbeit, die mit Störungen des zirkadianen Rhythmus verbunden ist, stuft die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO im Jahr 2007 als wahrscheinlich krebserregend für den Menschen ein (2A). In Dänemark wurde daraufhin die Anerkennung von Brustkrebs als Berufskrankheit nach mindestens 25-jähriger Tätigkeit bei mindestens einer Nachtschicht pro Woche möglich, was die Tragweite der Einstufung verdeutlicht. Die zahlreichen Untersuchungen eines Zusammenhangs von Nachtschichttätigkeit und Brustkrebsrisiko zeigen eine breite Streuung der Ergebnisse. Die Daten, die der Einstufung der IARC zugrunde liegen, werden auch unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse kontrovers diskutiert. Bisherige Übersichtsarbeiten interpretieren die vorliegende Evidenz ebenfalls nicht einheitlich. Eine nächtliche Lichtexposition könnte verschiedene physiologische Prozesse beeinflussen. Die bisherige Haupthypothese, dass die Unterdrückung der Melatonin-Synthese die Entstehung von Krebserkrankungen begünstigt, wurde bislang nicht bestätigt.

Ruth Travis et al. publizierten drei umfangreiche prospektive Studien und eine Metaanalyse von Kohortenstudien, ohne ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (1,01; 95 % KI 0,87-1,14) bei Frauen zu finden, die 20 Jahre oder länger in Nachtschicht tätig waren (Travis et al. 2016). Während hier ausschließlich Kohortenstudien einbezogen wurden, ermittelte ein chinesisches Forschungsteam um Xia Yuan in einer Metaanalyse von zahlreichen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien aus Nordamerika, Europa, Asien und Australien ein moderat erhöhtes Brustkrebsrisiko von 1,32 (95 % KI 1,20-1,45) nach ungenau quantifizierter Tätigkeit in Nachtschicht. Allerdings ist die

Beschreibung der Auswahl und Gewichtung der einzelnen Studien, die teilweise auch mehrfach in der Metaanalyse berücksichtigt wurden, nicht nachvollziehbar. Yuan et al. schätzen einen linearen Anstieg des Risikos, an Brustkrebs zu erkranken, um durchschnittlich 3,3 % je fünf Jahre Tätigkeitsdauer in Nachtarbeit. Ungeklärt bleibt, warum sich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko in Nordamerika und Europa zeigte nicht aber in Asien und Australien. Weiterhin beobachteten Yuan et al, dass das Risiko für Krebserkrankungen der Verdauungsorgane bei Frauen um 18 % erhöht war, wenn diese in der Vergangenheit in Nachtschicht gearbeitet hatten. Anders als bei den Unterleibstumoren, für die sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zeigte, wurde hier nicht organspezifisch ausgewertet. Als mögliche Ursache wurde eine unregelmäßige Nahrungsaufnahme von den Autoren diskutiert. Eine mögliche Erklärung für das in ihrer Metaanalyse ermittelte erhöhte Hautkrebsrisiko von 41% geben die Autoren nicht.



Der dänische Epidemiologe Johnni Hansen, der im vergangenen Jahr den Stand der Forschung zum Krebsrisiko durch Nachtarbeit recherchierte, beklagt Qualitätsmängel bei der Analyse von Kohortendaten, die zu einer Maskierung von Effekten führen könnten (Hansen, 2017). Daher empfiehlt Hansen eine baldige Neubewertung des Krebsrisikos durch Nachtarbeit. Eine Validierung von Effekten in der hier diskutierten Größenordnung setzt eine akkurate individuelle Expositionserfassung hinsichtlich der Dauer und Intensität der Episoden von Nachtarbeit sowie der auf die jeweilige Zielerkrankung bezogenen Risikofaktoren voraus. Wegen diesbezüglicher methodischer Unzulänglichkeiten liefert die von Yuan et. al. vorgelegte Metaanalyse hier keinen Erkenntnisgewinn.

Dr. Martin Lehnert

Verletzungsrisiko bei Abend- und Nachtschichten

Nielsen HB, et al.: Risk of injury after evening and night work – findings from the Danish Working Hour Database Scand J Work Environ & Health 2018; 44: 385-393

In verschiedenen wissenschaftlichen Publikationen wird ein erhöhtes Unfallrisiko als Folge von Abend- und Nachtschichten immer wieder kontrovers diskutiert. Qualitativ hochwertig und mit einer großen Anzahl von Datenpunkten, hat nun eine Forschergruppe aus Dänemark die Unfallraten während und nach Abend- und Nachtschichten mit den Unfallraten bei Tagschichten verglichen. Anhand register-basierter Daten zur Schichtarbeit von insgesamt 69.200 Beschäftigten wurden hierfür Unfälle- und Verletzungen am Arbeitsplatz und außerhalb der Arbeit zusammengefasst sowie die Abend- oder Nachtschichten im Verlauf der vorangegangenen sieben Tage berücksichtigt.

Das Risiko für Unfälle war demnach im Vergleich zu reinen Tagschichten erhöht, wenn in der vorangegangenen Woche in Abendschichten oder Nachtschichten gearbeitet wurde. Weiterhin nahm das Risiko mit der Anzahl der Abend- oder Nachtschichten zu. So war das Risiko um 60 % erhöht, wenn fünf oder mehr Abendschichten und um knapp 50 % wenn fünf oder mehr Nachtschichten vorausgegangen waren.

Etwas schwieriger zu interpretieren ist hierbei das Zusammenspiel von Abend- und Nachtschichten. Bei der Berechnung von Risiken für vorangegangene Nachtschichten wurden im betrachteten Zeitraum auch Abendschichten geleistet

(und umgekehrt). Um dies genauer zu analysieren, führten die Autoren Berechnungen in Subgruppen durch, die im Zeitraum entweder nur in Tag- und Nachtschichten (ohne Abendschichten) bzw. nur in Tag- und Abendschichten (ohne Nachtschichten) gearbeitet hatten. Hier zeigte sich – bei reduzierter Gesamtzahl – ebenfalls ein ansteigendes Risiko mit einer wachsenden Anzahl Abendschichten (über 40 % bei mehr als fünf Abendschichten). Bei den Nachtschichten wurden erhöhte Risiken für eine oder zwei Nachtschichten beobachtet.

Es zeigte sich in beiden Ansätzen, dass bei Nachtschichten das Risiko für Unfälle bei drei Nachtschichten hintereinander am geringsten war. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis im Zusammenspiel von Gewöhnung und Schläfrigkeit. Während in der ersten Nacht die Umstellung zu einer erhöhten Schläfrigkeit und somit zu erhöhten Unfallrisiken führt, ist dies in der dritten Nacht durch die Anpassung an den Schichtbetrieb verbessert. Nach mehr als drei Abend- oder Nachtschichten steigen die Risiken wieder an, was in der Ansammlung der Erschöpfung begründet sein kann.

Fazit: Bei Nachtarbeit scheint die gängige Praxis von drei Nachtschichten hintereinander mit Blick auf die Unfallprävention eine gute Lösung darzustellen. Von mehr Abend- oder Nachtschichten innerhalb einer Woche wäre demnach abzuraten. Insbesondere sind die Risiken auch bei den Abendschichten erhöht und liegen über denen von Nachtschichten. Über die Gründe mag man spekulieren. Möglich ist, dass die Arbeitsinhalte andere sind, aber auch die Zeiten der Anreise zu und von der Arbeit beinhalten möglicherweise größere Risiken.

Dr. Sylvia Rabstein



Nachtschicht und das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken

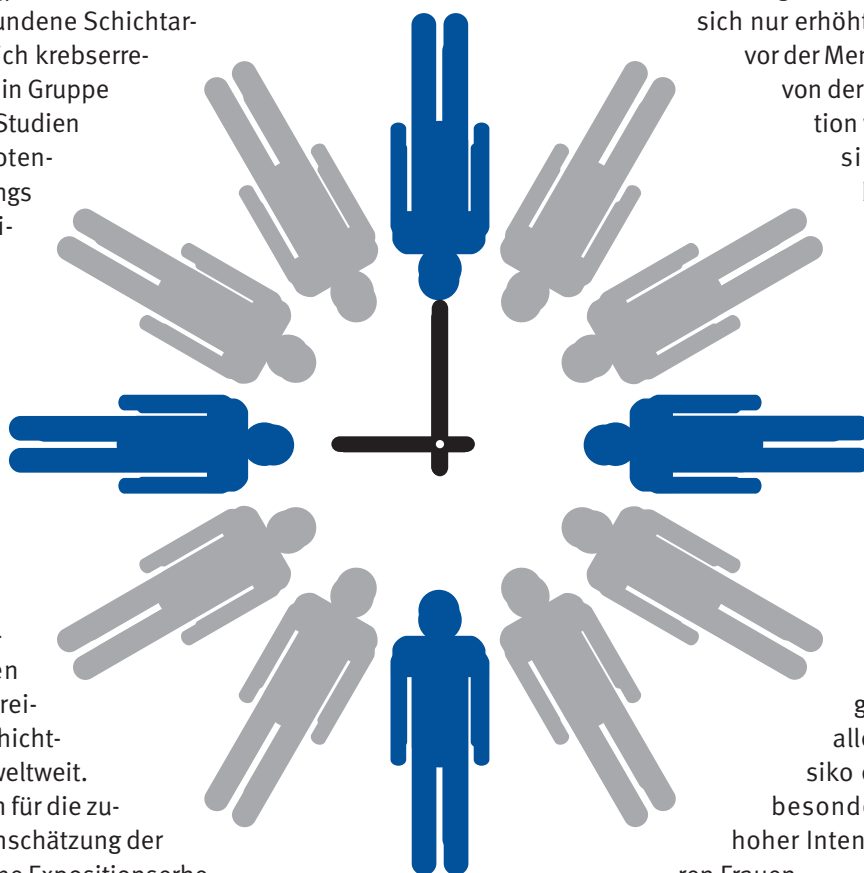
Cordina-Duverger E et al.: Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. Eur J Epidemiol 2018; 33: 369-379

Vor über 10 Jahren stuft die Internationale Krebsagentur der WHO (IARC) langjährige und mit circadianen Störungen verbundene Schichtarbeit als wahrscheinlich krebserregend ein (Einstufung in Gruppe 2A). Zu den neueren Studien zum Thema eines potenziellen Zusammenhangs zwischen langjähriger Nachtarbeit und Brustkrebs zählt auch die vom IPA durchgeführte GENICA Studie, der einzigen Brustkrebsstudie mit Daten aus dem Raum Deutschland zu diesem Thema. Die GENICA Studie gehörte dabei zu den wenigen Studien mit umfangreichen Berufs- und Schichtarbeitsbiographien weltweit. Da ein Hauptproblem für die zusammenfassende Einschätzung der Risiken die heterogene Expositionserhebung in den Originalstudien ist, wurde daher auf Initiative des IPA eine gepoolte Analyse von Studien mit detaillierten Schichtarbeitsbiographien durchgeführt, die nun im European Journal of Epidemiology veröffentlicht wurde.

Dabei wurden Daten von fünf bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studien aus Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland und Spanien in einem einzigen harmonisierten Datensatz mit 6.093 Brustkrebsfällen und 6.933 Bevölkerungskontrollen zusammengefasst. Erstmals konnten anhand dieses Datensatzes Expositionsmerkmale wie z.B. die Häufigkeit der Nachtarbeit pro Woche oder die Dauer der Nachtschichten in Stunden analysiert werden. Als Nachtarbeit wurde eine Beschäftigung definiert, die zwischen Mitter-

nacht und fünf Uhr morgens mindestens drei Stunden Arbeit beinhaltete. Frauen, die jemals in Nachtarbeit gearbeitet hatten, zeigten im Vergleich zu denen, die niemals nachts gearbeitet hatten, ein statistisch signifikant leicht erhöhtes Risiko für Brustkrebs. Dieses Risiko war unter den prämenopausalen Frauen höher und stieg für Nachtschichten mit mehr als 10 Stunden oder mehr als drei Nachtschichten pro Woche weiter an. Mehr als verdoppelt wurde das Risiko bei Kombination aus vielen Nachtschichten pro Woche und

zusätzlich langen Schichten. Jedoch zeigten sich nur erhöhte Risiken bei Frauen vor der Menopause. Unabhängig von der Intensität der Exposition war das Brustkrebsrisiko für Nachtarbeit bei Frauen nach der Menopause nicht erhöht. Dieses Ergebnis war überraschend, da bisherige Studien eher eine langjährige Tätigkeit in Nachtarbeit mit Brustkrebs in Verbindung gebracht hatten. Es deutet darauf hin, dass nicht langjährige Nachtschichtarbeit allein das Brustkrebsrisiko erhöht, sondern insbesondere Nachtarbeit mit hoher Intensität bei eher jüngeren Frauen.



Während der Forschungsschwerpunkt bislang auf die Dauer einer Tätigkeit in Nachtarbeit fokussiert war, zeigte die gepoolte Studie, dass insbesondere Nachtschichtarbeit mit einer hohen Intensität (viele Nachtschichten pro Woche und lange Schichten) bei Frauen vor der Menopause ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, bedeuten könnte. Studien zu Schichtarbeit sollten daher Belastungsspitzen und lange Arbeitszeiten berücksichtigen. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die Suche nach Indikatoren für besonders hohe Beanspruchung durch Nachtarbeit weiter vorangetrieben werden sollte.

Dr. Sylvia Rabstein

Neue Publikationen aus dem IPA

1. Behrens T, Lehnert M, Zschesche W, Taeger D, Pallapies D, Brüning T. Ableitung des Arbeitsplatzgrenzwerts für Mangan (MnA) bei Schweißarbeiten. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 2018; 53: 598–601
2. Behrens T, Pesch B, Brüning T. Synergistische Effekte nach Mehrfachexposition - Bewertung für die Regulation. Synergetic effects after exposure to multiple hazardous substances – evaluation for regulation. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 2018; 53: 451
3. Behrens T, Taeger D, Pallapies D, Brüning T. Herausforderungen bei der Bewertung synergistischer Effekte aus bevölkerungsbezogenen Studien. Challenges in the assessment of synergistic effects from population-based Studies. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 2018; 53: 526
4. Bermejo JL, Huang G, Manoochehri M, Mesa KG, Schick M, Silos RG, Ko Y-D, Brüning T, Brauch H, Lo W-Y, Hoheisel JD, Hamann U. Long intergenic noncoding RNA 299 methylation in peripheral blood is a biomarker for triple-negative breast cancer. *Epigenomics* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.2217/epi-2018-0121
5. Bornehag C-G, Reichenberg A, Hallerback MU, Wikstrom S, Koch HM, Jonsson BA, Swan SH. Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *Eur Psychiatry* 2018; 51: 98–103 doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.10.007
6. Breuer D, Flemming B, Sye T, Auras S, Heise O, Thullner I, von der Heyden T, Möhlmann C, Welge, P. Gefahrstoffbelastung auf dem Flughafenvorfeld– Teil 1: Grundlagen. *Gef Reinh Luft* 2018; 78: 399-404
7. Elsner P, Bauer A, Diepgen TL, Drexler H, Fartasch M, John SM, Schliemann S, Wehrmann W, Tittelbach J. Position paper. Telemedicine in occupational dermatology – current status and perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 969–974 doi: 10.1111/ddg.13605
8. Hagemeyer O. Samstags gehört Vati mir. *DGUV Forum* 2018; 11: 10-12
9. Hagmann M, Hebisch R, Baumgärtel A, Beelte S, Krug M, Sondermann J, Weiß T. PAK-Belastung beim Bahnschwellen-Recycling und bei thermischer Bodensanierung. *Zbl Arbeitsmed* 2018; 68: 261–265
10. Hertel J, Rotter M, Frenzel S, Zacharias HU, Krumsiek J, Rathkolb B, Hrabe de Angelis M, Rabstein S, Pallapies D, Brüning T, Grabe HJ, Wang-Sattler R. Dilution correction for dynamically influenced urinary analyte data. *Anal Chim Acta* 2018; 1032: 18–31 doi: 10.1016/j.aca.2018.07.068
11. Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, Lehnert M, Casjens S, Hagemeyer O, Taeger D, Brüning T. Prediagnostic detection of mesothelioma by circulating calretinin and mesothelin – a case-control comparison nested into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Sci Rep* 2018; 8: 14321 doi: 10.1038/s41598-018-32315-3
12. Koch HM, Lessmann F, Swan SH, Hauser R, Kolossa-Gehring M, Frederiksen H, Andersson A-M, Thomsen C, Sakhi AK, Bornehag C-G, Mueller JF, Rudel RA, Braun JM, Harth V, Brüning T. Analyzing terephthalate metabolites in human urine as biomarkers of exposure. Importance of selection of metabolites and deconjugation enzyme. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018; 1100-1101: 91–92 doi: 10.1016/j.jchromb.2018.09.035
13. Kuske M, Berndt K, Spornraft-Ragaller P, Raulf M, Sander I, Koschel D, Bickhardt J, Beisert S, Bauer A. Immediate type allergy to phytase, cellulase, pectinase and xylanase and protein contact dermatitis to cellulase in a feed additive industry worker. *Allergologie* 2018; 41: 344–347 doi: 10.5414/ALX02015
14. Merget R. Berufliche Platinsalzallergie - was können wir daraus lernen? *Allergologie* 2018; 41: 443–448
15. Monsé C, Jettkant B, Schramm BKH, Broding HC, Knappe M, Michl M, Hoffmeyer F, Sucker K, Brüning T, Bünger J. Effects of exposure to carbon dioxide in potash miners. *Adv Exp Med Biol* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1007/5584_2018_270
16. Monsé C, Monz C, Stahlmecke B, jettkant B, Bünger J, Brüning T, Neumann V. Development and validation of a novel particle source for nano-sized test aerosols. *Aerosol Air Qual Res* 2018; Epub ahead of Print: DOI: 10.4209/aaqr.2018.06.0219
17. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, Blay F de, Koschel D, Moscato G, Pala G, Raulf M, Sastre J, Siracusa A, Tarlo S, Walusiak-Skorupa J, Cormier Y. Berufsbedingte exogen-allergische Alveolitis: ein EAACI-Positionspapier. *Allergologie* 2018; 41: 449–469

Neue Publikationen aus dem IPA

18. Rabstein S, Burek K, Lehnert M, Beine A, Vetter C, Harth V, Putzke S, Kantermann T, Walther J, Wang-Sattler R, Pallapies D, Brüning T, Behrens T. Differences in twenty-four-hour profiles of blue-light exposure between day and night shifts in female medical staff. *Sci Total Environ* 2018; 653: 1025-1033
19. Rabstein S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T. Licht ins Dunkel – Studie zu Schichtarbeit. *DGUV Forum* 2018; 11: 20-21
20. Rabstein S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T. Warum Schichtarbeit nicht gleich Schichtarbeit ist – Einschätzung potenzieller Gesundheitsrisiken. *DGUV Forum* 2018; 11: 22-24
21. Raulf M, Kespohl S. Molekulare Allergiediagnostik – wo stehen wir bei beruflichen Allergien? *Allergologie* 2018; 41: 498-510
22. Rieger MA, Liebers V, Nübling M, Brüning T, Brendel B, Hoffmeyer F, Raulf M. Adaptation to occupational exposure to moderate endotoxin concentrations. A study in sewage treatment plants in Germany. *Adv Exp Med Biol* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1007/5584_2018_261
23. Rotter M, Brandmaier S, Covic M, Burek K, Hertel J, Troll M, Bader E, Adam J, Prehn C, Rathkolb B, Hrabe de Angelis M, Grabe HJ, Daniel H, Kantermann T, Harth V, Illig T, Pallapies D, Behrens T, Brüning T, Adamski J, Lickert H, Rabstein S, Wang-Sattler R. Night shift work affects urine metabolite profiles of nurses with early chronotype. *Metabolites* 2018; 8 doi: 10.3390/metabo8030045
24. Safi H, Wangorsch A, Lidholm J, Brini F, Spiric J, Rihs H-P, Vieths S, Armentia A, Farioli L, Diaz-Perales A, Pastorello EA, Scheurer S. Identification and molecular characterization of allergenic nsLTP from durum wheat (*Triticum turgidum*). *Clin Exp Allergy* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1111/cea.13271
25. Sander I, Raulf M. Industriell hergestellte Enzyme als Verursacher von beruflichen Atemwegsallergien – eine Übersicht. *Allergologie* 2018; 41: 511-528
26. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Allam JP, Bachmann K, Bauer A, Bieter T, Bonness S, Brans R, Brecht B, Brüning T, Bruhn I, Drexler H, Dugas-Breit S, Elsner P, Fartasch M, Gina M, Grabbe S, Grobe W, John SM, Knuschke P, Küster D, Lang B, Letzel S, Ruppert L, Schulze HJ, Seidler A, Stange T, Stephan V, Thielitz A, Weistenhöfer W, Westerhausen S, Wittlich M, Zimmermann E, Diepgen TL. Forschungsprojekt „Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumore“ - Berufliche und außerberufliche Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs. *Allergologie* 2017; 65: 13
27. Shu X, Wu L, Khankari NK, Shu X-O, Wang TJ, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Milne RL, Schmidt MK, Pharoah PDP, Andrulis IL, Hunter DJ, Simard J, Easton DF, Zheng W, Breast Cancer Association Consortium. Associations of obesity and circulating insulin and glucose with breast cancer risk. A Mendelian randomization analysis. *Int J Epidemiol* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1093/ije/dyy201
28. Sucker K, Zschesche W, Hummel T, Breuer D, Werner S, Friedrich C, Weiß T, Raulf M, Pallapies D, Buenger J, Bruening T. Naphthalene. Chronic exposure at the workplace - relevance to the setting of limit values - Results of a cross-sectional study into naphthalene exposure in the abrasives industry. *Gef Reinh Luft* 2017; 77: 439-442
29. Ulrich N, Bury D, Koch HM, Rütter M, Weber T, Käfferlein H-U, Weiß T, Brüning T, Kolossa-Gehring M. Metabolites of the alkyl pyrrolidone solvents NMP and NEP in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1991 to 2014. *Int Arch Occup Environ Health* 2018; 91: 1073-1082 doi: 10.1007/s00420-018-1347-y
30. Weiß T, Hagmann M, Hebisch R, Wolf T, Brüning T. TRGS 910 führt zum Präventionserfolg auch in kleinen Betrieben. *DGUV Forum* 2018: 34-35
31. Westphal GA, Bünger J. Faktoren und Wirkungsmechanismen beruflicher Kontaktallergien. *Allergologie* 2018; 41: 437-442

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

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

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 23.01.2019

Gesunde Führung – eine Herausforderung im Unternehmen

Dr. Matthias Weniger, Gelsenkirchen

Mittwoch, 20.02.2019

Der chronisch Kranke im Unternehmen

Mittwoch, 13.03.2019

Gefährdungsbeurteilung psychischer Belastungen

Mittwoch, 08.05.2019

Gesundheitsmanagement in der Arbeit 4.0

Mittwoch, 05.06.2019

Digitale Medienresilienz und digitaler Arbeitsschutz

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

A+A 2019 Der Mensch zählt

Düsseldorf, 05. bis 08. November 2019

Im kommenden Jahr findet das größte internationale Fachforum für Persönlichen Schutz, betriebliche Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit wieder in der Messe Düsseldorf statt. Neben der Fachmesse wird es auch im kommenden Jahr den 36. Internationalen Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin geben. Weitere Informationen unter: www.aplusa.de

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

Die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) kann innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06. 2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch Prof. Dr. Horst Christoph Broding. Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: Mo. 01.07. - Mi. 10.07.19	Abschnitt B1: Mo. 07.01. - Mi. 16.01.19 Mo. 04.11. - Mi. 13.11.19	Abschnitt C1: Mo. 04.02. - Mi. 13.02.19 Mo. 13.01. - Mi. 22.01.20
Abschnitt A2: Mo. 16.09. - Mi. 25.09.20	Abschnitt B2: Mo. 21.01. - Mi. 30.01.19 Mo. 18.11. - Mi. 27.11.19	Abschnitt C2: Mo. 18.02. - Mi. 27.02.19 Mo. 27.01. - Mi. 05.02.20
Zeiten: jeweils von 9.00 - 16.30 Uhr		
Teilnehmergebühren pro Kursteil:		
Mitglieder der Akademie: Euro 775,00	Nichtmitglieder: Euro 850,00	Arbeitslose Ärzte/innen: Euro 697,00

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

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

59. DGAUM-Jahrestagung

Erfurt, 20. bis 22. März 2019

Im kommenden Jahr findet die 59. wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in der Messe Erfurt statt. Schwerpunkte der Tagung sind: Aus der Wissenschaft für die Praxis: Gesund arbeiten in Thüringen und in Deutschland, Prävention und Gesundheitsförderung sowie Digitalisierung und Arbeitsmedizin. Weitere Informationen zur Tagung unter: www.dgaum.de

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV

Erfurt, 20. März 2019

Das bei der Jahrestagung der DGAUM von der DGUV durchgeführte Arbeitsmedizinische Kolloquium hat zum Thema: „Nachgehende Vorsorge – das Angebot der Gesetzlichen Unfallversicherung“. Unter anderem wird es um die rechtlichen Grundlagen und Rahmenbedingungen der nachgehenden Vorsorge, deren Organisation sowie die Biomarkerforschung gehen. Der Eintritt zum Kolloquium ist kostenfrei. www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/1/197



Klaus Koch,
Ausbildungsmeister
Ausbildungszentrum
Bauindustrie

**» Ich bin
kommmitmensch. «**

**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)30 13001-4000

Fax: +49 (0)30 13001-4003

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de