

IPA – Jahrbuch 2012/2013

Forschung – Lehre – Beratung

...für den Gesundheitsschutz von über 75 Millionen Versicherten

IPA
Jahrbuch 2012/2013

Forschung im Fokus



Editorial



Arbeitsmedizinische Forschung ist die Basis für effektive und effiziente Präventionsarbeit und für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. Nur eine arbeitsmedizinische Forschung, die sich an den aktuellen Belangen der Praxis orientiert, kann mit dazu beitragen, arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren zu minimieren, Unfälle und Berufskrankheiten zu verhindern und damit letztlich bessere gesunde Arbeitsplätze zu schaffen.

Voraussetzung hierfür ist, dass Forschungsergebnisse in der Praxis ankommen, angenommen und umgesetzt werden. Dies zu vermitteln, ist Anspruch unseres Jahrbuches.

Das IPA-Jahrbuch 2012/2013 präsentiert sich in neuem Layout und neuer Struktur. Die Darstellung in den einzelnen Bereichen wurde gestrafft und neu strukturiert. Unser Anspruch: Die Arbeit des IPA für die Praxis noch transparenter und verständlicher zu präsentieren.

Forschung, Lehre und Beratung für den Gesundheitsschutz von über 75 Millionen Versicherten ist das Ziel der Arbeit des IPA.

Eine spannende und anregende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

Thomas Brüning

Inhalt

Das IPA im Überblick	6
Die Kompetenz-Zentren	18
Kompetenz-Zentrum Medizin	20
Kompetenz-Zentrum Toxikologie	24
Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie	28
Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin	32
Kompetenz-Zentrum Epidemiologie	36
Die Forschungsprojekte	40
Lehre und Weiterbildung	78
Anhang	84
Impressum	112



Das IPA im Überblick

Zahlen, Daten, Fakten





Das IPA – Forschung für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz

Eine Standortbestimmung im Interview mit Professor Brüning

Was ist das IPA?

Brüning: Das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin ist eine gemeinsame Einrichtung der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) und der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) – gleichzeitig aber auch Forschungsinstitut der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum. In dieser weltweit wohl einmaligen Konstellation steht das Institut an der Schnittstelle zwischen arbeitsmedizinischer Forschung, betrieblicher Praxis und dem Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. Vorrangiges Ziel der Arbeit des IPA ist, die Unfallversicherungsträger bei ihrem gesetzlichen Auftrag zu unterstützen: die Prävention von Arbeitsunfällen und berufsbedingten Erkrankungen. Hieran arbeitet das IPA mit ganzer Kraft und einem konzeptionell gut abgestimmten Forschungsansatz.



Institutsdirektor Professor Dr. Thomas Brüning

Fünf Kompetenz-
Zentren, ein Ziel:
Präventiver
Gesundheitsschutz
für mehr als
75 Millionen Versicherte

Das Institut hat eine lange Tradition: So entstand in Bochum bereits 1929 die Hauptstelle für Bohrstaubschutz, aus dem 1948 das Silikoseforschungsinstitut und im Jahr 1989 dann das Berufsgenossenschaftliche Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA) hervorging. Im Zuge der Reform der gesetzlichen Unfallversicherung wurde 2009 aus dem BGFA das IPA. Die neue Bezeichnung dokumentiert zum einen das breite wissenschaftliche Spektrum des Instituts, zum anderen macht es deutlich, dass die Arbeit des Instituts allen Mitgliedern der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung – also den Berufsgenossenschaften und Unfallkassen – gleichermaßen zu Gute kommt. Seit 2001 wurde ein schrittweiser Auf- und Ausbau von Institutsstrukturen geschaffen, die sich eng an dem breiten Spektrum der Versicherten von Berufsgenossenschaften und Unfallkassen orientieren.

Am IPA arbeiten derzeit rund 140 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus den verschiedenen Fachdisziplinen zusammen: Mediziner, Toxikologen, Statistiker/Epidemiologen, Chemiker, Physiker, Ingenieure, Psychologen und Biologen. Sie alle forschen gemeinsam in den fünf Kompetenz-Zentren Medizin, Allergologie/Immunologie, Toxikologie, Epidemiologie und Molekulare Medizin für ein Ziel, den präventiven Gesundheitsschutz für mehr als 75 Millionen Versicherte.

Womit beschäftigt sich das IPA heute vor allem?

Brüning: Die Forschungsschwerpunkte des IPA haben sich seit der Gründung des Instituts kontinuierlich den veränderten Anforderungen eines modernen Gesundheitsschutzes am Arbeitsplatz angepasst. Früher standen insbesondere Erkrankungen der Lunge, wie die Silikose, und später dann auch allergologische Fragestellungen, wie die Belastung von Beschäftigten durch Latex, im Vordergrund. Heute sind es vor allem gefahrstoffbezogene Themen. Im Fokus stehen dabei mögliche gesundheitliche Effekte sowie die synergistischen Wirkungen verschiedener Gefahrstoffe auf den Menschen. Das medizinische Spektrum des Instituts umfasst Erkrankungen durch chemische, biologische und physikalische Belastungen, Krebserkrankungen und deren Früherkennung, Allergien, Atemwegserkrankungen bis hin zu Haut- und neurodegenerativen Erkrankungen, sowie die Bestimmung individueller Belastungen von Beschäftigten an ihrem Arbeitsplatz mithilfe des Humanbiomonitorings. Auch die gesundheitlichen Auswirkungen durch Schichtarbeit oder die psychomentalen Beeinträchtigungen durch Gefahrstoffe mit starker Geruchswirkung werden am IPA erforscht. Bei all diesen Forschungsprojekten setzt das IPA neue qualitätsgesicherte Technologien ein und passt seine Untersuchungsverfahren ständig den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen an.

Wie sieht konkret die Zusammenarbeit der Kompetenz-Zentren aus?

Brüning: Die Forschung im IPA ist gekennzeichnet durch die konzeptionell eng miteinander verzahnte Zusammenarbeit der Kompetenz-Zentren. Dazu werden einerseits humanbezogene Forschungsansätze, also epidemiologische Studien sowie inhalative Expositionsstudien und andererseits qualitätsgesicherte toxikologische *In-vitro*-Untersuchungen durchgeführt.

Aufgrund seiner epidemiologischen Kompetenz ist das IPA in der Lage, große Studien direkt an Arbeitsplätzen aber auch an Patienten zur Aufklärung von komplexen Ursachenzusammenhängen qualitätsgesichert durchzuführen. Dies erfolgt in Zusammenarbeit mit den Unfallversicherungsträgern, aber auch mit Betrieben und den Versicherten. Die enge Zusammenarbeit der Kompetenz-Zentren ermöglicht zudem molekular-epidemiologische Studien, die molekulare Marker für interne Belastungen sowie frühe oder substanztypische Effekte einbeziehen. Mit dieser Expertise und diesen Ressourcen kann eine molekular-epidemiologische Forschung auf hohem Qualitätsniveau vorangetrieben werden. Nur so lassen sich Wirkungsmechanismen, das Zusammenwirken von Mischexpositionen, multikausale Zusammenhänge und Gen-Umwelt-Interaktionen, die immer stärker in den Fokus der Unfallversicherungsträger und damit auch des Instituts rücken, effizient und Ziel führend bearbeiten.

Der epidemiologische Ansatz ist jedoch lediglich ein Weg zum Ziel: Im 2009 eingerichteten und deutschlandweit wohl einmaligen Expositionslabor werden Probanden in Studien unter standardisierten Expositionsbedingungen gegenüber definierten am Arbeitsplatz zulässigen Konzentrationen von Gasen, Aerosolen und Stäuben exponiert und mögliche gesundheitliche Effekte unter ebenso standardisierten Bedingungen erfasst. Eine intensive Vernetzung mit wissenschaftlichen Partnern gewährleistet hierbei eine abgestufte synergistische Herangehensweise auf hohem Niveau.

In Ergänzung zu diesen, in erster Linie humanbasierten Ansätzen, können in den naturwissenschaftlich ausgerichteten Disziplinen des Instituts – der Toxikologie, der Allergologie/Immunologie und der Molekularen Medizin – qualitätsgesicherte *In-vitro*-Studien, wie Zellkulturuntersuchungen an humanen Zelllinien durchgeführt werden. Auffälligkeiten aus humanbasierten Studien können somit differenzierter abgeklärt werden. Im Gegenzug können Hinweise auf mögliche Risiken beim Menschen aus *In-vitro*-Studien anschließend in epidemiologischen Studien überprüft werden.

Wissenschaftlich
epidemiologische
Erkenntnisse zum
Zusammenwirken von
Gefahrstoffen werden
dringend benötigt.

In der Summe ergeben sich so – wie bei einem Puzzle – aus verschiedenen Einzelbefunden insgesamt belastbare Erkenntnisse zu arbeitsplatzbezogenen gesundheitlichen Effekten beim Menschen, die aufgrund der engen Zusammenarbeit mit den Unfallversicherungsträgern in praxisrelevante Erkenntnisse für die Prävention und Kompensation münden. Dieses Konzept ist weltweit nahezu einzigartig.

Wie viel Bergbau steckt heute noch im IPA?

Brüning: Zunächst sind Partikel und Stäube noch immer aktuelle Themen. Selbst der Quarzfeinstaub als klassischer Gefahrstoff im Bergbau wird am IPA unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Fragestellungen und Erkenntnisse im Rahmen von Forschungsprojekten behandelt. Im Fokus stehen insbesondere wissenschaftliche epidemiologische Erkenntnisse zum Zusammenwirken von Gefahrstoffen und zu Dosis-Wirkungsbeziehungen, die zur Ableitung eines neuen Grenzwertes für Quarzstaub dringend benötigt werden. Einen Beitrag können hierzu die Ergebnisse der internationalen größten epidemiologischen gepoolten Fall-Kontrollstudie zu Kombinationswirkungen von lungenkrebserzeugenden Gefahrstoffen (SYNERGY) und zu kombinierter Wirkung von Quarz, Strahlung und Arsen, wie sie im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR vorgefunden wurden, leisten.

Aktuell ist aber auch die Frage nach unterschiedlichen gesundheitlichen Effekten unterschiedlicher Quarzspezies von Bedeutung. Eine besondere Quarzspezies, die Neuburger Kieselerde wurde hier gerade gemeinsam mit unserem Schwesterinstitut, dem Institut für Gefahrstoff-Forschung der BGRCI, im Hinblick auf ihre gesundheitlichen Effekte untersucht.

Partikelförmige Expositionen existieren aber nicht nur im Bergbau, sondern auch an vielen anderen Arbeitsplätzen. Als Beispiele seien hier neben dem Quarz, Schweißrauche, Metalle, Dieselmotoremissionen und so genannte granuläre biobeständige Stäube – kurz GBS – genannt. Kürzlich wurde von der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein neuer Grenzwert für GBS vorgeschlagen, der Basis für die Aufstellung des neuen deutschen Allgemeinen Staubgrenzwertes sein wird. Die Festlegung basierte aber nicht auf humanexperimentellen, sondern ausschließlich auf tierexperimentellen Daten.



Das Team um Institutsdirektor Prof. Thomas Brüning (6. v. l.) von links nach rechts: Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Georg Johnen, Prof. Dr. Manigé Fartasch, Prof. Dr. Jürgen Bünger, Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Tobias Weiß, Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth, Dr. Heiko Käfferlein, PD Dr. Beate Pesch, Dr. Dirk Taeger, Prof. Dr. Thomas Behrens, Dr. Dirk Pallapies

Die Bedeutung humaner Studien zur Wirkung von Partikelinhalationen, wie sie im IPA möglich sind, gewinnt dadurch einen besonderen Stellenwert.

Welche Möglichkeiten bietet das Expositionslabor für humanbezogene Studien?

Brüning: Expositionen gegenüber luftgetragenen Substanzen, wie Gasen, Dämpfen und Partikeln, haben als Gesundheitsrisiken an vielen Arbeitsplätzen nach wie vor eine große Bedeutung. Dies gilt insbesondere für Reizstoffe, da man davon ausgeht, dass bei etwa der Hälfte aller Gefahrstoffe lokal reizende Wirkungen an den Schleimhäuten die ersten auftretenden Effekte sind. Für die Risikobewertung und Grenzwertfestsetzung von Gefahrstoffen haben humane Kurzzeitexpositionen einen hohen Stellenwert, allerdings sind entsprechende wissenschaftliche Untersuchungen häufig nicht vorhanden oder methodisch unzulänglich. Solche Untersuchungen zur Aufklärung von Dosis-Wirkungsbeziehungen beim Menschen können im Expositionslabor des IPA auf hohem Qualitätsniveau vorgenommen werden. Idealerweise an praxisrelevanten Modellsubstanzen, um über Vergleichsbetrachtungen eine gute Basis an Erkenntnissen für eine Vielzahl von Gefahrstoffen zu generieren. So können dann auch für die Prävention wissenschaftlich belastbare Erkenntnisse bereitgestellt werden.

Schwerpunkte am IPA sind gegenwärtig zwei Themenblöcke: Zum einen die Bewertung von sensorischen Effekten im Hinblick auf ihre potenzielle Adversität beziehungsweise klinische Relevanz, zum anderen werden solche Stoffe bearbeitet, bei denen aufgrund unzulänglicher humaner Daten eine Grenzwertsetzung nicht möglich ist oder aber eine Absenkung des existierenden Grenzwertes beabsichtigt wird. Entsprechende Experimente werden qualitätsgesichert weltweit nur in wenigen Zentren und oft mit umweltmedizinischen Fragestellungen durchgeführt.

Wie hat sich aus Sicht der Wissenschaft das Arbeitsumfeld in der Industrie verändert?

Brüning: Der grundlegende Wandel des Erwerbslebens hat in den vergangenen Jahren auch eine Vielzahl von neuen relevanten Belastungen am Arbeitsplatz mit sich gebracht, die für die arbeitsmedizinische Prävention neue Herausforderungen bedeuten. Staat, Sozialpartner und Unfallversicherungsträger müssen sich gemeinsam auf Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse ganz unterschiedlichen Herausforderungen stellen, wie zum Beispiel der Zunahme von komplexen Tätigkeitsprozessen, der Verdichtung der Arbeitsanforderungen mit der Gefahr des Burnouts, der steigenden örtlichen und zeitlichen Flexibilisierung von Arbeit mit der starken Zunahme von Nachtarbeit oder der Veränderung der Altersstruktur der Beschäftigten infolge der Verlängerung der Lebensarbeitszeit sowie der Zunahme chronischer Erkrankungen im Berufsleben.

Aber auch die klassischen Gefahrstoffe stehen immer noch hoch im Kurs. Die modernen Produktionsmethoden haben zwar insgesamt zu einer deutlich geringeren Exposition gegenüber einzelnen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz geführt. Die Zahl der gleichzeitig oder in kurzer Folge einwirkenden Substanzen hat jedoch häufig zugenommen. Durch neue Technologien können altbekannte Stoffe neue Wirkungen entfalten oder auch neue Stoffe mit unbekannter Wirkung entstehen. Hinzu kommt, dass die Wissenschaft heute mit neuen Methoden solche Einwirkungen verschiedener Expositionen untersuchen kann, die früher nicht zu erfassen waren. Auch im Niedrigdosisbereich ist die Forschung heute dank sehr sensitiver Methoden in der Lage, diese Gefahrstoffkonzentrationen im Blut oder Urin zu messen und ihre Effekte auf die Gesundheit zu erfassen und zu bewerten. Immer noch können insgesamt nur weniger als ein Prozent der mehr als 100.000 am Arbeitsplatz eingesetzten Stoffe zuverlässig wissenschaftlich bewertet werden.

Zurzeit können weniger als 1% der mehr als 100.000 am Arbeitsplatz eingesetzten Stoffe wissenschaftlich bewertet werden.

Gesundheitsschutz muss Bestandteil der Unternehmensphilosophie sein.

Der arbeitsmedizinischen Forschung gehen die Themen also auch in Zukunft nicht aus. Dazu haben sicher auch die Vorgaben der Gefahrstoffverordnung beigetragen. Durch deren Novellierung im Jahr 2005 ist ein Paradigmenwechsel im Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz eingetreten. Während vorher Maßnahmen und Grenzwerte oft nach technischer Machbarkeit abgeleitet wurden, sind sie jetzt auf der Basis von Erkenntnissen am Menschen, also dem Nachweis tatsächlicher gesundheitlicher Effekte herzuleiten. Das hat der arbeitsmedizinischen Forschung in den letzten Jahren viele neue Impulse, aber auch viele neue Herausforderungen beschert.

Täglich werden auch neue Stoffe entwickelt und in den Betrieben eingesetzt. Die nach wie vor auftretenden Berufskrankheiten zeigen, dass mögliche Risiken frühzeitig im Sinne eines Risikoradars und mit neuen Forschungsansätzen untersucht werden müssen. Das IPA setzt unterschiedliche Methoden wie die molekulare Epidemiologie, das Expositionslabor und Tests an geeigneten Zellkulturen „im Reagenzglas“ ein, um mögliche gesundheitliche Gefahren rechtzeitig zu erkennen. Oberste Priorität hat bei allen Forschungsansätzen des Instituts die wissenschaftliche Qualitätssicherung. Nur der konsequente Einsatz von Standardisierungs- und Qualitätssicherungsverfahren führt zu belastbaren Ergebnissen für die betriebliche Praxis, erlaubt also effektiven, aber auch effizienten Gesundheitsschutz.

An welchen „Stellschrauben“ lässt sich heute und künftig noch drehen?

Brüning: Das IPA will gewonnene Forschungserkenntnisse möglichst schnell in die Praxis, das heißt in die Prävention am Arbeitsplatz umsetzen. Dies ist nur durch den ständigen Dialog aller Beteiligten möglich. Deshalb arbeitet das IPA intensiv daran, die wissenschaftlichen Grundlagen für die Erstellung von umfangreichen Präventionsangeboten, arbeitsmedizinischen und technischen Regeln beziehungsweise Hilfestellungen für die betriebliche Praxis zu schaffen – sowohl in staatlichen Gremien als auch auf Seiten der Unfallversicherungsträger. Hinzu kommt, dass viel davon abhängt, ob der Gesundheitsschutz in den Betrieben wirklich integrierter Bestandteil der Firmenphilosophie ist und gelebt wird. Entscheidend ist es, ein Bewusstsein für die Notwendigkeit von Arbeitsschutz und Sinnhaftigkeit geeigneter Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz zu schaffen. Dieses Bewusstsein und die entsprechende erfolgreiche Umsetzung am Arbeitsplatz können nur auf der Basis qualitätsgesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse erreicht werden. Auch hier muss moderne arbeitsmedizinische Forschung ansetzen, um einen Beitrag zu einem verbesserten Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz zu liefern. Ein Beispiel aus dem IPA ist die Interventionsstudie zu Belastungen durch Schweißbrauche: In einem untersuchten Betrieb zeigte sich an verschiedenen Schweißarbeitsplätzen ein Präventionsbedarf. Der Betrieb investierte daraufhin in unterschiedliche Maßnahmen für den Gesundheitsschutz seiner Mitarbeiter. Die Produktionsbedingungen und die persönlichen Schutzausrüstungen wurden optimiert sowie weniger belastende Materialien eingesetzt. Nach all diesen Maßnahmen konnte das IPA dann mit Hilfe des Biomonitorings nachweisen, dass die gesundheitlichen Belastungen der Mitarbeiter deutlich gesunken waren – ein Gewinn für alle Beteiligten.

Arbeitsmedizin als Forschungsgegenstand – ein Stiefkind der Medizin?

Brüning: Präventionserfolge werden in der Regel erst langfristig sichtbar und dauern Monate, Jahre, teilweise sogar Jahrzehnte. Arbeitsmedizinische Forschung hat in den vergangenen Jahrzehnten sehr viel dazu beigetragen, Arbeitsunfälle, Berufskrankheiten und arbeitsbedingte Gefährdungen zu minimieren. Sie kann sich große Errungenschaften auf ihre Fahnen schreiben. Herausragende Erfolge sind das Asbestverbot, das Verbot von harnblasenkrebserzeugenden Gefahrstoffen, wie aromatische Amine und bestimmte Azofarbstoffe, der Rückgang der Staublungen und die Eindämmung beruflich bedingter Atemwegs- und Hauterkrankungen.

Arbeitsmedizin als die präventivmedizinische Disziplin ist eine zentrale Säule der allgemeinen Gesundheitsvorsorge, da nirgends sonst ein vergleichbar guter medizinischer Zugang zu großen Bevölkerungsgruppen gegeben ist, die sich nicht primär krank fühlen, wie am Arbeitsplatz. Vor diesem Hintergrund wird arbeitsmedizinische Forschung mit präventiver Ausrichtung immer dringender im deutschen Gesundheitssystem gebraucht. Die Forschung muss sich stärker darauf konzentrieren, nicht nur Schwerkranken zu heilen, sondern vielmehr Erkrankungen zu vermeiden und Erkrankungen in sehr frühen Entwicklungsstadien zu entdecken. Dabei muss sichergestellt werden, dass qualitätsgesicherte, konzeptionell aufeinander abgestimmte und zielgerichtete Präventionsforschung interdisziplinär vernetzt breit aufgestellt wird. Dies ist vor dem Hintergrund immer komplexer werdender Fragestellungen aus der betrieblichen Praxis dringend erforderlich. Das IPA mit seinen fünf Kompetenz-Zentren ist hierfür optimal aufgestellt und gut vernetzt mit



Wissenschaftliche Netzwerke sind für die Präventionsforschung unabdingbar.

vielen Forschungspartnern. Angewandte arbeitsmedizinische Forschung kann dabei von einem intensiveren Dialog mit den naturwissenschaftlichen Grundlagenfächern erheblich profitieren.

Besonderer Forschungsbedarf ergibt sich aktuell in der Etablierung geeigneter diagnostischer Verfahren zur effektiven Früherkennung von Berufskrankheiten und arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren. Es gilt generell, durch frühzeitige Diagnose möglichst frühe Krankheitsstadien zu entdecken, um somit die Heilungschancen zu verbessern. Einer verbesserten Krebsfrüherkennung kommt dabei aufgrund des häufig tragischen Erkrankungsverlaufs eine besondere Rolle zu. Für die Zukunft wird es dabei wichtig sein, das individuelle Risiko besser einschätzen zu können, um Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Krankheitsrisiko besser schützen zu können.

Wer initiiert Forschung?

Brüning: Das IPA wird von den Berufsgenossenschaften und Unfallkassen getragen. Mit diesen steht das Institut in einem engen, kontinuierlichen Dialog und hierüber erwachsen in der Regel auch neue Forschungsaufträge. Weil die Projekte in eng abgestimmten Kooperationen mit den Unfallversicherungsträgern durchgeführt werden, ergibt sich am IPA die besondere Konstellation, dass Forschung und Praxis Hand in Hand zusammen arbeiten. Aktuelle Probleme aus der arbeitsmedizinischen Praxis der Betriebe werden so nicht nur schnell aufgegriffen – sie werden auch nachhaltig und mit Blick auf die sich

häufig ergebende Komplexität bearbeitet. Das Ziel des IPA ist es, nicht nur richtige und qualitätsgesicherte Ergebnisse zu liefern, sondern diese auch zeitnah in die Praxis umzusetzen. Das Institut forscht und arbeitet für die Optimierung des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten.

Welche Bedeutung haben die regulatorischen Gremien für Forschungsarbeit des IPA?

Brüning: Die Positionierung durch Forschung und Lehre, Beratung und Gremienarbeit gewährleistet Institutsarbeit auf hohem Niveau. Genauso, wie die Generierung von belastbaren, qualitätsgesicherten Forschungsergebnissen einen hohen Stellenwert besitzt, ist es für die Arbeit des IPA nicht minder wichtig, die erzielten Forschungsergebnisse effektiv und effizient in die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger, aber auch beratend in die Arbeit regulatorischer Arbeitsschutz-Gremien einzubringen. Zeitnahe und effiziente Beratung der gesetzlichen Unfallversicherungsträger sowie eine praxisnahe Forschung – diesen Anspruch kann das IPA nur durch eine enge Einbindung in nationale und internationale regulatorische Gremien und Fachgesellschaften gewährleisten.

Die Expertise der Wissenschaftler des IPA und ihre Forschungsergebnisse werden in unterschiedlichen Gremien eingebracht. Dazu zählen die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission), der Ausschuss für Gefahrstoffe des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (AGS) mit seinen Unterausschüssen und Arbeitskreisen sowie der Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) und die Gendiagnostik-Kommission (GEKO). In vielen Ebenen des technischen Regelwerkes der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) und der Biostoffverordnung (BioStoffV) ist das Wissen des IPA zu Themen wie Gefährdungsbeurteilung, arbeitsmedizinische Vorsorge und Grenzwertsetzung eingeflossen. Auch an Konzeption und Überarbeitung des Leitfadens zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz war das IPA beteiligt. Seit einigen Jahren hat das IPA eine eigene Stabstelle Regulation, die die Mitarbeit in wissenschaftlich-regulatorischen Gremien sowie den Gremien der Unfallversicherungsträger zentral koordiniert.

**Prävention lohnt sich:
Für Unternehmen
und Beschäftigte
gleichermaßen**

In welcher Form profitieren Unternehmen und Gesetzgeber?

Brüning: Gesundere Mitarbeiter bedeuten für das Unternehmen weniger Fehlzeiten, bessere Leistungen und eine gesteigerte Motivationslage. Aktuelle Berechnungen zeigen, dass die deutsche Volkswirtschaft durch Erkrankungen von Arbeitnehmern jährlich rund 225 Milliarden Euro verliert. Etwa 80 Prozent der Ausfälle, die durch chronische Erkrankungen entstehen, könnten durch betriebliche Prävention verhindert werden. Eine Studie zum Return on Prevention der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS), der DGUV und der BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) zeigt: Ein Unternehmen, das einen Euro pro beschäftigter Person und Jahr in den betrieblichen Arbeits- und Gesundheitsschutz investiert, kann mit einem potenziellen ökonomischen Gewinn in Höhe von 2,20 Euro rechnen.

Auch der Deutsche Ärztetag hat festgehalten, dass ein in die betriebliche Gesundheitsförderung investierter Euro ein Mehrfaches an Kosten vermeiden hilft. Wer als Arbeitgeber die Prävention am Arbeitsplatz fördert, sorgt damit für den Erhalt der Beschäftigungsfähigkeit, für den Rückgang von Arbeitsunfällen und den Rückgang von Berufskrankheiten. Eine Arbeitswelt frei von allen Erkrankungen wird es allerdings nie geben – das ist eine Illusion. Ziel muss es aber sein, dass Arbeitgeber sich im Klaren darüber sind, dass sich Investitionen in den Gesundheitsschutz der Mitarbeiter in jedem Falle rechnen. Ziel muss es aber auch sein, dass jede Mitarbeiterin und jeder Mitarbeiter selbst Verantwortung für sich und ihr beziehungsweise sein Handeln übernehmen muss.

Der IPA-Ausschuss

Der IPA-Ausschuss hat die Aufgabe, das Institut – insbesondere den Institutsdirektor und die Leiter der Kompetenz-Zentren – in allen grundlegenden Belangen zu unterstützen und zu beraten. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Doppelfunktion des IPA als Forschungsinstitut der DGUV sowie als Institut der Ruhr-Universität Bochum.

Der IPA-Ausschuss soll insbesondere gewährleisten, dass:

- die Ziele des Instituts, nämlich die Erforschung von Berufskrankheiten, arbeitsbedingten Erkrankungen und deren Ursachen sowie die Entwicklung von Verfahren zu deren Prophylaxe, Diagnose und Therapie, erreicht werden,
- der hohe wissenschaftliche Standard erhalten und weiterentwickelt wird,
- die Erfordernisse der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung im Sinne einer Sicherung der Praxisrelevanz angemessen berücksichtigt werden,
- das Institut im Sinne einer bestmöglichen Leistungserbringung gefördert wird.

Dem Ausschuss obliegt unter anderem die Aufgabe, den jährlichen Projektplan im Detail zu beraten, zu bewerten und für eine Beschlussfassung im Vorstand der DGUV so aufzubereiten, dass wissenschaftliche Aspekte und die Erfordernisse der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung ausgewogen berücksichtigt sind. Der Ausschuss soll außerdem neue, sich aus der täglichen Erfahrung der Unfallversicherungsträger ergebende Forschungsprojekte am IPA anregen und die Umsetzung der Ergebnisse in der Praxis unterstützen.

Dem Ausschuss gehören folgende Mitglieder an (Stand Juni 2013):

Kraft Amtes der Leiter des Geschäftsbereichs Prävention der DGUV, Dr. Walter Eichendorf, der Sprecher der Geschäftsführung der BG RCI, Ass. Thomas Köhler, das Ressortverantwortliche Mitglied der BG RCI, Ass. Hans-Jörg Piasecki und der Institutsdirektor, Prof. Dr. Thomas Brüning.

Weitere Mitglieder:

- | | |
|---|---|
| • Prof. Dr. Stephan Brandenburg (BGW) | • Gabriele Pappai (UK NRW) |
| • Prof. Dr. Ernst Hallier (Göttingen) | • Dr. Jens Petersen (VBG) |
| • Dr. Jörg Hedtmann (BGV) | • Dr. Albert Platz (BGHM) |
| • Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich (Hannover) | • Prof. Dr. Harald Renz (Marburg) |
| • Dr. Stephan Hussy (BGHW) | • Prof. Dr. Thomas Schildhauer (Bochum) |
| • Christoph-Johannes Kirchner (BGN) | • Prof. Dr. Klaus Überla (Bochum) |
| • Dr. Torsten Kunz (UK Hessen) | • Dr. Anette Wahl-Wachendorf (BG BAU) |
| • Prof. Dr. Stephan Letzel (Mainz) | • PD Dr. Wolfgang Zschiesche (BG ETEM) |

Als beratende Mitglieder sind im Ausschuss die Leiter des IFA (Prof. Dr. Dietmar Reinert) und IAG (Prof. Dr. Dirk Windemuth) sowie bis zu zwei weitere Abteilungsleiter der DGUV (Dipl.-Ing. Manfred Rentrop, Stefanie Palfner) tätig.

Das IPA auf einen Blick

Historie	
Gründung der „Hauptstelle für den Bohrstaubschutz“ zur Entwicklung wirksamer Staubbekämpfungsmethoden zur Verhütung der Staublungenerkrankung	1929
Umbenennung in „Hauptstelle für Staubbekämpfung“	1936
Umwandlung der „Hauptstelle für Staubbekämpfung“ in das „Silikose-Forschungsinstitut“ (SFI) der Bergbau-Berufsgenossenschaft (BBG)	1948
Angliederung einer Medizinischen Abteilung an das SFI	1949
Kooperationsvertrag zwischen dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften und der BBG über die Nutzung der Medizinischen Abteilung des SFI als Arbeitsmedizinisches Zentrum	1977
Eröffnung des „Berufsgenossenschaftlichen Forschungsinstituts für Arbeitsmedizin (BGFA)“ als gemeinsames Forschungsinstitut der gewerblichen Berufsgenossenschaften	01.01.1989
BGFA erhält den Status eines Instituts der Ruhr-Universität Bochum	04.07.2002
Umbenennung des Instituts in „BGFA – Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung“ im Rahmen der Fusion des Hauptverbandes der Berufsgenossenschaften (HVBG) und der Bundesunfallkassen (BUK)	01.06.2007
Im Rahmen der Einweihung des Neubaus Umbenennung des BGFA in „Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)“	22.11.2009
Mitarbeiter	
insgesamt (wissenschaftliche Mitarbeiter) Professionen: Mediziner (Mediziner, Dermatologen, Internisten, Pneumologen) Naturwissenschaftler (Biologen, Chemiker, Ingenieure, Pharmakologen, Physiker, Psychologen, Toxikologen) Epidemiologen/Mathematiker/Statistiker	149 (65)
Aufgabenverteilung im IPA	
Beratung	25%
Forschung	50%
Gremienarbeit	15%
Lehre	5%
Medizinische Diagnostik	5%

Forschungsthemen	
Allergien	13%
Atemwegserkrankungen	15%
Biologische Belastungen	10%
Hauterkrankungen	11%
Krebserkrankungen	22%
Muskel-/Skeletterkrankungen	3%
Toxische Wirkungen	26%
Diagnostik (2012)	
Lungenfunktionsuntersuchungen	2090
Allgemeine Untersuchungen	1750
Allergietests (Prick- und Epikutantests)	6950
Nicht-invasive Methoden	645
Spez. IgE-Antikörperbestimmungen	4480
Spez. IgG-Antikörperbestimmungen	550
Teilnehmer an Weiterbildung und Lehre (2012)	
Studierende im Regel- und Modellstudiengang an der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum	250
Teilnehmer an den Weiterbildungskursen Arbeitsmedizin/Betriebsmedizin der Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und KVWL	165
Publikationen	
Originalpublikationen (01.01.2011 – 15.06.2013) (► Seite 95)	215
IPA-Journal 3x jährlich mit ca. 33 Beiträgen	
IPA-Jahrbuch alle zwei Jahre	
IPA-Report	4
Stand 30.06.2013	





Die Kompetenz-Zentren

Medizin	20
Toxikologie	24
Allergologie/Immunologie	28
Molekulare Medizin	32
Epidemiologie	36

Kompetenz-Zentrum Medizin

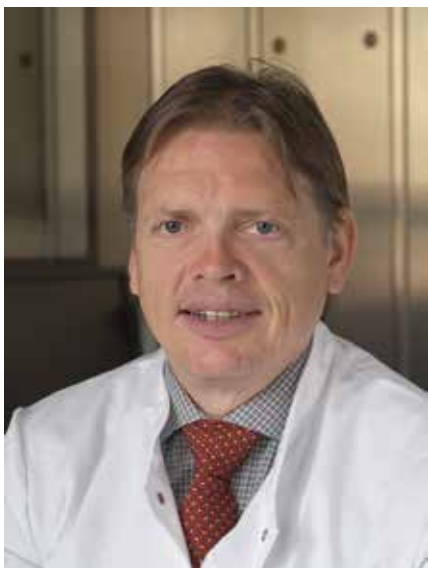


Das Kompetenz-Zentrum Medizin gliedert sich in die Bereiche Arbeitsmedizinische Forschung und Beratung, Poliklinik/Pneumologie, experimentelle Arbeitsmedizin und Berufsdermatologie. Die wesentlichen Aufgaben sind:

- Forschung
- Beratung der Unfallversicherungsträger
- Fort- und Weiterbildung von Arbeitsmedizinern sowie studentische Lehre
- Gremienarbeit
- Arbeitsmedizinische Betreuung von Betrieben
- Sachverständigengutachten für Unfallversicherungsträger und Gerichte.

Forschungsansätze des Kompetenz-Zentrums Medizin

Die Arbeitsmedizinische Forschung und Beratung befasst sich mit der Entwicklung und Diagnostik in Prävention und Medizinischer Begutachtung sowie betriebsepidemiologischen Studien. Bei beiden Themenbereichen bestehen vielfache Synergien mit den anderen Kompetenz-Zentren. Inhaltliche Schwerpunkte sind insbesondere Atemwegsallergien, obstruktive Atemwegserkrankungen und sonstige Lungenkrankheiten sowie Haut- und Krebserkrankungen.



Poliklinik und Pneumologie

Die Poliklinik/Pneumologie untersucht jährlich rund 1.000 Versicherte mit Hinweisen auf arbeits- und umweltbedingte Gesundheitsstörungen. Die Untersuchungen erfolgen zum großen Teil ambulant, bei Bedarf auch stationär. Die Ergebnisse werden wissenschaftlich ausgewertet und fließen in die Präventionsarbeit der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) und ihrer Mitglieder ein. Außerdem werden arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach den Grundsätzen der DGUV und der Klima-Bergverordnung vorgenommen. Mehrere Bochumer Unternehmen und Einrichtungen werden durch das Kompetenz-Zentrum Medizin betriebsärztlich betreut.

Klinische und Experimentelle Berufsdermatologie

Die Forschungsschwerpunkte der Klinischen und Experimentellen Berufsdermatologie liegen in der Prävention sowie der Verifizierung der Faktoren, die zur Entstehung von berufsbedingten Hauterkrankungen führen können. In speziell dafür etablierten hautphysiologischen (bioengineering) Laboratorien werden wissenschaftliche experimentelle Fragestellungen zur Feuchtarbeit, zur Okklusion, zu Hand- und Hautschutz sowie zur Hautdesinfektion bearbeitet. Zusätzlich werden Veränderungen der Hautbarriere, die zu Beeinflussungen der Penetration von Berufssubstanzen führen, analysiert. Fragestellungen bezüglich künstlicher und natürlicher UV-Strahlungsbelastung und der daraus potenziell resultierenden Entstehung der chronischen Lichtschädigung und von malignen Hauttumoren bilden einen weiteren Schwerpunkt der Berufsdermatologie. Dabei erfolgt eine Zusammenarbeit im Rahmen der deutschlandweiten Multicenterstudien „Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren“ der DGUV mit weiteren universitären Einrichtungen.

Prof. Dr. Rolf Merget (oben) und Prof. Dr. Jürgen Büniger (unten), Leiter des Kompetenz-Zentrums Medizin

Experimentelle Arbeitsmedizin

In der Experimentellen Arbeitsmedizin werden unter standardisierten Bedingungen Zusammenhänge zwischen beruflichen Belastungen und Erkrankungen erforscht. Hierbei kommt ein breites Methodenspektrum von der Zellkultur bis zum Expositionslabor zum Einsatz. In Zellkulturen (*in vitro*) können Wirkungen von giftigen, allergisierenden und auch krebserregenden Substanzen auf zellulärer Ebene dargestellt werden, wie es am Menschen nicht möglich oder aus ethischen Gründen unverträglich ist. Diese Untersuchungen liefern Ergebnisse hinsichtlich der Mechanismen, die zu Gesundheitsbeschwerden oder Erkrankungen führen. Oft können so auch Tierversuche überflüssig gemacht werden.

Bedeutung für die Unfallversicherungsträger

Wie alle Bereiche des IPA steht auch das Kompetenz-Zentrum Medizin in einem kontinuierlichen Dialog mit den Berufsgenossenschaften und Unfallkassen. Eine große Rolle spielt der intensive Austausch zwischen der fachlichen Kompetenz der Unfallversicherungsträger — insbesondere mit den Aufsichtsdiensten — und der wissenschaftlichen Kompetenz des IPA. So können aktuelle medizinische Fragestellungen aus der Praxis der Betriebe schnell aufgegriffen und mit entsprechender Fachexpertise bearbeitet werden. Hieraus können dann konkrete Projekte sowie Handlungsempfehlungen resultieren, deren Ergebnisse in die aktuelle Diskussion um Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin einfließen. Viele komplexe Fragestellungen zum Gesundheitsschutz werden als Forschungsprojekte in Form von größer angelegten Feld- oder *In-vitro*-Laborstudien bearbeitet, die vielfach gemeinsam mit den Initiatoren realisiert und umgesetzt werden.

Methoden

Die qualitätsgesicherte Diagnostik von Krankheiten spielt im Berufskrankheitenverfahren eine dominante Rolle und ist bei wissenschaftlichen Studien unabdingbar. Im Kompetenz-Zentrum Medizin wird seit vielen Jahren an der Weiterentwicklung etablierter wie auch neuer Methoden gearbeitet. Beispiele sind Lungenfunktionsanalytische Untersuchungen und nicht-invasive Verfahren. Dabei gilt es auch, Methoden aus anderen Fachdisziplinen an die Bedürfnisse der Arbeitsmedizin anzupassen und entsprechend zu evaluieren.

Das diagnostische Spektrum der Medizinischen Abteilung umfasst zahlreiche Untersuchungsmethoden:

- Lungenfunktion (Bodyplethysmographie, Spirometrie, CO-Transferfaktor, Methacholintest)
- Arbeitsplatzbezogene Expositionstests (z.B. mit Isocyanaten, Ammoniak, Mehlstaub)
- Nasale und bronchiale Provokationstests mit Berufssubstanzen
- Nicht-invasive diagnostische Methoden (Atemexhalat, NO-Messung in der Ausatemluft, Nasallavage, induziertes Sputum)
- EKG, Ergometrie, Spiroergometrie, Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung
- Sonographie des Abdomens und des Thorax
- Allergiediagnostik (Prick- und Epikutantests)

Medizinische Begutachtungen

Das IPA erstellt medizinische Gutachten im Auftrag der Unfallversicherer, aber auch der Sozialgerichte. Ein Fokus liegt auf Begutachtungen der Gruppe 4 der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung (Erkrankungen der Atemwege und Lungen). Gefahrstoffbezogene Themen sind vor allem Stäube, Isocyanate, Lösungsmittel, Metalle, Asbest, aromatische Amine, Leukämien/Lymphome durch Benzol und Nierenkarzinome durch Trichlorethylen. Die vermehrt aufgetretenen Fälle durch den Wegfall der Rückwirkungsklausel bei der Berufskrankheit 4111 sowie den Wegfall der sogenannten Moerser Konvention bei der Begutachtung der Berufskrankheit 4101 sind nun abgearbeitet. Die interdisziplinäre Ausrichtung des IPA mit seinen fünf Kompetenz-Zentren fließt auch in die arbeitsmedizinische Begutachtung ein. In schwierigen Fällen ist eine eindeutige Diagnostik zum Beispiel oft erst nach der Aufdeckung einer Sensibilisierung mittels komplexer allergologischer *In-vitro*-Tests möglich. Neu in der gutachterlichen Diagnostik sind serielle Messungen des exhalierten Stickstoffmonoxids in Urlaubs- und Arbeitszeiten, diese Methode fließt nunmehr in eine Studie für den Forschungsplan 2014 ein (IPA-117-Platin). Hierbei soll bei Versicherten mi-

Die Diagnostik spielt im Berufskrankheitenverfahren eine wichtige Rolle.

Im Expositionslabor können auch Wirkungsmechanismen von Substanzen aufgeklärt werden.

gesicherter Platinsalzallergie geprüft werden, ob nach einer betriebsinternen Intervention zur Expositionsreduktion noch adverse gesundheitliche Effekte nachweisbar sind.

Im Institut werden auch berufs- und umweltdermatologische Zusammenhangsgutachten zu den Berufserkrankungen 5101, 5102 sowie zu UV-bedingtem Hautkrebs erstellt. Bei speziellen Typ-IV-allergologischen Fragestellungen werden neben standardisierten Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergiegruppe(DKG)/Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) bei Bedarf auch Berufseigensubstanzen zur Abklärung beruflich bedingter Kontaktallergien getestet. Hierbei wird das berufsdermatologisch-allergologische Wissen sowie die am IPA vorhandene analytisch-toxikologische Kompetenz genutzt. Durch die enge Verzahnung mit der pneumologischen Expertise können auch besondere Fragestellungen zu allergischen Reaktionen, die sich gleichzeitig an der Haut und der Lunge manifestieren, effizient bearbeitet werden.

Besondere fachspezifische Zusatzbegutachtungen können im unmittelbar benachbarten Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil beziehungsweise im Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Bergmannsheil realisiert werden.

Das Expositionslabor

Im Expositionslabor (ExpoLab) werden freiwillige Probanden unter strengen Sicherheitsauflagen und nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum gegenüber definierten Konzentrationen von Arbeitsplatz-relevanten Stoffen exponiert. Das mögliche Spektrum reicht von Stäuben über Gase bis hin zu Aerosolen. Dabei sollen im Sinne der Prävention besonders Früheffekte der Wirkung erfasst werden, bevor klinisch feststellbare Reaktionen auftreten. Im ExpoLab können bis zu vier Probanden gleichzeitig und mit Simulation einer definierten körperlichen (Ergometrie) und psychomentalen (Computer) Arbeitsbelastung untersucht werden. Es werden Experimente zur Lungen- und Atemwegsschädigung, Hautresorption und Chemosensorik durchgeführt.

Das Expositionslabor kann auch dazu genutzt werden, Wirkungsmechanismen von Substanzen aufzuklären und damit im BK-Verfahren hilfreich sein. Modellhaft bieten sich Untersuchungen mit sowohl chemisch-irritativ als auch sensibilisierend wirkenden Substanzen an, zum Beispiel Acrylate. Bei entsprechenden Untersuchungen ist eine standardisierte Exposition bei Erkrankten und geeigneten Kontrollpersonen erforderlich. Die optimierte Expositionsgenerierung und Analytik verschiedener Substanzen im Expositionslabor erfordert entsprechende umfangreiche Vorarbeiten.

Schwerpunkte der aktuellen Arbeit sind die Expositionsgenerierung und -überwachung sowie die Neuentwicklung und Validierung von Methoden zur Erfassung gesundheitlicher Effekte. Dabei wird besonders auf eine nicht-invasive beziehungsweise möglichst gering invasive Methodik Wert gelegt. Zur Abgrenzung und Differenzierung „belästigender“ und „irritierender“ Effekte von Gefahrstoffen werden auch neuropsychologische Testverfahren eingesetzt, um Beeinträchtigungen der Konzentration und Aufmerksamkeit zu erfassen. Die Erfassung der gesundheitlichen Effekte umfasst auch das kontinuierliche Monitoring der Atem- und Herz-Kreislauffunktionen.

Aktuelle Projekte

Partikelinhalation

Nach erfolgreicher Entwicklung und Erprobung eines leistungsfähigen Partikelgenerators und dessen Integration in die raumlufttechnische Anlage des Expositionslabors können seit Anfang 2013 systematisch auch die verschiedenen Wirkungen von Partikeln auf die

menschliche Gesundheit untersucht werden. Bei Exposition durch die Modells substanz Zinkoxid stehen aktuell Effekte auf die Atemwege, die Lunge und das Herz-Kreislauf-System im Mittelpunkt. Parallel dazu werden im Zelllabor inflammatorische, zytotoxische und mutagene Wirkungsmechanismen von verschiedenen Partikelarten und -größen untersucht.

Abfall

Nachdem die Langzeitstudie zu Gesundheitsrisiken von Kompostwerkern nach zwölf Jahren gehäufte Reizungen der oberen Atemwege und Husten im Sinne einer chronischen Bronchitis bei einem Teil der Beschäftigten ergeben hatte, werden jetzt auch die 220 Teilnehmer einer 1998 durchgeführten Studie bei Mitarbeitern der Müllabfuhr erneut untersucht. Ziel des in enger Zusammenarbeit mit dem Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie durchgeführten Projektes ist es, die Zusammenhänge zwischen der langjährigen Exposition durch biologische Arbeitsstoffe (Bioaerosole) und der offensichtlichen chronischen Entzündungsreaktion detaillierter zu analysieren. Dazu werden sowohl die Daten der Kompostierer weiter ausgewertet, als auch die Abfallsammler mit erweiterter Methodik untersucht. Eine eingebettete Fallkontrollstudie an 20 erkrankten und 20 gesunden Beschäftigten soll die Rolle der angeborenen Immunität bei der Entstehung der Entzündungsreaktion klären.

Beratung und Begutachtung

Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) sowie ihre Mitglieder, die Berufsgenossenschaften und Unfallkassen, nehmen im Rahmen von Beratungsanfragen oder im Rahmen von BK-Feststellungsverfahren regelmäßig die Expertise des Kompetenz-Zentrums zu arbeitsmedizinischen Fragestellungen in Anspruch. Im Fokus stehen dabei Anfragen mit Bezug auf Bewertungen und Einstufen der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Ausschüsse für Gefahrstoffe (AGS) beziehungsweise Arbeitsmedizin (AfAMed) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales sowie mit Bezug auf Leitlinien von Fachgesellschaften und Begutachtungsempfehlungen.

Gemeinsam mit dem Kompetenz-Zentrum Toxikologie wurde ein Modell zur orientierenden Abschätzung von Dosis-Risikobeziehungen von humankarzinogenen aromatischen Aminen bei Harnblasenkarzinomen entwickelt. In Zusammenarbeit mit dem Kompetenz-Zentrum Epidemiologie wurde der wissenschaftliche Sachstand zur Indikation des Lungenkrebscreenings mittels low-dose-Computertomographie bei ehemals Asbest-exponierten Versicherten sowie zur Frage der generellen Übertragbarkeit der BK 4112 auf Beschäftigte im Steinkohlenbergbau aufgearbeitet.

Unter Beteiligung des IPA entstand auch die erste S3-Leitlinie in der Arbeitsmedizin zum Thema „Arbeitsmedizinische Vorsorge bei Berylliumexposition“ (Federführung durch die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, BAuA). Bei der Erstellung der neuen Grundsätze „Chloroplatinate“ (G13), „Arbeiten in sauerstoffreduzierter Atmosphäre (G28)“ und „Künstliche optische Strahlung (G17)“ waren Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums Medizin beteiligt. Das Kompetenz-Zentrum Medizin arbeitet zudem an den Neuempfehlungen der Begutachtung der Haut (Bamberger Empfehlungen) der Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltmedizin (ABD) und der DGUV sowie an den „Arbeitshilfen für die Sachbearbeitung der DGUV zu UV-bedingtem Hautkrebs“, der AWMF-Leitlinie „Prävention berufsbedingter Hautkrebs durch UV-Strahlung“ und den AWMF-Empfehlungen des „Stufenverfahrens Haut“ der DGUV/ABD mit.

Die Beratung der Unfallversicherungen umfasst die Themen der Prävention und Kompensation.

Kompetenz-Zentrum Toxikologie



Dr. Heiko U. Käfferlein, Leiter des Kompetenz-Zentrums Toxikologie

Die Ausrichtung des Kompetenz-Zentrums Toxikologie umfasst im Wesentlichen zwei Bereiche: das Humanbiomonitoring und das Effektmonitoring. Im Bereich des Humanbiomonitoring steht die Untersuchung biologischen Materials der Beschäftigten zur Bestimmung von Gefahrstoffen sowie deren Metaboliten im besonderen Fokus der Arbeiten. Im Bereich des Effektmonitorings werden sowohl Schädigungen von biologischen Strukturen durch Gefahrstoffe als auch der Einfluss unterschiedlicher Signalwege bei der Krebsentstehung untersucht.

Forschungsansätze

Die Toxikologie befasst sich per definitionem mit der Dosis und Wirkung von Gefahrstoffen auf einzelne Individuen oder ausgewählte Bevölkerungsgruppen. Die zusammenhängende Betrachtung zwischen Exposition („Dosis“) und Effekt („Wirkung“) gewährleistet insbesondere Dosis-Wirkungsbeziehungen im Bereich der gefahrstoffinduzierten Krebsentstehung zu untersuchen. Wesentliche Schwerpunkte bilden u.a. die aus Sicht der Unfallversicherungsträger wichtigen Fragen zum Zusammenhang zwischen Lungen- und Harnblasenkrebs nach Gefahrstoffexposition, u.a. nach Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), Schwermetallen und ihren anorganischen Verbindungen sowie aromatischen Aminen. Die in der Toxikologie gewonnenen Erkenntnisse bilden damit letztendlich für die Unfallversicherungsträger eine wichtige, solide und wissenschaftlich fundierte Entscheidungshilfe bei der Etablierung und Bewertung primär- als auch sekundärpräventiver Maßnahmen bei Expositionen gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen in der betrieblichen Praxis. Analoges gilt für weitere Problemstoffe wie mutagene oder reproduktionstoxische Gefahrstoffe am Arbeitsplatz.

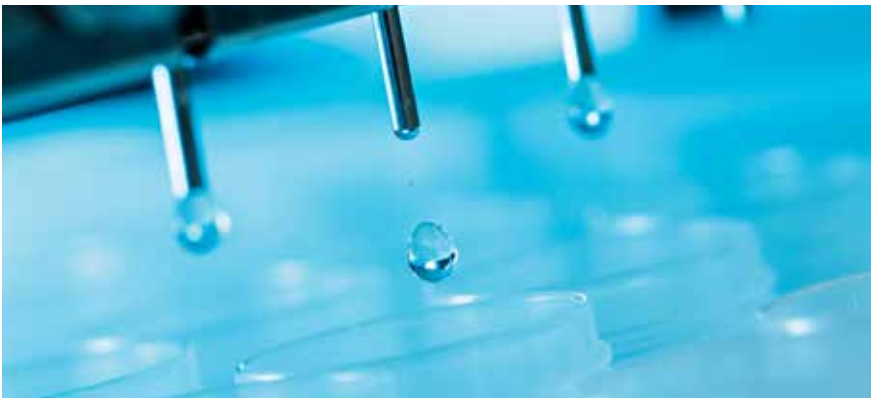
Die rasante und ständige Erweiterung unseres Verständnisses zur gefahrstoffinduzierten Krebsentstehung, insbesondere in der Molekular- und Zellbiologie, hat am IPA in den vergangenen Jahren zu einer stetigen Weiterentwicklung des toxikologischen Arbeitsfeldes geführt. Während früher größtenteils die Erfassung der Exposition oder der Nachweis isolierter Effekte einzelner Gefahrstoffe im Fokus stand, kommt heute der Systemtoxikologie eine stetig zunehmende Bedeutung zu, d.h. einzelne Befunde nicht als isolierte Ergebnisse zu betrachten, sondern als ein Netzwerk bestehend aus einer Vielzahl von unterschiedlichen regulierenden und gegenregulierenden Mechanismen zu interpretieren. Bei der Untersuchung systemtoxikologischer Effekte kommt dabei *In-vitro*-Testverfahren, d.h. der Untersuchung an Zellkulturen oder primären Zellen, eine Schlüsselrolle zu. In ihnen können nicht nur komplexe Vorgänge der Krebsentstehung nach Exposition gegenüber Gefahrstoffen, sondern auch Mischexpositionen sowie die Interaktionen mehrerer toxikologischer Endpunkte qualitätskontrolliert untersucht werden können. Übergeordnetes Ziel bleibt dabei natürlich, die *In-vitro*-Befunde auch *in vivo* zu untersuchen, das heißt, zu überprüfen, inwiefern bei beruflich exponierten Beschäftigten auch entsprechende Effekte auftreten.

Bedeutung für die Unfallversicherungsträger

Die Entschlüsselung der Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber kanzerogenen und mutagenen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz („Dosis“) und der Krebsentstehung („Wirkung“) bilden im Anschluss wertvolle und wissenschaftlich fundierte Entscheidungshilfen für die Unfallversicherungsträger bei der Beurteilung von Gesundheits- und Krebsrisiken bei potenziell gegenüber diesen Gefahrstoffen exponierten Beschäftigten. Erst die Kombination aus Beidem, „Dosis“ und „Wirkung“, ermöglicht dem Kompetenz-Zentrum Toxikologie eine sachgerechte, gesundheits- beziehungsweise risikobasierte Beratung und Begutachtung aller Unfallversicherungsträger in toxikologischen Fragestellungen sowie unter Berücksichtigung praxisrelevanter und branchenspezifischer Aspekte.

Projektbereich Humanbiomonitoring

Im Bereich der Dosis-Wirkungsbeziehung kommt für die Unfallversicherungsträger auf der Seite der 'Dosis' dem Humanbiomonitoring eine besondere Bedeutung für die Prävention arbeitsbedingter Erkrankungen zu. Ein Humanbiomonitoring im Bereich des Arbeitsschutzes wird auf deutscher Ebene seit Beginn 2005 durch die Gefahrstoffverordnung geregelt. Diese legitimiert dessen Einsatz, wenn sowohl anerkannte analytische Methoden als auch Werte zur Beurteilung am Arbeitsplatz vorliegen. Letztere ermöglichen es, die Ergebnisse eines Humanbiomonitoring im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung zu interpretieren. Gleichzeitig können die Ergebnisse herangezogen werden, um eine Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz zu objektivieren. Das Humanbiomonitoring ist damit ein wichtiges Instrument der Primärprävention gefahrstoffverursachter Gesundheitsgefahren am Arbeitsplatz und besitzt dementsprechend eine außerordentlich hohe Aussagekraft für die Unfallversicherungsträger in Fragestellungen, die den Zusammenhang zwischen



einer Gefahrstoffexposition und den dadurch verursachten Gesundheitsgefahren als Gegenstand der Untersuchung besitzen.

Im Rahmen des Humanbiomonitoring werden am IPA ständig neue analytische Verfahren zur Bestimmung einer Gefahrstoffexposition entwickelt. Der Nachweis der unveränderten Gefahrstoffe und deren Metabolite erfolgt dabei in der Regel im Blut und Urin. Die im Rahmen der Forschungsprojekte entwickelten Methoden kommen in anderen angewandten Forschungsprojekten zum Einsatz oder können von den Unfallversicherungsträgern in Form von Dienstleistungsprojekten direkte Anwendung in der arbeitsmedizinischen Praxis finden. Aufgrund seiner Flexibilität, sich stets auf wechselnde Anforderungen aus der betrieblichen Praxis und den Fragestellungen der Unfallversicherungsträger anpassen zu können, trägt das Humanbiomonitoring zur unmittelbaren Stärkung und Positionierung der Unfallversicherungsträger im Bereich der Individualprävention bei. Neben der forschungsintensiven Entwicklung analytischer Verfahren zum Nachweis einer Exposition gegenüber neuen Problemstoffen steht dabei auch die Untersuchung der Aufnahmepfade sowie der Metabolismus und die Toxikokinetik von Gefahrstoffen am Arbeitsplatz im Fokus weiterer Arbeiten.

Wesentlicher Gegenstand des Humanbiomonitorings ist auch die Validierung der neu entwickelten Verfahren. So unterliegen die Methoden zunächst einer internen Qualitätskontrolle auf Basis wissenschaftlicher Qualitätskriterien, unter anderem seitens der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Darüber hinaus werden die einzelnen Methoden – wenn möglich – einer externen Qualitätskontrolle im Rahmen von nationalen und internationalen Ringversuchen unterworfen. Zusätzlich wird die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Validität der untersuchten Biomarker einer Überprüfung in der Praxis unterzogen,

Das Humanbiomonitoring unterstützt die Unfallversicherungsträger im Bereich der Primärprävention.

indem unter anderem in Pilotstudien die Messergebnisse zwischen exponierten Beschäftigten mit denjenigen nicht-exponierter Personen verglichen werden. Erst wenn diese Schritte erfolgreich abgeschlossen wurden, wird die entwickelte Methode für andere Projekte, wie Untersuchungen größerer Personengruppen im Rahmen molekularepidemiologischer Studien zur Verfügung gestellt. Dies garantiert die Validität der damit ermittelten Ergebnisse und lässt korrekte Aussagen über den wahren Expositionsstatus bestimmter Personengruppen zu.

Projektbereich Effektmonitoring

Der zweite Schwerpunkt des Kompetenz-Zentrums Toxikologie gilt im Bereich des Effektmonitorings der Wirkung von Gefahrstoffen. Diese ergänzt in idealer Weise das Humanbiomonitoring und bietet für die Unfallversicherungsträger die Möglichkeit, das tatsächliche Risiko einer Exposition für die betroffenen Beschäftigten zu beurteilen.

Die Aufgaben fokussieren sich im Effektmonitoring auf den Nachweis früher biologischer Effekte und veränderter Strukturen nach Exposition gegenüber genotoxischen Kanzerogenen und Mutagenen beim Menschen als auch mittels Untersuchungen an Zellkultursystemen *in vitro*. Das biologische Effektmonitoring wird hierbei als Methode zur Abschätzung eines individuellen Gesundheitsrisikos bei gefahrstoffexponierten Beschäftigten herangezogen. Es besitzt den Vorteil, dass hier Effekte und Einflüsse eines Gefahrstoffes auf biologischer Ebene nachgewiesen werden können, während im Gegensatz dazu beim Humanbiomonitoring lediglich das Vorhandensein eines Gefahrstoffes beziehungsweise eines seiner Stoffwechselprodukte im Körper festgestellt wird. Darüber hinaus dient das biologische Effektmonitoring im Falle von genotoxischen Kanzerogenen der Untersuchung des Mechanismus einer Schädigung auf DNA- und chromosomaler Ebene. Daher ist es mittlerweile als das beste Instrument einer Beurteilung und Begutachtung möglicher Gesundheitsrisiken durch chemische Substanzen am Arbeitsplatz akzeptiert. Zusätzliche Aufgaben liegen in der Entschlüsselung der Signalwege der Krebsentstehung, mit dem Ziel, diese Erkenntnisse in erfolgreiche Konzepte zur Früherkennung von Krebserkrankungen zu überführen (Sekundärprävention).

Das Effektmonitoring ist das beste Instrument zur Beurteilung möglicher Gesundheitsrisiken.

Das biologische Effektmonitoring bedient sich der klassischen wie auch modernen *in-vivo* Methoden der Toxikologie und der molekularen Genetik. Zu diesem Zweck werden am IPA biochemische und molekularbiologische Verfahren zur Bestimmung relevanter Effekte bei der Krebsentstehung entwickelt. Die als Biomarker für frühe biologische Effekte in Frage kommenden Endpunkte unterscheiden sich hierbei bezüglich der Art der erfassbaren Wirkungen. Im Falle von genotoxischen Kanzerogenen und Mutagenen führt eine Exposition zur direkten Schädigung des genetischen Materials. Daher ist ein wesentlicher Kernpunkt die Erfassung von klassischen Biomarkern einer direkten DNA-Schädigung wie DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen und dem Nachweis chromosomaler Instabilitäten in unterschiedlichen Matrices wie Blut, Urin und Gewebe.

Alle Testsysteme werden je nach Endpunkt nach international anerkannten wissenschaftlichen Standards, unter anderem OECD-Guidelines etabliert und validiert. Zusätzlich werden die Parameter hinsichtlich ihrer diagnostischen Qualität untersucht und bereits bestehenden Methoden vergleichend gegenübergestellt. Dies geschieht durch die Messung der Parameter in einem Kollektiv exponierter und erkrankter Personen und den Vergleich der Messergebnisse mit denen nichtexponierter bzw. nicht erkrankter Personen (Kontrollgruppe). Dieses Vorgehen führt direkt zum Einsatz der entwickelnden Methoden in anderen Forschungsprojekten am IPA und wird durch das Kompetenz-Zentrum Toxikologie auch als Dienstleistung für die Unfallversicherungsträger sowie die arbeitsmedizinische Praxis angeboten.

Um Risiken durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz zusätzlich zu beurteilen und um Ergebnisse von arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Studien ergänzen zu können, werden im Effektmonitoring auch Untersuchungen auf zellulärer Ebene durchgeführt. Mit Hilfe zellbiologischer Verfahren können die Wirkmechanismen von Gefahrstoffen direkt in Zellen relevanter Zielgewebe untersucht werden. Im Fokus stehen zelluläre Modellsysteme, die zur Untersuchung der Entstehung von Lungen- und Harnblasenkrebs herangezogen werden können, unter anderem nach Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und aromatischen Aminen. Die Identifizierung geeigneter Modellsysteme (Zelllinien und primäre Zellen) geschieht in der Regel durch die Überprüfung der metabolischen Kapazität der Zellen, also inwiefern diese in der Lage sind, die genannten Gefahrstoffe umzusetzen und die Krebsentstehung zu ermöglichen. Geeignete Zellsysteme werden anschließend genutzt, um komplexe molekularbiologische Veränderungen, die als Folge einer Gefahrstoffexposition bei der Krebsentstehung auftreten können, qualitätsgesichert und kontrolliert zu untersuchen. Hierzu gehört toxikologisch relevanten Endpunkten wie dem programmierten Zelltod (Apoptose) zu entkommen, die unabhängige Eigenversorgung mit wachstumsstimulierenden Signalen zu garantieren (Proliferation), spezifische Mutationen und Chromosomenaberrationen (genomische Instabilität) zu initiieren, das Wandern in zellfremdes Gewebe zu ermöglichen (Metastase) oder einer Zerstörung durch das Immunsystem zu entgehen. Gleichzeitig können in den Zellmodellen Konzentrations-Wirkungsbeziehungen und der zeitliche Verlauf dieser Effekte untersucht werden.

Der besondere Nutzen dieses Forschungsansatzes für die Unfallversicherungsträger liegt in der Tatsache begründet, dass die Zellkulturmodelle nicht nur zur kontrollierten Untersuchung der Wirkungen von Einzelsubstanzen sondern auch von denen komplexer Gemische herangezogen werden können. Für die Bewertung von Risiken durch Gefahrstoffe ist es dabei von unmittelbarem Interesse, ob Substanzen über den gleichen Mechanismus oder unabhängig voneinander wirken bzw. ob sie miteinander in Wechselwirkung treten, d.h. synergistisch oder antagonistisch wirken. Dies entspricht der realen Situation am Arbeitsplatz oder in der Umwelt.

Beratung und Begutachtung

Die Ergebnisse des Kompetenz-Zentrums Toxikologie auf dem Gebiet des Humanbiomonitoring und des Effektmonitoring stellen in ihrer Gesamtheit für die Unfallversicherungsträger maßgebliche Entscheidungshilfen für eine qualitätsgesicherte und wissenschaftlich fundierte Gefährdungs- und Risikobeurteilung am Arbeitsplatz dar. Gleichzeitig können den Unfallversicherungsträgern mit dem Human- und Effektbiomonitoring die beiden derzeit besten und modernsten Maßnahmenpakete für eine erfolgreiche Primär- und Sekundärprävention gefahrstoffinduzierter Erkrankungen für die betriebliche Praxis zur Verfügung gestellt werden. Bei allen Beratungen und Gefährdungsabschätzungen können darüber hinaus die branchenspezifischen Anforderungen und Tätigkeiten sowie außerberuflichen Einflussfaktoren bei der Entstehung von Krankheiten berücksichtigt werden. Die tatsächliche Umsetzung der erzielten Forschungsergebnisse in die Praxis wird u.a. durch orientierende Expositions- und Effektmessungen in einzelnen Mitgliedsbetrieben sowie durch gemeinsam initiierte angewandte Forschungsprojekte gewährleistet.

Darüberhinaus beraten die Mitarbeiter des Kompetenz-Zentrums Toxikologie auch wissenschaftliche staatliche Gremien auf Bundes- und Länderebene u.a. die Deutsche Forschungsgemeinschaft (z.B. die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe) oder den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) bzw. den Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) am Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS). Die Ergebnisse aus den Forschungsprojekten können so auch bei der Erstellung von Regelwerken und gesetzlichen Verordnungen berücksichtigt werden.

**Forschungsergebnisse
liefern wichtige
Entscheidungshilfen
für eine fundierte
Gefährdungs- und
Risikobeurteilung.**

Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie



Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth, Leiterin
des Kompetenz-Zentrums Allergologie/
Immunologie

Das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie gliedert sich in die drei eng miteinander verzahnten Bereiche Allergologie, Immunologie und Beratung. Im Zeitraum 2012 bis 2013 wurden neben dem Dienstleistungsprojekt neun Forschungsprojekte zum Teil gemeinsam mit den anderen Kompetenz-Zentren des Institutes bearbeitet. Dabei haben alle Projekte arbeitsplatz- beziehungsweise berufsbezogene Veränderungen am Respirationstrakt und/oder an der Haut im Fokus.

Forschungsansätze

Arbeitsschwerpunkte sind die Untersuchung von Pathomechanismen, die zur Entstehung und Persistenz von Atemwegserkrankungen durch berufliche Allergene beziehungsweise irritative Schadstoffe führen sowie die Identifizierung und Charakterisierung von beruflichen Sensibilisierungsquellen. Darüber hinaus wird auch die Wirkung von komplexen Bioaerosolen und ihrer einzelnen Bestandteile auf das Immunsystem unter besonderer Berücksichtigung der Komponenten der angeborenen Immunität erforscht. Zur Erfassung entzündlicher Prozesse aus den unterschiedlichen Bereichen des Atemtraktes werden mittels Nasallavage, induziertem Sputum sowie Atemkondensat Untersuchungsproben gewonnen und hinsichtlich zellulärer sowie löslicher Parameter analysiert und charakterisiert. Bereits bei aktuell tätigen und ehemals tätigen Kompostarbeitern sowie aktuell bei Personen, die in der Abfallwirtschaft tätig sind, werden diese Methoden eingesetzt, um entzündliche Prozesse am Respirationstrakt zu erkennen. So zeigten die Vergleichsuntersuchungen des Zell- und Mediatorenprofils im induzierten Sputum der untersuchten Kompostarbeiter Veränderungen an den tieferen Atemwegen an, die besonders ausgeprägt sind bei Personen mit chronischer Bronchitis.

Bedeutung für die Unfallversicherungsträger

Insbesondere auf dem Gebiet der Entwicklung, Validierung und Optimierung von Immunoassays zur Quantifizierung von Berufs- und Umweltallergenen wurde in den vergangenen Jahren Expertise im Kompetenz-Zentrum entwickelt. Da sich nur wenige Institute weltweit mit der Entwicklung von Immunoassays insbesondere für Berufsallergene beschäftigen, besitzt das IPA auf diesem Gebiet durchaus ein Alleinstellungsmerkmal. Zahlreiche Unfallversicherungsträger und andere Auftraggeber haben in der Vergangenheit bereits die Kompetenz des IPA im Hinblick auf Allergenquantifizierung in Studien oder Einzelaufträgen genutzt, so dass auch in Zukunft für diese Fragestellung Bedarf bestehen wird.

Methoden

Zum methodischen Spektrum des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie gehören einerseits die Untersuchungen von zellulären und molekularen Aspekten der Immunreaktion, insbesondere am oberen und unteren Atemtrakt. Andererseits zählen dazu die Identifizierung, Isolierung, Charakterisierung und Quantifizierung von arbeitsplatzrelevanten Allergenen.

Im Rahmen des abgeschlossenen IPA-Projektes „Innenraumallergene“ führte das IPA gemeinsam mit der BG BAU Milben- und Schimmelpilzallergenquantifizierungen von Staub- und Materialproben aus Gebäuden mit Feuchteschäden durch. Als besonders geeignet erwies sich auch ein neues am IPA entwickeltes Messverfahren, der „Domestic Mite Assay“, mit dem auch die Hausmilbenantigenbelastung in Luftstaubproben nachgewiesen werden kann. Die bisher am häufigsten eingesetzten Verfahren weisen spezifisch mit-

tels monoklonaler Antikörper einzelne Hauptallergene von Hausstaubmilben nach, die aber im Regelfall nicht in ausreichender Menge in Luftstaubproben vorhanden sind, um nach Probenahme mit personengetragenen Messgeräten erfasst werden zu können. Das neue Verfahren basiert auf polyklonalen Antikörpern und erfasst zahlreiche Allergene und Antigene von verschiedenen Hausmilbenspezies, ist also weniger spezifisch, war aber in der Lage, in etwa 87 Prozent der untersuchten Luftstaubproben Hausmilbenantigene nachzuweisen.

Darüber hinaus kamen Immunoassays, unter anderem der „Domestic Mite Assay“ für die Bestimmung der Milbenallergene aber auch andere Immunoassays für Katzen- und Hundeallergene bei Untersuchungen zur Allergenbelastung in Kindertagesstätten (KiTas) zum Einsatz, ein Projektteil der gemeinsam mit der Unfallkasse NRW bearbeitet wurde. Hier zeigen die ersten Ergebnisse, dass nicht nur in Wohnungen, die parallel zu den KiTas an 20 Orten in Nordrhein-Westfalen beprobt wurden, sondern auch in Kindertageseinrichtungen Milbenallergene zu finden sind und die Milbenbelastung dabei abhängig von der Jahreszeit ist. Im Herbst und Sommer waren die Milbenantigenkonzentrationen etwa doppelt so hoch wie im Winter und Frühling. Geringere Luftfeuchtigkeit und Raumtemperaturen im Winter führen vermutlich zu schlechteren Lebensbedingungen für die Milben und damit zu einer Reduktion der Milbenantigene im Staub im Winter und Frühling. Die weitere Auswertung der insgesamt über 2.600 Staubproben auch hinsichtlich

Die am IPA aufgebaute Expertise zur Quantifizierung von Berufs- und Umweltallergenen wird stark nachgefragt.



Einflussfaktoren, wie KiTa-Charakteristika, Raumdaten und -typ oder Ausstattung, erfolgt aktuell in multivariater Form.

Projekte

Die Forschung des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie beinhaltet Untersuchungen zu beruflichen Allergien, verursacht durch Getreidestäube wie Mehle, Enzyme, Milben, Schimmelpilze, Naturlatex, Tierhaare, niedermolekulare Stoffe wie Isocyanate, Säureanhydride und Holzstäube. Neben den sensitiven Nachweissystemen für Allergene werden auch Nachweissysteme für mikrobielle Komponenten aufgebaut und – falls verfügbar – auf ihre Einsatzmöglichkeiten in der Praxis überprüft. Aktuell wird im Rahmen des Projekts „Endo – Mikrobiologische Verunreinigungen in wässrigen Medien aus raumlufttechnischen Anlagen“ (► Seite 71), initiiert durch die Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BGEM), überprüft, ob die ATP-Bestimmung in Form

Die Forschung zur Wirkung unterschiedlicher Arbeitsplatz- und Umweltnoxen steht auch zukünftig im Fokus.



eines Schnelltestes für die Überprüfung der mikrobiologischen Wasserqualität in raumlufttechnischen Anlagen in der Praxis tauglich ist. Laborseitig wurde der Test mit allen verfügbar etablierten Labormethoden zur Bestimmung der Gesamtkeimzahl, der Endotoxinaktivität mittels LAL-Test, der pyrogenen Aktivität mittels Vollbluttest und Partikelzählmessung verglichen.

Da sowohl die sensibilisierende, als auch die irritative und entzündliche Wirkung von Schimmelpilzen immer häufiger auch im beruflichen Umfeld hinterfragt wird und neben dem privaten Bereich auch Kindertagesstätten, Schulen und andere öffentliche Einrichtungen sowie unterschiedliche Arbeitsplätze belastet sein können, wird sich das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie zukünftig verstärkt diesem Thema annehmen. Dabei wird einerseits der Pathomechanismus der Einwirkung von Schimmelpilzen auf Zellen des Immunsystems untersucht und andererseits die Schimmelpilzallergiediagnostik verbessert.

Beratung und Begutachtung

Obstruktive Atemwegserkrankungen, die durch beruflich bedingte Exposition gegen Allergene beziehungsweise Irritantien hervorgerufen werden, gehören zu den am häufigsten angezeigten Berufskrankheiten. Deshalb haben die im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie bearbeiteten Schwerpunkte für die Unfallversicherungsträger auch zukünftig eine große Bedeutung. Zu berücksichtigen ist, dass die Problematik allergischer Erkrankungen an den Arbeitsplätzen sehr vielfältig ist, da einerseits zahlreiche Arbeitsstoffe als potenzielle Auslöser einer Allergie wirksam sein können und entsprechende Expositionsgefährdungen an zahlreichen Arbeitsplätzen vorliegen und andererseits auch Personen mit Allergien gegen Umweltstoffe (wie Pollen und Milben) und unter anderem mit saisonalen Beschwerden ihre Tätigkeiten ausüben müssen. Beide Personengruppen haben gesundheitliche allergische Beschwerden am Arbeitsplatz. Darüber hinaus ist in den nächsten Jahren mit einem Anstieg von Sensibilisierten und an Allergien Erkrankten in Deutschland zu rechnen, da zunehmend Personen betroffen sein können, die sich in Arbeitsprozessen befinden. Handlungsbedarf bei allergischen Berufserkrankungen



besteht daher nicht nur im Bereich der Primärprävention, sondern auch im Bereich der Diagnostik und Behandlung. Die Basis stellen daher nicht nur fundierte Erkenntnisse über die allergenen Stoffeigenschaften, sondern auch über individuelle und berufliche Risikofaktoren dar.

Das Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie bietet für die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung und die arbeitsmedizinische Praxis eine umfassende Expertise im Bereich der beruflichen Allergien an. Konkret können daher spezifische serologische Antikörper-Bestimmungen vorwiegend gegen Berufsallergene sowie die Quantifizierung von ausgewählten Berufsallergenen in Material-, Staub- und zum Teil Luftstaubproben angefordert werden. Allein 25 berufsrelevante, kommerziell nicht erhältliche Allergene sind im IPA hergestellt worden und können für spezielle Fragestellungen angefordert werden. Methodische Neu- beziehungsweise Weiterentwicklungen für die spezifische Diagnostik werden nach entsprechender Validierung mit einbezogen. Darüber hinaus werden in einzelnen Fällen auf Nachfrage bei problematischer Diagnosestellung Patientenbezogene Werkzeuge für den spezifischen IgE- beziehungsweise IgG-Antikörpernachweis hergestellt. Im Fokus steht außerdem die Beratung der DGUV und ihrer Mitglieder in allen Fragen biologischer Belastungen, Expositionen und Einwirkungen auf das Immunsystem, insbesondere durch Allergene.

Darüber hinaus fließen die Erkenntnisse des Kompetenz-Zentrums in die standardisierte Diagnostik allergischer Atemwegserkrankungen und in die Beurteilung der klinischen und diagnostischen Relevanz von nicht-invasiven Methoden ein. Wissenschaftler des Kompetenz-Zentrums sind beteiligt an der Entstehung von nationalen Leitlinien und internationalen Konsensus-Papieren zu den Themenbereichen Einsatz von nicht-invasiven Methoden, Bestimmung und Quantifizierung von Allergenbelastungen in der Umwelt und an Arbeitsplätzen sowie Allergiediagnostik (► aktuelles Positionspapier der EAACI Task force „STADOCA“, Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene unter Federführung des IPA). Die gute internationale wissenschaftliche Vernetzung kann auch zukünftig Hilfestellung für viele thematische Herausforderungen der Unfallversicherungsträger geben.

Die gute internationale Vernetzung hilft bei den thematischen Herausforderungen der Unfallversicherungsträger.

Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin



Dr. Georg Johnen, Leiter des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin

Das Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin besteht aus zwei Bereichen: der Molekularen Tumorforschung und der Molekularen Genetik. In beiden Bereichen werden die Ursachen berufsbedingter Erkrankungen auf molekularer Ebene erforscht sowie neue molekularbiologische Nachweismethoden entwickelt, etabliert und für die Anwendung in der Praxis validiert.

Forschungsansätze

Die Molekulare Tumorforschung beschäftigt sich mit der Aufklärung von Mechanismen der Krebsentstehung und insbesondere mit der Entwicklung und Validierung neuer Biomarker-Assays für die Krebsfrüherkennung. Den methodischen Schwerpunkt stellt dabei die Epigenetik dar. Auch in der Molekularen Genetik werden krankheitsbedingte Veränderungen untersucht und Biomarker-Assays entwickelt, hier jedoch vor allem auf der genetischen Ebene sowie auf der Ebene der Genprodukte, also der Proteine. Daneben werden in der Molekularen Genetik Biomarker der Suszeptibilität erforscht. Die Methoden und Nachweisverfahren stehen auch anderen Kompetenz-Zentren zur Verfügung und werden in mehreren interdisziplinären Projekten eingesetzt.

Die Erkenntnisse aus der Entschlüsselung des menschlichen Genoms und aktuell auch des menschlichen Epigenoms, also der molekularen Informationen zur Steuerung der Gene, haben viele Impulse für die Aufklärung, Diagnose und Früherkennung von Krankheiten beziehungsweise Krankheitsmechanismen gegeben. Dies gilt natürlich auch für beruflich bedingte Erkrankungen. Da die Entstehung von Krankheiten sehr komplex und individuell sein kann und äußere Faktoren zusätzlich einen Einfluss haben, der sich unterschiedlich stark auswirken kann, vermag die Molekularbiologie allein nicht alle Aspekte berufsbedingter Erkrankungen zu beleuchten. Hier bietet sich als Ergänzung die Epidemiologie an, die eine Betrachtung an Gruppen von Menschen erlaubt aber der als Messgrößen oft nur grobe und späte Endpunkte zur Verfügung stehen. Eine Kombination von (klassischer) Epidemiologie und molekularen Methoden ermöglicht es daher, Synergien zu nutzen. Mit der sogenannten Molekularen Epidemiologie stehen weitaus empfindlichere Werkzeuge zur Verfügung, um auch schwache Effekte und komplexe Zusammenhänge im Krankheitsgeschehen zu erkennen. Dementsprechend stellt die Molekulare Medizin in interdisziplinären Ansätzen empfindliche und speziell angepasste Methoden, basierend auf entsprechenden mechanistischen Hypothesen, zur Verfügung. Diese werden zusammen mit der Epidemiologie in großen Kohorten eingesetzt und anschließend evaluiert. Ein typisches Beispiel ist die Entdeckung und Validierung von Biomarkern, um Berufskrankheiten schon in sehr frühen Stadien detektieren zu können und so Heilungschancen deutlich zu verbessern. Bevorzugt werden hierbei große prospektive Studien durchgeführt, da nur so der Erfolg einer Früherkennung bewertet werden kann.

Bedeutung für die Unfallversicherungsträger

Der Einsatz moderner molekularbiologischer Methoden ermöglicht es, Fragestellungen aus dem Bereich der Unfallversicherungsträger und der Arbeitsmedizin anzugehen, die mit klassischen Methoden bisher nur schwer zugänglich waren. Im Grunde genommen haben nahezu alle Berufskrankheiten entweder eine molekularbiologische Grundlage – wie Krebserkrankungen – oder können mit molekularen Methoden weitergehend beschrieben oder diagnostiziert werden. Schließlich bietet das Wissen über die molekularen Grundlagen einer Krankheit auch Hinweise für eine individuelle Therapie. Die möglichen Anwendungen der molekularen Medizin reichen daher von der Ursachenforschung über die Früherkennung bis hin zu konkreten Therapieansätzen.

Infolge langer Latenzzeiten treten trotz des Verbots von Schadstoffen und der inzwischen guten Schutzmaßnahmen heutzutage immer noch (Krebs-)Erkrankungen auf, die sich auf lange zurückliegende Expositionen zurückführen lassen. Bei den asbestassoziierten Erkrankungen, wie beispielsweise den malignen Mesotheliomen, steigt die Erkrankungszahl sogar weiter an und eine Abnahme der Fälle wird sich unter Umständen noch über Jahrzehnte erstrecken. Entsprechend werden für Versicherte mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko von den Unfallversicherungsträgern regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen angeboten. Mit den derzeit verwendeten klassischen Untersuchungsmethoden ist aber eine hinreichend frühzeitige Diagnose eines Mesothelioms oder anderer Krebserkrankungen nur mit Einschränkungen möglich.



Für die Sekundärprävention ergibt sich somit die Herausforderung, neue diagnostische Verfahren zu finden, die sowohl eine frühzeitige Entdeckung der Erkrankung als auch eine hohe Akzeptanz der Untersuchungsmethode bei den Versicherten ermöglichen, also schmerzfrei, belastungsfrei und minimalinvasiv sind. Hier kann die Molekulare Medizin die notwendigen, neuartigen Verfahren und Expertisen liefern. Diese beruhen meist auf dem minimal- oder nichtinvasiven Nachweis von Biomarkern in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten, wie Urin, Blut oder Speichel. Die Nachweismethoden könnten letztendlich so entwickelt werden, dass sie später als einfache und preiswerte Tests angeboten werden können, das heißt ein großer apparativer Aufwand und spezielle Untersuchungszentren wären nicht notwendig. Derartige Tests könnten alleine, zusammen mit weiteren Biomarkern in sogenannten Panels oder auch in Kombination mit anderen Verfahren, zum Beispiel radiologischen, bildgebenden Verfahren, zur Anwendung kommen.

Weiterhin kann die Nutzung molekularbiologischer Expertisen dazu beitragen, neue Lösungsansätze für die Bewertung von Gefahrstoffen zu liefern, um damit letztendlich Einstufungen und Grenzwertableitungen zu ermöglichen. Die Expertise des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin kommt auch im Rahmen der Mitarbeit des IPA in der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einsatz. So kann das IPA wichtige Beiträge zu Erkenntnissen über die Rolle von neuartigen Krebs-Konzepten und Mechanismen bei der Wirkung von Schadstoffen und der Entstehung von Krebs liefern.

Methoden

Im Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin kommt eine Vielzahl an modernen Methoden zur Anwendung, mit denen die meisten molekularen Ebenen abgedeckt werden können. Auf der DNA-Ebene stehen neben verschiedenen PCR-Methoden sowohl klassische Kapillarse-

Molekulare Methoden helfen die Grundlagen von Berufskrankheiten zu verstehen und diese rechtzeitig zu diagnostizieren.

quenzierungsverfahren als auch demnächst hochmoderne „Next Generation Sequencing“ (NGS) Methoden zur Verfügung. Das NGS und die quantitative Real-Time PCR (qRT-PCR) werden zudem auf der RNA-Ebene eingesetzt. Diese Methoden sind sehr empfindlich und präzise. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, DNA- und RNA-Proben mit sogenannten DNA-Microarrays zu untersuchen. Diese ermöglichen zwar nur einen qualitativen Nachweis, erlauben aber die Messung tausender von Parametern in einem einzigen Experiment, so dass Kandidaten aus einer Vielzahl von möglichen Markern herausgesiebt werden können.

Die Epigenetik befasst sich mit denjenigen Informationen der Zellen, die nicht direkt durch die Sequenz der DNA kodiert werden aber dennoch vererbt werden können. Diese Informationen, die vor allem der Steuerung der Gene dienen, „sitzen“ entweder auf der DNA selbst (DNA-Methylierung) oder den Molekülen, die mit der DNA assoziiert sind (Histon-Modifikationen und nicht-kodierende RNA).



Die Epigenetik befasst sich mit den Informationen, die nicht direkt durch die DNA-Sequenz kodiert aber dennoch vererbt werden.

Die Molekulare Medizin beschäftigt sich vorwiegend mit der DNA-Methylierung und der nicht-kodierenden RNA (ncRNA), insbesondere der microRNA. Das Vorkommen der ncRNAs ist gewebespezifisch und kann krankheitsbedingt verändert sein. Der Nachweis erfolgt mit den oben genannten RNA-Verfahren. Bei der DNA-Methylierung handelt es sich um biochemische Veränderungen direkt an der DNA, die Ein- und Ausschaltung von Genen bewirken. Sie findet sich in den regulatorischen Bereichen der Gene und anderen Regionen des Genoms. Auch das Methylierungsmuster des Genoms kann durch Schadstoffexpositionen und Krankheiten charakteristisch verändert werden. Mehrere Nachweisverfahren konnten inzwischen in der Molekularen Medizin etabliert werden, darunter das Pyrosequencing zur quantitativen Analyse einzelner Methylierungsbereiche und das Verfahren MeDIP (methylated DNA immunoprecipitation) mit anschließender Sequenzanalyse zum Screening von Veränderungen im gesamten Genom.

Die Proteine stellen die dritte wichtige molekulare Ebene dar, die im Institut untersucht wird. In der Molekularen Genetik sind seit vielen Jahren die Methoden zur Herstellung und Reinigung rekombinanter Proteine etabliert. Die wichtigste Methode für den quantitativen und spezifischen Proteinnachweis stellt weiterhin der ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) dar. Hier greift die Molekulare Medizin auf die bewährte Expertise des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie zurück, um mit Hilfe von polyklonalen Antikörpern robuste Assays aufzubauen. Eine neuere Methode für speziellere Fragestellungen der Proteinanalytik stellt das neu etablierte Simon-System dar. Dieses beruht auf einem Analyse-System, das mit Hilfe von Kapillaren die elektrophoretische Auftrennung und spezifische Detektion von Proteinen erlaubt, vergleichbar mit einem automatisierten Western Blotting. Weiterhin steht durch Kooperationen mit dem europäischen Proteinforschungsprojekt PURE zusätzliche Expertise zur Verfügung.

Die großen Probenaufkommen, die mit einigen der Studien verbunden sind – vor allem seien hier die prospektiven Kohortenstudien erwähnt – machen es erforderlich, zunehmend automatisierte Systeme zu verwenden. Solche Labor-Roboter werden im IPA derzeit bei der Aufreinigung von DNA und der Primärprobenverteilung eingesetzt. Allein bei der IPA-Studie MoMar fallen jährlich 6.000 Primärproben an, die auf etwa 48.000 Unterportionen aufgeteilt und automatisch kodiert werden. Die Automatisierung führt neben einer Arbeitserleichterung zu einer erhöhten Reproduzierbarkeit und stellt ein wichtiges Kriterium in der Qualitätssicherung dar.

Projekte

Die inzwischen abgeschlossene prospektive Studie „UroScreen“, bei der ein Panel von Biomarkern zur Früherkennung von Harnblasenkrebs in einer Kohorte von 1.600 Chemikararbeitern validiert wurde, konnte zeigen, dass ein Panel von Biomarkern mehr Krebsfälle entdecken kann als die klassische Zytologie. Entscheidend für eine frühzeitige Entdeckung von Tumoren war aber auch, dass die Probanden regelmäßig zu den jährlichen Untersuchungen kamen.

Erfahrungen aus UroScreen sind auch in die prospektive Studie „MoMar“ (Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung) eingeflossen, bei der die Früherkennung von asbestassoziierten Tumoren (Mesotheliome und Lungentumoren) im Fokus steht. An der MoMar-Studie nehmen in der Praxis etwa 2.000 Versicherte mit einer anerkannten BK 4103 jährlich über mehrere Jahre an erweiterten Nachuntersuchungen teil, bei denen zusätzlich eine Blutprobe zur Bestimmung von Biomarkern gewonnen wird. Auch hier soll ein Panel von Biomarkern für den Einsatz validiert werden. An der Studie sind sechs Berufsgenossenschaften und 26 Untersuchungszentren beteiligt. Bis jetzt konnten rund 4.000 Untersuchungen durchgeführt werden, mit einer hohen Zustimmung bei den Versicherten, die sich bei der Rekrutierung und auch in der guten Teilnahme bei den Wiederholungsuntersuchungen widerspiegelte.

Große Kohortenstudien wie UroScreen und MoMar erfordern ein qualitätsgesichertes Probenbanking. Hierzu wird unterstützend das Dienstleistungsprojekt „Probenbank“ durchgeführt. In diesem Projekt werden die Infrastruktur, die Abläufe der Probenhandhabung, die Probenlogistik und die Verwaltung der gelagerten Proben durch eine Probandenbank entwickelt und für die Anwendung in laufenden und zukünftigen Studien zur Verfügung gestellt.

Beratung und Begutachtung

Die Expertise des Kompetenz-Zentrums Molekulare Medizin kommt bei unterschiedlichen berufsgenossenschaftlich und arbeitsmedizinisch relevanten Beratungsthemen zur Anwendung. In den Jahren 2011 und 2012 sind insgesamt 75 Fragestellungen von verschiedenen Unfallversicherungsträgern und anderen Institutionen abschließend bearbeitet worden.

Die Beratungen zum Gendiagnostikgesetz (GenDG) wurden 2012 fortgesetzt. Das in weiten Teilen Anfang 2010 in Kraft getretene Gesetz berührt auch Aspekte der Arbeitswelt, wie beispielsweise die Diagnostik bei Einstellungsuntersuchungen oder nachgehenden Untersuchungen. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung war an den Anhörungen zum Gesetzentwurf beteiligt. Dabei ist auch die Expertise des IPA, insbesondere auf dem Gebiet der Molekularbiologie und molekularen Medizin, in die Beratungen eingeflossen und wird dies auch weiterhin im Rahmen der Arbeit des Institutsdirektors in der Gendiagnostik-Kommission beim Robert-Koch-Institut tun.

Große Kohortenstudien erfordern ein qualitätsgesichertes Probenbanking.

Kompetenz-Zentrum Epidemiologie



PD Dr. Beate Pesch, Leiterin des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie

Epidemiologie, epidemiologische Beratung und Statistik sind die drei Bereiche des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie. Mit seiner Struktur gewährleistet es eine qualitätsgesicherte Planung, Datenerhebung und statistische Auswertung von Projekten nach den Regeln der Guten Epidemiologischen Praxis.

Alle Kompetenz-Zentren des IPA werden aktiv in ihren Studien unterstützt und begleitet, zudem werden auch eigene Projekte durchgeführt. Diese sind überwiegend interdisziplinäre oder multizentrische Studien in Netzwerken mit anderen Kompetenz-Zentren oder Instituten. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die wissenschaftliche Beratung der Unfallversicherungsträger und staatlichen Gremien bei arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Fragestellungen dar.

Forschungsansätze

Besondere Bedeutung hat die Quantifizierung der Exposition und die Auswertung mit komplexen statistischen Modellen, um eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren zu berücksichtigen und zu validen Schlussfolgerungen zu gelangen. Im Vordergrund stehen dabei Studien zur Kanzerogenität von Gefahrstoffen, insbesondere auch vor dem Hintergrund der kombinierten Wirkung von Gefahrstoffen bei der Krebsentstehung. Ein weiterer Schwerpunkt sind molekular-epidemiologische Studien mit dem Ziel, Marker zur Früherkennung beruflich bedingter Erkrankungen zu identifizieren und zu validieren. In diesem Rahmen arbeitet das Kompetenz-Zentrum eng mit dem europäischen Proteinforschungskonsortium PURE („Protein research Unit Ruhr within Europe“) der Ruhr-Universität Bochum (► S 69) zusammen, mit dem es in verschiedenen Projekten zur Erforschung neuer Biomarker zur Früherkennung von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen kooperiert.

Bedeutung für die Unfallversicherungsträger

Das Kompetenz-Zentrum Epidemiologie unterstützt mit seiner Expertise die Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und die DGUV bei ihrem gesetzlichen Auftrag. Die Anfragen von Seiten der Unfallversicherungsträger betreffen vor allem die Aufstellung von Expositions-Risiko-Beziehungen und die Grenzwertfestsetzung von Gefahrstoffen durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, MAK- und BAT-Gruppe) oder durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS). Das Kompetenz-Zentrum ist hier vor allem gefragt, wenn der Sachstand und das Risiko durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz anhand der epidemiologischen Literatur evaluiert werden soll. Ein aktuelles Beispiel hierfür ist die Bewertung der Neurotoxizität von Mangan. Hierzu hat das Kompetenz-Zentrum Epidemiologie 2012 ein internationales Symposium organisiert. Aufgrund neuerer Studien zu möglichen präklinischen neurotoxischen Effekten wurde 2010 der MAK-Wert auf $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Mangan in der alveolengängigen und auf $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in der einatembaren Partikelfraktion gesenkt. Bei emissionsstarken Schweißverfahren wird dieser MAK-Wert jedoch bislang vielfach noch überschritten. Ab welcher Mangankonzentration bei Schweißern neurotoxische Effekte auftreten, die eine klinische Relevanz haben können, ist derzeit Gegenstand einer intensiven wissenschaftlichen Diskussion. Die Forschergruppe des Manganese Health Research Program in den USA hat hierzu eine multizentrische Studie an Manganexponierten zur Untersuchung neurotoxischer Effekte vorgeschlagen. Das IPA hat in diesem Zusammenhang mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft Holz und Metall eine Pilotstudie zur Untersuchung neurotoxischer Wirkungen bei Schweißern initiiert, bei dem die Möglichkeit der Abschätzung der Manganexposition direkt im Gehirn als Zielorgan mittels Neuroimaging geprüft werden soll.

Methoden

Wesentliche Grundlage für die Analyse gesundheitsgefährdender Expositionen am Arbeitsplatz ist eine genaue qualitative und quantitative Erfassung der beruflichen Exposition als Einflussfaktor für das Erkrankungsrisiko. Die Expositionsabschätzung beziehungsweise Bewertung stellt in epidemiologischen Studien eine besondere Herausforderung dar, da in der Regel keine individuellen Expositionsmessungen für die eingeschlossenen Studienteilnehmer vorliegen. Das Kompetenz-Zentrum nutzt und erhebt dabei die gesamte Palette von verfügbaren Informationen zu Expositionsdaten. Dazu zählen individuelle Fragebogenangaben zur Berufshistorie, selbstberichtete Angaben zu stofflichen Expositionen und Tätigkeiten, Job-Expositions-Matrizen, Arbeitsplatzmessungen, Biomonitoringdaten zur inneren Belastung und Messdaten aus sekundären Datenquellen, insbesondere in enger Zusammenarbeit mit der MEGA-Datenbank des Instituts für Arbeitsschutz der DGUV (IFA).

Für viele Berufe oder Industrien liegen meist keine geeigneten historischen Messdaten vor, um Expositionen, die vor mehreren Jahrzehnten aufgetreten sind, zu beurteilen. Das ist problematisch, da für die Entwicklung berufsbedingter chronischer Erkrankungen wie Krebs in der Regel lange Latenzzeiten erforderlich sind. Weitere denkbare Herausforderungen für eine zuverlässige Expositionsabschätzung stellen Änderungen in technischen Voraussetzungen oder Messmethoden beziehungsweise eine ungenügende Dokumentation der Veranlassung der Messung (Surveillance vs. Hochrisikoszenarien z. B. nach Unfällen), die Vergleichbarkeit von Daten aus großen beziehungsweise kleinen Betrieben oder eine große Zahl von Messwerten unterhalb der Nachweisgrenze dar. Die Modellierung dieser komplexen Daten mit modernen statistischen Methoden zur Expositionsabschätzung in epidemiologischen Studien zählt zu den wesentlichen Kernkompetenzen des Bereichs Statistik im Kompetenz-Zentrum Epidemiologie. Es kooperiert dabei in verschiedenen Projekten mit dem IFA. Im Fokus steht die Nutzung sekundärer Messdaten aus der MEGA-Datenbank des IFA („Messdaten zur Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz“) für die epidemiologische Expositionsabschätzung und die Validierung von Modellen.

Technische Neuerungen in der Analyse molekularer Marker haben in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von chromosomalen, DNA-, RNA- und Proteinmarkern hervorgebracht, die als geeignete Früherkennungsmarker in der wissenschaftlichen Fachpresse angepriesen wurden. Leider konnte die Mehrzahl dieser Marker in späteren Validierungsstudien nicht bestätigt werden. Aus epidemiologischer Sicht sind vor allem methodische Mängel für das schlechte Abschneiden in der Praxis verantwortlich. Dazu zählen Probleme beim Studiendesign (retrospektive und Querschnitt- vs. Längsschnittstudien), der Auswahl von Probanden (Selektionsbias), der Lagerung und Verarbeitung der Proben beziehungsweise Herausforderungen in der statistischen Analyse (Vernachlässigung von Confoundern). Hier halten die Epidemiologie und Statistik im Kompetenz-Zentrum geeignete Tools bereit, um diese Fehler zu entdecken oder zu reduzieren.

Molekular-epidemiologische Studien zu genetischen Risikofaktoren für Personen in Schichtarbeit (Fall-Kontroll-Studie zu Brustkrebs GENICA, die Zusammenarbeit mit dem Breast Cancer Association Consortium und eine aktuelle Studie zu Profilen verschiedener Biomarker durch Nacharbeit bei Krankenschwestern) und Harnblasenkrebs im Rahmen der prospektiven EPIC-Kohorte runden das molekular-epidemiologische Profil des Kompetenz-Zentrums ab.

Im Rahmen verschiedener Projekte garantieren Statistiker und Epidemiologen die standardisierte und qualitätsgesicherte Rekrutierung von Probanden und die Verarbeitung von Proben nach geltenden Ethik- und Datenschutzbestimmungen sowie den Regeln der Guten Epidemiologischen Praxis. Dabei wurden die im Kompetenz-Zentrum erworbenen Erfahrungen in PURE genutzt. Die Etablierung einer biologischen Forschungsdatenbank unter Anwendung der Bio-

Die Expositionsabschätzung stellt in epidemiologischen Studien eine besondere Herausforderung dar.

banksoftware Starlims®, die in Zusammenarbeit mit PURE als „Pilotprojekt“ für das Design einer Biobank angelegt wurde, hat somit weitreichende Konsequenzen für die Nutzung von Biobanken in anderen Projekten des IPA, wie zum Beispiel beim Projekt SCHICHT (► Seite 57).

Das internationale
Verbundprojekt SYNERGY
untersucht die Wirkung
von krebserzeugenden
Stoffen an Arbeitsplätzen.



Projekte

SYNERGY

Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen beruflicher Exposition und Erkrankung ist von Bedeutung, dass krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen häufig nicht einzeln, sondern in Kombination auftreten. Ziel von SYNERGY ist die systematische Untersuchung von Kombinationswirkungen ausgewählter beruflicher Gefahrstoffe: Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Quarzfeinstaub, Nickel und Chrom unter Berücksichtigung von Messdaten. Zu diesem Zweck wurden Daten aus bislang 16 internationalen Fall-Kontroll-Studien zusammengeführt. Das Kompetenz-Zentrum hat darüber hinaus das Lungenkrebsrisiko für bestimmte Berufe wie Schweißer, Bäcker und Bergarbeiter sowie den Einfluss des Zigarettenrauchens oder der gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Stellung im Beruf auf das Lungenkrebsrisiko untersucht (►Seite 49).

Krebsfrüherkennung

Beruflich bedingter Blasenkrebs und die Früherkennung von Harnblasentumoren stellen einen besonderen Forschungsschwerpunkt der Arbeit des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie dar: Seit 2008 wurden drei internationale Blasenkrebsymposien organisiert. Das Kompetenz-Zentrum hat dabei in Zusammenarbeit mit dem Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin besondere Expertise im Bereich der Früherkennung von Krebs mit Tumormarkern erworben. In UroScreen, einer prospektiven Screening-Studie, nahmen rund 1.600 ehemalige Chemiarbeiter mit einer früheren Exposition gegenüber aromatischen Aminen teil. In mehr als 7.000 Urinproben wurden Tumormarker zur Früherkennung von Blasenkrebs bestimmt. In der Folge wurde in enger Zusammenarbeit mit PURE und dem International Bladder Cancer Network eine neue Studie UroFollow vorgeschlagen, um den Einsatz von Tumormarkern in der Nachsorge von Blasenkrebspatienten zu überprüfen. Darüber hinaus werden im Projekt MoMar molekulare Marker auf ihre Fähigkeit, asbestassoziierte Krebserkrankungen wie Mesotheliome und Lungentumoren frühzeitig zu erkennen, evaluiert. Hierzu werden mehr als 2.000 Versicherte mit einer anerkannten BK 4103 im Rahmen von MoMar jährlich untersucht (► Seiten 46/51).

Protein research Unit Ruhr within Europe

Das Europäische Proteinforschungsinstitut PURE wurde 2009 an der Ruhr-Universität Bochum mit Unterstützung des Ministeriums für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gegründet. International renommierte Proteinforscher der Ruhr-Universität Bochum und der Universität Duisburg-Essen bündeln hier ihre Forschungsaktivitäten zur Früherkennung von Krankheiten wie Krebs, Parkinson oder Alzheimer.

Das Proteinforschungskonsortium fokussiert auf die Entschlüsselung der Signalwege von Harnblasen- und Lungenkrebs mit dem Ziel, erfolgreiche Konzepte zur Früherkennung abzuleiten. Für Harnblasentumore wurden in Kooperation mit dem Marienhospital Herne sämtliche Voraussetzungen für eine erfolgreiche Gewinnung, Verarbeitung, Transport und Lagerung der Bioproben erfüllt, um qualitativ gesicherte und plattformübergreifende Standards in PURE zu gewährleisten. Darüber hinaus konnte von PURE in Zusammenarbeit mit der Ruhrlandklinik Essen und dem Institut für Pathologie der Universität Duisburg-Essen erfolgreich ein, durch die DGUV gefördertes Drittmittelprojekt zur Früherkennung von Lungentumoren initiiert werden, das Anfang 2013 begonnen hat (► Seite 69).

WELDOX

In dem Projekt WELDOX wurden für Schweißrauch und darin enthaltene Metalle Modelle aufgestellt, um den Einfluss des Schweißverfahrens und der Arbeitsplatzbedingungen auf die Expositionshöhe abzuschätzen. Weiterhin wurde der Einfluss der äußeren Exposition gegenüber Mangan, Chrom und anderen Metallen auf die Blut- beziehungsweise Urinkonzentrationen quantifiziert. Hieraus konnten Erkenntnisse zur Gefährdungsbeurteilung von Schweißarbeitsplätzen und zur Wirksamkeit von Schutzmaßnahmen und Präventionsansätzen abgeleitet werden. Die Ergebnisse zu Mangan wurden 2012 auf dem internationalen Mangansymposium vorgetragen und waren Anlass, eine Pilotstudie zu WELDOX II zu initiieren, um mögliche neurotoxische Wirkungen von Mangan im Niedrigdosisbereich eingehender zu untersuchen (► Seiten 71/72).

SCHICHT

Schichtarbeit wurde 2007 durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) als möglicherweise krebserregend für den Menschen eingestuft. Während Schichtarbeit per se nicht aus einer modernen Gesellschaft verbannt werden kann, sind jedoch Schichtsysteme möglich, die möglicherweise gesundheitlich verträglicher sind. Ziel der Studie des IPA ist die Identifikation und Analyse potenzieller Indikatoren für physiologische Effekte unter Nachtschichtarbeit. Hierfür wird eine Vielzahl von Parametern gemessen. Die Schlafqualität, Lichteinflüsse und Konzentrationsfähigkeit werden mit speziellen Geräten gemessen. Metabolite und Hormone werden als biologische Effektparameter in Urin und Speichel untersucht. Weiterhin werden wichtige Parameter wie Ernährung, Aktivität und Stress erhoben (► Seite 57).

Beratung und Begutachtung

Das Kompetenz-Zentrum unterstützt verschiedene staatliche Gremien in Fragen der Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten von krebserzeugenden Gefahrstoffen. Bei krebserzeugenden Substanzen kann in der Regel keine Wirkschwelle – wie bei der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten für nicht krebserzeugende Gefahrstoffe – bestimmt werden. Zur Ableitung risikobasierter Grenzwerte wurde in Deutschland erstmals ein Risikoakzeptanzkonzept entwickelt („Risikowerte und Expositions-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“, Bekanntmachung 910), das ein generelles akzeptables und tolerables Risiko für den Arbeitsplatz festgelegt hat. Durch Ableitung von sogenannten stoffspezifischen Expositions-Risiko-Beziehungen wird es bei entsprechender Datenlage möglich sein, separat risikobasierte Grenzwerte festzulegen. Aktuell beteiligt sich das Kompetenz-Zentrum insbesondere an der Diskussion um die Anwendung dieses Konzepts für sechswertiges Chrom durch Auswertung wissenschaftlicher Studien als Basis für eine Grenzwertsetzung.

Rekrutierung von Probanden und Durchführung der Studien erfolgt gemäß den Standards der guten epidemiologischen Praxis.





Die Projekte

Projektübersicht

Seite Projekt

- 43 **IPA-012-Probenbank** – Probenbank
- 44 **IPA-022- Humanbiomonitoring** – Etablierung analytischer Methoden zum Humanbiomonitoring der Exposition
- 45 **IPA-023-Gentoxikologie** – Gentoxikologie
- 46 **IPA-027-UroScreen** – Einfluss aromatischer Amine auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Chemiearbeitern
- 47 **IPA-047-Innenraumallergene** – Sensibilisierende Wirkung von Milben und Schimmelpilzen in belasteten Innenräumen
- 48 **IPA-048-NIM** – Nicht-invasive Methoden (NIM) in der Diagnostik von arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen
- 49 **IPA-052-SYNERGY** – Gepoolte Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz
- 50 **IPA-053-Phthalate** – Exposition gegenüber Phthalaten in verschiedenen Industriebereichen – Aufnahmewege, Metabolismus und Ausscheidung
- 51 **IPA-056-MoMar** – Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung
- 52 **IPA-060-STADOCA** – Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene
- 53 **IPA-063-DermaTox** – Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen
- 54 **IPA-066-ExpoLab** – Expositionslabor
- 56 **IPA-068-Feuchtarbeit** – Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit – Präventionsmaßnahmen
- 57 **IPA-070-Schicht** – Gesundheitsauswirkungen von Schichtarbeit
- 58 **IPA-071-Diisocyanate** – Exposition gegenüber Diisocyanaten in verschiedenen Industriebereichen unter Verwendung von Methylendiisocyanat (MDI) als Modellschicht
- 59 **IPA-093-UV-Strahlung/ IPA-073-Künstliches UV-Licht** – Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei Hautkrebsentstehung / Berufliche Exposition mit „künstlichem“ UV-Licht: Einwirkungen auf die Haut
- 60 **IPA-074-Zellbiologie** – Entwicklung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis von Effekten nach Gefahrstoffexposition in Zellsystemen
- 61 **IPA-076-Endo** – Endotoxinbestimmung in wässrigen Medien
- 62 **IPA-79-ODIN** – Dokumentation von Krebsinzidenz und Mortalität in nachgehenden Untersuchungen im Rahmen von ODIN
- 63 **IPA-080-Acrylamid/Acrylnitril** – Oxidativer und reduktiver Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen
- 64 **IPA-083-COPHES** – COPHES II Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale
- 65 **IPA-088-ParkChip** – Entwicklung eines Biomarker-Chips für das Parkinson-Syndrom
- 66 **IPA-092-Tierallergene – Tierallergene am Arbeitsplatz**
- 67 **IPA-094-Abfall** – Gefährdungsbeurteilung von Beschäftigten in der Abfall- und Kompostwirtschaft bei Exposition mit Bioaerosolen
- 68 **IPA-097-DermaTox-P2NA** – Wissenschaftliche Untersuchung zur dermalen Penetration und Absorption von Gefahrstoffen
- 69 **IPA-098-PURE** – Protein Research Unit Ruhr within Europe
- 70 **IPA-100-Wismut-10001** – Analyse epigenetischer Effekte (mikro RNAs) in ehemaligen Wismutbeschäftigten
- 71 **IPA-50-WELDOX** – Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen - ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle WELDOX
- 72 **IPA-104-WELDOX II** – Manganbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen – Machbarkeitsstudie
- 73 **IPA-107-Schimmel** – Schimmelpilze: Verbesserung der Schimmelpilzallergiediagnostik und Untersuchung zellulärer Wirkmechanismen von Schimmelpilzen
- 74 **IPA-108- Partikelinhalation** – Partikelinhalation
- 75 **IPA-111-Allquant** – Allergenquantifizierung/-monitoring
- 76 **IPA-112-GVS** – Untersuchung von Faktoren, die eine Teilnahme von asbeststaubexponierten Versicherten an nachgehenden Untersuchungen beeinflussen
- 77 **IPA-116-ParKoURS** – Innere Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) bei hochexponierten Arbeitnehmern

Probenbanken wichtig für die arbeitsmedizinische Forschung

Probenbanken unverzichtbar für die Früherkennung von Krebserkrankungen

Ziel Ziel des Dienstleistungsprojektes ist Entwicklung, Aufbau und Unterhaltung einer Infrastruktur für eine Probenbank am IPA.

Bericht Probenbanken sind unverzichtbare Instrumente, um komplexe Erkrankungen zu erforschen und Biomarker für die Früherkennung von Krebs zu entdecken und zu validieren. Auch für die arbeitsmedizinische Forschung im Bereich der Früherkennung arbeitsbedingter Erkrankungen sind Probenbanken von großem Nutzen. Sie enthalten Sammlungen großer Mengen von biologischen Proben, wie zum Beispiel Blut, Urin, Speichel und Gewebe oder auch DNA und RNA, die aus diesen Proben isoliert werden. Ideal ist dabei vielfach eine wiederholte prospektive Probennahme bei denselben Probanden über einen Zeitraum von mehreren Jahren.

Erfassen von Expositionsdaten

Wichtig ist auch die Erfassung von Expositionsdaten und weiteren relevanten Informationen zu den Probanden. Qualitätsgesichert und nach definierten Standards aufgebaute Probenbanken erlauben es, Methoden der klassischen Epidemiologie und molekularbiologisch-mechanistische Erkenntnisse der Krankheitsentstehung im Sinne der „molekularen Epidemiologie“ miteinander zu verbinden und so die Wahrscheinlichkeit von Verzerrungen durch technische und studiendesignbedingte Fehler zu verringern. Komplexe Fragestellungen zu Ursachenzusammenhängen können mithilfe von Probenbanken effizienter bearbeitet werden, weil die erforderlichen Proben und Daten jederzeit zur Verfügung stehen. Für die Ursachenforschung arbeitsbedingter Erkrankungen wird es zunehmend notwendig, auf bestehende

Biobanken zurückzugreifen oder neue Biobanken aufzubauen.

Technische Voraussetzung für eine Biobank ist zunächst das Vorhandensein von Tiefkühlgeräten, geeigneten klimatisierten Räumlichkeiten und einer Gebäudeleittechnik, die eine ständige Überwachung der Funktion der Geräte gewährleistet. Weiterhin wird bei großen Probenmengen ein Robotersystem benötigt, um Primärproben zu portionieren. Diese Voraussetzungen wurden in den vergangenen Jahren bereits im IPA geschaffen.

Der Schwerpunkt des Projektes liegt nun auf der Entwicklung von Standard Operating Procedures (SOPs) und Methoden zum integrierten Management der einzelnen Arbeitsschritte, wie Portionierung, Lagerung und Wiederauffindung einer großen Zahl von individuellen Proben in unterschiedlichen Projekten. Zentral ist dabei die Entwicklung und Implementierung einer Probandendatenbank-Software, die alle Proben und deren Unterportionen (Aliquots), die dazugehörigen klinischen Daten, die probenbezogenen Daten und die genauen Lagerorte verwaltet. Weiterhin muss die Software die Entnahme und den Verbrauch von Proben erfassen können. Hierzu wurde im IPA die Software STARLIMS etabliert.

Vier Projekte benötigen Probenbanken

Projekte wie UroScreen MoMar und PURE sind Beispiele, in denen Probenbanken am

IPA aufgebaut wurden beziehungsweise sich im Aufbau befinden. Ein weiteres Beispiel ist das in 2012 abgeschlossene Drittmittelprojekt „Wismut Bioprobenbank“ (Aufbau einer Bioprobenbank von Beschäftigten der Wismut AG). Ziel dieser Machbarkeitsstudie war, die methodischen Voraussetzungen für den qualitätsgesicherten Aufbau einer Probenbank im Rahmen der nachgehenden Untersuchungen der ZeBWis zu schaffen. Dazu wurden zunächst geeignete SOPs entwickelt, um das biologische Material unter optimalen Bedingungen zu gewinnen, transportieren und zu lagern. Insgesamt wurden 442 ehemalige Uranbergarbeiter, die unterschiedlich hoch exponiert waren, an sechs Untersuchungszentren beprobt.

In den Labors von IPA, BFS, Protagen AG und HMGU wurden die eingehenden Proben protokollgemäß verarbeitet und getestet. Das biologische Material wurde für spätere Analysen und Forschungsvorhaben eingelagert. Eine Überprüfung der Probenqualität auf verschiedenen molekularen Ebenen (DNA-Methylierung, SNPs, mRNA, miRNA und Protein) bestätigte die gute Eignung der SOPs für den Aufbau einer Probenbank. Alle Probanden- und Probandendaten, einschließlich der individuellen Expositionslevels, wurden in anonymisierter Form in einer eigens entwickelten Datenbank hinterlegt und stehen nun für zukünftige Forschungsprojekte zur Verfügung.

Projekt	Probenbank IPA-012-Probenbank
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentren	Molekulare Medizin, Epidemiologie
Webcode	393216

PROJEKTDATEN

Die tatsächliche Gefahrstoffbelastung im Körper messen

Humanbiomonitoring auf hohem Qualitätsniveau

Ziel Das Humanbiomonitoring entwickelt quantitativ-analytische Methoden zur Bestimmung von Gefahrstoffen und deren Metaboliten in Körperflüssigkeiten, um den Metabolismus und die Toxikokinetik dieser Gefahrstoffe aufzuklären und die Belastung am Arbeitsplatz und aus der Umwelt zu objektivieren.

Bericht Das Biologische Monitoring – also die quantitative Bestimmung von Gefahrstoffen oder deren Stoffwechselprodukten in Körperflüssigkeiten – ermöglicht, die tatsächlich vom Individuum aufgenommenen Gefahrstoffmengen abzubilden und zudem im Falle von ubiquitär in der Umwelt vorkommenden Stoffen die berufliche Exposition von der außerberuflichen Exposition abzugrenzen. Es erfasst, im Gegensatz zum Ambient Monitoring, sämtliche Expositionspfade, also neben dem inhalativen auch den dermalen und oralen Pfad. In Abhängigkeit von der Eliminationskinetik einzelner Stoffwechselprodukte können durch das Humanbiomonitoring Aussagen nicht nur zu kurz zurückliegenden Gefahrstoffexpositionen im Bereich von Stunden oder der letzten Arbeitsschicht (Kurzzeitmarker) getroffen werden, sondern oftmals auch über die mittlere Exposition der letzten Tage bis Monate (Langzeitmarker). Deshalb werden für Studien des IPA oftmals Biomonitoring-Methoden eingesetzt, die mehrere Stoffwechselprodukte eines Gefahrstoffes gleichzeitig erfassen oder parallel Methoden, um ein möglichst umfassendes Bild der jeweiligen Expositionssituation zu erhalten und um gegebenenfalls Maßnahmen zur Primärprävention zu begründen.

Konsequente Erweiterung des Spektrums

Das Spektrum an Biomonitoring-Verfahren im IPA ist im Hinblick auf wichtige Fragestellungen der Unfallversicherungsträger und weiterer Partner konsequent erweitert worden, insbesondere im Bereich der organischen Spurenanalytik. Dabei wurden neue, hoch-

spezifische und hochempfindliche Verfahren erarbeitet, etabliert und validiert. Hierzu zählen Methoden zur Bestimmung im Urin: spezifische, oxidierte Metabolite von DINCH (einem Phthalat-Ersatzprodukt), spezifische Metabolite aromatischer Amine wie Anilin, Metaboliten des Lösungsmittels N-Ethyl-pyrrolidon,

Verband der Chemischen Industrie mehrere Methoden in der Entwicklungsphase, unter anderem für weitere Sonnenschutzmittel, Phthalatersatzprodukte und weit verbreitete Aromastoffe sowie im Rahmen einer Studie in Kokereien für den BaP-Metaboliten 3-Hydroxybenzo[a]pyren im Urin.



Methoden zur Bestimmung der Belastung gegenüber Paracetamol/Acetaminophen, einer verfeinerten Methode zur Bestimmung von PAK-Belastungen (OH-Pyren und OH-Phenanthrene) und einer neuen Sammelmethode zur Bestimmung von Konservierungsmitteln und Sonnenschutzmitteln im Urin.

Weitere Methoden in Planung

Darüber hinaus befinden sich derzeit im Rahmen des groß angelegten Kooperationsprojektes zum Human-Biomonitoring zwischen dem Bundesumweltministerium und dem

Bei sämtlichen Methoden werden neben dem Anspruch auf höchstes wissenschaftliches Niveau auch höchste Ansprüche an Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Analyseergebnisse gestellt. Die Richtigkeit der Analyseergebnisse wird dabei durch konsequente laborinterne Qualitätssicherung sowie durch die Teilnahme an externen Qualitätssicherungsprogrammen, wie Ringversuche, sichergestellt. Gleichzeitig fungiert das Humanbiomonitoring des IPA auch als Ausrichter von Ringversuchen auf europäischer Ebene (► Seite 64).

Projekt	Etablierung analytischer Methoden zum Humanbiomonitoring der Exposition IPA-022- Humanbiomonitoring
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Webcode	257536

PROJEKTDATEN

Gesundheitliche Risiken auf zellulärer Ebene abschätzen

Gentoxikologie untersucht durch Gefahrstoffe ausgelöste Schäden der Erbsubstanz



Ziel Das Projekt beschäftigt sich mit der Etablierung und Entwicklung von Verfahren zum Nachweis der Wirkung mutagener und kanzerogener Gefahrstoffe bei beruflich exponierten Beschäftigten, um auf Basis der erhaltenen Ergebnisse Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention zu entwickeln. Der Schwerpunkt der Untersuchungen liegt auf dem Effektmonitoring, also der Wirkung von Gefahrstoffen beziehungsweise ihrer Metaboliten auf die Erbsubstanz.

Bericht Das Effektmonitoring wird als Methode zur Abschätzung eines individuellen gesundheitlichen Risikos bei gefährstoffexponierten Beschäftigten herangezogen. Die Messung von frühen biologischen Effekten oder veränderten Strukturen ermöglicht im Gegensatz zum Humanbiomonitoring den Nachweis einer tatsächlichen Wirkung eines Gefahrstoffs auf biologischer Ebene und zwar bevor die Exposition zu Erkrankungen führt. Dies gilt insbesondere für mutagene und kanzerogene Gefahrstoffe, da gefährstoffbedingte Krebserkrankungen oft erst mit jahrelanger Verzögerung auftreten und das Vermeiden solch schwerer Erkrankungen eine hohe Priorität besitzt.

Der Nachweis von Schädigungen der Erbsubstanz im Rahmen des Effektmonitoring bietet für die Unfallversicherungsträger die Chance, mögliche Risiken durch Mutagene und genotoxische Kanzerogene in der Praxis an exponierten Beschäftigten aber auch in experimentellen Versuchsansätzen zu identifizieren.

Methoden entwickeln und etablieren

Im Rahmen des Projektes werden neue Methoden für das Effektmonitoring entwickelt oder bereits verfügbare Methoden am IPA etabliert und – falls erforderlich – verbessert. Biologische Effekte und veränderte Strukturen infolge von Gefahrstoffexpositionen werden in Zellen aus biologischen Materialien, wie Blut, Urin oder induziertem Sputum exponierter Beschäftigter oder in Zellsystemen *in vitro* untersucht. Zu diesem Zweck werden beispielsweise der Comet Assay und der Mikronukleus Test eingesetzt, die Schäden auf DNA- beziehungsweise chromosomaler Ebene nachweisen können.

Darüber hinaus werden DNA-Addukte, also Reaktionsprodukte zwischen Gefahrstoffen beziehungsweise deren Metaboliten mit der Erbsubstanz, mittels analytischer Verfahren nachgewiesen. DNA-Addukte können, sofern sie nicht repariert werden, zu Mutationen führen und damit einen initialen Beitrag zur Krebsentstehung liefern. Die genannten Verfahren haben sich bereits in verschiedenen Feldstudien bewährt und werden nach entsprechender Anpassung nun auch für *In-vitro*-Untersuchungen an Zellmodellen angewandt. Von besonderem Interesse ist die Untersuchung der Kombinationswirkungen polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (PAK), die stets

in Gemischen vorkommen und für die bekannt ist, dass eine berufliche Exposition mit einem erhöhten Risiko unter anderem für Lungenkrebs einhergeht. Der Fokus aktueller Untersuchungen am Lungenzellmodell liegt daher auf der Bildung von mutagenen DNA-Addukten durch das kanzerogene Benzo[a]pyren und der Beeinflussung der Adduktbildung durch andere PAK wie das nichtkanzerogene Pyren.

Neue Verfahren in Zellmodellen

Zellmodelle bieten den Vorteil, dass nahezu unbegrenzte Probenmengen für die Methodenetablierung vorhanden sind. Damit wird es möglich, neue Verfahren zum Nachweis genotoxischer Wirkungen zunächst in Zellmodellen zu etablieren, um diese im Anschluss auf die *In-vivo*-Ebene zu transferieren und damit in humanbasierten Studien einsetzen zu können. Aktuell werden dazu durchflusszytometrische Methoden zur Erfassung von Mikrokernen oder Markern für DNA-Doppelstrangbrüche etabliert. Diese Methoden bieten im Vergleich zur manuellen Auszählung den Vorteil, dass die Datenerhebung und -auswertung automatisiert und durch das Hochsatzverfahren in vielen Zellen nahezu gleichzeitig erfolgt. Dadurch können auch sehr schwach ausgeprägte Effekte in kürzester Zeit sensitiv und spezifisch nachgewiesen werden.

Projekt	Gentoxikologie IPA-023-Gentoxikologie
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Webcode	446464

PROJEKTDATEN



Markerbasierte Früherkennung von Harnblasenkrebs

Weltweit einmalige Studie kann zur verbesserten Diagnostik beitragen

nachgehende Untersuchungen (ODIN) arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach dem DGUV Grundsatz G 33 „Aromatische Nitro- und Aminoverbindungen“ angeboten. Beim Nachweis von Blut im Urin (Hämaturie) oder von morphologisch veränderten Urothelzellen (Urinzytologie) wird eine diagnostische Abklärung mit Zystoskopie empfohlen. Fakultativ war bislang auch die Bestimmung des Tumormarkers NMP22 vorgesehen.

Bei positivem Testergebnis wurde eine Urethrozystoskopie zur diagnostischen Abklärung empfohlen. Allerdings kann eine wiederholt durchgeführte, schmerzhaft empfundene Urethrozystoskopie mit negativem Befund die Bereitschaft für eine weitere Zystoskopie senken. Entscheidend ist also die Einhaltung eines engmaschigen Screenings bei hoher Akzeptanz durch nichtinvasive Diagnostik mit hochspezifischen Marken.

UroScreen wurde von 2003 bis 2010 mit Unterstützung der DGUV und der BG RCI durchgeführt. ODIN hat für diese Studie jährlich 2.214 Versicherten zusätzlich zur nachgehenden Untersuchung nach G 33 das erweiterte Früherkennungsprogramm von UroScreen mit urinbasierten Tumormarkern angeboten. Insgesamt hatten rund 1.600 Personen mindestens einmal an der UroScreen-Untersuchung teilgenommen.

Einsatz für Markerpanel geeignet

Entsprechend der Hauptfragestellung der Studie kann der Einsatz von NMP22 als fakultativer Marker im Rahmen der G 33-Untersuchungen nicht uneingeschränkt empfohlen werden, da eine relativ hohe Zahl von falsch-positiven Befunden auftrat. Dennoch erscheint NMP22 als Bestandteil eines Markerpanels, insbesondere bei der Nachsorge von Blasenkrebspatienten, gut geeignet. UroVysion und Survivin wiederum können von einer Vereinfachung der Testverfahren profitieren.

Deutlich mehr Tumoren erkannt

Im Verlauf der Studie traten 21 Tumoren bei 20 Teilnehmern auf. Das Tumormarker-Panel NMP22/UroVysion entdeckte mit 14 deutlich mehr Tumoren als die Zytologie mit acht Fällen bei einer Sensitivität von 67 zu 44 Prozent, jedoch auf Kosten der Spezifität (94% zu 99%). Die NMP22-Positivität wurde vor allem durch Entzündungen beeinflusst. UroVysion und Zytologie zeigten eine erhebliche Überlappung, da beide Tests morphologisch auffällige Zellen untersuchen. Aufgrund der geringeren Kosten könnte UroVysion eine Alternative zur Zytologie darstellen. Survivin zeigte Überlappungen mit Zytologie, UroVysion und NMP22, konnte aber aus methodischen Gründen nicht in allen Proben bestimmt werden.

UroScreen stellt eine bisher weltweit einmalige prospektive Studie mit wiederholten Untersuchungen an symptomfreien Probanden zur Validierung neuartiger Marker für die Blasenkrebs-Früherkennung dar. Bislang besteht ein großer Mangel an Längsschnittstudien. Daher hat UroScreen inzwischen auch international eine herausragende Beachtung gefunden. Aufgrund der Ergebnisse von UroScreen ist ein Folgeprojekt in enger Zusammenarbeit mit dem International Bladder Cancer Network und im Rahmen des vom Land NRW geförderten Projektes PURE geplant. Die Resultate könnten wiederum in die G 33-Untersuchungen einfließen.

Ziel UroScreen war als prospektive Studie angelegt und hatte zum Ziel, die Wertigkeit der urinbasierten Tests NMP22 und UroVysion sowie des experimentellen Markers Survivin für die Früherkennung von Harnblasenkrebs an einem Risikokollektiv zu untersuchen.

Bericht Eine Schätzung des Robert Koch Instituts ergab für 2010, dass in Deutschland etwa 21.420 Männer und 8.480 Frauen an einem Harnblasentumor erkrankt waren. Neben dem Rauchen ist eine berufliche Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen ein bekannter Risikofaktor für Harnblasenkrebs. Seit 1978 entfällt fast jede 20. beruflich verursachte Krebserkrankung auf die Berufskrankheit 1301.

Ehemals exponierten Beschäftigten werden einmal pro Jahr vom Organisationsdienst für

Projekt	Einfluss aromatischer Amine auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Chemiarbeitern IPA-027-UroScreen	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2007-2011	
Kompetenz-Zentren	Molekulare Medizin, Medizin, Epidemiologie	
Webcode	315392	

Allergenbelastung in KiTas und bei Sanierungsarbeiten

IPA untersuchte Innenräume auf Milben und Schimmelpilze

Ziel Eine Belastung in Innenräumen durch Milben-, Katzen-, Hundeallergene und Schimmelpilze tritt nicht nur im Wohnbereich auf, sondern unter ungünstigen Bedingungen auch an Arbeitsplätzen und in öffentlichen Einrichtungen. Mit welchen Messverfahren eine Schimmelpilz- und Milbenbelastung an Innenraum-arbeitsplätzen zuverlässig zu quantifizieren ist, erforschte das Projekt Innenraumallergene. Dabei standen sowohl Milben- und Schimmelpilzallergenbelastung im Rahmen von Sanierungsmaßnahmen in feuchtegeschädigten Räumen als auch die Milbenallergenbelastung in Kindertagesstätten im Fokus.

Bericht Bislang konnte nicht geklärt werden, ob in Kindertagesstätten und Grundschulen eine über das ubiquitäre Maß hinausgehende Hausstaubmilbenallergenbelastung vorliegt. Diese Frage hat besondere Relevanz, da Kinder im Alter des Besuchs dieser Einrichtungen sich in einem sehr sensiblen immunologischen Zeitfenster befinden. Eine erhöhte Milbenallergenbelastung in Kuschel-ecken, Sofas und Spielteppichen kann nicht ausgeschlossen werden. Initiiert durch die Unfallkasse NRW sollte daher gemeinsam geklärt werden, ob sich eine über das normale Maß hinausgehende Gefährdung für die Kinder sowie für Erzieher und Lehrer beziehungsweise auch das Reinigungspersonal ergibt. Neben der Milbenallergenbelastung wird auch der Fremdeintrag von Allergenen beispielsweise von Haustieren untersucht, deren Quellen primär nicht in den KiTas vorhanden sind.

Ein zweiter Projektteil beschäftigte sich mit Schimmelpilzbelastungen bei Sanierungsarbeiten. Schimmelpilze treten vor allem in Gebäuden mit Feuchtigkeitsschäden auf. Bei Sanierungsarbeiten von bei der BG Bau versicherten Beschäftigten konnte eine besonders hohe Schimmelpilzkonzentration in der Atemluft nachgewiesen werden. Inwieweit diese Belastungen mit Gesundheitsbeschwerden dieses Personenkreises verbunden sind, ist bisher nicht systematisch erforscht. Daher hat die BG BAU ein Projekt



zur Milben- und Schimmelpilzantigen-Erfassung an Sanierungsbaustellen initiiert.

Geeignete Testsysteme entwickelt

Als wesentliche Voraussetzung für die Untersuchungen müssen geeignete sensitive Testsysteme zur Verfügung stehen, um entsprechende Allergenbelastungen auch in der Luft erfassen zu können. Um Hausstaubmilben- und Schimmelpilzantigene in luftgetragenen Stäuben nachweisen zu können, wurden am IPA spezifische Immunoassays auf Basis polyklonaler Antikörper entwickelt und eingesetzt. Zum sensitiven Nachweis anderer Innenraumallergene wie Katzen- beziehungsweise Hundeallergene wurden kommerziell verfügbare Allergenassays genutzt.

Bei den Sanierungsarbeiten wurden der Milbenbefall und die Belastung mit Milbenantigenen erfasst. In Staubproben verschimmelter Wohnungswände wurden insbesondere zahlreiche Vorratsmilben identifiziert. Die Ergebnisse der Milbenzählungen bestätigten einen am IPA entwickelten Immunoassay als geeignete Methode, um Milbenkontaminationen in Staubproben nachzuweisen.

In 20 KiTas aus Nordrhein-Westfalen wurden Fußböden und andere Oberflächen viermal im Jahr abgesaugt und insgesamt mehr als 1.300 Staubproben gesammelt. Außerdem wurden in den KiTa-Räumen und parallel dazu in den Wohnungen der Kinder und Erzieher in den vier Jahreszeiten für jeweils zwei Wochen Passivsammler mit staubbindenden Tüchern ausgelegt und dabei 1.220 auswertbare Proben gewonnen. In den Probenextrakten wurde der Gehalt an Milben-, Katzen- und Hundeantigenen bestimmt.

Auch KiTas mit Milben belastet

Erste Auswertungen zeigen, dass auch in KiTas Milbenallergene zu finden sind. Die Milbenbelastung war dabei abhängig von der Jahreszeit. Im Herbst und Sommer waren die Konzentrationen etwa doppelt so hoch wie im Winter und Frühling. Geringere Luftfeuchtigkeit und Raumtemperaturen im Winter und Frühling führen vermutlich zu einer Reduktion der Milbenantigene im Staub. Darüber hinaus war ein deutlicher Eintrag von Katzen- und Hundeallergenen in die KiTas hinein nachweisbar. Weitere Auswertungen laufen noch. Es ist geplant, dass die Ergebnisse der Expositionsuntersuchungen in Empfehlungen beziehungsweise Handlungseinweisungen für die Präventionspraxis einfließen.

Projekt	Sensibilisierende Wirkung von Milben und Schimmelpilzen in belasteten Innenräumen IPA-047-Innenraumallergene
Laufzeit	2008 - 2012
Kompetenz-Zentrum	Allergologie/Immunologie
Webcode	530432



Prävention stärken, Belastungen früh erkennen

Nicht-invasive Methoden erhöhen Akzeptanz für diagnostische Untersuchungen

Ziel Nicht-invasive Methoden sind kaum belastend für den Körper und erhöhen die Akzeptanz für regelmäßige Untersuchungen. Außerdem ermöglichen sie die frühzeitige Erfassung von berufsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen durch Analyse zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen wie Entzündung und oxidativer Stress. Das Projekt des IPA hat zwei Ziele: Die unmittelbare projektbezogene Anwendung von nicht-invasiven Methoden sowie in die Weiterentwicklung bestehender beziehungsweise der Evaluierung neuer Methoden.

Bericht Expositionen gegenüber chemischen oder biologischen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz sind trotz aller Präventionsmaßnahmen auch weiterhin nicht zu vermeiden. Haupteintrittspforte für derartige Expositionen sind in der Regel die Atemwege. Hohe oder wiederholte Expositionen können zu verschiedenen akuten und chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen führen.

In der Ereigniskette zwischen Exposition und resultierender Gesundheitsstörung repräsentiert das Effektmonitoring biochemische und biologische Effekte, die vor einer manifesten Gesundheitsstörung auftreten. Die Fokussierung auf nicht-invasive Methoden erhöht die Akzeptanz der diagnostischen Untersuchungen und ist Voraussetzung für eine breite Anwendung im Kontext von Prävention, Begutachtung und klinischen Studien.

Unterschiedliche Methoden etabliert

Bisher konnten in enger Zusammenarbeit der Kompetenz-Zentren Medizin und Allergologie/Immunologie folgende nicht-invasive Methoden zur Beschreibung von Atemwegs- und Lungenerkrankungen etabliert werden:

- Bestimmung von Zellprofil und Entzündungsmediatoren in der Nasallavageflüssigkeit (NAL) und im induzierten Sputum
- Messung des Stickstoffmonoxid-Gehaltes in der ausgeatmeten Luft (fractional exhaled nitric oxide, FeNO)
- Bestimmung von Entzündungsmediatoren sowie pH-Wert im Atemkondensat (Exhaled Breath Condensate, EBC)

Analysen von Entzündungsmarkern und oxidativem Stress finden umfassenden Einsatz in entsprechenden Feldstudien oder Untersuchungen im Expositions-labor des IPA. Allerdings ist in vielen Fällen die prädiktive Bedeutung dieser Biomarker für eine Krankheitsentstehung noch nicht eindeutig geklärt.

Eine besondere Perspektive ergibt sich beim EBC: Darin lassen sich nicht nur Biomarker nachweisen, die in der Lunge produziert oder freigesetzt werden, sondern auch Fremdstoffe, die inhaled und in der Lunge deponiert wurden. Beispiele sind Metalle, die durch Arbeitsprozesse wie Schweißen freigesetzt werden. Diese werden zum Teil wieder ausgeatmet und damit im Atemkondensat nachweisbar. Eine gesteigerte lokale

Entzündungsreaktion war bei emissionsreichen Schweißverfahren nachzuweisen. Ferner konnten bei Schutzgas-Schweißern Entzündungsreaktionen in Bezug zur Metallkonzentration im EBC gesetzt werden.

Methoden unterstützen Prävention

Nicht-invasives Monitoring kann die Bewertung vorhandener und die Festlegung neuer stoffbezogener Grenzwerte, die dem Schutz der Beschäftigten am Arbeitsplatz dienen, unterstützen. Gesundheitsbasierte – also auf Humandaten beruhende – Arbeitsplatzgrenzwerte für Gefahrstoffe können nur mit Markern und Messwerten ermittelt werden, die nicht die Gesundheit der Beschäftigten beeinträchtigen. Das nicht-invasive methodische Repertoire bietet dafür die besten Voraussetzungen. Gerade in der Prävention besticht es dadurch, dass Veränderungen mithilfe von Biomarkern erfasst werden, bevor es zu manifesten klinischen Beschwerden kommt, die häufig bereits Ausdruck einer Organschädigung sind.

Auch bei Diagnostik im Rahmen von Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren ist – neben der Dokumentation der Lungenfunktion – insbesondere das NO-Messsystem als weiterer objektiver Parameter hilfreich. Dabei ist der Zusammenhang zwischen Messparametern, Symptomen und der beruflichen Belastung gut ablesbar.

Projekt	Nicht-invasive Methoden (NIM) in der Diagnostik von arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen IPA-048-NIM
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentren	Medizin, Allergologie/Immunologie
Webcode	395776

PROJEKTDATEN



Kombinierte Wirkung von Gefahrstoffen auf die Entstehung von Lungenkrebs

Internationales Verbundprojekt leistet wichtigen Beitrag zur Prävention

Ziel Im Rahmen des Projektes sollen für die Prävention und das Berufskrankheitenrecht wissenschaftlich belastbare Daten für die Einzel- und Kombinationswirkung der Gefahrstoffe Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Quarzfeinstaub, Nickel und Chrom generiert werden.

Bericht Lungenkrebs ist die häufigste berufsbedingte Krebserkrankung. In früheren Studien sind die fünf genannten Gefahrstoffe als wichtige berufliche Lungenkarzinogene identifiziert worden. Zur Untersuchung der beruflichen Kombinationswirkung von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Lungenkrebs initiierte die DGUV deshalb das internationale Verbundprojekt SYNERGY. An der Studie sind mehr als 20 wissenschaftliche Einrichtungen weltweit beteiligt.

SYNERGY ist in verschiedene Arbeitspakete gegliedert, unter anderem der Zusammenführung von Messdaten in eine Expositionsdatenbank, der Modellierung einer Job-Expositions-Matrix mit Berechnung der kumulativen Exposition jedes Studienteilnehmers und der Schätzung des Lungenkrebsrisikos für die Einzelsubstanzen und ihre Kombinationswirkung.

Schätzung für jeden Gefahrstoff und Beruf

Für jeden Gefahrstoff und Beruf wurde dabei eine messwertgestützte durchschnittliche Exposition mit Hilfe umfangreicher statistischer Modelle geschätzt, aufgegliedert nach Region und Kalenderjahr. In diesem Modell wurden auch technische Informationen über die Messung beziehungsweise

das Messverfahren berücksichtigt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass für die Vielzahl der Berufe nicht immer repräsentative Daten vorlagen, ein großer Teil der Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze lag und historische Messdaten aus der Zeit vor 1970 kaum vorhanden waren. Weiterhin ist es schwierig, die unterschiedlichen länderspezifischen Trends wie beim Verbot von Asbest oder der Substitution von Stoffen zu modellieren. Länderspezifische Unterschiede in bestimmten Analysemethoden, Verfahren oder Messgeräten müssen von tatsächlichen Unterschieden in der Expositionshöhe zuverlässig abgegrenzt werden.

Bislang konnten in der SYNERGY-Studie Risiken für die kumulative Belastung mit den Einzelstoffen bei der Entstehung von Lungenkrebs sowohl für verschiedene histologische Subtypen des Lungenkrebs, als auch in relevanten Untergruppen wie Nie-Raucher geschätzt werden. Das Zusammenwirken jedes Einzelstoffes mit dem Zigarettenrauchen wurde ebenfalls eingehend analysiert.

Zusätzlich zu den messwertbasierten Analysen wird das Lungenkrebsrisiko in aus-

gewählten Berufen mit komplexen Expositionsfaktoren untersucht: unter anderem von Schweißern, Bäckern, Bergarbeitern, Friseuren, Bauarbeitern, Köchen sowie der Einfluss der gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Stellung im Beruf. Das Risiko für eine Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen und organischen Stäuben wurde mittels Expertenbewertungen zur Einschätzung der Expositionshöhe ausgewertet.

Bisher umfangreichster Datensatz

Mit knapp 20.000 Lungenkrebsfällen und mehr als 23.000 Kontrollpersonen aus Europa, Kanada, Neuseeland und China steht der bisher umfangreichste Datensatz mit detaillierten Berufs- und Rauchangaben für eine Risikoschätzung von Gefahrstoffkombinationen zur Verfügung. Das IPA koordiniert dieses Projekt zusammen mit der Internationalen Krebsagentur (IARC) in Lyon und dem Institute for Risk Assessment Sciences in Utrecht. Nach der Analyse der Einzeleffekte der fünf Gefahrstoffe sollen nun die Lungenkrebsrisiken für die Kombinationswirkungen der Gefahrstoffe, Chrom, Nickel, Asbest, PAK und Quarz untersucht werden.

Projekt **Gepoolte Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz**

IPA-052-SYNERGY

Laufzeit 2007 - 2015

Kompetenz-Zentrum Epidemiologie

Webcode 515584

PROJEKTDATEN

Belastung durch Weichmacher erkennen und nachhaltig reduzieren

IPA weltweit führend im Humanbiomonitoring der Phthalatexposition

Ziel Mit Hilfe des Humanbiomonitorings untersucht das IPA die berufliche Phthalatexposition in unterschiedlichen Industrien, wie Automobilindustrie oder PVC Kabelhersteller und dort an unterschiedlichen Arbeitsplätzen, wie Extrusion, Heisschweißen und Plasticsolnwendung. Im Sinne einer allgemeinen Expositionsreduktion werden Konzepte erarbeitet, um die Phthalat-Exposition zu minimieren, vor allem über eine Reduktion des dermalen Kontaktes.

Bericht Der Fokus des Projekts liegt primär in der Automobilindustrie. Mit Phthalat weichgemachte Plasticsole – mit einem Phthalatgehalt von rund 20 Prozent – werden in der KFZ-Herstellung unter anderem bei der Versiegelung von Schweißnähten angewendet. In einer Humanbiomonitoring-Pilotstudie konnte bereits eine Di-isononylphthalat-(DINP)-Exposition nachgewiesen werden. In der aktuellen Follow-up-Studie wurden nun die DINP Belastung an einer größeren Anzahl von Beschäftigten bestätigt sowie die Ursachen für bereits erhöhte Belastungen zu Beginn der Arbeitswoche genauer untersucht.

Rund 30 Beschäftigte mit Plasticsolkontakt in zwei Produktionsstätten wurden auf ihre DINP-Exposition untersucht, indem spezifische DINP Metabolite im Urin quantifiziert wurden. Die Sammlung der Urinproben fand in der letzten Arbeitswoche vor den Betriebsferien sowie in der ersten Ar-

beitswoche nach den Betriebsferien statt und umfasste insgesamt acht Urinproben je Beschäftigtem: Vor- und Nachschichtprobe am ersten Arbeitstag sowie Vor- und Nachschichtprobe am letzten Arbeitstag der Arbeitswoche. 20 Beschäftigte aus der Verwaltung dienten als interne Kontrollen.

Werte 20-fach über der Kontrollgruppe

Die Nachschichtproben zeigten innere DINP-Belastungen an, die gegenüber den Kontrollen – und auch der Allgemeinbevölkerung – etwa um das 20-Fache erhöht waren. Maximalwerte der DINP-Metabolitausscheidung lagen im mg/L-Bereich. Die Vorschichtproben nnach den Betriebsferien lagen im Rahmen der Hintergrundbelastung beziehungsweise der Kontrollgruppe. Die Vorschichtproben zu Beginn der Arbeitswoche vor den Betriebsferien lagen jedoch im Vergleich zu den Kontrollen im Median etwa dreifach erhöht. Dies deutet auf eine langsamere als bislang beschriebene Elimination von DINP hin. Folglich wiesen auch die Vorschichtproben am Ende der Arbeitswoche deutlich höhere DINP Werte auf, als zu Beginn der Arbeitswoche. Für DINP existieren weder ein MAK- noch ein BAT-Wert zur Beur-

teilung der Exposition. Verglichen mit DEHP, für das ein Arbeitsplatzgrenzwert besteht, sind die gemessenen DINP-Belastungen jedoch als nicht bedenklich einzustufen. Im Sinne einer allgemeinen Expositionsreduzierung werden derzeit weitere Konzepte erarbeitet, um die DINP-Exposition zu minimieren. Der Erfolg dieser Maßnahmen soll wiederum mit Humanbiomonitoring-Messungen überprüft werden.

IPA mit Messmethoden weltweit führend

Das IPA ist weltweit führend im Humanbiomonitoring der Phthalatexposition. Die Methoden wurden am IPA kontinuierlich weiterentwickelt, stetig neue Phthalate inkludiert und mit Metabolismus- und Kinetikdaten ergänzt.

Das Spektrum der analysierten Phthalatmetabolite – aktuell 21 Metabolite, die die Exposition gegenüber zehn verschiedenen Phthalaten anzeigen – wird derzeit lediglich von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) erreicht, mit dem das IPA in engem wissenschaftlichen Austausch steht.

Projekt	Exposition gegenüber Phthalaten in verschiedenen Industriebereichen – Aufnahmewege, Metabolismus und Ausscheidung IPA-053-Phthalate
Laufzeit	2007-2013
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Webcode	518144

PROJEKTDATEN



Mesotheliome und Lungenkrebs frühzeitig erkennen

IPA validiert Marker für die
Früherkennung von Tumoren

Ziel Das Projekt MoMar entwickelt und validiert molekulare Marker in einer prospektiven Studie für die spätere Anwendung in der Sekundärprävention. Damit soll die Früherkennung von asbestassoziierten Krebserkrankungen, insbesondere Mesotheliome und Lungentumoren, bei nachgehenden Untersuchungen verbessert und Nachuntersuchungen durch die Anwendung von molekularen Markern ermöglicht werden.

Bericht Die jährlichen Neuerkrankungen an asbestassoziierten Tumoren werden infolge langer Latenzzeiten auch weiterhin auf hohem Niveau bleiben. Derzeit werden jährlich knapp 1.000 Fälle mit einer BK 4105 und rund 800 Fällen mit einer BK 4104 weltweit anerkannt. Weiterhin sind momentan über 550.000 Versicherte, die beruflichen Umgang mit asbestfaserhaltigem Staub haben oder hatten, bei der GVS gemeldet. Rund 75.000 Personen sind für Nachuntersuchungen und 250.000 Personen für nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen vorgemerkt. Es besteht ein großer Bedarf an nicht-invasiven und nicht-belastenden Früherkennungsmethoden für diese Untersuchungen, insbesondere Biomarker in Blut oder Speichel. Aktuell von Bedeutung sind molekulare Marker auch im Hinblick auf Low-Dose-HRCT-Angebote, um durch eine Kombination mit radiologischen Verfahren falsch-positive Befunde dringend zu reduzieren.

Zwar sind bisher zahlreiche molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung beschrieben worden, jedoch wurden die meisten weder vali-

diert noch ihre Anwendbarkeit in der Praxis getestet. Zur Validierung von Biomarkern ist nur eine prospektive, also in die Zukunft gerichtete Studie sinnvoll. Hierzu werden unter Nutzung bereits bestehender Nachuntersuchungen mindestens 2.000 Versicherte mit einer anerkannten BK 4103 an mehreren Zentren sowie Praxen rekrutiert und mindestens fünf Jahre in jährlichen Abständen untersucht. Dabei erfolgen ein Fragebogeninterview und eine Probenabnahme. Zur Probenabholung und Betreuung der Zentren wurden ein Logistik-Konzept entwickelt und ein Feldteam etabliert.

Zentral am IPA erfolgt die Bestimmung mehrerer Marker, die verschiedene molekulare Ebenen berücksichtigen und die für die Krebsentstehung wichtig sind. Der parallele Aufbau einer Probenbank soll auch die Validierung zukünftiger Marker ermöglichen. Gemäß dem Datenschutzkonzept erfolgt die Pseudonymisierung von Daten durch einen Treuhänder. Zur Ermittlung von Krebserkrankungen und Todesursachen wird eine entsprechende Recherche implementiert. Abschließend erfolgt eine umfangreiche statistische Auswertung unter Berücksichtigung von Störfaktoren und Bewertung einzelner und eines Panels verschiedener Marker.

Teilnehmerrate liegt bei 90 Prozent

Inzwischen nehmen rund 2.000 Probanden an 26 Zentren bundesweit an der Studie teil, davon sind über 1.700 bereits wiederholt untersucht worden. Die Teilnahmerate liegt weiterhin bei rund 90 Prozent und zeugt von der hohen Akzeptanz bei den Versicherten. Die Studie wird bis Ende 2017 fortgeführt, um ausreichende Fallzahlen zu generieren.

Insgesamt sechs Berufsgenossenschaften sind am Aufbau der einmaligen MoMar-Kohorte maßgeblich beteiligt: Berufsgenossenschaft Holz und Metall, Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie, Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse, Berufsgenossenschaft Bau, Berufsgenossenschaft Handel und Warenverteilung und Berufsgenossenschaft Verkehr.

Neben der Validierung von bekannten Markern werden auch völlig neuartige Marker identifiziert. Hier arbeitet das IPA mit Kliniken und Mesotheliom-/Lungenkrebs-Experten weltweit zusammen. Für geeignete Kontrollgruppen steht die RECALL-Kohorte zur Verfügung. Weiterhin sollen auch neue Biomarker aus dem europäischen Großprojekt PURE (→ Seite 69) in die Validierungsphase einfließen.

Projekt	Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung IPA-056-MoMar
Laufzeit	2008 - 2017
Kompetenz-Zentren	Molekulare Medizin, Epidemiologie, Medizin, Allergologie/Immunologie
Webcode	509952

PROJEKTDATEN



Standardisierte Diagnostik bei beruflich bedingtem Asthma

Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene

Ziel Die Qualität kommerzieller Pricktestlösungen für Berufsallergene zu optimieren sowie internationale Empfehlungen für die standardisierte Pricktest-Diagnostik bei beruflich bedingtem Asthma in der Prävention und der Beurteilung von Berufskrankheiten zu entwickeln, war das Ziel des Projekts.

Bericht Die eindeutige Diagnostik von IgE-vermittelten Allergien ist von großer Bedeutung für die Begutachtung, für die Untersuchungen in Betrieben im Rahmen der Sekundärprävention sowie für wissenschaftliche epidemiologische Studien. Vor allem die Haut-Pricktestung ist ein schnelles und kostengünstiges Nachweisverfahren für Sensibilisierungen und daher wichtig für die arbeitsmedizinisch-allergologische Praxis. *In-vitro*-Testungen können die Diagnostik sinnvoll komplettieren.

In einem früheren IPA-Projekt konnte am Beispiel kommerzieller Mehl-Pricktestlösungen gezeigt werden, dass einzelne Testlösungen eine besorgniserregend schlechte Sensitivität aufwiesen. Um die Qualität ausgewählter kommerzieller Testlösungen für weitere Berufsallergene beurteilen zu können, wurden nun in Kooperation mit verschiedenen europäischen Allergiezentren standardisierte Haut-Pricktests durchgeführt. Die Probanden waren beruflich exponierte Personen, die unter berufsbedingten allergischen Atemwegsbeschwerden litten, darunter 116 Bäcker (Weizen- und Roggenmehl, Soja), 33 Beschäftigte im Gesundheitsdienst (Naturlatex) und 47 Landwirte (Vorratsmil-

ben, Nutztiere). Die beteiligten Ärzte setzten identische Chargen kommerzieller Hauttestlösungen für bestimmte Berufe ein. Die Zusammensetzung wurde zuvor im IPA-Labor biochemisch und immunologisch überprüft. Sämtliche Pricktests wurden nach einem am IPA exakt festgelegten Schema durchgeführt, alle Ergebnisse im Institut ausgewertet.

Die *In-vitro*-Untersuchungen zeigten, dass die Protein- und Antigengehalte der Hauttestlösungen für alle Allergene je nach Hersteller deutlich variierten. Während alle Hauttestlösungen für Weizenmehl und Soja geringe Sensitivitäten aufwiesen, war die Sensitivität der anderen Hauttestlösungen deutlich vom Hersteller abhängig. In der Regel zeigten Lösungen mit höherem Protein- und Antigengehalt auch eine höhere Sensitivität und Testeffizienz in der Testung am Patienten.

Positionspapier mit Empfehlungen geplant

Da die Wahl geeigneter Hauttestlösungen entscheidend für die Diagnostik IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen ist, hat die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) die Aufbereitung der Daten der STADOCA-Studie in Form eines

„Positionspapiers“ in Kooperation mit den europäischen Partnern unterstützt. Es enthält auch Empfehlungen für den Pricktest mit kommerziellen Hauttestlösungen für Berufsallergene.

Darüber hinaus ermittelten die Wissenschaftler des IPA bei den Bäckern auch die Sensibilisierungsprävalenz auf Lupinenmehl, das zunehmend in Europa in der Nahrungsmittelindustrie und in Bäckereien eingesetzt wird. Es zeigte sich, dass etwa ein Drittel der untersuchten Bäcker spezifische IgE-Antikörper gegen Lupinensamen aufwiesen, wobei die Mehrzahl der Lupinensensibilisierten auch gegen Soja und Erdnuss IgE-positiv waren, was vermutlich auf Kreuzreaktionen beruht. Diese relativ hohe Prävalenz könnte ein Hinweis auf eine berufliche Sensibilisierung sein. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Frage, ob auch Kreuzreaktionen oder Co-Sensibilisierungen zu Getreidemehlen wie Weizen- und Roggenmehl vorliegen, sind geplant. Von den Ergebnissen dieser Untersuchungen hängt es ab, ob zukünftig auch Lupinenmehl in das Testrepertoire für das Bäckerasthma aufgenommen werden sollte.

Projekt	Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene IPA-060-STADOCA	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2008 - 2012	
Kompetenz-Zentren	Allergologie/Immunologie, Medizin	
Webcode	531968	

Aufnahme von Gefahrstoffen durch die Haut

Kombination verschiedener Methoden soll fundierte Beurteilung ermöglichen



Ziel Die Untersuchung der Hautpenetration von Gefahrstoffen mittels unterschiedlicher *In-vivo*- beziehungsweise *In-vitro*-Verfahren ist ein Beitrag zur Beurteilung und Einstufung von Gefahrstoffen sowie die Grundlage für die Beratung der Unfallversicherungsträger in dermatologisch-toxikologischen Fragestellungen und liefern einen Beitrag zur Gefährdungsbeurteilung beim Umgang mit hautgängigen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz.

Bericht Die dermale Resorption und Penetration kann allein oder in Kombination mit der inhalativen Resorption zu toxikologisch relevanten Konzentrationen im menschlichen Körper führen. Dabei können individuelle Einflussfaktoren, unter anderem das Vorliegen einer Hautbarriereschädigung beim Umgang mit irritativen Substanzen oder Feuchtarbeit, zusätzlich eine Verstärkung der Hautpenetration hervorrufen. Um eine fundierte Beurteilung der dermalen Aufnahme und Penetration von Gefahrstoffen zu ermöglichen, ist ein kombiniertes Vorgehen und eine vergleichende Untersuchung des jeweiligen Gefahrstoffes mit unterschiedlichen Verfahren wichtig. Dazu stehen *In-vitro*- (Franz-Diffusionszellen) als auch *In-vivo*-Verfahren (Mikrodialyse und Untersuchungen im Expositionslabor) zur Verfügung. Um Fehlinterpretation zu vermeiden, werden sowohl die qualitativen als auch die quantitativen Penetrationseigenschaften eines Gefahrstoffes mittels unterschiedlicher Verfahren überprüft.

Für die Beurteilung einer dermalen Penetration von Gefahrstoffen können unterschiedliche Verfahren angewendet werden. So liefert das im IPA erfolgreich etablierte Franz-Kammermodell erste Anhaltspunkte zur Menge der penetrierten Substanz und zur Kinetik der Resorption. Ein derartiges *In-vitro*-Modell kann auch mit stark irritativen oder kanzerogenen Substanzen durchgeführt werden. Zusätzlich können vergleichende Untersuchungen zwischen menschlicher und tierischer Haut ausgewertet werden, wobei das System sowohl statisch als auch dynamisch betrieben werden kann. Letzteres simuliert den Abtransport des Gefahrstoffs unter der Haut und ist damit den tatsächlich vorliegenden Gegebenheiten *in vivo* ähnlicher als ein statischer Betrieb.

Um Aspekte, die durch die Franz-Kammer nicht berücksichtigt werden, ebenfalls einer Gefährdungs- und Risikobetrachtung zu unterziehen soll die Methodik der *In-vivo*-Mikrodialyse etabliert werden. Diese ist besonders geeignet, um die Kinetik von Konzentrationsänderungen *in vivo* zu untersuchen. Zusätzlich ist es möglich, Schädigungen der Hautbarriere zu simulieren oder gezielt Irritationen zu induzieren. Durch die gleichzeitig im IPA etablierten Bioenginee-

ring-Verfahren können zusätzliche individuelle Barriereveränderungen der Haut quantifiziert werden. Sie werden zur Messung der Hautfunktion und Hautbarriere angewendet.

Perkutane Aufnahme von Gefahrstoffen

Gefahrstoffe können zusätzlich auch aus der Atmosphäre perkutan aufgenommen werden. Deshalb wird im IPA auch der Beitrag der dermalen Exposition aus der Gasphase zur Gesamtexposition unter anderem beim Tragen von Atemschutz qualitätsgesichert und in Abhängigkeit von den Expositionsfläche der Haut, körperlicher Belastung und der daraus resultierenden Zunahme der Hautdurchblutung im Expositionslabor untersucht.

Alle drei Methoden – Franz-Kammer, Mikrodialyse und Expositionslabor – spiegeln jeweils spezifische Aspekte der dermalen Resorption und Penetration und deren Verstärkung beziehungsweise Reduktion wider. Durch das kombinierte Vorgehen am IPA können für die Unfallversicherungsträger übergeordnete Fragestellungen konkretisiert werden, unter anderem zum Beitrag einer dermalen Penetration und Resorption von Gefahrstoffen im Rahmen einer Gefährdungs- und Risikoanalyse am Arbeitsplatz.

Projekt	Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen IPA-063-DermaTox
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentren	Medizin, Toxikologie
Webcode	563712



Akute Wirkungen von berufsbedingten Gefahrstoffen ohne Störeinflüsse messen

Expositionslabor ermöglicht qualitätsgesicherte Kurzzeituntersuchungen

Ziel Im Expositionslabor werden akute Wirkungen von Gefahrstoffen an freiwilligen Probanden untersucht. Die Ergebnisse dienen der Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten und Schutzmaßnahmen für die Beschäftigten am Arbeitsplatz.

Bericht Die Exposition gegenüber Gasen, Dämpfen und Partikeln stellt eine der wichtigsten Gesundheitsgefährdungen am Arbeitsplatz dar. Das IPA hat mit der Etablierung eines modernen Expositionslabors die Möglichkeit, qualitätsgesicherte humane Kurzzeit-Inhalationsexperimente durchzuführen, die weltweit nur in wenigen Zentren möglich sind und dort vielfach nicht unter arbeitsmedizinischen Fragestellungen erfolgen. Ein differenziertes Methodenspektrum ermöglicht die objektive und quantitative Untersuchung von Expositionseffekten von den Augen über die Nase bis zum Lungenbläschen.

Kurzzeitexpositionen wichtiges Werkzeug

Experimentelle humane Kurzzeitexpositionen gegenüber einzelnen definierten Gefahrstoffen sind ein wesentliches Werkzeug für die Risikobewertung und Grenzwertfestsetzung.

Die Relevanz wird dadurch deutlich, dass bei der Mehrzahl der Gefahrstoffe bei der Festsetzung der Höhe des MAK-Wertes Effekte an den oberen Atemwegen das entscheidende Kriterium darstellen. Viele Grenzwerte beruhen hier jedoch auf Ergebnissen nicht-standardisierter Untersuchungsverfahren exponierter Kollektive oder werden aus verschiedenen Endpunkten inhalativer Tierversuche abgeleitet. Dies gilt insbesondere für Gefahrstoffe mit lokalen Effekten an den Schleimhäuten des Atemtraktes und der Augen. Trotz in-

tensivierter Anstrengungen im Bereich der Reizstoff-Forschung ist eine lückenlose Bereitstellung humanbasierter Daten für alle chemischen Arbeitsstoffe mit vermuteter Reizwirkung nicht realistisch. Aktuelle Herausforderungen bestehen darin, den Einfluss von Faktoren wie Expositionsdauer, Alter und Sensitivität der Exponierten zu quantifizieren und die postulierte Reaktionskaskade von der sensorischen Irritation über die neurogene Entzündung zur inflammatorischen Erkrankung systematisch zu überprüfen.





Die DGUV unterstützt seit 2003 die Reizstoff-Forschung der Kooperationspartner Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), Institut für Gefahrstoff-Forschung der BG RCI (IGF) und IPA. Mit dem Projekt „Irritative Effekte: Zeitextrapolation, intra- und interindividuelle Unterschiede“ startete 2011 die dritte Förderphase. Eng mit dem Projekt verbunden ist ein Begleitkreis aus Vertretern von zahlreichen Unfallversicherungsträger, der MAK-Kommission und des UA III des AGS.

Bewertung der relevanten Gefahrstoffe

Ziel der Forschung im IPA ist, über die Daten für praxisrelevante Modellsubstanzen auch Daten für eine übergreifende Bewertung der Vielzahl relevanter Gefahrstoffe zu generieren. Zur Bündelung der wissenschaftlichen Expertise auf dem Gebiet der Reizstoff-Forschung und zur Abstimmung zwischen der MAK-Kommission und dem AGS, aber auch zur Koordination der Forschungsarbeiten mit der DGUV und ihren Mitgliedern, wurde von der MAK-Kommission und dem UA III eine gemeinsame ad hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ eingerichtet. Ziel ist die Harmonisierung der Bewertung lokaler Effekte im Rahmen der Grenzwertsetzung. Dazu wurde ein Manuskript erar-

beitet, dass zunächst die morphologischen und physiologischen Grundlagen für lokale Effekte an den oberen Atemwegen und den Augen beschreibt und somit zur Reduktion der konzeptionellen Defizite in der Terminologie beitragen soll und ein auf einer systematischen Datenanalyse basierendes Paradigma zur Ableitung eines AGWs oder bei defizitärer Datenlage die Anwendung spezifischer Extrapolationsfaktoren enthält.

Das Expositionslabor ermöglicht nicht nur Expositionen durch Gefahrstoffe, sondern auch durch Partikel und Allergene. Entsprechende Experimente zur Resorption durch sich auf der Haut niederschlagende Aerosole, zur Bedeutung von physikochemischen Eigenschaften (Dichte, Löslichkeit) von Partikeln für entzündliche Lungenveränderungen, oder zur Bedeutung und Wirkung von Mischexpositionen können wichtige Infor-

mationen für die Grenzwertsetzung und Prävention liefern.

Vernetzte Forschung

Die Forschung im ExpoLab findet regelmäßig in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover, dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), dem Institut für Gefahrstoff-Forschung der BG RCI (IGF) in Bochum, dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) in St. Augustin, dem Institut für Arbeit und Gesundheit der DGUV (IAG) in Dresden und dem Labor der BG RCI in Leuna statt. Darüber hinaus werden für die einzelnen Studien weitere Partner aus dem Bereich der DGUV und der UVT, der versicherten Unternehmen und aus nationalen und internationalen wissenschaftlichen Institutionen hinzugezogen.

Projekt	Expositionslabor IPA-066-ExpoLab
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentren	Medizin, Toxikologie
Webcode	557568

PROJEKTDATEN



Hautschutz bei Arbeiten im feuchten Milieu

IPA entwickelt Präventionsansätze zu Feuchtarbeit

Ziel Unter Feuchtarbeit werden sowohl Tätigkeiten im feuchten Milieu als auch das Tragen von feuchtigkeitsdichten Handschuhen verstanden, wobei Zeiten okklusiver Tätigkeiten zu den Zeiten der Arbeit im feuchten Milieu addiert werden. Mithilfe des am IPA entwickelten „Bochumer Feuchtmodells“ konnte nachgewiesen werden, dass die Haut anders auf Okklusion als auf den direkten Kontakt mit dem feuchten Milieu reagiert. Ziel des Projektes ist es, die Regeneration und Reversibilität der Hautbarriere beziehungsweise die Normalisierung der Haut nach der Feuchtarbeit abzuschätzen.

Bericht National und international gilt die sogenannte Feuchtarbeit als entscheidender Faktor für die Entstehung von beruflich und außerberuflichen Handekzemen. Die bisherige Datenlage orientiert sich an den Angaben zum Anteil der Feuchtbelastung, die vorwiegend auf der anamnestischen Einschätzung Betroffener basierte. Anhand von experimentellen, modellhaften Untersuchungen beziehungsweise standardisierte *In-vivo*-Feuchtbelastungen wurde das „Bochumer Feuchtmodell“ entwickelt: Dadurch konnte experimentell die Beeinträchtigung der Hautbarriere, deren Beginn und Verlauf hautphysiologisch und klinisch analysiert werden.

Mit Hilfe des Modells konnte gezeigt werden, dass bei Feuchtbelastungen der Haut bis zu vier Stunden feuchtigkeitsdichte Handschuhe dem direkten Kontakt zum feuchten Milieu eindeutig vorzuziehen sind.

Mit Hilfe des Bochumer Modells wurde auch untersucht, ob sich die Veränderungen durch Okklusion einerseits durch zeitlich zu determinierende Handschuhwechsel bessern lassen: unter anderem mit unterschiedlicher Tragedauer wie stündlich, zwei-stündlich, etc. Andererseits erforschten die Wissenschaftler, wie sich der Effekt durch Applikation von Baumwollgewebe unter okklusivem Handschuhmaterial verändert. Zusätzlich wurde die Regenerationszeit der Hautbarriere nach einer standardisierten Irritation untersucht, um Hinweise für den Rückgang einer dadurch induzierten Hautempfindlichkeit zu erlangen.

Die Ergebnisse sollen nach Beendigung der statistischen Auswertungen als standardisierte Grundlage für weitere differenzierte Untersuchungen zur Art und Dauer unterschiedlicher Feuchtbelastungsberufe dienen und Informationen über die Effizienz von Schutzmaßnahmen liefern. Ferner sollen sie Erkenntnisse über die Barriereregenerationsfähigkeit der Haut nach Feuchtbelastungen ermöglichen.

Projekt

Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit – Präventionsmaßnahmen

IPA-068-Feuchtarbeit

Laufzeit

2010-2012

Kompetenz-Zentren

Medizin, Epidemiologie

Webcode

557056

PROJEKTDATEN

Effekte von Schichtarbeit auf die Gesundheit

Groß angelegte Studie mit Krankenschwestern



Ziel Im Jahr 2007 stuft die International Agency for Research on Cancer (IARC) Schichtarbeit, die mit zirkadianen Störungen einhergeht, als wahrscheinlich krebserregend und mit Brustkrebs als möglicher Zielerkrankung ein. Das IPA erforscht in seiner Studie potenzielle Indikatoren für gesundheitliche Effekte unter Nachtschichtarbeit. Wichtige Einflussfaktoren wie zum Beispiel Chronotyp und Alter, die möglicherweise auf eine erhöhte Sensibilität für Chronodisruption durch Nachtschicht hinweisen, sollen eingehend untersucht werden, um Schichtsysteme bewerten und optimieren zu können.

Bericht In Deutschland arbeiten laut Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes etwa 17 Millionen Erwerbstätige in Schichtarbeit, davon etwa 15 Prozent mit Nachtschichten. Mit Schichtarbeit gehen verschiedene Änderungen im Tagesablauf von Arbeitnehmern einher, wie weniger Aufenthalte im Freien bei Tageslicht, veränderte Essenszeiten und -gewohnheiten sowie weniger Gelegenheiten für soziale Kontakte. Diese Störungen im regulären Tag-Nacht-Rhythmus können gesundheitliche Folgen haben. Verschiedene humanbasierte und tierexperimentelle Studien geben Hinweise auf eine Beteiligung von Schichtarbeit an der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, psychischen Störungen und Krebserkrankungen.

Rekrutierung bis 2014

Mit der Rekrutierung der Krankenschwestern am Berufsgenossenschaftlichen Klinikum Bergmannsheil wurde Ende 2012 begonnen. Seit Anfang 2013 haben rund 15 Probandinnen das komplette Studienprotokoll durchlaufen. Geplant ist, die Rekrutierung bis Ende 2014 abzuschließen und insgesamt 200 Krankenschwestern in die Studie aufzunehmen.

Für die Identifikation und Analyse potenzieller Indikatoren der gesundheitlichen Effekte

müssen gleichzeitig Begleitumstände wie Schlafstörungen, Chronotyp und Lebensstilfaktoren genauer charakterisiert werden. Parameter wie Lichtexposition, körperliche Aktivität, Ernährung, Schlafdauer und -qualität sowie biologische Effektparameter werden im Zeitverlauf detailliert erhoben, um umfassende wissenschaftliche Erkenntnisse zu zirkadianen Störungen (Chronodisruption) infolge von Nachtschichtarbeit zu gewinnen. Gegenstand dieser explorativen Feldstudie ist die Untersuchung einer Vielzahl von potenziellen Indikatoren der Beanspruchung durch Nachtarbeit. Hierbei kommen neueste Methoden zur Erhebung der Lichtexposition, Schlaf und psychomotorischen Vigilanz zum Einsatz. Weiterhin werden Hormonprofile erfasst, in Zusammenarbeit mit einem externen Kooperationspartner wird ein Massenspektrometrieverfahren zur umfassenden Analyse einer Vielzahl von Metaboliten-Konzentrationen angewandt.

Die für die zukünftige Forschung wertvollen Proben werden zum Teil in eine Bioprobenbank überführt. Sie stehen in diesem Rahmen für weitere Analysen und Kooperationen mit internationalen Forschungsgruppen zur Chronobiologie zur Verfügung. Die Bioprobenbank soll primär Urinproben, aber auch Speichel und DNA-Proben einlagern. Dabei dient diese Probenbank auch als Pilotprojekt für das am IPA im Aufbau befindliche Probenbank-System (► Seite 43).

International vernetzt

Das IPA führte im Rahmen der populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie zu Brustkrebs „Gene-Environment Interaction and Breast Cancer in Germany“ (GENICA) die

ersten epidemiologischen Analysen zum Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Brustkrebs in Deutschland durch. Experten des IPA sind sowohl in nationalen als auch internationalen Netzwerken vertreten. So erstellte das IPA gemeinsam mit dem DGUV-Netzwerk „Schichtarbeit“ den DGUV-Report 1/2012 „Schichtarbeit“ mit umfassenden Praxisinformationen. Auf nationaler Ebene wurden in einer Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie Erhebungsinstrumente zur Erfassung von Schichtarbeit in epidemiologischen Studien erarbeitet. Auf internationaler Ebene erarbeitete das IPA als Mitglied der IARC Working Group Shift Work Leitlinien für die Schichtarbeits-Forschung und beteiligt sich an der internationalen Diskussion potenzieller Mechanismen bei der gesundheitlichen Beanspruchung durch Schichtarbeit. Weiterhin ist die Untersuchung relevanter Forschungshypothesen in Kooperation mit dem Breast Cancer Association Consortium (BCAC) geplant.

Projekt	Gesundheitsauswirkungen von Schichtarbeit IPA-070-Schicht
Laufzeit	2010-2015
Kompetenz-Zentren	alle
Webcode	558592

PROJEKTDATEN

Humanbiomonitoring zeigt Belastung von Parkettlegern mit Diisocyanaten

IPA erfasst Expositionen gegenüber Gefahrstoffen unabhängig vom Aufnahmeweg

Ziel Diisocyanate sind eine der wichtigsten Substanzklassen in der Industrie und können bei exponierten Beschäftigten Asthma bronchiale induzieren. Arbeitsschutzmaßnahmen führten in den letzten Jahren zu einer deutlichen Reduzierung der Exposition in der Luft, dennoch wird weiterhin beruflich bedingtes Asthma bei Beschäftigten beobachtet, die mit Diisocyanaten umgehen. Daher stellte sich die Frage, ob an diesen Arbeitsplätzen auch eine dermale Exposition vorliegen kann. In einer humanbasierten-Biomonitoring-Studie sollte die gegenwärtige Exposition gegenüber Diisocyanaten in unterschiedlichen Industriezweigen unabhängig vom Aufnahmeweg erfasst werden.

Bericht Um die Entstehung von Diisocyanat-induziertem Asthma und dessen berufliche Ursachen zielorientiert zu untersuchen, führte das IPA in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG Bau) Humanbiomonitoring-Untersuchungen durch, die eine gegenwärtig vorhandene Exposition gegenüber aromatischen Diisocyanaten bei Parkettlegern erfassen kann. Gleichzeitig wurden auch Expositionen bei Ausschäum- und Isolierarbeiten untersucht. Die Ergebnisse ermöglichen die Identifizierung von Tätigkeiten mit hoher Exposition gegenüber Diisocyanaten und die – wenn notwendig – Etablierung und Überwachung expositionsmindernder Maßnahmen.

Für das Humanbiomonitoring bietet sich vor allem der Nachweis von Metaboliten der Diisocyanate mittels nicht-invasiver Verfahren im Urin an. Dabei werden im Metabolismus aus den Diisocyanaten teilweise auch die entsprechenden aromatischen Amine gebildet, so dass mittels eines Humanbiomonitorings nicht nur Aussagen gegenüber Diisocyanaten sondern auch gegenüber aromatischen Aminen getroffen werden kann. Im IPA wurden Nachweismethoden, die in der Literatur bereits für aromatische als auch aliphatische Amine beschrieben wurden, derart optimiert, dass mit diesen Verfahren in einem Analysengang neben den klassischen Isomeren (unter anderem 4,4'-MDA, 2,4- und 2,6-TDA) auch eine sensitive und spezifische Quantifizierung weiterer Isomere (unter anderem 3,3'- und 3,4'-MDA, 2,5-TDA) bei den Beschäftigten ermöglicht wurde.

Untersuchung von Parkettlegern

Mit den etablierten Verfahren wurden Urinproben von Parkettlegern mit dem Ziel untersucht, eine Exposition gegenüber Di-

isocyanaten als Folge der Verwendung beziehungsweise Verarbeitung polyurethanhaltiger Klebstoffe und Materialien mittels Biomonitoring zu charakterisieren. In den Urinproben konnten nicht nur erfolgreich Expositionen gegenüber den klassischen Kandidaten 4,4'-MDA sowie 2,4- und 2,6-TDA sondern erstmals auch 3,3'- und 3,4'-MDA sensitiv und spezifisch nachgewiesen werden. Die Konzentrationen lagen dabei in Abhängigkeit vom Diisocyanat zwischen 200 und 800 ng/L.

Die Resultate werden derzeit im Detail ausgewertet und sollen Grundlage für eine stoffspezifische Gefährdungs- und Risikoanalyse im Rahmen der Beratung einzelner Unfallversicherungsträger bei der Gefährdungsbeurteilung von Arbeitsplätzen und Tätigkeiten beim Umgang mit Diisocyanaten sein. Die am IPA vorhandenen Verfahren stehen somit allen Unfallversicherungsträgern für die Bewertung der Exposition und die Überwachung von Präventionsmaßnahmen an Arbeitsplätzen zur Verfügung.

Projekt	Exposition gegenüber Diisocyanaten in verschiedenen Industriebereichen unter Verwendung von Methylendiisocyanat (MDI) als Modellsubstanz IPA-071-Diisocyanate
Laufzeit	2010-2012
Kompetenz-Zentren	Toxikologie, Allergologie/Immunologie
Webcode	559104

PROJEKTDATEN

Hautkrebs und UV-Strahlung

Abgrenzung zwischen beruflich und außerberuflicher Verursachung und Untersuchung zur beruflichen Exposition mit künstlichem UV-Licht

Ziel In dieser Studie erarbeitet und validiert das IPA im Rahmen einer dermatologisch/arbeitsmedizinischen Multicenter-Studie Kriterien, die die medizinische Abgrenzung einer beruflich verursachten von einer nicht beruflich verursachten Hautkrebserkrankung durch UV-Strahlung ermöglichen und gegebenenfalls eine Hilfestellung für versicherungsrechtliche Entscheidungen darstellen können.

Bericht Plattenepithelkarzinome der Haut - einschließlich der Frühformen (aktinische Keratosen) können durch berufliche Exposition gegenüber UV-Strahlung verursacht werden. Bisher fehlen jedoch evidenzbasierte, einheitliche Kriterien, um berufliche von außerberuflichen Ursachen nachvollziehbar abgrenzen zu können. So sollen einerseits Instrumente zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung der Haut an Probanden und andererseits auch Instrumente zur beruflichen und außerberuflichen UV-Expositionserfassung und Bewertung entwickelt werden. Darauf aufbauend werden dann in einem zweiten Teil zwei methodisch hochwertige Fall-Kontrollstudien zum Zusammenhang von beruflicher und außerberuflicher UV-Exposition und Hautkrebsentstehung durchgeführt.

Das IPA gehört bereits seit 2006 zu den wenigen erfahrenen Zentren, die eine wissenschaftliche Begutachtung des UV-strahlungsbedingten Hautkrebses schwerpunktmäßig übernommen hat und im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) entsprechende Schulungen für Berufsdermatologen mit durchführt. Zudem ist das Institut an der Konzeption des dermatologischen Bereichs der „Hilfestellung für die Sachbearbeitung der DGUV Hautkrebs und UV-Strahlung“ und der Neufassung der „Bamberger Gutachten-

empfehlungen“ sowie an der Erstellung des Leitfadens „Sonnenstrahlung“ des Fachverbandes für Strahlenschutz e.V. beteiligt.

Künstliches UV-Licht

Ziel Mit Zunahme der Hautkrebserkrankungen durch das solare UV-Strahlung muss auch die Problematik der zusätzlichen Belastung durch berufliche „künstliche UV-Strahlung“ angegangen werden.

Bericht 2006 trat eine neue Richtlinie in Kraft, die die Mindestvorschriften zum Schutz von Sicherheit und Gesundheit der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch physikalische Einwirkungen (künstliche optische Strahlung) enthält. Damit kommen entsprechende Forderungen auf den Arbeitgeber und die Unfallversicherungen zu – insbesondere bei der „Ermittlung der Exposition und Bewertung der Risiken“ sowie „rechtzeitige Erkennung negativer gesundheitlicher Auswirkungen der Exposition gegenüber optischer Strahlung“. Zu den optischen Strahlungen gehört auch die UV-Strahlung (auch als UV-Licht bezeichnet). Es fehlten jedoch medizinische Daten, Untersuchungsinstrumentarien und Erkenntnisse über bisherige und kommende berufliche Haut-Belastungen (Haut-Expositionen) und der bereits einge-

tretenen oder zu erwartenden Hautschädigungen durch künstliche UV-Quellen an bestimmten Arbeitsplätzen, bei denen bereits eine hohe Belastung durch künstliches UV-Strahlung bekannt ist.

Im Rahmen des gemeinsamen Pilotprojektes mit dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), das exemplarisch bei Glasapparatebauer/Glasbläsern durchgeführt wurde, wurden an drei verschiedenen Zentren insgesamt 29 Arbeitnehmer der sogenannten Heißbearbeitung untersucht. Annähernd die Hälfte aller Untersuchten wies durch die Tätigkeit an offenen Flammen, vermehrt beruflich induzierter „Sonnenbrände“ an bestimmten Lokalisationen auf. Eine Abschätzung über Langzeitschäden ist zurzeit jedoch auf Basis der Studienergebnisse noch nicht möglich.

Am Beispiel der Glasbläser wird aber evident, dass es bisher zwar keine belastbaren Daten bezüglich einer chronischen Lichtschädigung oder dem Auftreten von UV-typischen Hautkrebserkrankungen an Arbeitsplätzen mit hoher UV-Belastung aus künstlichen Quellen gibt, aber eindeutige Erkenntnisse bezüglich des regelmäßigen Auftretens von akuten Lichtschädigungen. Eine Reduktion dieser Belastung durch die konsequente Anwendung und Intensivierung entsprechender Schutzmaßnahmen ist unabdingbar.

Projekt	Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei Hautkrebsentstehung / Berufliche Exposition mit „künstlichem“ UV-Licht: Einwirkungen auf die Haut IPA-093-UV-Strahlung/IPA-073-Künstliches UV-Licht
Laufzeit	2011-2013/2009-2011
Kompetenz-Zentrum	Medizin
Webcode	576000/ 541696

PROJEKTDATEN



Zellbiologische Methoden zum Nachweis biologischer Effekte von Gefahrstoffen

Zelluntersuchungen ergänzen Bewertung von Risiken am Arbeitsplatz

Ziel Aufgabe des Projektes ist die Entwicklung und Etablierung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis biologischer Effekte und zur Charakterisierung von Wirkungsmechanismen nach Exposition gegenüber Gefahrstoffen *in vitro*.

Bericht Für die Bewertung von Risiken durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz sind Untersuchungen auf zellulärer und molekularer Ebene häufig eine wichtige Ergänzung zu Ergebnissen aus epidemiologischen und tierexperimentellen Studien. Mit Hilfe von Experimenten in definierten Zellsystemen, wie Zellkulturen, können Fragen zu den Wirkungsmechanismen von Gefahrstoffen beantwortet werden.

Zellsysteme sind im Vergleich mit dem Gesamtorganismus vereinfachte Untersuchungsmodelle. Sie bieten jedoch den Vorteil, dass nicht nur die toxischen Wirkungen von Einzelsubstanzen auf zellulärer Ebene untersucht, sondern auch standardisierte und qualitätsgesicherte Untersuchungen zu Mischexpositionen durchgeführt werden können. Dies ist von besonderer praktischer Relevanz, da am Arbeitsplatz in der Regel Expositionen gegenüber Gefahrstoffgemischen und nicht nur gegenüber Einzelsubstanzen vorliegen.

Für die Bewertung von Risiken durch Gefahrstoffe ist es wichtig zu wissen, wie die Substanzen im Gemisch wirken, das heißt ob sie über den gleichen Mechanismus oder unabhängig voneinander wirken oder ob sie miteinander in Wechselwirkung treten.

Derzeit liegen die meisten toxikologischen Erkenntnisse zur Wirkung von Einzelsubstanzen vor. Effekte von Gemischen können jedoch größer oder kleiner sein als aufgrund der Einzelstoffwirkungen erwartet. Untersuchungen an Zellsystemen sind daher ein wichtiges Tool, um bessere Kenntnisse über die Wirkung von Gemischen zu erlangen, da die Expositionsbedingungen für diese Modellsysteme genau definiert und systematisch modifiziert werden können.

Untersuchungsspektrum wird erweitert

Im Vordergrund des Projektes steht die Identifizierung von geeigneten Zellsystemen, an denen die jeweils studienspezifischen Fragestellungen zur toxischen Wirkung von Gefahrstoffen untersucht werden sollen. Um unter anderem die Wirkung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und den Zusammenhang zwischen PAK und Lungenkrebs in Zellkulturen zu untersuchen, muss die entsprechende Zelllinie grundsätzlich in der Lage sein, PAK überhaupt metabolisch umsetzen zu können. Zu diesem Zweck wurden zunächst unterschiedliche Lungenkrebszell-

linien hinsichtlich ihrer Enzymausstattung charakterisiert.

Im Rahmen des aktuellen Projektes und zusammen mit Daten aus der Literatur konnte dabei gezeigt werden, dass A549-Lungenkarzinomzellen mit relevanten Enzymen des Fremdstoffmetabolismus ausgestattet sind und dass sie sich für die Untersuchung von PAK-Gemischen eignen. Ist ein jeweils studienspezifisches geeignetes Zellsystem identifiziert, können die eigentlichen Untersuchungen zur Toxizität der entsprechenden Gefahrstoffe durchgeführt werden. Dies umfasst unter anderem die Messung der gefahrstoffbedingten Enzyminduktion oder DNA-Reparatur sowie Untersuchungen zur Beeinflussung der Zellzykluskontrolle oder des Zelltodes (Apoptose/Nekrose). Damit reicht das Untersuchungsspektrum von frühen bis hin zu späten biologischen Veränderungen. Zukünftig sollen Gefahrstoffwirkungen nicht nur im Lungen-, sondern auch im Harnblasenmodell untersucht werden, um das Zusammenwirken aromatischer Amine in Bezug auf die Entstehung von Harnblasenkrebs zu untersuchen.

Projekt	Entwicklung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis von Effekten nach Gefahrstoffexposition in Zellsystemen IPA-074-Zellbiologie
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Webcode	543232

PROJEKTDATEN

Schnelltests zur Überprüfung von mikrobiologischen Verunreinigungen

Verfahren zeigen Belastung durch Bioaerosole sofort an

Ziel Eine regelmäßige Wartung von Luftbefeuchtern ist erforderlich, um die Keimbelastung des enthaltenen Wassers gering zu halten, da es andernfalls durch mikrobiell belastete Bioaerosole zu einer gesundheitlichen Gefährdung der Beschäftigten kommen kann. In dieser Studie erforscht das IPA, inwieweit Schnellverfahren geeignet sind für Untersuchungen von Befeuchterwasserproben direkt an der Probenahmestelle.

Bericht Mikroorganismen, wie Bioaerosole, sind in der Umwelt allgegenwärtig und haben zahlreiche Funktionen. Gelangen sie jedoch in hoher Konzentration in die Atemluft können sie eine mögliche Gesundheitsgefahr darstellen. Eine Quelle von Bioaerosolen kann das zur Luftbefeuchtung in raumlufttechnischen Anlagen verwendete Wasser sein.

Der Einsatz von Befeuchteranlagen ist in vielen Betrieben, unter anderem im Druckerei- oder Textilbereich, für den Arbeitsprozess zwingend erforderlich. Um eine Gesundheitsgefährdung für die Beschäftigten durch mikrobiell belastete Bioaerosole zu vermeiden, muss die Qualität der Anlagen und des Befeuchterwassers regelmäßig überprüft werden. Bisher gilt hierfür die relativ zeit- und kostenintensive Gesamtkeimzahlbestimmung als Orientierungsparameter. Dafür werden die Proben auf Nährböden ausgestrichen und über mindestens 24 Stunden kultiviert.

Zwei Schnelltestverfahren überprüft

In Kooperation mit der Berufsgenossenschaft BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) wurden zwei verschiedene Verfahren geprüft, um eine schnellere

Untersuchung des Befeuchterwassers vor Ort zu ermöglichen: Endosafe und Hy-LiTE. Messparameter waren einerseits die Endotoxinaktivität und andererseits der Nachweis von Adenosintriphosphat (ATP), dem Energieträger aller lebenden Zellen. Zur Beurteilung der Messverfahren wurden mehr als 120 wässrige Proben sowohl mit den Schnelltests als auch mit folgenden Laborverfahren analysiert:

- Bestimmung der Gesamtkeimzahl,
- Endotoxinaktivität mittels LAL-Test,
- Pyrogene Aktivität mittels Vollbluttest
- Partikelzählung mit dem lasergestützten Time-of-transition-Verfahren.

Nachweis der Verunreinigung

Sowohl das HY-LITE- als auch das Endosafe-Verfahren lieferten valide Messwerte. Allerdings ergab der Vergleich zwischen HY-LiTE und Endosafe hinsichtlich praxisnaher Handlichkeit, Messgenauigkeit und Robustheit eine Überlegenheit der HY-LITE-Methode. In allen Wasserproben konnte ohne Verdünnung oder weiterer Aufarbeitung der ATP-Gehalt bestimmt werden. Die ATP-Messung korrelierte in den untersuchten Proben signifikant mit den Ergebnissen der anderen Verfahren mit Ausnahme der Partikelzahl.

Weitere Untersuchungen in den Betrieben sollen zeigen, inwieweit eine ausschließliche Messung des ATPs zur Beurteilung mikrobiologischer Verunreinigungen aus-

reichend ist und ob sich die Methode im Einsatz des technischen Messdienstes bewährt. Zusätzlich wird durch die Verwendung von Passivsammlern in einem weiteren Schritt kontrolliert, inwieweit es zu einer Belastung der Raumumgebung kommt beziehungsweise ob es einen Zusammenhang zwischen mikrobieller Belastung der Befeuchteranlagen und der Raumluft gibt. Der vom IPA erprobte Schnelltest HY-LiTE könnte außerdem Bestandteil der neuen DGUV-Qualifizierungsmaßnahme „RLQ-Manager/In“ werden.

Expertennetzwerk „Endotoxin-Analytik“

In den vergangenen Jahren hat sich das IPA aufgrund der Anfragen von Unfallversicherungsträgern intensiv mit der Bestimmung der Endotoxinaktivität mit dem klassischen LAL-Test als auch mit der Quantifizierung von pyrogener beziehungsweise proinflammatorischer Aktivität beschäftigt und eine ausgewiesene Expertise aufgebaut.

Auch auf dem Gebiet der Endotoxinmessung beziehungsweise der Bestimmung der pyrogenen Aktivität ist das IPA im Expertennetzwerk zur „Endotoxin-Analytik“ involviert. Die bestehenden Kooperationen mit der BG ETEM, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und dem Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) an der Universität Utrecht soll zukünftig durch andere Institute und Unfallversicherungsträger erweitert werden.

Projekt	Endotoxinbestimmung in wässrigen Medien IPA-076-Endo	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2010 - 2012	
Kompetenz-Zentrum	Allergologie/Immunologie	
Webcode	556544	



Früherkennung von Krebserkrankungen in Risikokollektiven

Evaluation von nachgehenden Untersuchungen

Ziel Um die Wirksamkeit nachgehender Untersuchungen im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge zu untersuchen und sie im Hinblick auf ihre Inhalte und Indikationen zu optimieren, erscheint eine epidemiologische Evaluation zweckmäßig. Da die hierfür notwendige Dokumentation von Neuerkrankungen und Todesfällen bei den koordinierenden Stellen in der Regel nicht vorliegen, soll geprüft werden, ob diese Informationen bei den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern recherchiert werden können.

Bericht Regelmäßig nehmen viele tausend Versicherte das Angebot von Nachgehenden Untersuchungen der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung in Anspruch. Diese Aktivitäten zielen auf die Früherkennung von Krebserkrankungen bei Risikopersonen ab, die beruflich Umgang mit bestimmten krebserregenden Substanzen, wie Asbest, Radon oder aromatischen Aminen hatten. Eines der zentralen Steuerungselemente ist der Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen (ODIN), der unter dem Dach der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) im Auftrag mehrerer

Unfallversicherungsträger betrieben wird. Auf Grundlage von Expositionsdaten organisiert ODIN regelmäßige Untersuchungen von Versicherten.

Datenschutzkonzept entwickelt

Derzeit wird ein Abgleich der UroScreen-Kohorte (► S. 46) von Versicherten mit den Krebsregistern in Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz durchgeführt, die früher im Rahmen ihrer Beschäftigung in der chemischen Industrie gegenüber aromatischen Aminen exponiert waren. Mit diesem Projekt soll modellhaft geprüft werden, ob und mit welchem Aufwand ein Abgleich von Daten einer Versichertenkohorte mit Datenbeständen verschiedener Krebsregister möglich ist. Für die Realisation muss ODIN Schnittstellen zu den Krebsregistern aufbauen und geeignete Datensätze bereitstellen.

Da keine Standards für derartige Abgleiche in den Ländern existieren, wurde im Dialog mit den Krebsregistern unter Berücksichtigung landesspezifischer Strukturen und Rechtsgrundlagen ein Datenschutzkonzept entwickelt. Nach Freigabe dieses Konzeptes in Nordrhein-Westfalen glichen die Wissenschaftler des IPA etwa 274 pseudonymisierten Datensätzen von Versicherten bereits 2011 ab. In Rheinland-Pfalz stimmten vor kurzem das Gesundheitsministerium und der Datenschutzbeauftragte zu, so dass nun auch hier etwa 900 Versichertendatensätze mit dem Datenbestand des Landeskrebsregisters abgeglichen werden können.

Das Projekt wird in Kooperation mit der BG RCI, dem Epidemiologischen Krebsregister Nordrhein-Westfalen und dem Krebsregister Rheinland-Pfalz durchgeführt.

Projekt	Dokumentation von Krebsinzidenz und Mortalität in nachgehenden Untersuchungen im Rahmen von ODIN IPA-79-ODIN	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2009-2012	
Kompetenz-Zentrum	Epidemiologie	
Webcode	556032	

Untersuchung des Stoffwechsel der Kanzerogene Acrylamid und Acrylnitril

Humanbiomonitoring hilft bei der Abschätzung des Krebsrisikos

Ziel Acrylamid und Acrylnitril wurden sowohl von der International Agency for Research on Cancer (IARC) wie auch der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) als mögliche Humankanzerogene eingestuft (Kategorie K2). Um Aussagen zur Abschätzung des Krebsrisikos für den Menschen zu treffen, ist das Ziel dieses Projektes, sowohl den oxidativen als auch den reduktiven Stoffwechsel dieser Substanzen mit Humanbiomonitoring zu untersuchen.

Bericht Acrylamid wird beim Erhitzen stärkehaltiger Lebensmittel gebildet und wird daher von der Allgemeinbevölkerung über die Nahrung aufgenommen: beispielsweise in Form von Pommes Frites, Chips, Lebkuchen oder Kaffee. Acrylamid und Acrylnitril kommen auch im Zigarettenrauch vor. In der Industrie werden Acrylamid und Acrylnitril zu großen Anteilen zur Herstellung verschiedener Polymere eingesetzt. Eine Exposition am Arbeitsplatz ist unter anderem in der chemischen Industrie bei ihrer Herstellung beziehungsweise Weiterverarbeitung möglich.

Glyceramid, als primärer oxidativer Metabolit des Acrylamids, ist als eigentlich reaktive Spezies identifiziert worden. Um das Krebsrisiko für den Menschen besser abschätzen zu können, wurden deshalb in dieser Studie des IPA oxidative (Glyceramid als Ursprung) und reduktive (Acrylamid als Ursprung) Stoffwechselprodukte untersucht. Über das Verhältnis von oxidativem zu reduktivem Stoffwechsel kann über die bereits bekannten Metabolitverhältnisse bei Maus und Ratte eine Risikoabschätzung auch für den Menschen vorgenommen werden. Der Stoffwechsel von Acrylnitril verläuft analog

über eine Oxidation. Auch hier ist das Verhältnis von oxidativen zu reduktiven Metaboliten von Bedeutung.

Das Projekt gliederte sich in folgende Teilabschnitte: zum einen die Entwicklung einer Methode, mit der der oxidative Metabolit 2,3-Dihydroxypropionamid (OH-PA) als direktes Hydrolyseprodukt von Glyceramid bis in den Bereich einer Hintergrundbelastung im Urin erfasst werden kann. Zum anderen wurde eine Methode zur Erfassung der oxidativen Acrylamid-Merkaptursäure iso-GAMA weiterentwickelt sowie der oxidativen Acrylnitril-Merkaptursäure CHEMA im Bereich einer Hintergrundbelastung.

Kanzerogenes Potenzial beurteilen

Über alle Analysenmethoden – inklusive einer am IPA neu etablierten Hämoglobin-Addukt Methode – erfolgte eine Gesamtschau sämtlich verfügbarer oxidativer und reduktiver Metaboliten. Damit kann die Bedeutung des oxidativen „Pathways“ beider Gefahrstoffe beim Menschen – und somit das kanzerogene Potenzial – im Vergleich zu Tierdaten umfänglich beurteilt werden.

Im Projekt wurden untersucht:

- ein Kollektiv aus 126 Personen der Allgemeinbevölkerung sowie ein Teilkollektiv aus 33 Rauchern. Ein berufliches Kollektiv von 15 Labormitarbeitern, die mit Acrylamid beziehungsweise Polyacrylamid arbeiten

- die Metabolitenkonzentrationen von Acrylamid und Acrylnitril in Blut zur Beurteilung des Ausmaßes der Oxidation beider Gefahrstoffe

Ergebnisse aus Tierversuchen übertragbar

Der oxidative Metabolit 2,3-Dihydroxypropionamid konnte zwar in allen Urinproben nachgewiesen werden, erwies sich aber dennoch als ungeeigneter Marker einer Acrylamid- beziehungsweise Glyceramid-Exposition, da es möglicherweise auch aus anderen Quellen gebildet beziehungsweise ausgeschieden wird.

Zusammenfassend zeigt der Vergleich mit Tierdaten, dass der oxidative Metabolismuspfad im Menschen etwas weniger stark ausgeprägt scheint als in Nagern. So liegt für Mäuse das Glycidamidvalin/Acrylamidvalin-Verhältnis bei 5,4, für Ratten bei 1,75. Beim Menschen ergab die Studie ein etwas niedrigeres Verhältnis von 0,4 bis 1,0. Bei den Kurzzeitmarkern (Merkaptursäuren) liegt das Verhältnis oxidative/reduktive Metabolite bei 0,81 (Mäuse) beziehungsweise 0,37 (Ratten). Die IPA-Studie ermittelte 0,09 bis 0,24 für den Menschen.

Grundsätzlich scheint jedoch der Metabolismus beider Gefahrstoffe von Mensch und Ratte ähnlich zu sein. Die Ergebnisse der Tierversuche mit Ratten scheinen somit weiterhin für eine Risikoabschätzung beim Menschen herangezogen werden zu können.

Projekt	Oxidativer und reduktiver Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen IPA-080-Acrylamid/Acrylnitril	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2009-2012	
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie	

Europaweites Verbundprojekt zur Etablierung des Humanbiomonitorings

COPHES erfolgreich abgeschlossen

Ziel Im Rahmen des europäischen Humanbiomonitoring-Programms COPHES (Consortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale) hat das IPA die Aufgabe, federführend an der Harmonisierung analytischer Methoden und dem Aufbau eines europäischen Qualitätssicherungssystems mitzuwirken. Ziel ist es, die Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit der analytischen Methoden im Bereich Humanbiomonitoring zu überprüfen, zu verbessern und europaweit zu standardisieren.

Bericht Mit COPHES kommt die Europäische Union dem Anspruch des Health Action Plan 2004 nach, in allen Ländern der EU ein gleichermaßen hohes Niveau für ein Humanbiomonitoring zu etablieren. Damit kann es zukünftig als zusätzliches Instrument des vorbeugenden Gesundheitsschutzes dienen. Das vom IPA in Kooperation mit dem spanischen Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) betreute Arbeitspaket umfasst sowohl die Harmonisierung der analytischen Methoden und die Qualitätssicherung sowie die Standardisierungen der Probennahme (präanalytische Phase).

Das Projekt wurde innerhalb des 7. Rahmenprogramms der EU gefördert. 27 EU-Mitgliedsstaaten waren in dem Projekt vertreten. Einheitliche Kriterien für die Qualitätssicherung und -kontrolle der Analytik

wurden durch eine unabhängige Qualitätssicherungseinheit (QAU) festgelegt und seit Ende 2010 in einem Pilotprojekt (DEMOCOPHES) in die Praxis umgesetzt. Die QAU stellte den Teilnehmern standardisierten Handlungsanweisungen für die präanalytische und analytische Phase zur Verfügung. Durch die QAU wurden Interlaborvergleiche und External Quality Assessment Schemes organisiert sowie Webkonferenzen zur Kommunikation und zum Training der Teilnehmer beziehungsweise Labors eingesetzt.

Qualitätssicherung oberstes Ziel

An DEMOCOPHES nahmen 37 Labore aus 17 Ländern Europas teil. Neben etablierten Biomarkern wie Cadmium, Cotinin und Kreatinin im Urin sowie Quecksilber im Haar wurden mit den Phthalaten und Bisphenol A zwei Biomarker von aktuell hoher Relevanz integriert. Die Bereitstellung von standardisierten Handlungsanweisungen erwies sich als große Unterstützung für Länder und Labore mit geringer Erfahrung im Humanbiomonitoring. Basierend auf den Ergebnissen

von vier Ringversuchen wurden Messlabore zertifiziert, die dann die im Rahmen von DEMOCOPHES europaweit gesammelte Humanproben (Urinproben und Haare von 120 Mutter-Kind Paaren) auf die Parameter qualitätsgesichert vermessen haben.

Die Beprobungs- und Messkampagne wurde 2012 abgeschlossen. Die nationale und europaweite Auswertung dauert noch an. Die nationale Präsentation der deutschen Daten erfolgt über das Umweltbundesamt.

Das Projekt hat dazu geführt, dass einige Mitgliedsstaaten für das Humanbiomonitoring neu gewonnen und neue Strukturen geschaffen werden konnten, während andere Staaten erfolgreich ihr Parameter-Spektrum erweitern konnten. Mit den ergriffenen Maßnahmen zur Qualitätssicherung und der Möglichkeit zur Auswahl geeigneter Labore wurde die Basis für eine erfolgreiche Messung und hohe Vergleichbarkeit der HBM-Ergebnisse im Rahmen von DEMOCOPHES geschaffen.

Projekt	COPHES II Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale IPA-083-COPHES	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2010-2012	
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie	
Webcode	www.eu-hbm.info/cophes	

Entwicklung eines Biomarker-Chips zum Nachweis der Parkinson-Erkrankung

Neurodegenerative Erkrankungen im Fokus

Ziel Bislang gilt das Parkinson-Syndrom als eine klinisch schwierig diagnostizierbare Erkrankung. Mit dem Biomarker-Chip des Forscherteams von ParkCHIP soll ein einfacher, minimal invasiver diagnostischer Bluttest entwickelt werden.

Bericht Vor dem Hintergrund einer verlängerten Lebenserwartung und Lebensarbeitszeit stellen neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson eine besondere Herausforderung auch für die Arbeitsmedizin dar. Hauptmerkmal der Parkinsonerkrankung ist eine deutliche Verschlechterung der motorischen Leistung, zum Beispiel durch Tremor oder Versteifung. Diese Einschränkungen stellen eine erhebliche Gefahr nicht nur für betroffene Arbeitnehmer, sondern auch für Dritte dar, wenn sie nicht rechtzeitig und richtig erkannt werden. Der Anteil der Fehldiagnosen eines Morbus Parkinson ist hoch und wird auf etwa 20 bis 30 Prozent geschätzt.

Das IPA hat gemeinsam mit Forschern des Medizinischen Proteom-Centers und der Neurologischen Universitätsklinik im St. Josef Hospital Bochum dieses Projekt zur

Entwicklung eines Bluttests zur Diagnose des Parkinson-Syndroms durchgeführt. Dazu wurden rund 500 Probanden rekrutiert und aufwendig untersucht, um eine Parkinson-Diagnose abzusichern. Von diesen Probanden wurden Serumproben für 72 Triplets aus gut diagnostizierten Parkinsonpatienten, gesunden Kontrollen und Hospitalkontrollen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen mittels Microarrays analysiert. Der ParkCHIP-Array umfasste über 9.000 Kandidaten für potenziell krankheitsassoziierte Autoantikörper. Mit umfangreichen statistischen und bioinformatischen Ansätzen wurden daraus die am besten diskriminierenden Autoantikörper identifiziert.

Manganismus Symptome

Im Jahr 2010 wurden die MAK-Werte von Mangan vor dem Hintergrund neuer Studi-

en zur Neurotoxizität deutlich herabgesetzt. Bei sehr hohen Manganexpositionen kann „Manganismus“ mit Symptomen auftreten, die der Parkinsonerkrankung ähnlich sind. Unklar ist jedoch, ob bei Schweißern bereits im Niedrigdosisbereich eine neurotoxische Wirkung zu beobachten ist. Hierzu führt das IPA eine Pilotstudie durch, in der mittels Neuroimaging die Ablagerung und Wirkung von Mangan in den Basalganglien bei Schweißern mit Parkinson-Patienten verglichen werden sollen (► Seite 72).

Gewinner Spitzentechnologiewettbewerb

Das ParkChip-Vorhaben gehört zu den Gewinnern des Spitzentechnologiewettbewerbs „Hightech.NRW“. Das IPA hat dieses Projekt zusammen mit den Kooperationspartnern initiiert und koordiniert. Die Antikörper, die mit der Parkinson-Erkrankung assoziiert waren, wurden zum Patent angemeldet.

Projekt	Entwicklung eines Biomarker-Chips für das Parkinson-Syndrom IPA-088-ParkChip
Laufzeit	2009-2012
Kompetenz-Zentren	Epidemiologie, Molekulare Medizin

PROJEKTDATEN

Quantifizierung von Tier-(haar)allergenen

Allergenbelastung messtechnisch erfassen und bewerten



Ziel Beruflicher Umgang mit Labor- oder Nutztieren kann zu allergischen Reaktionen führen. Zu den betroffenen Berufsgruppen gehören vor allem Beschäftigte der Forschungslaboratorien der pharmazeutischen Industrie und Universitäten, aber auch Tierhändler und Veterinäre. Ziel der Studie des IPA war es, die Allergenbelastung messtechnisch zu erfassen: Einerseits um den Zusammenhang zwischen der Exposition und den berufsbezogenen allergischen Erkrankungen beziehungsweise Beschwerden zu untersuchen, andererseits um geeignete Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung der Allergenbelastung einzuführen und zu überwachen. Darüber hinaus sollten Bereiche mit hoher Allergenbelastung identifiziert und Verschleppungen in andere Bereiche ermittelt werden.

Bericht Die Labortierallergie tritt besonders bei Personen auf, die beruflich Kontakt mit Labortieren – meist Ratten und Mäuse, seltener Meerschweinchen, Hamster, Kaninchen, Katzen und Hunde – haben. Wissenschaftliche Untersuchungen haben festgestellt, dass ungefähr ein Drittel der exponierten Personen Symptome einer Labortierallergie entwickelt. Bei rund zehn Prozent der Fälle tritt Asthma bronchiale auf.

Auslöser der allergischen Reaktion sind Proteine, die im Urin, Speichel und Serum sowie in Haaren und Haarschuppen der Tiere enthalten sind. Von besonderer Bedeutung bei der Entwicklung einer Labortierallergie sind die in Ratten- und Mausurin enthaltenen Majorallergene „Mus m 1“ und „Rat n 1“, die zur Proteinfamilie der Lipocaline gehören. Beide weisen eine Tendenz auf, an kleine Partikel zu binden, die sehr gute Schwebeeigenschaften besitzen. Auf diese Weise können sie leicht durch die Luft übertragen und eingeatmet werden und damit auch in Bereichen auftauchen, in denen nicht unmittelbarer Umgang mit Tieren zu vermuten ist. Neben Labortieren kann auch der berufliche Umgang mit Nutztieren wie Rin-

der, Pferde, Schweine, Schafe oder Ziegen allergische Erkrankungen bei exponierten Personen hervorrufen. Dabei sind insbesondere Landwirte und Tierärzte gefährdet.

Das IPA hat sich in den letzten Jahren wiederholt mit der Tierallergenproblematik beschäftigt und dadurch einige Immunoassays wie z.B. der Rinderhaarassay für diese Fälle entwickelt beziehungsweise in Kooperation mit internationalen Arbeitsgruppen validiert und optimiert. Da sich nur wenige Institute weltweit mit der Entwicklung von Immunoassays insbesondere für Berufsallergene beschäftigen, besitzt das IPA auf diesem Gebiet ein Alleinstellungsmerkmal.

Die Labortier-Aeroallergen-Konzentration ist von der Anzahl der Spezies, dem Alter und Geschlecht der Tiere, der Tierhaltung sowie der Lüftung des Raumes abhängig. Studien zur Allergenexposition und zur Entwicklung einer Labortierallergie ergaben, dass das Erkrankungsrisiko mit der zunehmenden Intensität der Exposition steigt, wobei diese Dosis-Wirkungsbeziehung aber nicht linear zu sein scheint.

Mischbereiche auch belastet

Initiiert durch die Verwaltungs-Berufsgenossenschaft (VBG) wurden im Rahmen des Projektes gemeinsam mit Kollegen vom Helmholtz-Zentrum München die luftgetragenen Mausallergene in einer Labortieranlage mit insgesamt 52.000 Mäusen quantifiziert, um die Expositionen gegenüber Labortierallergenen bei verschiedenen Käfighaltungssystemen zu überprüfen.

Zusätzlich wurden Maus- und Rattenurinproteine in einem versicherten Mitgliedsbetrieb

der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) mit pharmazeutischer Forschung quantifiziert. In diesem Betrieb war die Tierhaltung dezentral organisiert. Daher stand insbesondere die Allergenquantifizierung der sogenannten Mischbereiche, in denen durch Verschleppung eine nicht zu erwartende Allergenbelastung nachgewiesen werden konnte, im Vordergrund der Untersuchungen.

Die Untersuchungen zeigten, dass die maximalen personenbezogenen Belastungen beim Ausleeren der Käfige und beim Umsetzen der Mäuse ohne Käfigwechselstation auftraten. Die Passivstaubsammlung ergab, dass die Allergenbelastung signifikant vom Käfigtyp abhing. Auch in den angrenzenden Korridoren waren Mausallergene nachweisbar. Im Betrieb mit dezentraler Tierhaltung konnten in einigen Büro- und Aufenthaltsräumen Rattenallergene detektiert werden. Letzteres führte u.a. dazu, dass der Betrieb ein Konzept zur zentralen Tierhaltung und somit zur Vermeidung der Allergenverschleppung erarbeitet.

Studien beschreiben, dass die Sensibilisierung gegen Labortierallergene häufig in den ersten drei Jahren der Beschäftigung stattfindet. Daher scheint die Gruppe der Berufsanfänger, wie Labortierpfleger und Studenten der Tiermedizin, besonders gefährdet zu sein. Geplant ist, gemeinsam mit der Unfallkasse Hessen eine Längsschnittstudie zum Einfluss der Tierallergenbelastung auf die Entwicklung von Sensibilisierung und allergischen Beschwerden bei Studienanfängern im Bereich der Veterinärmedizin durchzuführen.

Projekt	Tierallergene am Arbeitsplatz IPA-092-Tierallergene
Laufzeit	2011-2012
Kompetenz-Zentrum	Allergologie/Immunologie
Webcode	575488

PROJEKTDATEN

Gesundheitsrisiken für Beschäftigte in der Abfallwirtschaft durch Bioaerosole

Follow-up zeigt Dosis-Wirkungsbeziehung zu Entzündungsmarkern

Ziel In der Abfallwirtschaft auftretende Bioaerosole enthalten hohe Konzentrationen an Bakterien und Schimmelpilzen, die infektiöse, allergene und toxische Eigenschaften besitzen. Das aktuell noch laufende 12-Jahres-Follow-up in der Abfallsammlung soll klären, ob für Beschäftigte nach langjähriger Bioaerosolexposition ein Erkrankungsrisiko durch Infektionen, Allergien oder Toxikosen besteht.

Bericht Eine prospektive Kohortenstudie des IPA bei Kompostierern über 15 Jahre zeigte vermehrte Augen- und Atemwegsreizungen und chronische Bronchitiden durch die langjährige Bioaerosolexposition. Es ergaben sich auch Hinweise auf eine Verschlechterung der Lungenfunktion. Die Untersuchung von ausgeschiedenen, nicht mehr exponierten Beschäftigten ergab einen deutlichen Rückgang der Augen- und Atemwegsreizungen aber eine Persistenz der chronischen Bronchitiden.

Expositionen gegenüber biologischen Gefahrstoffen an Arbeitsplätzen in der Abfallwirtschaft sind trotz verbesserter Präventionsmaßnahmen auch in Zukunft nicht zu vermeiden, da die Abfälle regelmäßig mit großen Mengen an Mikroorganismen belastet sind. Es ist daher für die Prävention besonders wichtig, eventuelle Gesundheitsrisiken genau zu kennen.

Die Studie wird schon seit 1998 gemeinsam mit der Unfallkasse NRW (damals Gemeindeunfallversicherungsverband Westfalen-

Lippe (GUVV)) durchgeführt. In das jetzige Follow-up wurde auch die Berufsgenossenschaft Verkehr einbezogen.

Erneute Untersuchung notwendig

Im jetzigen Follow-up wird das Kollektiv der 1998/99 im IPA untersuchten 220 Beschäftigten aus der Abfallsammlung und -abfuhr erneut arbeitsmedizinisch, serologisch und mit einem weiteren Spektrum nicht-invasiver Methoden – die bei den Voruntersuchungen noch nicht zur Verfügung standen – untersucht. In der Querschnittsuntersuchung konnte damals bei den arbeitsmedizinischen Untersuchungen nur eine geringe Anzahl an erkrankten Beschäftigten ermittelt werden, was auf den „healthy worker effect“ zurückgeführt wurde. Ein Zusammenhang zwischen Keimexposition und Gesundheitszustand der Müllwerker als Grundlage für die Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung war aufgrund der fehlenden gesundheitlichen Auffälligkeiten nicht abzuleiten.

Die Untersuchungen von Nasallavage und induziertem Sputum ergaben einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen der Interleukin-8-Konzentration und der Bio-

abfallbelastung, wobei mit diesem „prä-klinischen“ proinflammatorischen Markern keine krankhaften Veränderungen nachweisbar waren. Die mögliche Bedeutung dieser erhöhten IL-8-Konzentration für die Entstehung von klinisch relevanten Veränderungen am Atemtrakt kann bislang nicht abschließend beantwortet und könnte durch die wiederholte Untersuchung besser abgeschätzt werden.

Evaluation von ergriffenen Maßnahmen

Das IPA hat eine langjährige und international anerkannte Expertise auf dem Gebiet der Untersuchung von Bioaerosolen und deren gesundheitlichen Auswirkungen. Die erneute Untersuchung der Beschäftigten ermöglicht eine Evaluation der bisher ergriffenen Schutzmaßnahmen und deren Effektivität. In Einzelfällen können getroffene Schutzmaßnahmen optimiert werden. Darüber hinaus erlaubt die wiederholte Untersuchung der Beschäftigten unter anderem auch eine bessere Abschätzung der klinischen Relevanz von erhöhten proinflammatorischen Biomarker-Konzentrationen in Materialien der oberen und unteren Atemwege.

Projekt	Gefährdungsbeurteilung von Beschäftigten in der Abfall- und Kompostwirtschaft bei Exposition mit Bioaerosolen. IPA-094-Abfall	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2011-2015	
Kompetenz-Zentren	Medizin, Allergologie/Immunologie, Molekulare Medizin	
Webcode	576512	



Penetration und Absorption von Gefahrstoffen durch die Haut

Risikoanalyse bei Beschäftigten in der Druckindustrie

Ziel In der Druckindustrie wurden ab Anfang der 1960er Jahre bis etwa 1990 spezielle Gummituch-Regenerierer eingesetzt, bei denen es sich um chemische Zubereitungen zum Auffrischen von Gummitüchern handelte. Die Inhaltsstoffe der Rezepturen sind teilweise bekannt. Ein häufig eingesetztes Gemisch bestand aus 96 Prozent Dichlormethan, drei Prozent Terpeneol und maximal ein Prozent des Alterungsschutzmittels *N*-Phenyl-2-Naphthylamin (P2NA), das als krebserzeugend eingestuft ist. Es wurde auf einen gefalteten Lappen aufgebracht, mit denen im Anschluss das Gummituch an den Farbmaschinen abgerieben wurde. Diese Arbeiten wurden in den 1960er und 1970er Jahren ohne Schutzhandschuhe durchgeführt.

Bericht Die Studie liefert einen Beitrag zur Risikoanalyse bei Beschäftigten in der Druckindustrie, die in der Vergangenheit beruflichen Umgang mit P2NA hatten. Die Wissenschaftler gingen der Frage nach, inwiefern eine mögliche, in der Vergangenheit stattgefundenere dermale Exposition gegen P2NA zur Entstehung von Harnblasenkrebs bei Druckern beitragen kann. In Kooperation mit der Berufsgenossenschaft Energie, Textil, Elektro und Medienerzeugnisse (BG ETEM) wurden Untersuchungen durchgeführt, inwiefern P2NA allein oder eventuell erst in Kombination mit Dichlormethan durch die Haut penetriert und wie stark diese Penetration durch Dichlormethan beeinflusst wird.

In-vivo-Modell erfolgreich etabliert

Für die Beurteilung der dermalen Penetration von P2NA wurde im IPA das Franz-Kammermodell gewählt, da dieses *In-vitro*-Modell mit potenziell krebserzeugenden Gefahrstoffen betrieben werden kann. Das System wurde aus technischer Sicht den entsprechenden studienspezifischen Bedingungen angepasst, unter anderem um ein Verdampfen von Dichlormethan in der Donorkammer und damit eine Verfälschung der Ergebnisse während der Versuchsdurchführung zu vermeiden.

In Konformität mit OECD-Richtlinien zur Durchführung von Penetrationsversuchen an Haut wurde Schweinehaut vom Ohr als die idealste Alternative zur Humanhaut verwendet, da sie wesentliche Eigenschaften hinsichtlich der Penetration und Morphologie mit der menschlichen Haut teilt und der menschlichen Haut der Extremitäten histologisch im Hinblick auf Aufbau und Durchmesser der unterschiedlichen Hautschichten am ähnlichsten ist.

Sämtliche Untersuchungen wurden an frisch gewonnener Haut und in standardisierter

Form durchgeführt. Gleichzeitig wurde auf Basis der Gas-Chromatographie gekoppelt mit der Massenspektrometrie ein spezifisches und sensitives Analyseverfahren zum Nachweis von P2NA in der Akzeptorflüssigkeit entwickelt. Zur internen Standardisierung wurde das Prinzip der Isotopenverdünnung unter Verwendung von deuterierten P2NA herangezogen. Erste orientierende Ergebnisse unter statischen Bedingungen zeigen, dass bei Verwendung einer einprozentigen P2NA-Lösung in Dichlormethan (96%) und Maisöl (4%) das P2NA im ppm-Bereich durch die Haut penetriert. Die gemessenen Konzentrationen in der Akzeptorflüssigkeit lagen im unteren µg/L-Bereich. Weiterhin ließen sich nur geringe Unterschiede in der Penetration von P2NA zwischen ungestrippter und gestrippter Haut erkennen.

Derzeit werden über das statische System hinausgehende Untersuchungen mit einem dynamischen Betrieb der Franz-Kammer durchgeführt. Dieser Ansatz simuliert prinzipiell den physiologischen Blutfluss *in vivo* und damit den Abtransport des P2NA in der Haut.

Projekt	Wissenschaftliche Untersuchung zur dermalen Penetration und Absorption von Gefahrstoffen IPA-097-DermaTox-P2NA
Laufzeit	2010-2013
Kompetenz-Zentrum	Medizin, Toxikologie
Webcode	442880

PROJEKTDATEN

Biomarkerentwicklung zur Früherkennung und Prävention von Tumorerkrankungen

Forschung in PURE leistet wichtigen Beitrag zur Sekundärprävention

Ziel Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung werden sich sowohl in Deutschland als auch weltweit Erkrankungen wie Krebs und neurodegenerative Erkrankungen häufen. Beide Erkrankungen bedeuten nicht nur für Betroffene und Familienangehörige eine gravierende Diagnose, sondern stellen auch eine hohe finanzielle Belastung für das Gesundheitswesen dar. Eine erfolgreiche Sekundärprävention zur Bekämpfung dieser Krankheiten ist somit von übergeordneter Bedeutung und mit der Hoffnung einer möglichst frühen Diagnose und Therapie verbunden, um die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen entscheidend verbessern zu können. In einer Kooperation zwischen dem IPA, dem Lehrstuhl Biophysik der Ruhr-Universität Bochum und dem Medizinischen Proteomzentrum der Ruhr-Universität Bochum werden in einem integrativen Forschungsansatz die Signalwege der Entstehung von Krebserkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen entschlüsselt und diese Erkenntnisse in erfolgreiche Konzepte zur Früherkennung dieser Erkrankungen überführt.

Bericht Der Schwerpunkt des IPA liegt in der Prävention von Krebserkrankungen. Dabei arbeiten das wissenschaftlich-epidemiologische Studienzentrum (WESZ) und die Molekulare Tumorbologie gemeinsam an der Identifizierung und Validierung sensitiver und spezifischer Biomarker zur Früherkennung von Harnblasen- und Lungenkrebs. Innerhalb der Entität Harnblasenkrebs rekrutiert das WESZ unter Berücksichtigung aller ethischen und datenschutzrechtlichen Stan-

dards die notwendigen Bioproben von Krebspatienten sowie gesunden Kontrollprobanden. Das gewählte Studiendesign erlaubt die Identifizierung spezifischer und sensitiver Biomarker zur Früherkennung von Harnblasenkrebs. Gleichzeitig dient die am WESZ etablierte Biobank als Sammlung humanbezogener Biomaterialien langfristig als zentrales Instrument für die plattformübergreifende Forschung im Bereich der Krebsprävention von PURE. Die Biobank erfüllt dabei international anerkannte Datenschutz-, Qualitäts- und Sicherheitsstandards, wie sie von der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) empfohlen werden. In der molekularen Tumorbologie werden die Bioproben vergleichend auf das Vorhandensein von Biomarkern zur Früherkennung von Harnblasenkrebs analysiert.

Marker müssen noch validiert werden

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl auf Ebene der Gene wie der Proteine tumorspezifische Veränderungen nachweisbar sind, die sich zur Früherkennung von Harnblasenkrebs eignen. Ein Teil der identifizierten Biomarker können auch zwischen an Harnblasenkrebs erkrankten Patienten und denjenigen mit ausschließlich inflammatorischen, aber nicht-tumorösen Erkrankungen

(Urozystitis) differenzieren. Die Marker müssen jedoch noch in weiteren unabhängigen Patientenkollektiven validiert werden. Darüber hinaus untersuchen die Forscher des PURE-Konsortiums auch, ob Biomarker die Prognose eines Tumors voraussagen können. Dieses kann Ärzten Hinweise zur Wahl der besten klinischen Therapieoption geben.

In Analogie zum Harnblasenkrebsprojekt in PURE wird seit dem Frühjahr 2013 zusammen mit der Ruhrlandklinik Essen und dem Westdeutschen Tumorzentrum in Essen ein Projekt zur Identifizierung von Biomarkern für Lungenkrebs durchgeführt. Hierzu werden die Bioproben mit den bereits etablierten Methoden der PURE-Institute und der Kooperationspartner in Essen auf der Ebene der Genetik, der Proteine und der Biospektroskopie untersucht.

Insgesamt trägt die Forschung in PURE zur Diagnostik, Früherkennung und Prävention von Tumorerkrankungen bei, so dass der Zusammenschluss zwischen internationaler Spitzenforschung an den Universitäten Bochum und Duisburg-Essen mit der klinischen Praxis auch mit einem immensen Gewinn für die Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger verbunden ist.

Projekt	Protein Research Unit Ruhr within Europe IPA-098-PURE
Laufzeit	2009-2014
Kompetenz-Zentrum	Epidemiologie, Toxikologie, Molekulare Medizin
Internet	www.pure.rub.de

PROJEKTDATEN

Epigenetische Biomarker wertvolles Werkzeug bei der Abschätzung von früheren Expositionen

Proben der Wismut-Biobank geeignet für epigenetische Untersuchungen

Ziel Biobanken mit Proben von schadstoff-exponierten Beschäftigten sind wichtig, um den Zusammenhang zwischen den Schadstoffen und der gesundheitlichen Beeinträchtigungen aufzuzeigen. Daher ist die in dem Projekt „Wismut Bioprobenbank“ aufgebaute Bioprobenbank ehemaliger Uranbergarbeiter eine wertvolle Ressource für die arbeitsmedizinische Forschung, da Blutproben zusammen mit Expositionsdaten zu Strahlung, Quarzstaub und Arsen vorliegen. Während Kurzzeiteffekte von ionisierender Strahlung auf microRNAs (miRNAs) bekannt sind, wurden Langzeiteffekte beim Menschen bisher noch nicht nachgewiesen. Die Analyse von potenziellen Biomarkern wie den miRNAs in einem solchen Kollektiv könnten daher Erkenntnisse über die zurückliegenden Expositionen und deren Effekte liefern.

Bericht Bei den miRNAs handelt es sich um körpereigene Substanzen, die wichtig für die Regulation von Genen sind. Es sind bereits über 1.600 Varianten bekannt und jedes Gewebe weist ein eigenes miRNA-Muster auf. In Tumoren ist das miRNA-Muster häufig charakteristisch verändert. Derartige Veränderungen zählen zu den epigenetischen Veränderungen. Die Epigenetik umfasst diejenigen zusätzlichen Informationen des Erbguts, die im Gegensatz zum genetischen Code in der DNA-Sequenz nicht fest verankert sondern grundsätzlich reversibel sind. Der Epigenetik zugeordnet werden neben den miRNAs und anderen RNAs auch die

DNA-Methylierung und die Histon-Modifikation.

Das IPA entwickelte in der vom Bundesamt für Strahlenschutz in Auftrag gegebenen Pilot-Studie Oligonukleotid-Microarrays zur Analyse von miRNAs im Blut. Mit diesen Microarrays sollte an einem Testkollektiv von 60 Blutproben ehemaliger Uranbergarbeiter, die in einer Bioprobenbank eingelagert waren, überprüft werden, ob die Proben generell für epigenetische Analysen geeignet sind und ob es Hinweise auf mögliche Langzeiteffekte einer Strahlenexposition auf die miRNA-Expression gibt.

Biomarkersuche erfolgreich

Insgesamt wurden 30 Paare von männlichen hoch- (working level months (WLM) > 750) und niedrigexponierten (WLM < 50) Probanden, jeweils gematcht nach Alter und Rauchstatus, ausgewählt. RNA wurde aus den 60 Blutproben isoliert und mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert. In der Screeningphase wurden diese dann auf selbstentwickelten Oligonukleotid-Microarrays, die jeweils über 700 miRNA-Sonden umfassten, hybridisiert. Dabei zeigten neun miRNAs eine signifikante Änderung ihrer Expression im Vergleich

zwischen hoch- und niedrigexponierten Probanden. In der anschließenden Verifizierungsphase wurden die ausgewählten miRNAs mittels einer unabhängigen Methode (TaqMan-Assays) überprüft. Dies gelang bei der miRNA miR-548d-5p, jedoch waren die Unterschied zwischen hoch- und niedrigexponierten Probanden statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend konnten in diesem Projekt Oligonukleotid-Microarrays zum Screening von miRNAs aus Blut erfolgreich entwickelt und der Einsatz in archivierten Proben von Uranbergarbeitern getestet werden. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die generelle Verwendbarkeit der in der Wismut-Bioprobenbank gelagerten Proben für die Biomarkersuche auf der RNA-Ebene. Auch wenn die gefundenen Biomarker-Kandidaten in dem relativ kleinen verwendeten Kollektiv nicht verifiziert werden konnten, würden ein erweitertes Kollektiv und zusätzliche miRNA-Kandidaten zahlreiche weitere Möglichkeiten bieten. Die so zu identifizierenden Biomarker wären ein wertvolles Werkzeug, um die zurückliegenden Expositionen abzuschätzen und somit relevant für die arbeitsmedizinische Forschung und Anwendung.

Projekt	Analyse epigenetischer Effekte (mikro RNAs) in ehemaligen Wismutbeschäftigten IPA-100-Wismut-10001	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2010-2012	
Kompetenz-Zentrum	Molekulare Medizin	
Webcode	442880	

Emissionsärmeres Schweißen

Studie stellt Expositionsmodelle für die betriebliche Praxis auf

Ziel Schweißen ist ein verbreitetes und kaum zu ersetzendes Verfahren in der industriellen und handwerklichen Verarbeitung von Metallen. Die Höhe der Exposition gegenüber Schweißrauch und den darin enthaltenen Metallen wie Chrom, Nickel, Mangan und Eisen ist von dem angewandten Verfahren, den verarbeiteten Werkstoffen, den Raumbedingungen und Lüftungstechnischen Maßnahmen abhängig. Ziel der Studie ist festzustellen, welche Zusammenhänge zwischen der äußeren und inneren Exposition gegenüber Metallen bei beruflich gegenüber Schweißrauch exponierten Personen bestehen sowie welche Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Exposition und potenziellen gesundheitlichen Effekten bei modernen Schweißverfahren auftreten können.

Bericht In dieser Querschnittstudie wurde weltweit erstmals eine große Anzahl von Schweißern aus verschiedenen Branchen umfassend untersucht. Hier wurden 243 Schweißer aus 23 Betrieben mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) sowie der Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) rekrutiert. Dabei erfolgten in Zusammenarbeit mit den Berufsgenossenschaften und dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) personengetragene Messungen unmittelbar im Atembereich der Schweißer – auch innerhalb von Gebläsehelmen – während einer Arbeitsschicht. Die detaillierte Erfassung von Arbeitsplatzfaktoren bildete die Basis

für statistische Modelle zu Einflussfaktoren auf die Expositionshöhe und für Zusammenhangsanalysen hinsichtlich biologischer Effekte. Dabei konnten nicht nur die Wirksamkeit von Arbeitsschutzmaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweißverfahren analysiert werden, sondern auch Zusammenhänge zwischen der äußeren und inneren Exposition von Metallen sowie die Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Exposition und potenziellen gesundheitlichen Effekten bei Anwendung gebräuchlicher Schweißverfahren.

Prävention möglich

Im Ergebnis zeigt die Studie verschiedene Präventionsmöglichkeiten auf: So können insbesondere die Benutzung von Gebläsehelmen, der Ersatz stark emittierender Verfahren (Fülldrahtschweißen) durch emissionsärmere Verfahren sowie brennerintegrierte Absaugungen die Exposition mindern. Die im Rahmen dieser Studie entwickelten komplexen statistischen Modelle gestatten es, die durchschnittliche Expositionshöhe für Schweißrauch und den darin enthaltenen Metallbelastungen für bestimmte Expositionsszenarien abzuschätzen. Damit können der Einfluss von verschiedenen Arbeitsplatzfaktoren, wie einer effizienten Absaugung von Schweißrauch beschrieben und gezielte Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden. Aufbauend auf den Erkenntnissen aus dieser Studie wurde das Modell zur Charakterisierung von Schweißer-Expositionen mit umfangreichen Messdaten aus der Expositionsdatenbank MEGA erfolgreich validiert.

Projekt

Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen - ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle WELDOX

IPA-50-WELDOX

Laufzeit

2007-2010

Kompetenz-Zentren

Epidemiologie, Medizin, Toxikologie

Webcode

510464

PROJEKTDATEN





Weldox II

Untersuchungen zur Manganbelastung von Schweißern

Ziel Dieses Pilotprojekt prüft die Machbarkeit einer aussagekräftigen Studie zu gesundheitlichen Auswirkungen von Manganbelastungen bei verschiedenen Schweißverfahren unter Anwendung von modernen bildgebenden Verfahren. Dabei wird untersucht, inwieweit Mangan in Abhängigkeit von der Expositionshöhe im Gehirn abgelagert und mit neurotoxischen Wirkungen bei Schweißern im Vergleich zu Parkinson-Patienten assoziiert ist. In Abhängigkeit von der Expositions-Wirkungs-Beziehung sollen geeignete Präventionsmaßnahmen geprüft werden. Weiterhin soll im Schweißrauch auch hexavalentes Chrom bestimmt werden, um aktuelle Expositionsdaten für die Aufstellung einer Expositions-Risiko-Beziehung zu liefern.

Bericht In Deutschland sind etwa 500.000 Beschäftigte gegenüber Schweißrauch exponiert. Unter der Annahme, dass neurotoxische Effekte bereits im Niedrigdosisbereich auftreten könnten, wurde im Jahr 2010 der MAK-Wert für Mn in der alveolengängigen (A) Partikelfraktion auf $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und für Mangan in der einatembaren (E) Partikelfraktion auf $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gesenkt. In welchem Dosisbereich dabei Effekte auftreten, die eine klinische Relevanz haben, ist derzeit Gegenstand einer intensiven wissenschaftlichen Diskussion.

Das bestmögliche Studiendesign ist eine multi-zentrische Longitudinalstudie mit einem Interventionsarm. Die Machbarkeit einer solchen Studie muss jedoch zunächst überprüft werden. Die Exposition gegenüber Mangan soll umfassend abgeschätzt werden: als Schichtmessung, als lebenslange Mangan-Belastung, systemisch und durch Neuroimaging im Gehirn. Neurotoxische Veränderungen sollen in speziellen neuronalen Netzwerken erfasst werden. In einer ersten Machbarkeitsphase wurden Studiendesign und Instrumente der Studie erarbeitet. Seit Anfang 2013 läuft eine Pilotstudie mit 40 Schweißern und 40 Parkinsonpatienten. Sie

soll die Machbarkeit in der Praxis zu prüfen und insbesondere die bildgebenden Verfahren etablieren.

Die Expositionsmessungen bauen auf der Expertise der WELDOX-Studie und der dort erfolgreich etablierten Kooperation mit der Berufsgenossenschaft Holz und Metall sowie dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) auf. Während in WELDOX keine Bestimmung von hexavalentem Chrom (Cr(VI)) durchgeführt wurde, soll dies nun in WELDOX II gemessen werden, um aktuelle Expositionsdaten für Schweißer zu gewinnen. Derzeit wird vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) eine Expositions-Risiko-Beziehung erarbeitet, um risikobasierte Grenzwerte für Cr(VI) abzuleiten. Nach OSHA (Occupational Safety and Health Administration) lagen bis zur Festlegung des aktuellen Grenzwertes in den USA nur unzureichend Messwerte für Schweißer vor. Weiterhin soll die lebenslange Exposition gegenüber Schweißrauch und der darin enthaltenen Metalle abgeschätzt werden. Dazu dienen die in WELDOX aufgestellten Modelle, die mit den in der MEGA-Datenbank dokumentierten Expositionsdaten validiert werden. Weiterhin soll die Exposition im Gehirn mit Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) abgeschätzt werden.

Das IPA hat mit WELDOX die bislang größte Querschnittstudie in Schweißern mit personengetragenen Schweißrauchmessungen durchgeführt. In WELDOX konnte erstmals unter Feldbedingungen gezeigt werden, dass Mangan im Schweißrauch überwie-

gend alveolengängig ist. Bei der Mehrzahl der Schweißer wird der entsprechende MAK-Wert überschritten. Ventilationsmaßnahmen sind bei emissionsstarken Verfahren nicht ausreichend, den empfohlenen MAK-Wert für die A-Fraktion einzuhalten. Interventionsmaßnahmen sind jedoch möglich.

Das IPA hat langjährige Expertise in der Durchführung umfangreicher epidemiologischer Studien. Die internationale Initiative ‚Manganese Health Research Program‘ hatte bereits 2005 vorgeschlagen, eine belastbare multizentrische Studie durchzuführen, um mögliche neurotoxische Wirkungen zuverlässiger abzuschätzen. Das IPA hat eine solche Studie nun konzipiert und ein internationales Mangansymposium organisiert, um den Stand des Wissens, die Herausforderungen an die Wissenschaft und das geplante Projekt vorzustellen.

Das IPA hat die zur Koordination einer solchen epidemiologischen Studie notwendigen Strukturen und Instrumente in Zusammenarbeit mit dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund aufgebaut. In der bisherigen Machbarkeitsstudie wurde eine aktive Zusammenarbeit mit internationalen Experten erreicht. Die bereits in WELDOX etablierte Zusammenarbeit mit dem IFA (Schweißrauchanalytik), der BGHM bei der Feldarbeit (Rekrutierung von Schweißern und Messung von Schweißrauch), den neurologischen Kliniken des Bergmannsheil und des St. Josef-Hospital in Bochum sowie der RUB ist für die erfolgreiche Projektdurchführung unverzichtbar.

Projekt	Manganbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen – Machbarkeitsstudie IPA-104-WELDOX II
Laufzeit	2012-2014
Kompetenz-Zentren	Medizin, Allergologie/Immunologie, Epidemiologie, Toxikologie
Webcode	588800

PROJEKTDATEN

Nachweis von Innenraum-relevanter Schimmelpilzexposition

Mögliches Risiko durch Schimmelpilze für exponierte Personen

Ziel Innenraum-(Feuchteschäden-)assoziierte Schimmelpilzarten können für exponierte Personen ein gesundheitliches Risiko bedeuten. Dabei können Schimmelpilzbelastungen sowohl ein Problem in Kindertagesstätten, Schulen und anderen öffentlichen Einrichtungen als auch an unterschiedlichen Arbeitsplätzen und natürlich im Privatbereich sein. Ziel des Projektes ist es, das gesundheitliche Risiko für Personen mit Innenraum-relevanter Schimmelpilzexposition zu analysieren. Dieses umfasst die Verbesserung der Schimmelpilzallergiediagnostik und die Untersuchung von zellulären Wirkmechanismen der Schimmelpilze.

Bericht Verschiedene Erkrankungen wie Infektionen, Irritationen und Belästigung sowie Allergien mit vielfältigen Beschwerden können durch Schimmelpilze ausgelöst werden, allerdings ist nur selten ein klarer Zusammenhang zwischen den Beschwerden und der Exposition zu erkennen. Ein möglicher Grund für die nach wie vor unklare Beurteilungslage kann auch in der lückenhaften Diagnostik liegen. Daher besteht ein großer Bedarf, die Diagnostik IgE-vermittelter Schimmelpilz-Allergien zu verbessern. Darüber hinaus muss die Expositionsabschätzung mit gegebenenfalls neuen Biomarkern und Testsystemen optimiert werden. Erschwerend kommt hinzu, dass bei der Beurteilung der Realsituation im häuslichen Umfeld, aber auch insbesondere am Arbeitsplatz, die Kombination mit anderen Bioaerosol-Komponenten berücksichtigt werden muss.

Die Aktualität der Problematik dokumentiert sich unter anderem auch darin, dass sich zurzeit mehrere medizinische Fachgesellschaften unter Federführung der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP) mit der Erstellung einer AWMF Sk2-Leitlinie „Schimmelpilze - Medizinisch klinische Diagnostik bei Schimmelpilzexposition in Innenräumen“ befassen. Das IPA arbeitet an dieser Leitlinie mit. Zwei wesentliche Aspekte der Schimmelpilz-

Problematik werden im Rahmen des Projektes untersucht: Verbesserung der Schimmelpilzallergiediagnostik sowie Untersuchung von zellulären Wirkmechanismen der Schimmelpilze.

Teil 1: Schimmelpilzallergiediagnostik

Im Rahmen dieses Projektteils werden die Hautpricktestlösungen von Schimmelpilzalergenen überprüft. Dazu werden kommerziell verfügbare Schimmelpilz-Hauttestlösungen mit etablierten proteinbiochemischen und immunologischen Testverfahren untersucht. Darüber hinaus wird die Testqualität an insgesamt 150 Personen mit Verdacht auf Schimmelpilzsensibilisierung im Pricktest in Kooperation mit insgesamt 17 allergologisch ausgewiesenen Praxen und Kliniken bundesweit überprüft. Neben den kommerziell verfügbaren Schimmelpilzextrakten werden für den Innenraum-relevanten Schimmelpilz *Aspergillus versicolor* Testlösungen entwickelt und eingesetzt, da hier kommerziell keine Hauttestlösungen verfügbar sind. Neben der standardisierten Hautpricktestung erfolgt die serologische Bestimmung des spezifischen IgE (sIgE) auf sämtliche Schimmelpilzallergene. Zu jedem untersuchten Patient werden Eigenanamnese und Schimmelpilzexposition sowie allergologisch relevante Untersuchungsbefunde erhoben. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur IgE-vermittelten Schimmelpilzallergie-Diagnostik sollen in Empfehlungen für eine qualitätsgesicherte Allergiediagnostik bei Verdacht auf Schimmelpilzbelastung münden.

Teil 2: Zelluläre Wirkmechanismen

Die Wirkmechanismen Schimmelpilz-assoziiertes Beschwerden sowohl allergischer als auch nicht-allergischer Genese sind noch



nicht im Detail bekannt.

Synergistische Wirkungen mit Bak-

terien beziehungsweise bakteriellen Bestandteilen sind unter Realbedingungen an Arbeitsplätzen oder in Gebäuden mit Feuchteschäden durchaus möglich. Im diesem Projektteil sollen daher die Wirkmechanismen von Schimmelpilzen sowohl im Hinblick auf eine Belastungsanalyse (Analyse der Staubprobe) als auch auf eine Beanspruchungsanalyse (immunologische Reaktion der betroffenen Person) besser charakterisiert werden.

So wird unter anderem bei der Beanspruchungsanalyse das Vollblut von Patienten mit gesundheitlichen Beschwerden bei Verdacht einer Schimmelpilzexposition zum einem stimuliert und die Freisetzung von pyrogen- beziehungsweise entzündlich-wirkenden Mediatoren analysiert und mit dem Stimulationsprofil eines entsprechenden Kontrollkollektivs ohne Schimmelpilzexposition verglichen. Durch den Einsatz von Antikörpern gegen diverse Zelloberflächenmoleküle können Aktivierungsprozesse erfasst werden, so dass Rückschlüsse auf die beteiligten Rezeptoren möglich sind. Mittels Durchflusszytometrie und markierter Antikörper kann die Expression von relevanten Oberflächenmolekülen ermittelt werden. Die mechanistischen Untersuchungen tragen zum besseren Verständnis der Wirkung von Schimmelpilzexpositionen bei und erlauben eine Validierung von Parametern, die im Rahmen einer erweiterten Diagnostik sowie der frühen Erkennung relevanter Effekte einer Schimmelpilzexposition aktuell in der Diskussion sind.

Projekt	Schimmelpilze: Verbesserung der Schimmelpilzallergiediagnostik und Untersuchung zellulärer Wirkmechanismen von Schimmelpilzen IPA-107-Schimmel
Laufzeit	2013-2015
Kompetenz-Zentrum	Allergologie/Immunologie
Webcode	589312

PROJEKTDATEN

Partikelförmige Expositionen sind an Arbeitsplätzen häufig anzutreffen

Beitrag zur aktuellen Grenzwert-Diskussion

Ziel Partikelförmige Expositionen sind am Arbeitsplatz sehr häufig und stehen im Fokus zahlreicher aktueller Diskussionen um atemwegstoxische Substanzen, beispielsweise Quarz, Schweißrauche, Metalle, Dieselmotoremissionen und granuläre biobeständige Stäube (GBS). Mit dem Projekt sollen im IPA die Voraussetzungen für standardisierte humane Partikelinhalationsstudien hinsichtlich der technischen Realisierung (technischer Teil) und der Erfassung von Gesundheitseffekten (medizinischer Teil) langfristig etabliert werden.

Bericht In einer gemeinsamen AG der MAK-Kommission und des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) wurde ein neuer Grenzwert für granuläre biobeständige Stäube (GBS) vorgeschlagen. Die Festlegung basierte aber nicht auf Human-, sondern ausschließlich auf tierexperimentellen Daten. Auch für die Festlegung weiterer Grenzwerte für Stäube wird derzeit auf tierexperimentelle Daten zurückgegriffen, da belastbare Humandaten nicht vorliegen. Zudem werden Gefährdungen durch Nanopartikel zunehmend diskutiert. Sowohl MAK-Kommission als auch AGS haben die Notwendigkeit einer entsprechenden Forschung zur Generierung wissenschaftlicher Erkenntnisse zu gesundheitlichen Effekten von Stäuben beim Menschen nachdrücklich unterstrichen und sehen das IPA auch gefordert.

Partikelförmige Expositionen im Fokus

Im Rahmen der Festsetzung eines neuen „allgemeinen Staubgrenzwerts“ fokussiert die Diskussion im AGS aktuell auf die Übernahme des Grenzwertes der MAK-Kommission für GBS von 0,30 mg/m³ für die alveolengängige Fraktion (A) in das gesetzliche Regelwerk. Für die einatembare Fraktion (E) gilt ein MAK-Wert von 4 mg/m³ und ein Grenzwert des AGS von 10 mg/m³. Hierbei werden verschiedene Aspekte, wie die Abhängigkeit gesundheitlicher Effekte von Faktoren oder die Löslichkeit und Dichte der Stäube oder Atemminutenvolumen kontrovers diskutiert. Die Effekte besonders von nanoskaligen Partikeln sind dabei weitgehend unklar. Die Diskussion von Feinstäuben im Umweltbereich hat bereits zu weitreichenden Konsequenzen geführt,

beispielsweise die Einführung von Umweltzonen. Die Bedeutung entsprechender Expositionen an Arbeitsplätzen für gesundheitliche Effekte ist weitgehend unklar. Adverse Effekte von Stäuben hinsichtlich einer COPD wurden vielfältig in epidemiologischen Studien beschrieben. Auf Basis von Kurzzeit-Inhalationsexperimenten (2-4 Stunden) sollen Humandaten gewonnen werden, die Aussagen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen erlauben und möglicherweise auch pathophysiologische Mechanismen aufklären.

Im IPA wurden bereits erste Vorarbeiten abgeschlossen, um die Voraussetzungen für standardisierte humane Partikelinhalationsstudien hinsichtlich der technischen Realisierung und der Erfassung von Gesundheitseffekten zu schaffen. Konkret wurden die technischen Voraussetzungen für entsprechende Humanstudien im Expositionslabor weitgehend realisiert. Derzeit wird eine systematische Literaturrecherche zu Effektparametern durchgeführt und die Messung einzelner Effektparameter, zum Teil mit externer Unterstützung bereits etabliert.

Das Thema soll im Rahmen eines Dienstleistungsprojekts kontinuierlich weiterentwickelt werden. Aktuelle Fragestellungen aus den Gremien sollen aufgegriffen und in Humanstudien experimentell umgesetzt werden. Es soll aus Gründen der Qualitätssicherung und auch zur Erweiterung des Methodenrepertoires ein Netzwerk aufgebaut werden, an dem neben dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung (IfADo) und Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) auch andere Kooperationspartner teilnehmen sollen.

Zinkoxid-Studie

In einem Teilprojekt sollen die gesundheitlichen Effekte von Zinkoxidpartikeln untersucht werden. Die MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft

hat 2009 aufgrund einer Studie mit sehr geringen Zinkoxid-Konzentrationen einen um das rund achtfache abgesenkten Grenzwert für Zink und seine Verbindungen von 0,1 mg/m³ für den A-Staub (berechnet als Zink) vorgeschlagen. In der Studie wurden medizinische Effektparameter in zweistündigen Zinkoxid-Expositionen bei 0,5 mg/m³ mit verschiedenen Teilchendurchmessern durchgeführt und mit einer Nullexposition verglichen. Die in dieser Studie technisch bedingt niedrige Konzentration von 0,5 mg/m³ blieb unterhalb des Effektlevels: es konnte keine LOAEC (lowest observed adverse effect concentration) bestimmt werden. Somit bleibt unklar, bei welcher Konzentration tatsächlich gesundheitsschädliche Wirkungen zu erwarten sind. Um einen geeigneten Arbeitsplatzgrenzwert für Zink zu ermitteln, muss längere Zeit und mit höheren Zinkkonzentrationen exponiert werden.

Drei aufbauende Studienphasen

Es sind drei Phasen vorgesehen, um den Fragestellungen von gesundheitlichen Effekten von Zinkoxidpartikeln nachzugehen:

- Phase 1: Technische Entwicklung einer Zinkoxid-Partikelquelle
- Phase 2: Machbarkeit der Expositionsgenerierung und Überwachung
- Phase 3: Humanstudie am IPA im Expositionslabor

Um Phase 3 durchführen zu können, wurde die technische Entwicklung und Validierung eines Flammgenerators als Zinkoxid-Partikelquelle realisiert, um anschließend die Machbarkeit der Expositionsgenerierung und Überwachung zu prüfen. Diese Phase 2 wird zurzeit durchgeführt und durch das IPA-Projekt „Partikelinhalation“ finanziert, um die technischen Grundlagen zur Durchführung zu schaffen. Nach Phase 2 wird die erste Expositionsstudie mit Zinkoxid-Partikeln an freiwilligen Probanden im Expositionslabor des IPA durchgeführt (Phase 3).

Projekt	Partikelinhalation IPA-108- Partikelinhalation
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentrum	Medizin, Allergologie/Immunologie, Toxikologie
Webcode	592384

PROJEKTDATEN

Quantifizierung von Arbeitsplatz-relevanten Allergenexpositionen

Große Bedeutung für Prävention und Begutachtung



Ziel Allergien haben zunehmende Bedeutung in Industrieländern und betreffen in Deutschland nach konservativer Schätzung mindestens 20 Prozent der Bevölkerung. Auch an Arbeitsplätzen sowie in Schulen und Kindertagesstätten können erhöhte Konzentrationen an Allergen-belasteten Stäuben auftreten. Ziel des IPA-Projekts ist die Entwicklung und Anpassung Arbeitsplatz-relevanter Allergen-Quantifizierungsmethoden. Für die Prävention und die Begutachtung sollen Standardmessprotokolle erarbeitet und eingesetzt werden, die von der Probensammlung am Arbeitsplatz bis hin zum Messwert und der Beurteilung reichen.

Bericht Nicht selten berichten Beschäftigte über allergische Beschwerden am Arbeitsplatz. Für den Arbeitsschutz, aber auch für die Begutachtungspraxis, stellt sich die Frage, ob und in welcher Konzentration Allergene am Arbeitsplatz vorhanden sind. Insbesondere dann, wenn das sensibilisierende Allergen auch außerhalb des Arbeitsplatzes ubiquitär vorkommt, reicht der Nachweis einer Sensibilisierung des Beschäftigten für die Beurteilung nicht aus. Regelmäßig wird dann eine Quantifizierung des sensibilisierenden Allergens am Arbeitsplatz gefordert.

Mittlerweile gibt es für einige Allergene Immunoassays, die prinzipiell eine Allergen-

quantifizierung ermöglichen. Allerdings müssen diese für die am Arbeitsplatz eingesetzten Staubsammelmethoden bezüglich Sensitivität und Probenaufbereitungsmethoden angepasst und validiert werden. Darüber hinaus gibt es für eine Reihe von Arbeitsplatzallergenen bislang keine Nachweismethoden, so dass die Entwicklung von neuen Quantifizierungsassays für spezielle Fragestellungen – wie Holzstauballergenexposition oder Vorratsschädlinge – immer wieder erforderlich ist. Die aktuelle Bedeutung des Themas zeigt sich auch darin, dass die European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) unter federführender Beteiligung des IPA in einer Task Force ein Positionspapier zum „Allergen Monitoring (MOCEA) für Umwelt- und Berufsallergene“ erstellt, in dem der aktuelle Wissensstand für die Sammlung und Quantifizierung verschiedener Allergene zusammengefasst wird.

Arbeitsplatz-relevante Allergene messen

Für Arbeitsplatz-relevante Allergene wird eine Standardvorschrift für das Messprotokoll von der Probensammlung bis ein-

schließlich der Messung erarbeitet, die dann bei entsprechendem Bedarf der Unfallversicherungsträger zum Einsatz kommt. Die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Allergenquantifizierung hängen von der gesamten Verfahrenskette ab, bestehend aus Probennahme, Probenelution, Sensitivität und Spezifität der Immunoassays. Sie sind für jedes Allergen zu optimieren, bevor Allergene am Arbeitsplatz routinemäßig quantifiziert werden können. Sukzessive wird anhand von Referenzproben eine Datenbasis geschaffen, um Arbeitsplatzmesswerte zu beurteilen.

Im Rahmen dieses Projektes kann dabei nur die Allergenkonzentration beurteilt werden. Für eine Verknüpfung mit gesundheitlichen Daten sind dann umfangreiche Studien notwendig, für die diese Standardmessprotokolle eine Grundvoraussetzung sind. Die hier geschaffene Basis kann sowohl methodisch als auch datenbezogen in diese gesundheitsbezogene Studien implementiert werden.

Projekt	Allergenquantifizierung/-monitoring IPA-111-Allquant
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentrum	Allergologie/Immunologie
Webcode	590848

PROJEKTDATEN

Welche Faktoren beeinflussen die Teilnahme an nachgehenden Vorsorgeuntersuchungen?

Teilnahmeverhalten von ehemals asbeststaubexponierten Versicherten verbessern



Ziel Nachgehende Vorsorgeuntersuchungen ehemals asbeststaubexponierter Versicherter, die für die Versicherten kostenlos sind und von den Unfallversicherungsträgern organisiert werden können, stellen seit vielen Jahren einen anerkannten Baustein der arbeitsmedizinischen Prävention dar. Kenntnisse zu Faktoren, die das Teilnahmeverhalten der Versicherten an den Untersuchungen beeinflussen, sind sehr begrenzt. Mit diesem Projekt sollen erstmals die Prädiktoren für die Teilnahme an nachgehenden Vorsorgeuntersuchungen bei ehemals asbeststaubexponierten Versicherten analysiert werden. Ziel ist, Parameter zu erarbeiten, die Einfluss auf die Annahme des Angebotes zur Untersuchung haben und gegebenenfalls Ansätze für eine Optimierung aufzuzeigen, damit möglichst viele Versicherte von dem Angebot profitieren können.

Bericht Für ehemalige Uranerzbergleute wurde festgestellt, dass Versicherte, die vergleichsweise sehr hoch strahlenexponiert waren, ein Angebot für nachgehende Untersuchungen bei der Zentralen Betreuungsstelle Wismut (ZeBWis) weniger häufig in Anspruch nehmen. Bei einer Analyse an einem Kollektiv von ehemals asbeststaubexponierten Kraftwerksarbeitern im Zuständigkeitsbereich der Berufsgenossenschaft Energie

Textil Elektro Medienerzeugnisse (BGETEM) führten das Alter und die Entfernung zum Ort der Untersuchung zu einer verminderten Teilnahmebereitschaft. Wissenschaftliche Erkenntnisse zu den Parametern, die das Teilnahmeverhalten für die asbeststaubexponierten Versicherten im Rahmen der Gesundheitsvorsorge (GVS) beeinflussen, liegen bislang nicht vor. Sie sollen im Rahmen dieses Projektes gewonnen werden.

Epidemiologische Untersuchung

Das Projekt wird als epidemiologische Untersuchung auf Basis der bei der GVS verfügbaren Datensätzen durchgeführt. Die direkte Einbeziehung von Versicherten, beispielsweise durch eine Befragung ist nicht vorgesehen. Analysiert werden die Daten der Versicherten, die in den Jahren 1994 bis 1996 erstmals an einer Untersuchung teilgenommen haben. Berücksichtigt werden anonymisierte Befunddaten aller Untersuchungen bis Ende

2011: Parameter zum Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Untersuchungen, zur Art der Tätigkeit, zur Asbestexposition sowie zu medizinischen Befunden.

Angaben zur Entfernung zwischen Wohn- und Untersuchungsort werden – soweit verfügbar – von der GVS geocodiert zur Verfügung gestellt. Nach einer Datenbeschreibung erfolgt eine univariate Analyse, an die nach Möglichkeit eine multivariate Analyse von Prädiktoren angeschlossen werden soll. Dabei wird das Teilnahmeverhalten ab 1994-1996 bis zum Jahr 2011 analysiert.

Für das Projekt wurde ein Datenschutzkonzept erarbeitet und mit den zuständigen Datenschutzbeauftragten abgestimmt. Die Ergebnisse werden an die GVS übermittelt und können in die Programmgestaltung nachgehender Vorsorgeuntersuchungen einfließen.

Projekt	Untersuchung von Faktoren, die eine Teilnahme von asbeststaubexponierten Versicherten an nachgehenden Untersuchungen beeinflussen IPA-112-GVS	PROJEKTDATEN
Laufzeit	2012-2013	
Kompetenz-Zentren	Epidemiologie, Medizin	
Webcode	591360	



Innere Belastung mit Polyzyklischen Kohlenwasserstoffen bei hochexponierten Arbeitern

Risikokzept des AGS auf betrieblicher Ebene etablieren

Ziel Dieses Projekt des IPA erarbeitet optimierte Arbeitsschutzmaßnahmen auf betrieblicher Ebene und unter Berücksichtigung des Risikokonzepts des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS). Als eine Substanzgruppe mit Modellcharakter für krebserzeugende Stoffe fiel die Wahl auf polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) als auch deren Leitkomponente Benzo[a]pyren. Mit dem Projekt soll das Risikokzept maßnahmen- und praxisorientiert auf betrieblicher Ebene bei hochexponierten Arbeitnehmern gegenüber PAK etabliert und angewandt werden.

Bericht Der AGS hat im Jahr 2007 ein „Risikokzept für krebserzeugende Stoffe“ beschlossen und ein Jahr später veröffentlicht (Bekanntmachung 910 des BMAS: „Risikowerte und Expositions-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“). Die Bekanntmachung beinhaltet auch einen „Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz“. Für die betriebliche Umsetzung fehlen derzeit jedoch praktikable Lösungen sowie realisierbare Ziele, die es insbesondere kleinen und mittelständischen Unternehmen ermög-

lichen, den im Risikokzept des AGS beschriebenen Weg zur Risikominimierung erfolgreich zu beschreiten.

Arbeitsschutzmaßnahmen überprüfen

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

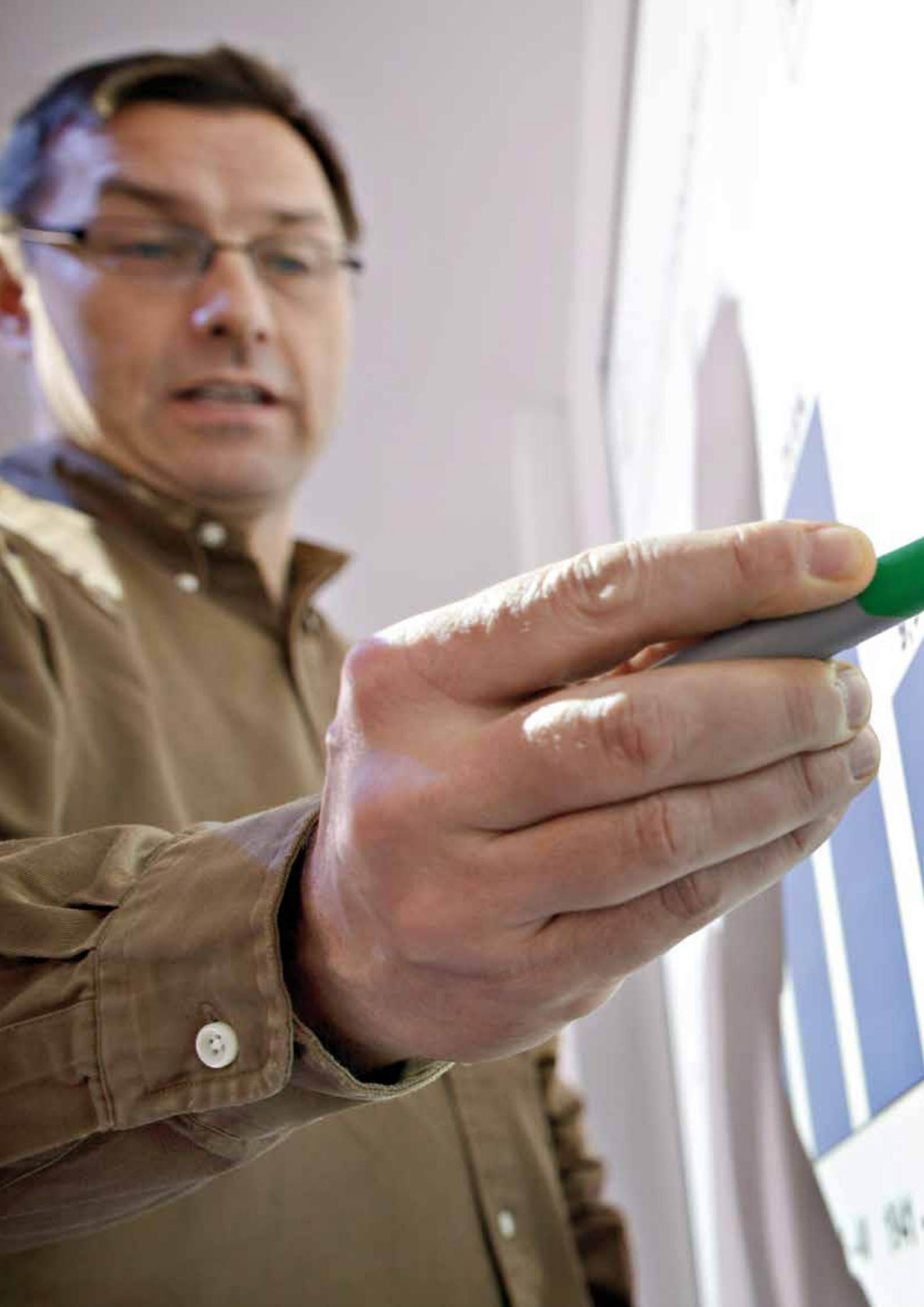
während und nach der Durchführung von betrieblichen Arbeitsschutzmaßnahmen nach einem gestuften und zeitlich terminierten Plan sowohl Luft- als auch Biomonitoringuntersuchungen durchgeführt.

Nachweis zweier Biomarker im Urin

Für das Projekt, das in Zusammenarbeit mit den betroffenen Unfallversicherungsträgern und dem Landesinstitut für Arbeitsgestaltung des Landes Nordrhein-Westfalen, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin und den zuständigen Bezirksregierungen umgesetzt wird, entwickelt das IPA die entsprechend notwendigen Verfahren auf Seiten des Humanbiomonitoring, unter anderem zum sensitiven und spezifischen Nachweis zweier Biomarker im Urin (1-Hydroxypyren und 3-Hydroxybenzo[a]pyren) bei PAK-exponierten Beschäftigten.

Projekt	Innere Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) bei hochexponierten Arbeitnehmern IPA-116-ParKoURs
Laufzeit	2013-2014
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie, Medizin
Webcode	591872

PROJEKTDATEN



Lehre und Weiterbildung



Lehre



Dr. Horst Christoph Broding, Koordinator Lehre und Weiterbildung

Das IPA ist in der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität-Bochum für die Lehre im Fach Arbeitsmedizin zuständig. Das Institut besitzt von der Ärztekammer Westfalen-Lippe die Weiterbildungsermächtigung zum Gebietsfacharzt für Arbeitsmedizin und der Zusatzbezeichnung Betriebsmedizin sowie anteilig für das Fachgebiet Innere Medizin und die Zusatzbezeichnungen Allergologie und Sozialmedizin.

Humanmedizin

Die Ruhr-Universität Bochum bietet den Regelstudiengang Humanmedizin als auch den Modellstudiengang als festen Bestandteil studentischer Unterrichtsveranstaltungen an. Die Lehrinhalte im Fach „Arbeits- und Sozialmedizin – Anteil Arbeitsmedizin“ orientieren sich dabei an den Lernzielkatalogen und vermitteln theoretische und klinisch-praktische Grundlagen sowie übergreifende, interdisziplinäre Kenntnisse des Fachgebietes.

Die Lehrinhalte im Ausbildungsfach Arbeitsmedizin werden im Regelstudiengang durch das klassische Lehrangebot im Rahmen der Hauptvorlesung vermittelt. Dem klassischen Lehrangebot des Regelstudiengangs wurden mit Einführung des Modellstudiengangs neue didaktische Lehrkonzepte hinzugefügt (Abb. 1). Hierzu gehören Seminarveranstaltungen in Kleingruppen mit problemorientierten Lehrbeispielen anhand arbeitsmedizinischer Kasuistiken, Seminare zu arbeitsmedizinisch-klinischen Untersuchungen und der Interpretation apparativer Untersuchungsbefunde in der Arbeitsmedizin, Übungen zum wissenschaftlichen Arbeiten in Journal Clubs und Doktorandenkolloquien. Ferner werden Kenntnisse und Anwendungsbeispiele aus der Praxis sowie eine Übersicht der Anforderungen und Problemstellungen klassischer als auch moderner Arbeitsformen durch Betriebsbegehungen in der Schwerindustrie, Metallverarbeitung und in Verkehrsbetrieben vermittelt. Kursinhalte sind im Internet über das E-Learning-Portal der Ruhr-Universität Bochum abrufbar. Bei der Gestaltung der Unterrichtsveranstaltungen wirken Ärzte und Wissenschaftler aller Kompetenz-Zentren mit. Die regelmäßige Evaluation durch das medizinische Studiendekanat garantiert die Qualität in der Lehre. Das IPA ist auch beteiligt an der Weiterentwicklung und Planung in der Lehre des künftigen integrativen Reformstudiengangs (IRM)

Weiter- und Fortbildungsangebot

Zusammen mit der Ärztekammer Westfalen-Lippe bietet das IPA das komplette arbeitsmedizinische Weiterbildungsprogramm an. Die 360-stündigen Kurse sind obligatorischer Bestandteil der Weiterbildung für die Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“. Die Inhalte der Weiterbildungskurse orientieren sich am „Kursbuch Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer, an dessen Inhalte und Erstellung das IPA mitwirkt. Die Weiterbildungskurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Kursleitung und inhaltliche Gesamtorganisation liegen bei Dr. Horst Christoph Broding,

Seit 2008 wird die ärztliche Fortbildungsreihe „Arbeitsmedizinische Kolloquien“ angeboten und von Arbeitsmedizinern und Betriebsärzten aus der Region genutzt. In monatlichen Veranstaltungen zu aktuellen und praxisnahen arbeitsmedizinischen Themen referieren Experten aus den verschiedenen Bereichen: Präventionskonzepte, reisemedizinische Empfehlungen, aktuelle Änderungen in der Gesetzgebung und Fragestellungen der Berufskrankheiten. Dabei werden Referenten aus verschiedenen Fachdisziplinen zu einer Veranstaltung eingeladen, um die Thematik aus unterschiedlichen Blickwinkeln zu beleuchten. Das aktuelle Programm kann online abgerufen werden: www.ipa-dguv.de.

Folgende weiteren Veranstaltungen gehören ebenfalls zum Lehrangebot des Instituts:

- Lehrveranstaltungen im Rahmen der Arbeitsmedizinischen Kurse für Ärzte in Weiterbildung an den Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, München
- Beteiligung am Occupational Toxicology Course des Graduiertenkollegs der Universität Düsseldorf

Naturwissenschaftliche Fächer

Außerhalb der Medizinischen Fakultät bietet das IPA für die Studiengänge Biochemie und Biologie der Ruhr-Universität Bochum Praktika und mehrwöchige Spezialpraktika an. Dieses Angebot schließt Bachelor-, Master- und Diplomarbeiten und Dissertationen ein. Das IPA ist in den NRW-Masterstudiengang „Toxikologie“ eingebunden, der 2012/13 in sein viertes Studienjahr ging. Dabei beteiligt sich das IPA an der Lehre in verschiedenen Modulen, unter anderem in der „Arbeitsmedizinischen Toxikologie“.

Durchführung des epidemiologischen Teils der Weiterbildung zum Fachtoxikologen der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT). Ziel des Programms ist die Vermittlung von toxikologischen Fertigkeiten und Kenntnissen entsprechend den Weiterbildungsrichtlinien. Nach bestandener, abschließender Prüfung wird von der DGPT das Zertifikat „Fachtoxikologe/in DGPT“ vergeben.

Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

Lehre im Fach Arbeitsmedizin nach ÄApprO / Studienordnung der RUB im Regelstudiengang (RSG) & Modellstudiengang (MSG) Humanmedizin

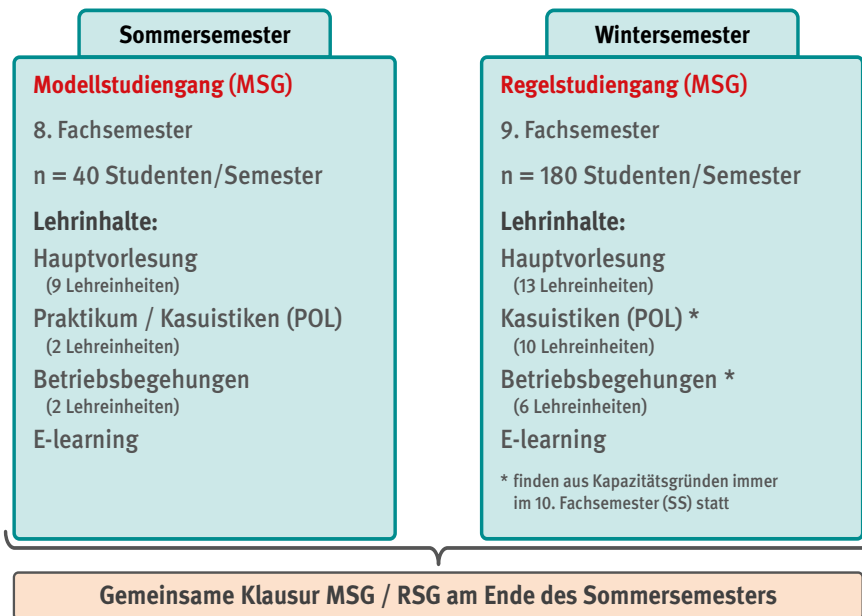


Abbildung 1: Übersichtsschema Lehrveranstaltungen im Fach Arbeitsmedizin des Regel- und Modellstudiengangs Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum

Vorlesungen an der Ruhr-Universität Bochum

Regelstudiengang im Fach Arbeitsmedizin, Sozialmedizin – Anteil Arbeitsmedizin
(Wintersemester 2012/2013)

- **Behrens T, Taeger D:**
Epidemiologie / Übungen
- **Brüning T, Broding HC:** Einführung:
Aufgaben von Arbeitsmedizinern
und Betriebsärzten
- **Brüning T, Westphal G:**
Chemische Einwirkungen
- **Brüning T, Hagemeyer O, Pesch B:**
Beruflich bedingte Krebserkrankungen
- **Brüning T, Broding HC:**
Arbeitsphysiologie, Ergonomie,
Betriebliche Gesundheitsförderung
- **Bünger J:** Beruflich bedingte
neurologische Erkrankungen,
Psychomentele Belastungen, Mobbing
- **Bünger J:** Lärmschwerhörigkeit
- **Fartasch M, Raulf-Heimsoth M:**
Beruflich bedingte allergische
und nicht-allergische
Erkrankungen der Haut
- **Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M:**
Allergische und nicht-allergische
Erkrankungen der Lunge
- **Merget RM:** Berufskrankheiten,
Begutachtung
- **Rabstein S:** Schichtarbeit
- **Schubert B:** Arbeitsmedizinische
Betreuung und Arbeitsmedizinische
Vorsorge von Betrieben

Modellstudiengang im Fach Arbeitsmedizin, Sozialmedizin – Anteil Arbeitsmedizin (Sommersemester 2013)

- **Brüning T, Broding HC, Behrens T, Schubert B: Prävention am Arbeitsplatz**
 - Einführung in die Arbeitsmedizin:
Definition und Aufgaben
 - Arbeitsmedizinische
Vorsorge am Arbeitsplatz
- **Brüning T, Hagemeyer O, Merget R, Raulf-Heimsoth M: Schwerpunkt Berufskrankheiten der Atemwege und Lungen**
 - Berufskrankheiten der
Atemwege und Lungen
 - Berufliche Atemwegsallergien
- **Fartasch M, Schlösser S: Schwerpunkt: Berufskrankheiten der Haut/Arzt im Krankenhaus**
 - Beruflich bedingte allergische und
nicht allergische Hauterkrankungen
- Berufliche Gefährdungen im
Krankenhaus (Schwerpunkt
Infektionskrankheiten)
- **Brüning T, Behrens T:**
Epidemiologie in der
Arbeitsmedizin - Journal Club
- **Brüning T, Bünger J:**
Psychomentele Belastungen, Mobbing,
Schichtarbeit, Neurotoxikologie, Lärm

Modellstudiengang Medizin – Block „Respiratorisches System“

Merget R:

- Arbeitsbedingte obstruktive Atemwegserkrankungen
- Pneumokoniosen

Weiterführende Veranstaltungen im Fach Arbeitsmedizin

- **Brüning T, Bünger J:** Gesundheitsrisiken
durch Feinstäube und Nanopartikel
- **Broding HC, Brüning T, Bünger J, Fartasch M, Merget R, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Westphal G:**
Klinische und experimentelle
Allergologie / Immunologie
- **Broding HC, Brüning T, Bünger J, Fartasch M, Merget R, Raulf-Heimsoth M:**
Anleitung zu wissenschaftlichem
Arbeiten: Arbeitsmedizin
- **Brüning T, Raulf-Heimsoth M:**
Seminarreihe und Ringvorlesung:
"Molekulare Medizin" - Neue
wissenschaftliche Entwicklungen
mit klinischer Anwendung
- **Brüning T, Bünger J, Merget R:**
• Theorie und Praxis der
Betriebsepidemiologie
- **Brüning T, Behrens T, Lang K:**
• Übungen in Molekularer
Medizin: Schwerpunkt
Entwicklung von Biomarkern
- **Brüning T, Johnen G, Rihs HP:**
• Grundlagen der molekularen Onkologie

Innere Medizin

- **Bünger J, Fartasch M, Merget R, Raulf-Heimsoth M:** Allergische Erkrankungen in der Inneren Medizin

Klinische Umweltmedizin

- **Merget R:** Erkrankungen durch Schimmelpilze
- **Raulf-Heimsoth M:** Von allergologischen Problemen in der Umweltmedizin bis zu zur Allergotoxikologie

Vorlesungen an der Ruhr-Universität Bochum

Studiengang Biochemie mit Schwerpunkt Molekulare Medizin: Vorlesungen Immunologie

- **Raulf-Heimsoth M:**
 - Einführung in die Immunologie
 - Angeborene Immunität
 - Antigenpräsentation, Cytokine/Chemokine
- T-Zellen
- B-Zellen und Antikörper
- Das Komplementsystem
- Problem-Allergien
- Ringvorlesung „Immunologische Aspekte in der Arbeitsmedizin – wenn die berufliche Exposition zum Problem wird“

Studiengang Biochemie mit Schwerpunkt Molekulare Medizin: Vorlesung Molekulare Onkologie

- **Brüning T, Lang K, Johnen G, Rihs HP, Weber DG, Westfal GA**
 - Signalwege der Metastasierung
- Synkanzerogenese und Kanzerogenese durch exogene Faktoren
- DNA-Reparatur
- Microarrays
- Krebserzeugende Arbeitsstoffe

Studiengang Biochemie mit Schwerpunkt Molekulare Medizin: Ringvorlesung

- **Rihs HP:** Molekularbiologische Untersuchungen in der Arbeitsmedizin

Seminare an der Ruhr-Universität Bochum

- Allergische Erkrankungen in der Inneren Medizin
- Seminar zum Querschnittsbereich Klinische Umweltmedizin
- „Immunologie und Experimentelle Allergologie“ im Studiengang Biologie
- Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten: Arbeitsmedizin
- Seminar zu den Modulpraktika Biochemie des Schwerpunkts „Molekulare Medizin“
- Objektivierung umwelt- u. berufsbedingter Lungenfunktionsstörungen und Allergien
- Theorie und Praxis der Betriebsepidemiologie
- Arbeitsmedizinische Fallkolloquien
- Doktoranden-Seminar: Lungen- und Atemwegserkrankungen
- Doktoranden-Seminar: Arbeitsmedizin

Praktika an der Ruhr-Universität Bochum

- Spezialpraktikum im Studiengang Biologie (Übungen für Fortgeschrittene): Immunologie/ Experimentelle Allergologie
- Praktische Molekularpathologie
- Modulpraktika Biochemie des Schwerpunkts „Molekulare Medizin“:
 - „Allergieforschung – Von der Allergenextraherstellung bis zur Allergencharakterisierung“
- „HLA-D-Typisierung und LightCycler-Applikationen“
- Schwerpunktpraktikum Molekulare Medizin im Studiengang Biochemie „Quantifizierung von Allergenen und Bestimmung pyrogener Aktivität“
- Schwerpunktpraktikum mit Seminar im Schwerpunkt „Molekulare Medizin“ im Studiengang Biochemie im IPA-Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie
- Asthmediagnose, Lungenfunktion und bronchiale Hyperreaktivität
- Praktika im Rahmen des Kursus des ökologischen Stoffgebietes
- Betriebsbegehungen (eintägig)
- Schwerpunktpraktikum mit Seminar im Schwerpunkt "Molekulare Medizin" im Studiengang Biochemie im Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin des IPA

Ingenieur- und Naturwissenschaftliche Fakultäten und Fakultät für Chemie und Biochemie - Masterprogramme Biochemistry (M. Sc.), Elective Courses:

Brüning T, Johnen G, Rihs HP:

- Advanced Practical in the Focal Point Programme "Molecular Medicine"
- Modular advanced Practical in the Focal Point Programme "Molecular Medicine"
- Research Practical in the Focal Point Programme "Molecular Medicine"
- Seminar to the Research Practical in the Focal Point Programme "Molecular Medicine"

Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, Zahradnik E, Liebers V:

- Advanced Practical in the Focal Point Programme "Molecular Regulation of the Immune system"
- Modular advanced Practical in the Focal Point Programme "Molecular Regulation of the Immune system"
- Research Practical in the Focal Point Programme "Molecular Regulation of the Immune system"
- Seminar to the Research Practical in the Focal Point Programme "Molecular Regulation of the Immune system"



Anhang

Kompetenz-Zentren übergreifende Projekte	86
Einzelprojekte der Kompetenz-Zentren	88
Drittmittelprojekte	90
Fachgesellschaften	92
Gremien	93
Begutachtungen Zeitschriften	95
Veröffentlichungen	96
Abkürzungsverzeichnis	108
Ansprechpartner	110
Organigramm	111
Impressum	112



Kompetenz-Zentren übergreifende Projekte

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentren	Projekt-Art	Seite
IPA-12-Probenbank	Probenbank	Aufbau und Dokumentation einer Probenbank von Geweben und Körperflüssigkeiten (Schwerpunkt berufsbedingte Krebserkrankungen)	fortlaufend	<ul style="list-style-type: none"> • Molekulare Medizin • Epidemiologie 	D	43
IPA-27-UroScreen	Einfluss aromatischer Amine auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Chemiearbeitern	Molekular-epidemiologische Untersuchungen von Harnblasenkarzinomen und Prüfung molekularer Marker zur Krebsfrüherkennung	2007-2011	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Molekulare Medizin • Medizin 	A	46
IPA-48-NIM	Nicht-invasive Methoden in der Diagnostik von arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen	Einsatz von standardisierten nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik arbeitsbedingter Atemwegs- und Lungenerkrankungen	fortlaufend	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Allergologie/ Immunologie 	A	48
IPA-50-WELDOX	Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen - ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle	Objektivierung der beruflichen äußeren und inneren Exposition und der dadurch hervorgerufenen Effekte bei modernen Schweißverfahren	2007-2010	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Medizin • Toxikologie 	A	71
IPA-56-MoMar	Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung	Evaluation von neuen molekularen Markern zum frühen Nachweis von Tumoren im Rahmen von Nachuntersuchungen	2007-2017	<ul style="list-style-type: none"> • Molekulare Medizin • Epidemiologie • Allergologie/ Immunologie • Medizin 	A	51
IPA-60-STADOCA	Europäische Multicenterstudie zur Standardisierung von Haut-Pricktestlösungen für Berufsallergene	Qualitative Beurteilung verschiedener Pricktestlösungen nach vergleichender standardisierter <i>In-vivo</i> -Haut-Pricktestung. Erfolgt in Kooperation mit verschiedenen arbeitsmedizinisch tätigen Allergologen in Europa	2008-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Allergologie/ Immunologie • Medizin 	A	52
IPA-63-DermaTox	Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen	Etablierung von <i>In-vivo</i> - und <i>In-vitro</i> -Methoden zur Beurteilung der dermalen Aufnahme und Penetration von Gefahrstoffen	fortlaufend	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Toxikologie 	A	53
IPA-64-Bio-MEGA	Datenbank zu Biomonitoring-ergebnissen am Arbeitsplatz	Entwicklung einer Datenbank zur Speicherung und Auswertung von Ergebnissen des Biologischen Monitorings am Arbeitsplatz	2009-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Toxikologie 	A	
IPA-66-ExpoLab	Expositionslabor	Betrieb des Expositionslabors zur Standardisierung von Höhe und Dauer der inhalativen Exposition und gleichzeitiger Untersuchung der gesundheitlichen Effekte	fortlaufend	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Toxikologie 	D	54
IPA-67-Nationale Kohorte	Berufsbezogene Untersuchungen im Rahmen der nationalen Kohorte	Nutzung der Nationalen Kohorte (ehemals Helmholtz-Kohorte) mit dem Fokus auf arbeitsmedizinisch relevante Fragestellungen	2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 	A	

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentren	Projekt-Art	Seite
IPA-68 -Feuchtarbeit	Reversibilität und Reduktion der Hautbarrierestörung nach Feuchtarbeit - Präventionsmaßnahmen	Hinweise für die Reduktion bzw. Reversibilität der durch Feuchtarbeit induzierten Barrierestörungen bzw. Hautempfindlichkeit	2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Epidemiologie 	A	56
IPA-70-Schicht	Gesundheitsauswirkungen von Schichtarbeit	Abklärung der Effekte von Schichtarbeit auf die menschliche Gesundheit und Ableitung von Präventionsmaßnahmen	2010-2015	Alle	A	57
IPA-71- Diisocyanate	Exposition gegenüber Diisocyanaten in verschiedenen Industriebetrieben unter Verwendung von Methylen-diisocyanat (MDI) als Modellschicht	Human-basierte Biomonitoring-Studie zur Erfassung der gegenwärtig vorhandenen Exposition gegenüber Diisocyanaten in unterschiedlichen Industriebereichen sowie bei verschiedenen Tätigkeiten.	2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Toxikologie • Allergologie/ Immunologie 	A	58
IPA-94-Abfall	Gefährdungsbeurteilung von Beschäftigten in der Abfallwirtschaft bei Exposition mit Bioaerosolen	Bewertung des Gesundheitsrisikos von Beschäftigten, die hoch gegenüber Stäuben und Bioaerosolen exponiert sind.	2011-2015	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Allergologie/ Immunologie • Molekulare Medizin 	A	67
IPA-104-WELDOX II	Manganbelastungen beim Schweißen und deren gesundheitliche Auswirkungen - Machbarkeitsstudie	Vorbereitung einer multizentrischen Studie, zur Überprüfung der möglichen neurotoxischen Wirkung von Mangan bei Schweißern	2012-2014	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Medizin • Allergologie/ Immunologie • Toxikologie 	A	72
IPA-112-GVS-Teilnahmeverhalten	Untersuchung von Faktoren, die eine Teilnahme von asbeststaubexponierten Versicherten an nachgehenden Untersuchungen beeinflussen	Analyse von Prädiktoren für die Teilnahme an nachgehenden Vorsorgeuntersuchungen bei asbeststaubexponierten Versicherten. Erarbeitung von Parametern, die Einfluss auf die Annahme des Angebots haben.	2012-2013	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Epidemiologie 	A	76
IPA-115-Parkours	Innere Belastung mit polyzyklischen Kohlenwasserstoffen (PAK) - Interventionsstudie unter Berücksichtigung des Dosis-Wirkungskonzepts	Untersuchung zur maßnahmeorientierten Anwendung des Dosis-Risikokonzepts auf betrieblicher Ebene bei hoch-exponierten Arbeitnehmern	2013-2014	<ul style="list-style-type: none"> • Toxikologie • Medizin 	A	77

A = Angewandte Forschung D = Dienstleistung

Einzelprojekte der Kompetenz-Zentren

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Projekt-Art	Seite
IPA-04-Medizin-Diagnostik	Klinische Diagnostik	Diagnostische Untersuchungen im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen und der Mitwirkung bei BK-Feststellungsverfahren	fortlaufend	Medizin	D	
IPA-10-Tox-D	Toxikologische Bewertung und Beratung	Beratung von Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und anderen im Arbeitsschutz tätigen Stellen; Ad hoc Beratung	fortlaufend	Toxikologie	D	
IPA-14-All/Imm-D	Studienbegleitung, allergologisch/ immunologische Dienstleistungen	<i>In-vitro</i> -Allergiediagnostik für Berufsallergene sowie Erarbeitung von Parametern für die Verbesserung der Diagnostik und Differentialdiagnostik von berufsbedingten Lungenerkrankungen	fortlaufend	Allergologie/ Immunologie	D	
IPA-21-Versuchstiereinrichtung	Versuchstiereinrichtung	Dienstleistungsprojekt für das Berufsgenossenschaftliche Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH	fortlaufend	Toxikologie	D	
IPA-22-Humanbiomonitoring	Humanbiomonitoring	Entwicklung, Etablierung analytischer Methoden zum Humanbiomonitoring der Exposition	fortlaufend	Toxikologie	D	44
IPA-23-Genotoxikologie	Genotoxikologie	Entwicklung u. Etablierung von Methoden zum Nachweis früher biologischer Effekte und veränderter biologischer Strukturen nach Exposition gegenüber genotoxischen Karzinogenen und Mutagenen	fortlaufend	Toxikologie	D	69
IPA-25-Mol-D	Entwicklung und Etablierung moderner molekularbiologischer und biochemischer Methoden für Diagnostik und Prävention	Entwicklung von Methoden zur Krebsfrüherkennung sowie Anwendung und Bereitstellung neuer molekularer Verfahren und Beratung	fortlaufend	Molekulare Medizin	D	
IPA-47-Innenraumallergene	Sensibilisierende Wirkung von Schimmelpilzen und Milben in belasteten Innenräumen	Entwicklung von Diagnostika und Messverfahren zur Quantifizierung von Schimmelpilz- und Milbenbelastung an Innenraumarbeitsplätzen	2008-2012	Allergologie/ Immunologie	A	46
IPA-52-SYNERGY	Gepoolte Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz	Statistische Analyse bereits vorhandener, bislang nur „monokausal“ ausgewerteter epidemiologischer Daten zur Kombinationswirkung ausgewählter Kanzerogene bei der Entstehung von Lungenkrebs	2007-2015	Epidemiologie	A	43
IPA-53-Phthalate	Exposition gegenüber Phthalaten in verschiedenen Industriebereichen - Aufnahmewege, Metabolismus und Ausscheidung	Humanbasierte Studie zur Erfassung der gegenwärtig vorhandenen Exposition gegenüber Phthalaten in der Automobilindustrie	2009-2012	Toxikologie	A	50

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Projekt-Art	Seite
IPA-72-Medizin-Beratung	Arbeitsmedizinische Beratung und Studienbegleitung	Beratung von Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und anderen im Arbeitsschutz tätigen Fachkräften	fortlaufend	Medizin	D	
IPA-74-Zellbiologie	Entwicklung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis von Effekten nach Gefahrstoffexposition in Zellsystemen	Entwicklung und Etablierung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis biologischer Effekte und zur Charakterisierung von Wirkungsmechanismen nach Exposition gegenüber Gefahrstoffen <i>in vitro</i>	fortlaufend	Toxikologie	D	60
IPA-76-Endo	Endotoxinbestimmung in wässrigen Medien	Testung von Schnellverfahren zur Untersuchung von Befeuchterwasserproben	2010-2012	Allergologie/ Immunologie	D	61
IPA-77-Epid-D	Beratung, Studienbegleitung und Datenerfassung	Beratung von Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und anderen im Arbeitsschutz tätigen Stellen; Ad hoc Beratung	fortlaufend	Epidemiologie	D	
IPA-78-Epid-Risk	Risikobewertung/ Gremienarbeit	Risikobewertung beruflicher Einflüsse und Mitarbeit in wissenschaftlichen und regulatorischen Gremien	fortlaufend	Epidemiologie	D	
IPA-79-ODIN	Dokumentation von Krebsinzidenz und Mortalität in nachgehenden Untersuchungen im Rahmen von ODIN	Untersuchung über das Auftreten von Krebserkrankungen (insbs. Blasenkrebs) in best. Kollektiven sowie der Effektivität von nachgehenden Untersuchungen bei der Senkung des Mortalitätsrisikos	2009-2012	Epidemiologie	A	62
IPA-92-Tierallergene	Tierallergene am Arbeitsplatz	Quantifizierung von Tierallergenen in Gebäuden mit Tierhaltung bzw. die Entwicklung eines aussagekräftigen Nachweisverfahrens	2011-2012	Allergologie/ Immunologie	A	66
IPA-93-UV-Strahlung	Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur Beurteilung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei der Hautkrebsentstehung	Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung sowie zur beruflichen und außerberuflichen Expositionserfassung im Rahmen einer dermatologischen/ arbeitsmedizinischen Multicenter-Studie	2011-2013	Medizin	D	59
IPA-107-Schimmel	Schimmelpilze: Verbesserung der Schimmelpilzallergiediagnostik und Untersuchung zellulärer Wirkmechanismen von Schimmelpilzen	Analyse der gesundheitlichen Risiken für Personen mit Innenraum-relevanter Schimmelpilzexposition.	2013-2015	Allergologie/ Immunologie	A	73
IPA-108-Partikelinhalation	Partikelinhalation	Etablierung der technischen und medizinischen Grundlagen für standardisierte humane Partikelinhalationsstudien im Expositions-labor	fortlaufend	Medizin	A	74
IPA-111-Allquant	Allergenquantifizierung	Entwicklung und Anpassung Arbeitsplatz-relevanter Allergen-Quantifizierungsmethoden für die Prävention und Begutachtung	fortlaufend	Allergologie/ Immunologie	D	75
IPA-115-UV-Hautkrebs	Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren	Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren - Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung. Teil 2: Fall-Kontrollstudie zum Zusammenhang arbeitsbedingter Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs bei A) Plattenepithelkarzinom und B) Basalzellkarzinom	2012-2015	Medizin	A	

Drittmittelprojekte

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Seite
IPA-80-Acrylamid und Acrylnitril	Oxidativer Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen	Metabolismus von Acrylamid und Acrylnitril. <i>Gefördert durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)</i>	2009-2012	Toxikologie	63
IPA-83-COPHES	COPHES II Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale	Probenhandling, Analyse von Biomonitoringdaten und Biobanking Biomonitoringverfahren auf europäischer Ebene. <i>Gefördert durch: EU, 7th framework program</i>	2010-2012	Toxikologie	64
IPA-88-ParkChip	Entwicklung eines Biomarkerchips für das Parkinson-Syndrom	Entwicklung eines Biomarker-Chips für das Parkinson-Syndrom für den Einsatz in der medizinischen Forschung und Diagnostik. <i>Gefördert durch: Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)</i>	2009-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Molekulare Medizin 	65
IPA-95-BioE-Mutagenitätsanalysen	Vergleich zweier Entnahmesysteme zur Probensammlung für Mutagenitätsanalysen	Untersuchung welchen Einfluss verschiedene Entnahmesysteme auf die Ergebnisse der Mutagenitätsanalyse haben. <i>Gefördert durch: Fachagentur für nachwachsende Rohstoffe</i>	2010-2012	Medizin	
IPA-97-DermaTox – P2NA	Untersuchung zur dermalen Penetration und Absorption von Gefahrstoffen	Wissenschaftliche Untersuchung zur dermalen Penetration und Absorption von Gefahrstoffen. <i>Gefördert durch: Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM)</i>	2010-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Medizin • Toxikologie 	68
IPA-98-PURE	Protein Research Unit Ruhr within Europe	Suche nach Biomarkern für verschiedene Erkrankungen wie Krebs, Parkinson oder Alzheimer. Sie sollen bei der Früherkennung von Krankheiten helfen. <i>Gefördert durch: Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW (MIWFT)</i>	2009-2014	<ul style="list-style-type: none"> • Toxikologie • Epidemiologie 	69
IPA-99-Toxanalyse	Toxikologische Analysen	Toxikologische Analysen im biologischen Material. <i>Gefördert durch verschiedene Auftraggeber</i>	fortlaufend	Toxikologie	
IPA-100-Wismut 10001	Analyse epigenetischer Effekte (mikro RNAs) in ehemaligen Wismutbeschäftigten	Prüfung, ob sich Veränderungen im miRNA-Expressionsmuster möglicherweise als Biomarker für die Identifizierung von strahlenexponierten Personen eignen. <i>Gefördert durch: Bundesamt für Strahlenschutz</i>	2010-2012	Molekulare Medizin	

Projekt-Code	Titel	Thema	Laufzeit	Kompetenz-Zentrum	Seite
IPA-101-Wismut 10002	Sonderauswertung zu Wismut	Isolierung von DNA- und RNA-Proben aus den Geweben im WISMUT-Pathologiearchiv für eine Bioprobenbank. <i>Gefördert durch: Bundesamt für Strahlenschutz (BFS)</i>	2010-2012	Molekulare Medizin	
IPA-102-All/ Imm Analysen	Allergologische und immunologische Analysen in biologischem Material und in Umweltproben	Allergologische und immunologische Analysen in biologischem Material und in Umweltproben. <i>Gefördert durch verschiedene Auftraggeber</i>	fortlau- fend	Allergologie/ Immunologie	
IPA-105-CEFIC	Representativeness of single human bio- monitoring samples	Untersuchung inwieweit Messungen an Einzelproben repräsentativ für eine Hintergrundbelastung über einen längeren Zeitraum sind. <i>Gefördert durch The European Chemical Industry Council</i>	2012-2014	Toxikologie	
IPA-106-Nacht- schicht	Feldstudie zur Ermitt- lung von Indikatoren der Beanspruchung durch Nacharbeit	Untersuchung von Krankenschwestern mit Tag- und Nachtschicht zur Charakterisierung des circadianen Rhythmus durch Schichtarbeit. <i>Gefördert durch die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege</i>	2012-2014	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Medizin 	
IPA-120-PURE- Lunge	PURE-Lunge - Entwicklung proteinanalytischer Verfah- ren zur Identifikation von Kandidatenmarkern für die Frühdiagnose von Lun- gen- und Pleuratumoren	Entwicklung von neuen Biomarkern für die Frühdiagnose von Lungen- und Pleuratumoren im Rahmen der Sekundärprävention. <i>Gefördert durch: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung</i>	2013-2015	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologie • Molekulare Medizin 	

Fachgesellschaften

Mitarbeiter des IPA sind Mitglieder in folgenden Fachgesellschaften

American Association for the Advancement of Science (AAAS)

American College of Epidemiology (ACE)

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

American Oil Chemists Society (AOCS)

Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)

Collegium Internationale Allergologicum (CIA)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

- Vorstand
- AG Gefahrstoffe
- NachwuchswissenschaftlerInnen
- AK Lehre

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

- Erweiterter Vorstand

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)

Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

- Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT (GT)
- Arbeitskreis „Regulatorische Toxikologie“

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP)

Deutsche Kontaktallergiegruppe (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Zytometrie (DGfZ)

Deutsche Krebsgesellschaft

European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)

- Interest Group „Occupational Allergy“ (Chairperson)

European Environmental Mutagen Society (EEMS)

European Respiratory Society (ERS)

EUROTOX

Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)

Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GeKiD)

Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP)

Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA)

Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM)

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)

International Commission on Occupational Health (ICOH)
International Epidemiological Association (IEA)

Internationale Biometrische Gesellschaft – Deutsche Region (IBS-DR)

- AG „Statistische Methoden in der Epidemiologie“

International Society of Exposure Science (ISES)

Medical Doctors in Chemistry (MediChem)

Society for Mycotoxin Research (SMR)

Society for the Study of Xenobiotics (ISSX)

Society of Toxicology (SOT)

Society of Ultrastructural Research (SCUR)

Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland (VBIO)

Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie

Westdeutsche Gesellschaft für Pneumologie

Working Time Society

Gremien

Mitarbeiter des IPA sind Mitglieder in folgenden Gremien

Staatliche Gremien

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) des BMAS

- Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) des BMAS
- Unterausschuss I „Gefahrstoffmanagement“
 - AK Gefährdung durch Hautkontakt TRGS 401
- Unterausschuss III - „Gefahrstoffbewertung“

<ul style="list-style-type: none"> • UA III - „Gefahrstoffbewertung“ • AK „Biologische Grenzwerte“ • AK „CM-Stoffe“ • AK „Fasern/Stäube“ 	<ul style="list-style-type: none"> • AK „Metalle“ • AK „Reprotox“ • AK „Risikoableitung“ • AK „Risikoakzeptanz“ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ad-hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten (UA III/MAK)“ • „Epidemiologisches Panel Quarz“
--	---	---

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) des BMG am Robert-Koch Institut

- Gendiagnostik-Kommission
- AG 13 „Arbeitsmedizin“ der Gendiagnostik-Kommission

Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS)

- UA 2 - Anwendungs- und Grundsatzfragen - AK „Arbeitsplatzbewertung“
- AK TRBA 400

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) des BMAS

- Ausschuss für Arbeitsmedizin
- PG III - Impfmanagement im Rahmen der ArbMedVV
- Koordinierungskreis AfAMed

DFG-Senatskommission und Arbeitsgruppen der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

- | | | |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • AG „Aufstellung von Grenzwerten am Arbeitsplatz“ • AG „Analytische Chemie/Analysen im biologischen Material“ • AG „Haut und Allergie“ | <ul style="list-style-type: none"> • AG „Einstufung von Kanzerogenen“ <ul style="list-style-type: none"> • AG „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ • AG „Bewertung von Kühlschmierstoffkomponenten“ • Ad-hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ (AGS UA III/DFG) | <ul style="list-style-type: none"> • Ad-hoc AG „Hautresorption“ • Ad-hoc AG „Nanopartikel“ • Ad-hoc AG „Neue Mechanismen in der Kanzerogenese“ • Ad-hoc AG „Schwermetalle“ • Plenarausschuss / Senatskommission für Gefahrstoffe der DFG |
|---|--|---|

Akademie für Ärztliche Fortbildung

- Sektionsvorstand Arbeitsmedizin der Akademie für ärztliche Fortbildung der Ärztekammer Westfalen Lippe und der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe

Ärztekammer Westfalen-Lippe

- Arbeitsgruppe Weiter- und Fortbildung in der Arbeitsmedizin
- Ausschuss Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und öffentliches Gesundheitswesen
- AK Hochschule
- Kammerversammlung

Internationale Gremien

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Biological Exposure Indices (BEI) Committee • Chronic Hazard Advisory Panel (CHAP) der US Consumer Product Safety Commission (CPSC) • IVSS/ISSA „International Social Security Association“ | <ul style="list-style-type: none"> • Scientific Committee on Consumer Safety (DG SANCO, Europäische Kommission) • WHO/IUIS Allergen Standardization Sub-Komitee • WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Komitee |
|---|---|

Gremien

Gremien der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung

• Ausschuss Arbeitsmedizin

- Ausschuss Arbeitsmedizin
- AK 1.2 „Atenschutz“
- AK 1.6 „Lärm“
- AK 2.1.3 „Lösungsmittel“

• Fachbereiche und Sachgebiete

- Rohstoffe und chemische Industrie / Gefahrstoffe
- PSA / Hautschutz

• GFK-Ausschuss Berufskrankheiten (GFK A BK)

• Koordinierungskreis „Gefährliche Arbeitsstoffe“ (KOGAS)

• Koordinierungskreis „Biologische Arbeitsstoffe“ (KOBAS)

• Koordinierungskreis „Arbeitsmedizin“ (KOAMED)

• Forschungsbegleitkreise

- Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belästigender‘ Effekte von Gefahrstoffen
- ROQ: Medizinisch-berufliches Rehabilitationsverfahren Haut-Optimierung und Qualitätssicherung des Heilverfahrens
- *In-vivo*-Evaluationsmodelle zur Überprüfung der Wirkung von Hautexterna: Bestimmung der schützenden Wirkung und deren Vergleichbarkeit“
- *In-vivo*-Evaluierung von Hautreinigungsprodukten
- Untersuchung möglicher gesundheitlicher Gefährdungen durch Drucker- und Kopiereremissionen

- AK 2.2 „Berufsbedingte Gefährdung der Lunge“

- AK 2.4 „Obstruktive Atemwegserkrankungen“

- AK 4.1. „Betriebsärztliche Tätigkeit“

- Verkehr Landschaft / Abfallwirtschaft

- Verkehr Landschaft / Fahrzeuge

- FP 321 Untersuchung des Einflusses von Schichtarbeit auf Metabolom und Hormonprofile bei Krankenschwestern
- FP 332 Krebsinzidenz bei Schichtarbeitern (BASF)
- FP 181 Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren - Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung Teil 2: Fall-Kontrollstudie zum Zusammenhang arbeitsbedingter Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs bei A) Plattenepithelkarzinom und B) Basalzellkarzinom

• AK Forschungscoordination

• AK Forschung

• AG Bamberger Empfehlung (ABD/DGUV)

• AG Reichenhaller Empfehlung

• AG Falkensteiner Empfehlung

• AK Bochumer Empfehlung

• AG Qualitätssicherung in BK-Verfahren (ABD/DGUV)

• AG Optische Strahlung

• PLK-AK Nanotechnologie

• Arbeitsmedizinische Sachverständigenkommission der BG RCI

• Umsetzungsgruppe Früherkennung asbestverursachter Erkrankungen

• AG SuGA-Bericht

Begutachtungen für nationale und internationale Zeitschriften

- Acta Dermato-Venereologica
- Aerosol and Air Quality Research
- Allergologia-et-Immunopathologia
- Allergologie
- Allergy
- Annals of Occupational Hygiene
- Archives of Industrial Hygiene and Toxicology
- Archives of Toxicology
- Atmospheric Environment
- BioMed Research International
- BMC Pneumology
- BMC Pulmonary Medicine
- BMC Research Note
- British Journal of Dermatology
- Cancer Causes & Control
- Chemosensory Perception
- Chronobiology International
- Clinical and Experimental Dermatology
- Contact Dermatitis
- Environmental Health Perspectives
- Environmental Research
- Environmental Science and Technology
- Environmental Toxicology and Chemistry
- European Journal of Epidemiology
- European Journal of Dermatology
- European Journal of Preventive Cardiology
- Experimental Dermatology
- Hautarzt
- International Archives of Allergy and Immunology
- International Archives of Occupational and Environmental Health
- International Journal of Hygiene and Environmental Health
- International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health
- Journal of Agriculture and Food Chemistry
- Journal of Breath Research
- Journal of Chromatography A
- Journal of Chromatography B
- Journal of Dermatological Research
- Journal of Toxicology and Environmental Health Part A
- Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology
- Journal of the German Society of Dermatology
- Journal of Public Health Policy
- Journal of Public Health and Prevention
- Mutation Research
- Occupational and Environmental Medicine
- Pediatrics
- Pharmacogenetics and Genomics
- PlosOne
- Pneumologie
- Reproductive Toxicology
- Respiratory Medicine
- Scandinavian Journal of Public Health
- Thorax
- Toxicology and Applied Pharmacology
- Toxicology and Industrial Health
- Zentralblatt für Arbeitsmedizin

Veröffentlichungen (01.01.2011 - 15.06.2013)

1. Angerer J, Aylward L, Hays S, Heinzow B, Wilhelm M: Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 348–360
2. Arnold SM, Angerer J, Boogaard PJ, Hughes MF, O'Lone RB, Robison SH, Schnatter AR: The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43: 119–153
3. Banek S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G, Gawrych K, Bonberg N, Johnen G, Kluckert M, Gakis G, Todenhöfer T, Hennenlotter J, Brüning T, Stenzl A: Prospective evaluation of fluorescence-in situ-hybridization to detect bladder cancer: Results from the UroScreen-Study. *Urologic oncology* 2012; Epub ahead of Print
4. Behrens T, Brüning T: Letter zu Etgen et al: Potenziell beruflich bedingte Ursachen einer Demenz. *Dt Ärztebl* 2012; 109: 283
5. Behrens T, Lynge E, Cree I, Lutz J, Eriksson M, Guenel P, Merletti F, Morales-Suarez-Varela M, Afonso N, Stengrevics A, Fevotte J, Sabroe S, Llopis-Gonzalez A, Gorini G, Hardell L, Stang A, Ahrens W: Pesticide exposure in farming and forestry and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 141–151
6. Behrens T, Lynge E, Cree I, Lutz J, Eriksson M, Guenel P, Merletti F, Morales-Suarez-Varela M, Afonso N, Stengrevics A, Stang A, Fevotte J, Sabroe S, Llopis-Gonzalez A, Gorini G, Hardell L, Ahrens W: Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and the risk of uveal melanoma. *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 476–483
7. Behrens T, Mester B, Fritschi L: Sharing the knowledge gained from occupational cohort studies: a call for action. *Occup Environ Med* 2012; 69: 444–448
8. Behrens T, Pesch B, Brüning T: Urinary bladder cancer risk factors in Egypt - Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 693
9. Behrens T, Taeger D: Exposure assessment in epidemiological studies: What has to be considered when comparing JEMs? Letter. *Occ Environ Med* 2012; 69: 850
10. Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Loomis D, Straif K: Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 663–664
11. Bermejo JL, Kabisch M, Dünneber T, Schnaidt S, Melchior F, Fischer H-P, Harth V, Rabstein S, Pesch B, Brüning T, Justenhoven C, Brauch H, Baisch C, Ko Y-D, Hamann U: Exploring the association between genetic variation in the SUMO isopeptidase gene USPL1 and breast cancer through integration of data from the population-based GENICA study and external genetic databases. *Int J Cancer* 2013; 133: 362-372
12. Bevan R, Angerer J, Cocker J, Jones K, Koch H, Levy L, Sepai O, Schoeters G, Smolders R: Framework for the development and application of environmental biological monitoring guidance values. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 63: 453–460
13. Biemann R, Navarrete SA, Navarrete SD, Riemann D, Knelangen J, Blüher M, Koch H, Fischer B: Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417: 747–752
14. Bojesen SE, Pooley KA, Australian Cancer Study Australian Ovarian Cancer Study Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab) Gene Environment Interaction and Breast Cancer (GENICA) Swedish Breast Cancer Study (SWE-BRCA) Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), Epidemiological study of BRCA1 & BRCA2 Mutation Carriers (EMBRACE), Genetic Modifiers of Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers (GEMO), Chang-Claude J, Cicek MS, Peto J, Kalli KR, Broeks A, Brauch H, Garcia-Closas M, Hillemanns P, Hamann U, Karlan BY, Büning T, Pike MC, Ko Y, Schmutzler RK, Ito H, Pharoah PD, Reddel RR, Goode EL, Greene MH, Easton DF, Berchuck A, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Dunning AM: Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet* 2013; 45:371-384
15. Bonberg N, Taeger D, Gawrych K, Johnen G, Banek S, Wellhäußer H, Kluckert M, Leng G, Nasterlack M, Stenzl A, Behrens T, Brüning T, Pesch B, UroScreen-Studiengruppe: Chromosomal instability and bladder cancer? The UroVysion (TM) test in the UroScreen study. *BJU Int.* 2013; Epub ahead of Print
16. Breuer D, Hahn J, Hober D, Emmel C, Musanke U, Rühl R, Spickenheuer A, Raulf-Heimsoth M, Bramer R, Seidel A, Schilling B, Heinze E, Kendzia B, Marczynski B, Welge P, Angerer J, Brüning T, Pesch B: Air sampling and determination of vapours and aerosols of bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons in the Human Bitumen Study. *Arch Toxicol* 2011; 85: 11–20
17. Broding H, Frank P, Hoffmeyer F, Bünger J: Course of occupational asthma depending on the duration of workplace exposure to allergens - a retrospective cohort study in bakers and farmers. *Ann Agric Environ Med* 2011; 18: 35–40
18. Broding H, Köllner A, Brüning T, Fartasch M: Maligne Hauttumoren in beruflich verursachten Narben. *Hautarzt* 2011; 757–763
19. Broding H, Monsé C, Brüning T, Fartasch M: Beruflich bedingte Leukoderme und Viti-

- ligo: Kann Butylhydroxytoluol ähnlich dem p-tert.-Butylphenol eine Vitiligo auslösen? *Hautarzt* 2011; 62: 209–214
20. Broding H, van der Pol A, de SJ, Monsé C, Fartasch M, Brüning T: In vivo Monitoring of epidermal absorption of hazardous substances by confocal Raman micro-spectroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 618–627
21. Broeks A, Schmidt M, Sherman M, ..., Bojesen S, Nordestgaard B, Flyger H, Orsted D, Kaur-Knudsen D, Milne R, Perez J, Zamora P, Rodriguez P, Benitez J, Brauch H, Justenhoven C, Ko Y, Hamann U, Fischer H, Brüning T, Pesch B, Chang-Claude J, ..., Pharoah P, Garcia-Closas M: Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: Findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3289–3303
22. Brooks CR, Siebers R, Crane J, Noss I, Im Wouters, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Thorne PS, Metwali N, Douwes J: Measurement of beta-(1,3)-glucan in household dust samples using *Limulus* amoebocyte assay and enzyme immunoassays: an inter-laboratory comparison. *Env Sci Proc* 2013; 15: 405–411
23. Brüning T, Janning R, Kluckert M, Letzel S: Erläuterungen zu Pflicht- und Angebotsuntersuchungen des Textbeitrages *Arbeitsmedizin zur TRGS 559 „Mineralischer Staub“*. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2011; 46: 642–643
24. Budnik L, Nowak D, Merget R, Lemiere C, Baur X: Elimination kinetics of diisocyanates after specific inhalative challenges in humans: mass spectrometry analysis, as a basis for biomonitoring strategies. *J Occup Med Toxicol* 2011; 6: 9
25. Bünger J, Krahl J, Schröder O, Schmidt L, Westphal G: Potential hazards associated with combustion of bio-derived versus petroleum-derived diesel fuel. *Crit Rev Toxicol* 2012; 75: 1185–1193
26. Casjens S, Eckert A, Woitalla D, Ellrichmann G, Turewicz M, Stephan C, Eisenacher M, May C, Meyer H, Brüning T, Pesch B: Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2013; 8: e64735
27. Christensen K L Y, Lorber M, Koch H, Klossa-Gehring M, Morgan MK: Population variability of phthalate metabolites and bisphenol A concentrations in spot urine samples versus 24- or 48-h collections. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; 22: 632–640
28. Christensen K L Y, Lorber M, Koslitz S, Brüning T, Koch H: The contribution of diet to total bisphenol A body burden in humans: Results of a 48 hour fasting study. *Environ Int* 2012; 50: 7–14
29. Cohen Hubal E, Barr D, Koch H, Bahadori T: The promise of exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011; 21: 121–122
30. Criege C, Sorichter S, Smith H, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Köhler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jörres R: Body plethysmography - Its principles and clinical use. *Resp Med* 2011; 102: 959–971
31. Crooke P, Justenhoven C, Brauch H, Dawling S, Roodi N, Higginbotham K, Plummer W, Schuyler P, Sanders M, Page D, Smith J, Dupont W, Parl F, GENICA Consortium: Estrogen metabolism and exposure in a genotypic-phenotypic model for breast cancer risk prediction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1502–1515
32. Diepgen T, Fartasch M: Vitiligo als Folge physikalischer oder chemischer beruflicher Exposition? *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 59: 14–20
33. Diepgen T, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J: Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *Brit J Dermatol* 2012; 167: 76–84
34. Dünnebier T, Schläfer K, Gilbert M, Baisch C, Justenhoven C, Brauch H, Harth V, Spickenheuer A, Rabstein S, Pesch B, Brüning T, Ko Y, Hamann U: No association of polymorphisms in the cell polarity gene *SCRIB* with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 259–264
35. Enke U, Schleussner E, Pälme C, Seyfarth F, Koch H: Phthalate exposure in pregnant women and newborns - the urinary metabolite excretion pattern differs distinctly. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2013; Epub ahead of Print
36. Euler U, Dahmann D, Follmann M, Gaede KI, Gäßler A, Groneberg D, Heger M, Krutz K, Latza U, Lelgemann M, Letzel S, Merget R, Müller-Quernheim J, Nauert T, Seidler A: S3-Leitlinie Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei berylliumassoziierter Erkrankung. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013; 138: 488–492
37. Fartasch M: Development and augmentation of allergic contact eczema via irritation. *Allergologie* 2012; 35: 237–241
38. Fartasch M, Diepgen T, Schmitt J, Drexler H: Zusammenhang von beruflich bedingter Sonnenexposition und hellem Hautkrebs. *Klinische Grundlagen, Epidemiologie, Berufskrankheitenverfahren und Prävention.* *Dtsch Ärzteblatt* 2012; 109: 715–720
39. Fartasch M, Taeger D, Broding H, Schöneis S, Gellert B, Pohrt U, Brüning T: Evidence of increased skin irritation after wet work: impact of water exposure and occlusion. *Contact Dermatitis* 2012; 67: 217–228
40. Fartasch M, Wittlich M, Broding H, Gellert B, Blome H, Brüning T: Haut und berufliche UV-Strahlung künstlicher Quellen. *Hautarzt* 2012; 63: 788–795
41. Figueroa J, Garcia-Closas M, ..., Brauch H, Justenhoven C, Brüning T, Chang-Claude J,

- Hein R, Wang-Gohrke S, Dork T, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Antonenkova N, Rogov Y, Karstens J, Bermisheva M, Prokofieva D, Hanafievich GS, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Chenevix-Trench G, Beesley J, Chen X, Mannermaa A, Kosma V, Soini Y, Kataja V, Lambrechts D, Yesilyurt B, Chrisiaens M, Peeters S, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, ..., Newcomb P, Titus-Ernstoff L, Easton D, Spurdle A: Associations of common variants at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) with breast cancer risk and heterogeneity by tumor subtype: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 4693–4706
42. Fritschi L, Behrens T, Mester B: Reply: Sharing JEMS in occupational cohort studies: what if measurement data are not available? *Occup Environ Med* 2012; 69: 770
43. Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Brauch H, Chang-Claude J, Carpenter J, Godwin AK, Guénel P, Burwinkel B, Sawye EJ, Hollestelle A, Fletcher O, Winqvist R, Brenner H, Mannermaa A, Hamann U, Meindl A, Justenhoven C, Ko Y, Gene Environmental Interaction and breast Cancer (GENICA) Network, Familial Breast Cancer Study (FBCS), Rahman N, Meijers-Heijboer H, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Australian Breast Cancer Tissue Bank (ABCTB) Investigators, Brüning T, Weaver J, Sharma P, Pathak H, Tapper W, Gerty S, Durcan L, Trichopoulos D, Tumino R, Peeters PH, Kaaks R, Figueroa JD, Chasman DI, Gaudet MM, Chenevix-Trench G, Chanock SJ, Hall P, Pharoah PD, Vachon C, Easton DF, Haiman CA, Kraft P: Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet* 2013; 45: 392–398
44. Gaspar A, Raulf-Heimsoth M, Rihs H P, Pires G, Morais-Almeida M: Hev b 5: latex allergen implicated in clinically relevant cross-reactivity with manioc. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 450–451
45. Gathen Y von der, Sander I, Flagge A, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Quantification of protein and latex allergen content of various natural rubber latex products. *Allergologie* 2012; 35: 310–322
46. Ghousaini M, Fletcher O, Michailidou K, Turnbull C, Schmidt MK, Dicks E, Dennis J, Wang Q, Humphreys MK, Luccarini C, Baynes C, Conroy D, Maranian M, Ahmed S, Driver K, Johnson N, Orr N, Dos Santos Silva I, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Hall P, Czene K, Irwanto A, Liu J, Nevanlinna H, Aittomaki K, Blomqvist C, Meindl A, Schmutzler RK, Justenhoven C, Brauch H, Brüning T, GENICA Network, Swann R, Velentzis L, Eccles DM, Tapper WJ, Gerty SM, Graham NJ, Ponder BA, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Lathrop M, Dunning AM, Rahman N, Peto J, Easton DF: Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2012; 44: 312–318
47. Goekenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann K, Ficker J, Freitag L, Lubbe A, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum R, ..., Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel C, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber R, Hubner J, Kauczor H, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang S, Martens U, Mohn-Staudner A, Müller K, Müller-Nordhorn J, Nowak D, ..., Tessen H, Weber M, Werner A, Wichmann H, Irlinger WE, Witt C, Worth H: Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer - Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2011; 65: e51-79
48. Gube M, Taeger D, Weber D, Pesch B, Brand P, Johnen G, Müller-Lux A, Gross I, Wiethage T, Weber A, Raithel H, Kraus T, Brüning T: Performance of biomarkers SMRP, CA125, and CYFRA 21-1 as potential tumor markers for malignant mesothelioma and lung cancer in a cohort of workers formerly exposed to asbestos. *Arch Toxicol* 2011; 85: 185–192
49. Gutleb A, Lilienthal H, Erhard H, Zimmer K, Skaare J, Ropstad E: Effects of pre- and postnatal polychlorinated biphenyl exposure on emotional reactivity observed in lambs before weaning. *Ecotoxicol Environ Saf* 2011; 85: 1396–1401
50. Haiman C, Chen G, Vachon C, Canzian F, Dunning A, ..., Chang-Claude J, Chanock S, Chasman D, Clarke C, Cox A, Cross S, Deming S, Diasio R, Dimopoulos A, ..., GENICA Consortium, ..., Marchand L, Lesnick T, Liu J, Lindstrom S, Mannermaa A, Margolin S, Martin N, Miron P, Montgomery G, Nevanlinna H, Nickels S, Nyante S, Olsowold C, Palmer J, Pathak H, ..., Ziegler R, Siddiq A, Slager S, Stram D, Easton D, Kraft P, Henderson B, Couch F: A common variant at the TERT-CLPTM1L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2011; 43: 1210–1214
51. Hartmann E, Latzin J, Schindler B, Koch H, Angerer J: Excretion of 2,3-dihydroxypropionamide (OH-PA), the hydrolysis product of glycidamide, in human urine after single oral dose of deuterium-labeled acrylamide. *Arch Toxicol* 2011; 85: 601–606
52. Hein R, Maranian M, Hopper JL, Kapuscinski MK, ..., CR, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Ko Y-D, Wang-Gohrke, Dörk T, Schürmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Zalutsky I V, Antonenkova NN, ..., Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, ..., GENICA Network, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Humphreys MK, Morrison J, Chang-Claude J, Easton DF, Dunning AM: Comparison of 6q25 breast cancer hits from Asian and Eu-

- ropean Genome Wide Association Studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). *PLoS ONE* 2012; 7: e42380
53. Hein R, Flesch-Janys D, Dahmen D, Beckmann L, Lindström S, Schoof N, ..., GENICA Network, Chen ST, YU JC, Ziogas A, Kataja V, Kosma VM...Chang-Claude J: A genome-wide association study to identify genetic susceptibility loci that modify ductal and lobular postmenopausal breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy use: a two-stage design with replication. *Breast Canc Res Treat* 2013; 138: 529-542
54. Hippler J, Zdrenka R, Reichel R, Weber D, Rozynek P, Johnen G, Dopp E, Hirner A: Intracellular, time-resolved speciation and quantification of arsenic compounds in human urothelial and hepatoma cells. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 2011; 26: 2396–2403
55. Hoffmeyer F, Weiß T, Lehnert M, Pesch B, Berresheim H, Henry J, Raulf-Heimsoth M, Broding H, Bünger J, Harth V, Brüning T: Increased metal concentrations in exhaled breath condensate of industrial welders. *J Environ Monit* 2011; 13: 212–218
56. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Lehnert M, Kendzia B, Bernard S, Berresheim H, Düser M, Henry J, Weiß T, Koch H, Pesch B, Brüning T, The WELDOX Group: Impact of different welding techniques on biological effect markers in exhaled breath condensate of 58 mild steel welders. *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 525–532
57. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Weiß T, Lehnert M, Gawrych K, Kendzia B, Harth V, Henry J, Pesch B, Brüning T: Relation between biomarkers in exhaled breath condensate and internal exposure to metals from gas metal arc welding. *J Breath Res* 2012; 6: 27105
58. Hoffmeyer F, Sucker K, Rosenkranz N, Berresheim H, Monsé C, Brüning T, Bünger J: Reproducibility of sensitivity to capsaicin assessed by single breath inhalation methodology. *Adv Exp Bio Med* 2013; 755: 71–78
59. 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 K, Wiens C, Bayer C, Eberle F, Scheuermann B, Kluckert M, Feil G, Brüning T, Stenzl A: Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study. *BJU Int.* 2012; 110: 699–708
60. Joas R, Casteleyn L, Biot P, Kolossa-Gehring M, Castano A, Angerer J, Schoeters G, Sepai O, Knudsen L, Joas A, Horvat M, Bloemen L: Harmonised human biomonitoring in Europe: Activities towards an EU HBM framework. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215: 172–175
61. Johnen G, Gawrych K, Bontrup H, Pesch B, Taeger D, Banek S, Kluckert M, Wellhäußer H, Eberle F, Nasterlack M, Leng G, Stenzl A, Brüning T: Performance of Survivin mRNA as a Biomarker for Bladder Cancer in the Prospective Study UroScreen. *PLoS ONE* 2012; 7: e35363
62. Johnen G, Rozynek P, Gathen Y von der, Bryk O, Zdrenka R, Johannes C, Weber D, Igwilo-Okuefuna O, Raiko I, Hippler J, Brüning T, Dopp E: Cross-Contamination of a UROtsa Stock with T24 Cells - Molecular Comparison of Different Cell Lines and Stocks. *PLoS ONE* 2013; 8: e64139
63. Justenhoven C, Obazee O, Winter S, Couch F, Olson J, Hall P, Hannelius U, Li J, Humphreys M, Severi G, Giles G, Southey M, Baglietto L, Fasching P, Beckmann M, Ekici A, Hamann U, Baisch C, Harth V, Rabstein S, Lotz A, Pesch B, Brüning T, Ko Y, Brauch H: The postmenopausal hormone replacement therapy-related breast cancer risk is decreased in women carrying the CYP2C19*17 variant. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 347–350
64. Justenhoven C, Schaeffeler E, Winter S, Baisch C, Hamann U, Harth V, Rabstein S, Spickenheuer A, Pesch B, Brüning T, Ko Y, Schwab M, Brauch H: Polymorphisms of the nuclear receptor pregnane X receptor and organic anion transporter polypeptides 1A2, 1B1, 1B3, and 2B1 are not associated with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 563–569
65. Käfferlein H, Marczynski B, Simon P, Angerer J, Rihs H, Wilhelm M, Straif K, Pesch B, Brüning T: Internal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a null result in brief. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1317–1321
66. Käfferlein H, Rühl R, Brüning T: Dichloromethane and paint stripping. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2011; 71: 255–263
67. Kasper-Sonnenberg M, Koch H, Wittsiepe J, Wilhelm M: Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs - Results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215: 373–382
68. Kasper-Sonnenberg M, Wittsiepe J, Koch H, Fromme H, Wilhelm M: Determination of bisphenol a in urine from mother-child pairs-results from the duisburg birth cohort study, Germany. *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 429–437
69. Kendzia B, Lotz A, Welge P, Rihs H, Pesch B, Raulf-Heimsoth M, Marczynski B, Brüning T: Pre- and post-shift levels of inflammatory biomarkers and DNA damage in non-bitumen exposed construction workers - subpopulation of the German Human Bitumen Study. *J Toxicol Environ Health* 2012; 75: 533–543

70. Kespohl S, Kotschy-Lang N, Tomm J M, Bergen M von, Maryska S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Occupational IgE-Mediated Softwood Allergy: Characterization of the Causative Allergen. *Int Arch Immunol* 2012; 157: 202–208
71. Kespohl S, Raulf-Heimsoth M: Holzstauballergie - Prävalenz und Diagnostik einer seltenen Typ I-Allergie. *Allergologie* 2011; 550–554
72. Kirchhoff T, Gaudet M, Antoniou A, McGuffog L, Humphreys M..., Brauch H, Hamann U, Ko Y, Broeks A, Schmidt M K, van Veer L J, Braaf L M, Johnson N, Fletcher O, Gibson L, Peto J, Turnbull C, Seal S, Renwick A, Rahman N, Wu P, Yu J, GENICA Consortium, Hsiung C, Shen C, Southey M, Hopper J, Hammet F, van Dorpe T, Dieudonne A S, Hatse S, Lambrechts D, ..., C, Pichert G, Davidson R, Chu C, Eccles D, Ong K-R, Cook J, Douglas F, Hodgson S, Evans D, Eeles R, Gold B, Pharoah P, Offit K, Chenevix-Trench G, Easton D: Breast Cancer Risk and 6q22.33: Combined Results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PLoS ONE* 2012; 7: e35706
73. Kleinbeck S, Schäper M, Juran S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Zimmermann A, Brüning T, van Thriel C: Odor thresholds and breathing changes of human volunteers as consequences of sulphur dioxide exposure considering individual factors. *Saf Health Work* 2011; 2: 355–364
74. Klotz K, Schindler B, Angerer J: 1,2-Dihydroxynaphthalene as biomarker for a naphthalene exposure in humans. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 110–114
75. Kluckert M, Kujath P: Pflichtberatung, ein adäquater Ersatz für Pflichtuntersuchung. *Zbl Arbeitsmed* 2012; 62: 228–229
76. Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U: Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany-A human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 188–195
77. Koch HM, Christensen K L Y, Harth V, Lorber M, Brüning T: Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1829–1839
78. Koch HM, Haller A, Weiß T, Käfferlein H, Stork J, Brüning T: Phthalate exposure during cold plastisol application-A human biomonitoring study. *Toxicol Lett* 2012; 213: 100–106
79. Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T: Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; 22: 610–616
80. Koch HM, Schütze A, Pälme C, Angerer J, Brüning T: Metabolism of the phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in humans after single oral doses. *Arch Toxicol* 2013; 87: 799–806
81. Koch HM, Lorber M, Christensen K L Y, Pälme C, Koslitz S, Brüning T: Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: Results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *Int J Hyg Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
82. Koets M, Renstrom A, Zahradnik E, Bogdanovic J, Wouters I, van Amerongen A: Rapid one-step assays for on-site monitoring of mouse and rat urinary allergens. *J Environ Monit* 2011; 13: 3475–3480
83. Kopp R, Kumbartski M, Harth V, Brüning T, Käfferlein H: Partition of Environmental Metals and Essential Minerals in the Maternal/Fetal Unit and Lead-Associated Decreases of Fetal Iron and Manganese. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1571–1581
84. Krämer U, Vierkötter A, Schikowski T, Sugiri D, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Prevalence and incidence of allergic diseases in elderly - results of the cohort study SALIA. *Allergologie* 2012; 3: 121–130
85. Lambrechts D, Truong T, Justenhoven C, Humphreys M, Wang J, Hopper J, ..., Benitez J, Hamann U, Ko Y, Brüning T, Chang-Claude J, Eilber U, Hein R, Nickels S, Flesch-Janys D, Wang-Gohrke S, John E, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Chenevix-Trench G..., Noh D, Lindblom A, Margolin S, Dünning A, Pharoah P, Easton D, Guenel P, Brauch H: 11q13 is a Susceptibility Locus for Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Hum Mutat* 2012; 33: 1123–1132
86. Lang T, Justenhoven C, Winter S, Baisch C, Hamann U, Harth V, Ko Y, Rabstein S, Spickenheuer A, Pesch B, Brüning T, Schwab M, Brauch H: The earwax-associated SNP c.538G>A (G180R) in ABCC11 is not associated with breast cancer risk in Europeans. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 993–999
87. Lasa Luaces E M, Tabar Purroy A I, García Figueroa B, Anda Apiñaniz M, Sanz Laruga M L, Raulf-Heimsoth M, Barber Hernández D: Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 367–372
88. Lavelle K, Schnatter RA, Travis K, Swaen G, Pallapies D, Money C, Priem P, Vrijhof H: Framework for integrating human and animal data in chemical risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 62: 302–312
89. Lehnert M, Kraywinkel K, Pesch B, Holleczek B, Brüning T: New malignancies following cancer of the urinary bladder: analysis of German cancer registry data. *Eur J Cancer Care* 2012; 21: 398–402

90. Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K, Heinze E, Van G R, Punkenburg E, Weiß T, Mattenklott M, Hahn J, Möhlmann C, Berges M, Hartwig A, Brüning T, WELDOX Study Group: Exposure to inhalable, respiratory, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 557–567
91. Lehnert M, Weiss T, Pesch B, Lotz A, Zilch-Schöneweis S, Heinze E, van Gelder R, Hahn J, Brüning T: Reduction in welding fume and metal exposure of stainless steel welders: an example from the WELDOX study. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
92. Lessmann H, Uter W, Diepgen T, Drexler H, Fartasch M, Greim H, Hartwig A, Kreis P, Loser E, Merget R, Merk H, Nowak D, Rothe A, Stropp G, Schnuch A: Classification of skin sensitizing substances: A comparison between approaches used by the DFG-MAK Commission and the European Union legislation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 61: 1–8
93. Liebers V, Brinkert S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Bioaerosols - more than just allergens: complex situations at workplaces. *Allergologie* 2012; 35: 413–424
94. Liebers V, van Kampen V, Bünger J, Düser M, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Assessment of Airborne Exposure to Endotoxin and Pyrogenic Active Dust Using Electrostatic Dustfall Collectors (EDCs). *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 501–507
95. Lilienthal H, Heikkinen P, Andersson P, van der Ven L, Viluksela M: Auditory Effects of Developmental Exposure to Purity-Controlled Polychlorinated Biphenyls (PCB52 and PCB180) in Rats. *Toxicol Sci* 2011; 122: 100–111
96. Lin S, Ku H, Su P, Chen J, Huang P, Angerer J, Wang S: Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. *Chemosphere* 2011; 82: 947–955
97. Lorber M, Koch HM, Angerer J: A critical evaluation of the creatinine correction approach: can it underestimate intakes of phthalates? A case study with di-2-ethylhexyl phthalate. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011; 21: 576–586
98. Lotz A, Raulf-Heimsoth M, Brüning T, Pesch B: Learning the Structure of DAGs or Bayesian Networks with an Example from the Human Bitumen Study. *Gesundheitswesen* 2011; 73: 912–914
99. Lotz A, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Brüning T, Pesch B: Statistical methods for the analysis of left-censored variables. *Med Inform Biometrie Epidemiologie* 2013; 9: 1–7
100. Luaces EM, Purroy AI, Figueroa BE, Apinaniz MA, Laruga ML, Raulf-Heimsoth M, Hernandez DB: Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 367–372
101. Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, Pesch B, Kendzia B, Mensing T, Engelhardt B, Lee E, Schindler B, Heinze E, Welge P, Bramer R, Angerer J, Breuer D, Käfferlein H, Brüning T: DNA adducts and strand breaks in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen: associations between exposure and effect. *Arch Toxicol* 2011; 85: 53–64
102. Marek E, Volke J, Mückenhoff K, Platen P, Marek W: Exercise in cold air and hydrogen peroxide release in exhaled breath condensate. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 756: 169–177
103. Marek E, Volke J, Smith H-J, Serbetcu B, Kalhoff H, Kotschy-Lang N, Merget R, Marek W: Lung function at age 18-25 years: a comparison of different reference value systems. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 755: 133–142
104. Meier S, Schindler B K, Koslitz S, Koch H M, Weiß T, Käfferlein H U, Brüning T: Biomonitoring of Exposure to N-Methyl-2-Pyrrolidone in Workers of the Automobile Industry. *Ann Occup Hyg* 2013; Epub ahead of Print
105. Merget R: Allergische und nicht-allergische Erkrankungen der Lungen und Atemwege durch Schimmelpilze im Beruf. *Umwelt-med Forsch Prax* 2011; 16: 95–97
106. Merget R: Exogen-allergische Alveolitis als Berufskrankheit - besondere Fälle. *Allergo J* 2011; 33: 544–546
107. Merget R: Isocyanate - inhalative Expositionstestung und Diagnostik von arbeitsbedingtem Asthma und exogen-allergischer Alveolitis. *Atemw Lungenkrkh* 2011; 37: 81–84
108. Merget R: Lungenkrebs durch Arbeit. *Atemw Lungenkrkh* 2011; 37: 492–496
109. Merget R, Sander I, van Kampen V, Beckmann U, Heinze E, Raulf-Heimsoth M, Brüning T: Allergic asthma after flour inhalation in subjects without occupational exposure to flours: an experimental pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84: 753–760
110. Merget R, van Kampen V: Allergisches Asthma durch Metallverbindungen. *Allergologie* 2012; 35: 392–401
111. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, ..., Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, Wang Q, ..., Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Collaboration, ..., Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), ..., kConFab Investigators, ..., Australian Ovarian Cancer Study Group, ..., Brauch H, Hamann U, Brüning T, GENICA (Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany) Network, ..., Brennan P, McKay J, Blot WJ, Signorillo LB, Cai Q, Zhen, W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Simard J, Garcia-

- Closas M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Benitez J, Easton DF: Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk, *Nat Genet* 2013; 45: 353-361
112. Milne R L, Lorenzo-Bermejo J, Burwinkel B, Malats N, ..., Hamann U, Pesch B, Ko Y-D, Easton D F, Chenevix-Trench G: 7q21-rs6964587 and breast cancer risk: an extended case-control study by the Breast Cancer Association Consortium. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 698-702
113. Milne R, Goode E, Garcia-Closas M, Couch F, Severi G, ..., Beesley J, Hamann U, Harth V, Justenhoven C, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Hooning M, Hollestelle A, Oldenburg R, Tilanus-Linthorst M, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Prokofieva D, Farahtdinova A, Olson J, Wang X, Humphreys M, Wang Q, Chenevix-Trench G, Easton D: Confirmation of 5p12 as a susceptibility locus for progesterone-receptor-positive, lower grade breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2222-2231
114. Modick H, Schütze A, Pälme C, Weiß T, Brüning T, Koch H: Rapid determination of N-acetyl-4-aminophenol (paracetamol) in urine by tandem mass spectrometry coupled with on-line clean-up by two dimensional turbulent flow/reversed phase liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; 925: 33-39
115. Monsé C, Broding H C, Sucker K, Berresheim H, Jettkant B, Hoffmeyer F, Merget R, Brüning T, Bünger J: Exposure assessment of potash miners at elevated CO₂ levels. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
116. Monsé C, Monz C, Dahmann D, Asbach C, Stahlmecke B, Lichtenstein N, Buchwald K, Merget R, Bünger J, Brüning T: Vorbereitungen zur Untersuchung gesundheitlicher Effekte von Zinkoxidpartikeln. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2013; 73: 144-147
117. Monsé C, Sucker K, van Thriel C, Broding H, Jettkant B, Berresheim H, Wiethage T, Käfferlein H, Merget R, Bünger J, Brüning T: Considerations for the design and technical setup of a human whole-body exposure chamber. *Inhal Toxicol* 2012; 24: 99-108
118. Mousalli S, van Kampen V, Merget R: Bronchial allergen challenges: doubling or quadrupling dose steps? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 755: 85-88
119. Nasterlack M, Feil G, Leng G, Pesch B, Huber S, Sievert K, Johnen G, Taeger D, Mayer T, Kluckert M, Brüning T, Stenzl A: Das Screening von Harnblasenkarzinomen mittels urinbasierter Tumormarker - Erfahrungen aus der Arbeitsmedizin. *Akt Urol* 2011; 42: 128-134
120. Nensa F, Kotschy-Lang N, Smith H-J, Marek W, Merget R: Assessment of airway hyperresponsiveness: comparison of spirometry and bodyplethysmography. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 755: 1-9
121. Nickels S, Truong T, Hein R, Stevens K, Buck K, Behrens S, ..., Brauch H, Brüning T, Harth V, The GENICA Network, Mannerman A, Kataja V, Kosma V-M, Hartikainen J M, Kconfab, Group A M, Lambrechts D, Smeets D, Neven P, Paridaens R, Flesch-Janys D, Obi N, Wang-Gohrke S, Couch FJ, Olson JE, Vachon, C M, Giles, GG, Severi G, Baglietto L, ..., Schmidt MK, Hall P, Easton DF, Garcia-Closas M, Milne RL, Chang-Claude J: Evidence of Gene-Environment Interactions between Common Breast Cancer Susceptibility Loci and Established Environmental Risk Factors. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1003284
122. Nowak D, Brüning T, Drexler H, Scheuch K, Letzel S: Arbeitsmedizinische Forschung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2012; 47: 76-81
123. Obazee O, Justenhoven C, Winter S, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Hannelius U, Li J, Humphreys K, Hall P, Giles G, Severi G, Baglietto L, Southey M, Rabstein S, Harth V, Lotz A, Pesch B, Brüning T, Baisch C, Ko Y-D, Hamann U, Brauch H: Confirmation of the reduction of hormone replacement therapy-related breast cancer risk for carriers of the HSD17B1_937_G variant. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 138: 543-548
124. *Ollesch J, Drees SL, Heise HM, Behrens T, Brüning T, Gerwert K: FTIR spectroscopy of biofluids revisited: an automated approach to spectral biomarker identification. *Analyst* 2013; 138: 4092-4102
125. Olsson A, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, Cassidy A, Wichmann H, Consonni D, Landi M, Caporaso N, Plato N, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Jöckel K, Ahrens W, Pohlabeln H, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Stucker I, Benhamou S, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu D R, Gross I, Kendzia B, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Brennan P, Boffetta P, Straif K: Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 941-948
126. Pallapies D, Taeger D, Bochmann F, Morfeld P: Comment: Carcinogenicity of diesel-engine exhaust (DE). *Arch Toxicol* 2013; 87: 547-549
127. Pallapies D, Taeger D, Hagemeyer O, Merget R, Brüning T: Clinically significant lung function impairment due to current levels of respirable quartz? *Occup Environ Med* 2013; Epub ahead of Print
128. Papadopoulos N G, Agache I, Babek S, Bilo B M, Braido F, ..., E, Hoffmann HJ, Hoffmann-Sommergruber K, Hovhannisy-an L, Hox V, Jahnsen FL, Kalayci O, ..., Pitsios C, Quirce S, Raap, U, Raulf-Heimsoth M, ..., Toskala E, Traidl-Hoffmann C, Venter C,

- Vlieg-Boerstra B, Whitacker P, Worm M, Xepapadaki P, Akdis CA: Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 21
129. Pelzer J, Lehnert M, Lotz A, Möhlmann C, Van G R, Goebel A, Berges M, Weiß T, Pesch B, Brüning T: Measurements of the number concentration of fine and ultrafine particles in welding fumes - comparison with the gravimetrically obtained mass concentrations in connection with the WELDOX project. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2011;71: 389–392
130. Pesch B, Dünnebier T, Hamann U: Comments of Chun Zhang, Ping Zhou, Jian-Ping Li on: No association of polymorphisms in the cell polarity gene SCRIB with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 259
131. Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, Bonberg N, Taeger D, Leng G, Feil G, Johnen G, Ickstadt K, Kluckert M, Wellhäußer H, Stenzl A, Brüning T: The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. *BJU Int.* 2011; 108: 546–552
132. Pesch B, Spickenheuer A, Kendzia B, Schindler B, Welge P, Marczyński B, Rihs H, Raulf-Heimsoth M, Angerer J, Brüning T: Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 2011; 85: 29–39
133. Pesch B, Casjens S, Stricker I, Westewick D, Taeger D, Rabstein S, Wiethage T, Tannapfel A, Brüning T, Johnen G: NOTCH1, HIF1A and Other Cancer-Related Proteins in Lung Tissue from Uranium Miners by Exposure to Radon or Arsenic and Subtype of Cancer. *PLoS ONE* 2012; 7: e45305
134. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross I, Broske I, Wichmann H, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent M, Consonni D, Landi M, Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stucker I, Fabianova E, Dumitru R, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin C, Brennan P, Boffetta P, Straif K, Brüning T: Cigarette smoking and lung cancer - relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131: 1210–1219
135. Pesch B, Weiß T, Kendzia B, Henry J, Lehnert M, Lotz A, Heinze E, Käfferlein H, Van G R, Berges M, Hahn J, Mattenklott M, Punkenburg E, Hartwig A, Brüning T: Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; 22: 291–298
136. Pesch B, Weiss T, Pallapies D, Schlüter G, Brüning T, Re: Seidler A, Jänichen S, Hegewald J et al. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
137. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies. *J Environ Monit* 2011; 13: 3262–3268
138. Peters S, Kromhout H, Olsson A, Wichmann H, Brüske I, Consonni D, Landi M, Caporaso N, Siemiatycki J, Richiardi L, Mirabelli D, Simonato L, Gustavsson P, Plato N, Jöckel K, Ahrens W, Pohlabeln H, Boffetta P, Brennan P, Zaridze D, Cassidy A, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, Forastiere F, Bencko V, Foretova L, Janout V, Stucker I, Dumitru R, Benhamou S, Bueno-de-Mesquita B, Kendzia B, Pesch B, Straif K, Brüning T, Vermeulen R: Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2012; 67: 111–116
139. Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van G R, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Williams N, Woldbaek T, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Dahmann D, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 70–79
140. Peters S, Kromhout H, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoué J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Vermeulen R: Sensitivity Analyses of Exposure Estimates from a Quantitative Job-exposure Matrix (SYN-JEM) for Use in Community-based Studies. *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 98–106
141. Polychronakis I, Thanasias E, Raulf-Heimsoth M, Merget R: Occupational non-immediate type allergic asthma due to ammonium persulfate. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 755: 79–84
142. Punsmann S, Liebers V, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Determination of inflammatory responses to *Aspergillus versicolor* and endotoxin with human cryopreserved blood as a suitable tool. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 402-407
143. Rabstein S, Behrens T, Brüning T: Light Exposure and Melatonin among Rotating Shift Nurses--Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 557
144. Rabstein S, Harth V, Pesch B, Pallapies D, Lotz A, Justenhoven C, Baisch C, Schiffermann M, Haas S, Fischer H-P, Heinze E, Pierl C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Brüning T: Night work and breast cancer estrogen receptor status - results from the German

- GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2013; Epub ahead of Print
145. Rasche K, Merget R: [In memoriam Privatdozent Dr. rer. nat. Wolfgang Marek]. *Pneumologie* 2011; 65: 123–124
146. Raulf-Heimsoth M: Messung und Quantifizierung von Innenraumallergenen. *Med-Report* 2011; 8: 6
147. Raulf-Heimsoth M: Neue Inhalationsallergene mit Relevanz. *Allergologie* 2011; 34: 41–53
148. Raulf-Heimsoth M, Sander I, Kespohl S, van Kampen V, Brüning T: Rare and new occupational inhalation allergens. *Allergologie* 2011; 20: 27–32
149. Raulf-Heimsoth M, Sander I, Kespohl S, van Kampen V, Brüning T: Seltene und neue berufliche Inhalationsallergene. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 34: 26–31
150. Raulf-Heimsoth M, Marczynski B, Spickenheuer A, Pesch B, Welge, P., Ruhl R, Bramer R, Kendzia B, Heinze E, Angerer J, Brüning T: Bitumen workers handling mastic versus rolled asphalt in a tunnel: assessment of exposure and biomarkers of irritation and genotoxicity. *Arch Toxicol* 2011; 85: 81–87
151. Raulf-Heimsoth M: Editorial Occupational Allergy Skin and Lung. *Allergologie* 2012; 35: 217–218
152. Raulf-Heimsoth M: Mold Allergy: between Hysteria and allergological/environmental Relevance. *Allergologie* 2012; 35: 171–173
153. Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, van Kampen V, Sander I, Zahradnik E, Brüning T: Workplace-related respiratory allergies. *Allergologie* 2012; 35: 274–285
154. Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Spickenheuer A, Bramer R, Marczynski B, Merget R, Brüning T: Irritative effects of vapours and aerosols of bitumen on the airways assessed by non-invasive methods. *Arch Toxicol* 2011; 85: 41–52
155. Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Ruhl R, Brüning T: The Human Bitumen Study: executive summary. *Arch Toxicol* 2011; 85: 3–9
156. Raulf-Heimsoth M, Rihs H: Latexallergene: Sensibilisierungsquellen und Einzelallergenprofile erkennen. *Allergo J* 2011; 20: 241–243
157. Raulf-Heimsoth M, van Kampen V, Kespohl S, Sander I, Merget R, Brüning T: Workplace-related respiratory allergies. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 363–372
158. Raulf-Heimsoth M, Zahradnik E, Sander I, Fleischer C, Kespohl S, Brüning T: Neuere Entwicklungen zum Nachweis von Schimmelpilzantigenen: Stellenwert von immunologischen Assays. *Umweltmed Forsch Prax* 2012; 17: 156–158
159. Raulf-Heimsoth M: Allergietests: Was ist sinnvoll, was ist unsinnig? *Internist Prax* 2013; 53: 171–173
160. Raulf-Heimsoth M, van Kampen V, Heinze E, Bernard S, Borowitzki G, Freundt S, Sucker K, Eliakopoulos C, Nienhaus A, Brüning T, Merget R: Comparison of different non-invasive methods for detection of allergic asthma. *Adv Exp Bio Med* 2013; 755: 55–63
161. Rihs HP, Lotz A, Rueff F, Landt O, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Impact of Interleukin-13 and -18 Promoter Polymorphisms in health care workers with natural rubber latex allergy. *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 515–524
162. Rihs HP, Marczynski B, Lotz A, Raulf-Heimsoth M, Brüning T: Modulation of oxidative DNA damage by repair enzymes XRCC1 and hOGG1. *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 588–596
163. Rihs HP, Spickenheuer A, Heinze E, Pesch B, Raulf-Heimsoth M, Angerer J, Brüning T: Modulation of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites by enzyme polymorphisms in workers of the German Human Bitumen Study. *Arch Toxicol* 2011; 85: 73–79
164. Sander I, Rozynek P, Rihs H, van Kampen V, Chew F, Lee W, Kotschy-Lang N, Merget R, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Multiple wheat flour allergens and cross-reactive carbohydrate determinants bind IgE in baker's asthma. *Allergy* 2011; 66: 1208–1215
165. Sander I, Zahradnik E, Kraus G, Mayer S, Neumann H, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: A new Immunoassay to assess personal airborne allergen exposure. *PLoS ONE* 2012; 12: e52981
166. Sander I, Zahradnik E, van Kampen V, Kespohl S, Stubel H, Fischer G, Brüning T, Bünger J, Raulf-Heimsoth M: Development and application of mold antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to quantify airborne antigen exposure. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 2012; 75: 1185–1193
167. Sander I, Zahradnik E K, Mayer H, Neumann H, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Neues Messverfahren zum Nachweis von Hausmilbenantigenen auch in Luftstaubproben aus Innenräumen von Wohnungen und Arbeitsplätzen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2013; 73: 281–284
168. Schäfer J, Klug K, van Kampen V, Jäckel U: Quantification of *Saccharopolyspora rectivirgula* in Composting Plants: Assessment of the Relevance of *S. rectivirgula*. *Ann Occup Hyg* 2013; Epub ahead of Print

169. Schindler BK, Koslitz S, Meier S, Belov V, Koch H, Weiß T, Brüning T, Käfferlein H: Quantification of Four Major Metabolites of Embryotoxic N-Methyl- and N-Ethyl-2-pyrrolidone in Human Urine by Cooled-Injection Gas Chromatography and Isotope Dilution Mass Spectrometry. *Anal Chem* 2012; 84: 3787–3794
170. Schindler BK, Koslitz S, Weiß T, Broding H C, Brüning T, Büniger J: Exposure of aircraft maintenance technicians to organophosphates from hydraulic fluids and turbine oils: A pilot study. *Int J Hyg Environ Health* 2013: Epub ahead of Print
171. Schindler BK, Weiß T, Schütze A, Koslitz S, Broding H C, Büniger J, Brüning T: Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events. *Arch Toxicol* 2013; 87: 645–648
172. Schlünssen V, Kespohl S, Jacobsen G, Raulf-Heimsoth M, Schaumburg I, Sigsgaard T: Immunoglobulin E-mediated sensitization to pine and beech dust in relation to wood dust exposure levels and respiratory symptoms in the furniture industry. *Scand J Work Environ Health* 2011; 37: 159–167
173. Schlünssen V, Sigsgaard T, Raulf-Heimsoth M, Kespohl S: Workplace exposure to wood dust and the prevalence of wood-specific sensitization. *Allergologie* 2012; 8: 402–412
174. Schlüter G: Bitumen: a challenge for toxicology and occupational health. *Arch Toxicol* 2011; 85: 1-2
175. Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K: Genetic factors in contact allergy--review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 2–23
176. Schröder O, Büniger J, Munack A, Knothe G, Krahl J 2012: Exhaust emissions and mutagenic effects of diesel fuel, biodiesel and biodiesel blends. *Fuel* 2012; 103: 414–420
177. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M, Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency: Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 215: 26–35 57
178. Schütze A, Pälme C, Angerer J, Brüning T, Koch H: Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via LC/LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 895-896: 123–130
179. Seidler A, Brüning T, Taeger D, Möhner M, Gawrych K, Bergmann A, Haerting J, Bolt H M, Straif K, Harth V: Cancer incidence among workers occupationally exposed to dinitrotoluene in the copper mining industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; Epub ahead of Print
180. Sennekamp H, Joest M, Sander I, Engelhart S, Raulf-Heimsoth M: Farmerlungen-Antigene in Deutschland. *Pneumologie* 2012; 66: 297–301
181. Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, Hofman A, Jaddoe V W, Koch H M, Longnecker M P, Burdorf A: Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol a: the generation R study. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121: 393–398
182. Soglm, Taeger D, Pallapies D, Brüning T, Dufey F, Schnelzer M, Straif K, Walsh L, Kreuzer M: Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Br. J. Cancer* 2012; 107: 1188–1194
183. Spickenheuer A, Rühl R, Höber D, Raulf-Heimsoth M, Marczyński B, Welge, P, Breuer D, Gabriel S, Musanke U, Rode P, Heinze E, Kendzia B, Bramer R, Knecht U, Hahn J, Brüning T, Pesch B: Levels and determinants of exposure to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 2011; 85: 21–28
184. Steinsträßer L, Hauk J, Al-Benna S, Langer S, Ring A, Kesting M, Sudhoff H, Becerikli M, Käfferlein H, Jacobsen F: Genotoxic and cytotoxic activity of host defense peptides against human soft tissue sarcoma in an in vitro model. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35: 96–103
185. Stevens K, Garcia-Closas M, ..., Meindl A, Schmutzler R, Bartrar C, Hamann U, Ko Y, Brüning T, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Dork T, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Bogdanova N, Zalutsky J, Rogov Y, Antonenkova N, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma V, Hartikainen J, Chenevix-Trench G, Chen X, ..., Brennan P, McKay J, Anton-Culver H, Ziogas A, Couch F, Easton D: Evaluation of variation in the phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit alpha oncogene and breast cancer risk. *Br. J. Cancer* 2011; 105: 1934-1939
186. Stevens K, Vachon C, Lee A, Slager S, Lesnick T, Olswold C, Fasching P, Miron P, Eccles D, Carpenter J, Godwin A, Ambrosone C, Winqvist R, Brauch H, Schmidt M, GENICA-Network, Cox A, Cross S, Sawyer E, Hartmann A, Beckmann M, Schulz-Wendtländ R, ..., Chang-Claude J, Yannoukakos D, evanlinna H, Wang X, Couch F: Common breast cancer susceptibility loci are associated with triple negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6240–6249
187. Stevens R, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson K, Castano-Vinyals G, Davis S, Frings-Dresen M, Fritschi L, Kogevinas M, Kogi K, Lie J, Lowden A, Peplonska B, Pesch B, Pukkala E, Schernhammer E, Travis R, Vermeulen R, Zheng T, Coglianò V, Straif K: Considerations of circadian impact for defining ‚shift work‘ in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011: 154–162

188. Sucker K, Hangartner M 2012: Die Methode der Polaritätenprofile zur Beurteilung der hedonischen Geruchsqualität - Reliabilität und Validität. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2012; 72: 411–417
189. Sulsky S, Carlton L, Bochmann F, Ellegast R, Glitsch U, Hartmann B, Pallapies D, Seidel D, Sun Y: Epidemiological evidence for work load as a risk factor for osteoarthritis of the hip: a systematic review. *PLoS ONE* 2012; 7: e31521
190. Taeger D, Brüning T, Pesch B, Müller K, Wiethege T, Johnen G, Wesch H, Dahmann D, Hoffmann W: Association between lymph node silicosis and lung silicosis in 4,384 german uranium miners with lung cancer. *Arch Env Occup Health* 2011; 66: 34–42
191. Taeger D, Pallapies D, Behrens T: Qualitative job-exposure-matrix--a tool for the quantification of population-attributable fractions for occupational lung carcinogens? *Int J Epidemiol* 2013; 42: 356–357
192. Taeger D, Wellmann J: Statistical interaction in epidemiology and interaction among epidemiologists and statisticians. *GMS Medical Informatics, Biometry and Epidemiology* 2013; 9: 1–2
193. Thanasias E, Polychronakis I, van Kampen V, Brüning T, Merget R: Occupational immediate-type allergic asthma due to potassium tetrachloroplatinate in production of cytotoxic drugs. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 755: 47–53
194. Turewicz M, May C, Ahrens M, Woitala D, Gold R, Casjens S, Pesch B, Brüning T, Meyer H, Nordhoff E, Böckmann M, Stephan C, Eisenacher M: Improving the default data analysis workflow for large autoimmune biomarker discovery studies with protoarrays. *Proteomics* 2013; Epub ahead of print
195. van Kampen V, Deckert A, Hoffmeyer F, Taeger D, Brinkmann E, Brüning T, Raulf-Heimsoth M, Bünger J: Symptoms, spirometry, and serum antibody concentrations among compost workers exposed to organic dust. *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 492–500
196. van Kampen V, Merget R, Raulf-Heimsoth M: Aktueller Stand der in vivo- und in vitro-Diagnostik für berufsbedingte Soforttypallergien. *Allergologie* 2012; 35: 82-87
197. van Kampen V, Rabente T, Lessmann H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M, Merget R, Bünger J: Occupational sensitizers: Labeling and regulation. *Allergologie* 2012; 35: 219–228
198. van Kampen V, Blay F de, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Kotschy-Lang N, Müsken H, Mahler V, Schliemann S, Ochmann U, Sultz J, Worm M, Sander I, Zahradnik E, Brüning T, Merget R, Raulf-Heimsoth M: Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy* 2013; 68: 651–658
199. van Kampen V, Blay F de, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf-Heimsoth M: EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013; 68: 580–584
200. van Kampen V, Lessmann H, Brüning T, Merget R: Berufliche Allergien gegen Pepsin, Chymosin und mikrobielle Labersatzstoffe. *Pneumologie* 2013; 67: 260-264
201. Voss H, Elsner P, Fartasch M, Köllner A, Richter G, Rothe A, Schindera I, Schwanitz H, Skudlik C, Stary A, Wehrmann W, Worm M, John S: 10 years quality assurance of the dermatologist's procedure. *ABD review board part II: 2003-2009. J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 42–46
202. Warren H, Dudbridge F, Fletcher O, Orr N, ..., Schmutzler R, Brauch H, Justenhoven C, Brüning T, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Eilber U, Dork T, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Nevanlinna H, Muranen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Antonenkova N, ..., Easton D, Humphreys M, Wang Q, Peto J, dos Santos Silva I: 9q31.2-rs865686 as a susceptibility locus for estrogen receptor-positive breast cancer: evidence from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1783–1791
203. Weber D, Johnen G, Bryk O, Jöckel K, Brüning T: Identification of miRNA-103 in the cellular fraction of human peripheral blood as a potential biomarker for malignant mesothelioma - a pilot study. *PLoS ONE* 2012; 7: e30221
204. Weiß T, Henry J, Brüning T: Leserbrief zur Originalarbeit „Blasenkrebs durch aromatische Amine als Berufskrankheit: Zur Validität der neuen berufsgenossenschaftlichen Dosisgrenzwerte“ in *Zbl Arbeitsmed* 62 (2012) 64-75. 2012; 62: 228–229
205. Weiß T, Pesch B, Lotz A, Gutwinski E, Van G R, Punkenburg E, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Heinze E, Hartwig A, Käfferlein H, Hahn J, Brüning T: Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders-Results of the WELDOX study. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 175–283
206. Taeger D, Welge P, Brüning T: Metabolic dephenylation of the rubber antioxidant N-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine in rats. *Arch Toxicol* 2013
207. Weiß T, Schuster H, Müller J, Schaller K, Drexler H, Angerer J, Käfferlein H: Dermal Uptake and Excretion of 4,4'-Methylenedianiline during Rotor Blade Production in Helicopter Industry - An Intervention Study. *Ann Occup Hyg* 2011; 55: 886–892
208. Welge P, Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, Kendzia B, Heinze E,

- Angerer J, Käfferlein H, Pesch B, Brüning T: Assessment of micronuclei in lymphocytes from workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 2011; Suppl 1: 65–71
209. Westphal G, Krahl J, Munack A, Ruschel Y, Schröder O, Hallier E, Brüning T, Bünger J: Mutagenicity of Diesel Engine Exhaust Is Eliminated in the Gas Phase by an Oxidation Catalyst but Only Slightly Reduced in the Particle Phase. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 6417–6424
210. Westphal G, Schnuch A: Comment on ‚No major role for glutathione S-transferase gene polymorphisms in sensitization to para-phenylenediamine and other xenobiotics: a study of association and a meta-analysis‘. *Br J Dermatol* 2011;165: 693
211. Wittassek M, Koch H, Angerer J, Brüning T: Assessing exposure to phthalates - The human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 7–31
212. Yang X, Chang-Claude J, Goode E, Couch F, ..., Ko Y, Fischer H, Hamann U, Pesch B, Brüning T, Justenhoven C, Brauch H, Eccles D, Tapper W, Gerty S, Sawyer E, Tomlinson, ..., Humphreys M, Easton D, Pharoah P, Sherman M, Garcia-Closas M: Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 250–263
213. Zahradnik E, Sander I, Bruckmaier L, Flagge A, Fleischer C, Schierl R, Nowak D, Sültz J, Spickenheuer A, Noss I, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Development of a Sandwich ELISA to Measure Exposure to Occupational Cow Hair Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 225–233
214. Zahradnik E, Sander I, Kendzia B, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Passive airborne dust sampling to assess mite antigen exposure in farming environments. *J Environ Monit* 2011; 13: 2638-2644
215. Zahradnik E, Kespohl S, Sander I, Schies U, Khosravie-Hohn J, Lorenz W, Engelhart S, Kolk A, Schneider G, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: A new immunoassay to quantify fungal antigens from the indoor mould *Aspergillus versicolor*. *Environ Sci Process Impacts* 2013; Epub ahead of Print

Abkürzungsverzeichnis

AA	Acrylamid	DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
ABAS	Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe	DGAUM	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.
ABD	Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie	DKG	Deutsche Kontaktallergie Gruppe
AfAMed	Ausschuss für Arbeitsmedizin	DNA	Desoxyribonukleinsäure
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe	DNEL	Derived No Effect Level
AGW	Arbeitsplatzgrenzwerte	DNT	Dinitrotoluol
ÄKWL	Ärztammer Westfalen-Lippe	EBC	Exhaled Breath Condensate
AN	Acrylnitril	EDA	elektrische Hautleitfähigkeit
ArbMedVV	Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge	EDC	elektrostatische Dust-Collektoren
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	EFSA	European Food Safety Authority
BAT	Biologischer Arbeitsplatz-Toleranz-Wert	EGFR	Epidermal Growth Factor
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin	EIA	Enzymimmunoassay
BDE	Bundesverband der Deutschen Entsorgungswirtschaft	ELISA	Enzym-linked Immunosorbent Assay
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz	EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
BG BAU	Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft	ERB	Expositions-Risiko-Beziehung
BG ETEM	Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse	FDA	Food and Drug Administration
BGHM	Berufsgenossenschaft Holz und Metall	FeNO	Fractional exhaled nitric oxide
BGHW	Berufsgenossenschaft Handel und Warendistribution	FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität
BGN	Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe	FVC	forcierte Vitalkapazität
BG RCI	Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie	GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
BG Verkehr	Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswirtschaft	GenDG	Gendiagnostikgesetz
BGW	Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege	GEP	Good Epidemiological Practice
BGW	Biologische Grenzwerte	GHS	Globally Harmonised System
BK	Berufskrankheit	GHUP	Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin
BKV	Berufskrankheitenverordnung	GKR	Gemeinsames Krebsregister
BMAS	Bundesministerium für Arbeit und Soziales	GLP	Good Laboratory Practice
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung	IAG	Institut für Arbeit und Gesundheit der DGUV
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit	IARC	International Agency for Research on Cancer
CCD	Cross-reactive Carbohydrate Determinant	IFA	Institut für Arbeitsschutz der DGUV
CME	Continuous Medical Examination	IfAdo	Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund
CMR-Stoffe	Stoffe mit kanzerogener, mutagener und reproduktionstoxischer Wirkung	IgE	Immunglobulin E
COPHES	COntorium to Perform Human biomonitoring on a European Scale	IGF	Institut für Gefahrstoff-Forschung
DBP	Dibutylphthalat	IgG	Immunglobulin G
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft	IL-13	Interleukin 13
DEHP	Diethylbutylphthalat	IPASUM	Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	ITEM	Frauenhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung	IRAS	Institute for Risk Assessment Sciences
		IUF	Institut für Umweltmedizinische Forschung
		IVDK	Informationsverbund Dermatologischer Kliniken
		IVSS	International Social Security Association
		JEM	Job-Exposure Matrix
		KOAMED	Koordinierungskreis des Ausschusses für Arbeitsmedizin der DGUV
		KOBAS	Koordinierungskreis für biologische Arbeitsstoffe der DGUV

KOGAS	Koordinierungskreis für gefährliche Arbeitsstoffe der DGUV	PCR	Polymerase Chain Reaction
KVWL	Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe	PER	Perchlorethylen
LAL	Limulus Amöbocyten Lysat	PGE2	Prostaglandin E2
LA	Labortierallergie	REACH	Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals
LPS	Lipopolysaccharide	RUB	Ruhr-Universität Bochum
LTB4	Leukotriene B4	SANCO	Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher der Europäischen Gemeinschaft
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen	SGB	Sozialgesetzbuch
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz	SFI	Silikose Forschungsinstitut
mRNA	messenger Ribonukleinsäure	SHE-Assay	Syrian Hamster Embryo-Assay
MSP	Methylierungsspez. Polymerase Chain Reaction	SHIP	Study of Health in Pomerania
NALF	Nasallavageflüssigkeit	SIR	Standardized Incidence Ratios
NMP22	Nukleäres Matrixprotein 22	SMRP	Soluble Mesothelin-Related Peptides
NWG	Nachweisgrenze	SNP	Single Nucleotide Polymorphism
ODIN	Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen	SOP	Standard Operational Procedure
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklungen: Organisation for Economic Co-operation and Development	TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
P2NA	<i>N</i> -Phenyl-2-Naphthylamin	TLR	Toll-like Rezeptor
PAK	Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe	TRBA	Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe
PCB	Polychlorierte Biphenyle	TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
		TRK	Technische Richtkonzentrationen
		VBG	Verwaltungs BG
		VRM	Vorratsmilben
		WHO	Weltgesundheitsorganisation

Ansprechpartner

Institutsdirektor

Prof. Dr. med. T. Brüning
Telefon 0234 302-4501

Stellvertreter

Prof. Dr. med. Jürgen Bünger
Telefon 0234 302-4556

Prof. Dr. med. Rolf Merget
Telefon 0234 302-4546

Stabsstelle „Zentralbereich und fachübergreifende Aufgaben“

Dr. rer. medic. Thorsten Wiethage
Telefon 0234 302-4507

Informationsmanagement

Dr. rer. nat. Monika Zaghow
Telefon 0234 302-4564

Öffentlichkeitsarbeit

Vicki Marschall
Telefon 0234 302-4649

EDV

Dipl.-Math.
Stephan Isringhausen-Bley
Telefon 0234 302-4525

Stabsstelle „Regulation“

Dr. med. Dirk Pallapies
Telefon 0234 302-4519

Kompetenz-Zentrum Medizin

Prof. Dr. med. Rolf Merget
Telefon 0234 302-4546

Prof. Dr. med. Jürgen Bünger
Telefon 0234 302-4556

Arbeitsmedizinische Forschung und Beratung

Prof. Dr. med. Jürgen Bünger
Telefon 0234 302-4556

Poliklinik/ Pneumologie

Prof. Dr. med. Rolf Merget
Telefon 0234 302-4546

Klinische und experimentelle Berufsdermatologie

Prof. Dr. med. M. Fartasch
Telefon 0234 302-4545

Experimentelle Arbeitsmedizin

Prof. Dr. med. Jürgen Bünger
Telefon 0234 302-4556

Kompetenz-Zentrum Toxikologie

Dr. rer. nat. Heiko U. Käfferlein
Telefon 0234 302-4512

Toxikologische Beratung

Dr. rer. nat. Heiko Käfferlein
Telefon 0234 302-4512

Gentoxikologie & Zellbiologie

Dr. rer. nat. Sabine Plöttner
Telefon 0234 302-4568

Biomonitoring

Dr. rer. nat. Tobias Weiß
Telefon 0234 302-4506

Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie

Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf-Heimsoth
Telefon 0234 302-4582

Allergologie

Dr. phil. nat. Ingrid Sander
Telefon 0234 302-4606

Immunologie

Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf-Heimsoth
Telefon 0234 302-4582

Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin

Dr. rer. nat. Georg Johnen
Telefon 0234 302-4509

Molekulare Tumorforschung

Dr. rer. nat. Georg Johnen
Telefon 0234 302-4509

Molekulare Genetik

Dr. rer. nat. Hans Peter Rihs
Telefon 0234/302-4603

Kompetenz-Zentrum Epidemiologie

PD Dr. rer. medic. Beate Pesch
Telefon 0234 302-4536

Epidemiologische Beratung

Dr. rer. med. Dirk Taeger
Telefon 0234 302-4538

Epidemiologie

PD Dr. rer. medic. Beate Pesch
Telefon 0234 302-4536

Statistik

n.n.

PURE - Protein Research Unit Ruhr within Europe

Prof. Dr. Thomas Brüning
Telefon: 0234 302 -4501

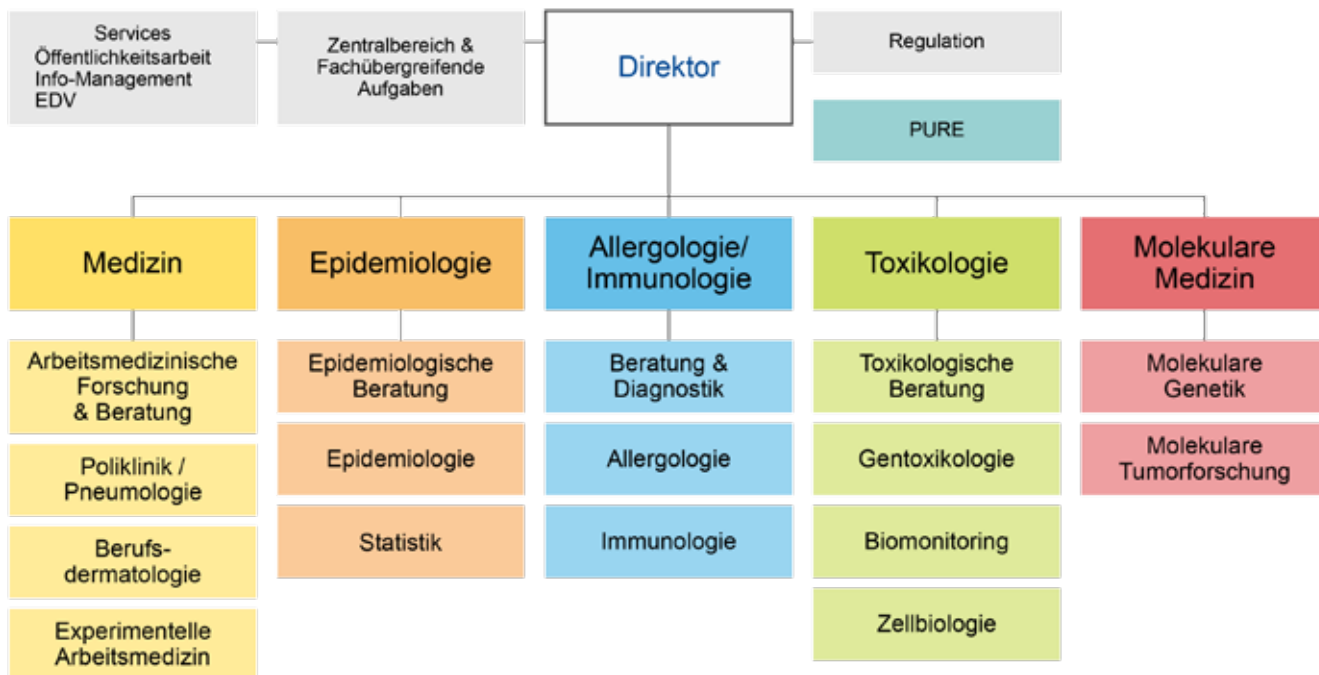
Wissenschaftlich Epidemiologisches Studienzentrum

Prof. Dr. med. Thomas Behrens, MPH
Telefon 0234 302-4794

Molekulare Tumorbioogie

Dr. rer. nat. Heiko Käfferlein
Telefon: 0234 302-4512

Organigramm



Impressum

Herausgeber

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

Das IPA wird gemeinsam betrieben von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV) und der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI).

Verantwortlich:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktion/Gestaltung

Vicki Marschall, Bernd Naurath, Dr. Thorsten Wiethäge, Dr. Monika Zaghow

Bildmaterial

DELICIOUS PHOTOGRAPHY: André Stephan (S. 3, 8), Fotolia: Aamon (S. 57), Alterfalter (S. 68), Yuri Arcurs (S. 62), bugphai (S. 72), Gordon Bussiek (S. 59), felinda (S. 84-85), georgenight (S. 76), Inger Anne Hulbækdal (S. 71), Sebastian Kaulitzki (S. 75), Vera Kuttelvaserova (S. 66), motorlka (S. 73), Sergey Nivens (S. 49), fotolia: Unal Ozmen (S. 52), Alexander Raths (S. 56), Sagittaria (S. 65), violetkaipa (S. 53), Silke Wedler (S. 47), IPA (S. 20 unten), Project Photos (S. 77), Volker Wiciok (S. 6-7, 10, 13, 14, 18-19, 20 oben, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 38, 40-41, 44, 45, 46, 48, 51, 54, 60, 78-79, 80,

Titelbild

Fotomontage Bernd Naurath, Fotos: Volker Wiciok, Fotolia: everythingpossible, teracreonte, scusi,

Druck

Druckerei Nolte, Iserlohn

Erscheinungsweise

Alle zwei Jahre

Auflage

2 000

Internationale Standardseriennummer

ISSN 2192-547X

Internet

Das Jahrbuch ist als elektronische Ausgabe auf der Homepage des IPA abrufbar:
www.ipa-dguv.de

Weitere Informationen

Das IPA-Journal berichtet regelmäßig über aktuelle Themen aus dem Institut. Es kann unter der unten angegebenen Adresse angefordert oder im Internet als PDF abgerufen werden. Der IPA-Report informiert über die Ergebnisse von Forschungsprojekten und Studien des Instituts.

Kontakt

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Telefon: +49 (0)234 / 302-4501
Fax: +49 (0)234 / 302-4505
E-Mail: oeff@ipa-dguv.de
Internet: <http://www.ipa-dguv.de>

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

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



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

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

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de
Internet: www.ipa-dguv.de