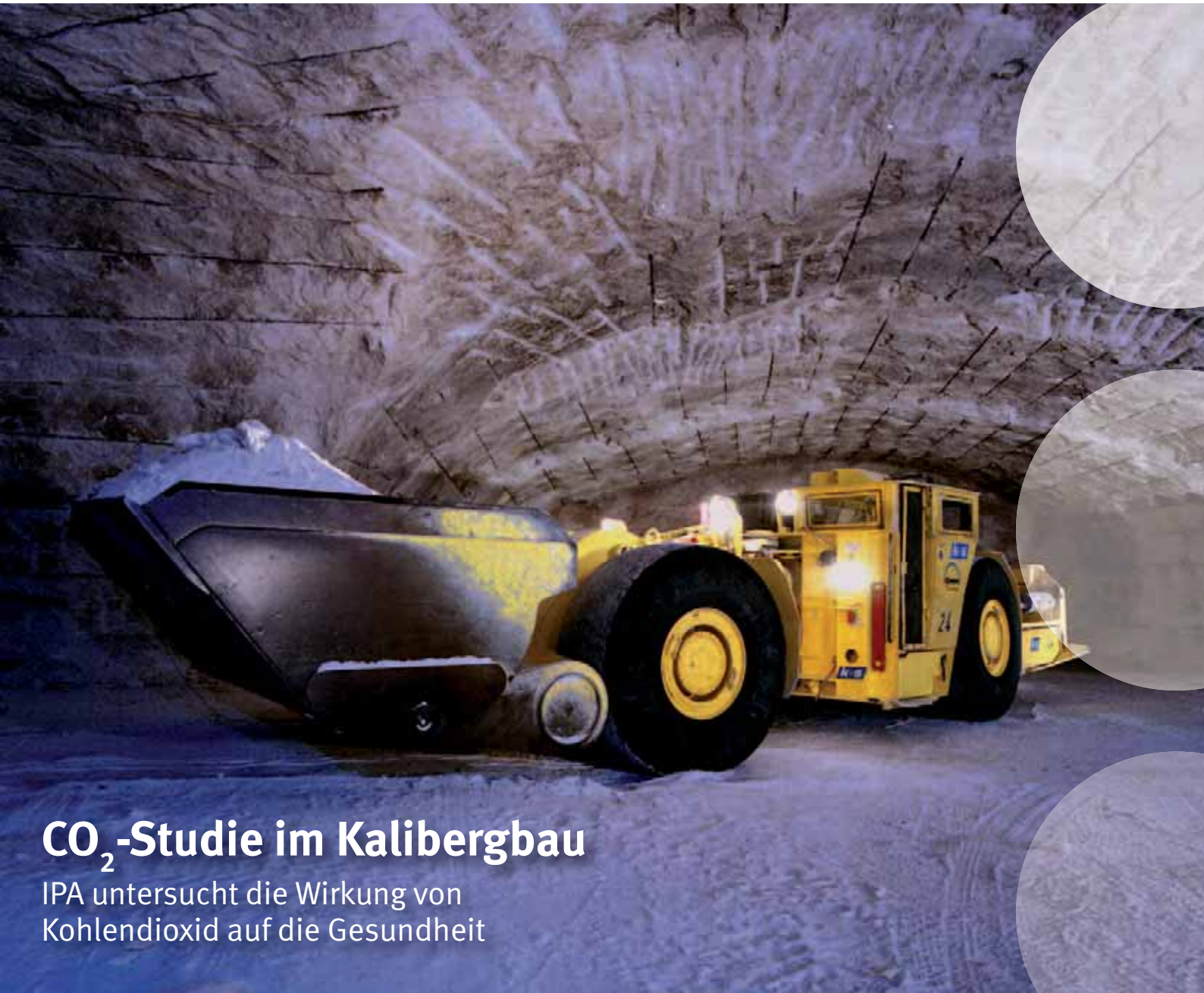


IPA-Journal 03/2011



CO₂-Studie im Kalibergbau

IPA untersucht die Wirkung von Kohlendioxid auf die Gesundheit

Reizstoffe im Fokus

Grenzwertableitung bei lokalen Effekten

Biobanken

Chancen und Nutzen für die arbeitsmedizinische Forschung

Vernetztes Arbeiten für den Gesundheitsschutz

Gefahrstoffe sind allgegenwärtig – auch in unserer modernen Arbeitswelt. Gefahrstoffprävention braucht Forschung – auch oder gerade arbeitsmedizinische Forschung. Es reicht dabei bei weitem nicht mehr aus, allein die Expositionen gegenüber Gefahrstoffen nur zu messen. Viel bedeutender ist, gesundheitliche Effekte zu charakterisieren und diese dann in Bezug zu den jeweiligen Expositionen zu setzen.

So breit das Spektrum der Gefahrstoffe, so breit ist auch das Spektrum möglicher gesundheitlicher Effekte. Die arbeitsmedizinische Forschung wird hier vor immer neue Herausforderungen gestellt. Entgegen kann man diesen Herausforderungen längst nicht mehr nur mit der klassischen „medizinischen“ Arbeitsmedizin. Networking ist gefragt – national und international. Ohne die Zusammenarbeit der Experten aus verschiedensten Fachdisziplinen, ohne die Zusammenarbeit von Wissenschaft und Praxis kann Präventionsforschung heute keinen Erfolg mehr haben.



Ethylenoxid, Polychlorierte Biphenyle, Kohlendioxid sind nur einige Beispiele für solche Herausforderungen. Das IPA hat sich im ‚Arbeitsmedizinischen Fall‘ und in verschiedenen wissenschaftlichen Projekten mit diesen Stoffen auseinandergesetzt (► Seite 6).

Reizstoffe am Arbeitsplatz sind ein weiteres Beispiel: Rund 50 Prozent der Gefahrstoffe haben eine Reizwirkung. Reizungen an den Augen und den oberen Atemwegen sind meist die ersten fassbaren gesundheitlichen Effekte und daher für die Grenzwertfestsetzung von besonderer Bedeutung. Allerdings gibt es bislang immer noch zu wenige wissenschaftliche Daten, ab welcher Konzentration welcher Stoff reizend wirkt. Die von der MAK-Kommission und dem UAIll eingerichtete ad hoc Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“, in der auch Wissenschaftler des IPA mitarbeiten, befasst sich mit der Entwicklung eines Konzeptes zur Festsetzung stoffspezifischer Grenzwerte bei lokalen Effekten an den oberen Atemwegen und den Augen (► Seite 9).

Belastbare arbeitsmedizinische Erkenntnisse fehlen auch bei der Abgrenzung einer beruflich von einer nicht beruflich verursachten Hautkrebserkrankung als Folge einer erhöhten Belastung gegenüber UV-Strahlung. Eine von der DGUV-Forschungsförderung unterstützte Multicenterstudie unter Beteiligung des IPA und des Instituts für Arbeitsschutz (IFA) soll dies ändern (► Seite 12).

Im Interview spricht Professor Bernd Jürgen Schmitz-Dräger zur Bedeutung von Biomarkern bei der Früherkennung von Harnblasenkrebs (► Seite 18). Um die Besonderheiten von komplexen Erkrankungen wie Krebs zu verstehen, brauchen Wissenschaftler für die Analyse große Sammlungen mit biologischen Proben wie Blut oder Gewebe. Biobanken stellen hier zukünftig ein effektives und effizientes Werkzeug zur Erforschung der Ursachen von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und berufsbedingten Erkrankungen dar (► Seite 22).

Eine spannende Lektüre, ruhige Festtage und ein erfolgreiches Neues Jahr wünscht Ihnen

Ihr

Inhalt



Der Fall eines Ethylenoxid-exponierten Beschäftigten zeigt, welche Herausforderungen bei der arbeitsmedizinischen Begutachtung bestehen. Seite 6



Für die Abgrenzung einer beruflich von einer nicht beruflich verursachten Hautkrebskrankung durch UV-Strahlung will eine Studie unter Beteiligung des IPA offene Fragen klären. Seite 12



Das europäische Verbundprojekt ATHON hat mögliche Auswirkungen von Polychlorierten Biphenylen auf den Organismus untersucht. Auch das IPA war daran beteiligt. Seite 16

- 3 Editorial
- 5 Meldungen
- 6 Arbeitsmedizinischer Fall
 - Non-Hodgkin-Lymphom durch Ethylenoxid? Kasuistik und Literaturbetrachtung
- 9 Forschung
 - 9 Reizstoffe im Fokus: AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“
 - 12 UV-Strahlung und Haut: Wechselspiel UV und Haut
 - 16 Athon – Gesundheitliche Risiken von PCB: EU-Projekt zu Gefahren von Polychlorierten Biphenylen erfolgreich abgeschlossen
 - 22 Biobanken: Chancen und Nutzen für die arbeitsmedizinische Forschung
- 18 Interview
 - „Wir müssen andere Wege der Vorsorgeuntersuchung finden“: Prof. Dr. Bernd Jürgen Schmitz-Dräger im Interview zu Harnblasenkrebs
- 21 Impressum
- 25 Kongresse
- 22 Aus der Praxis
 - Schlechte Luft unter Tage? Das IPA hat Kohlendioxidbelastung im Kalibergbau untersucht
- 30 Für Sie gelesen
- 32 Aus dem IPA
- 33 Publikationen
- 35 Termine

Meldungen

DGUV/IPA-Nachwuchspreis

Der „DGUV/IPA Award for Young Exposure Scientists“ wurde auf der 21. Jahrestagung der International Society of Exposure Analysis (ISES) in Baltimore, USA, an Liesel Seryak (Foto), Ohio State University, Columbus, OH, USA vergeben. Die junge



Nach Nachwuchswissenschaftlerin erhielt den mit 1500 Euro dotierten Preis zu ihren herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Exposition suszeptibler Personengruppen (Schwangere, Kinder) gegenüber Bisphenol A. Der Award dient der Nachwuchsförderung, insbesondere von Doktoranden und Post-Doktoranden mit außergewöhnlich guten Forschungsarbeiten im Bereich der Expositionswissenschaften, unter anderem des Humanbiomonitorings.

Studienstart zu Schimmelpilzallergien

Das Projekt „Qualitätsanalyse von Schimmelpilz-Hautpricktestlösungen zur Verbesserung der Standard-Diagnostik von IgE-vermittelten Schimmelpilzallergien“ kurz QuaSchi hat zum Ziel die Diagnostik von Schimmelpilzallergien zu verbessern. Hierzu erfolgt die Analyse und Testung von unterschiedlichen, kommerziellen Schimmelpilz-Allergenextrakten an 150 Patienten mit Verdacht einer Schimmelpilz-Sensibilisierung im Rahmen einer Multicenterstudie, die durch das IPA koordiniert wird. Im Vorfeld wurde die Testallergenpalette durch einen Innenraum-relevanten Schimmelpilz der Spezies *Aspergillus versicolor* erweitert. Alle Schimmelpilzextrakte wurden in einer Pilotphase biochemisch und immunologisch detailliert am IPA untersucht. In dieser Multicenterstudie haben die Projektpartner die Unterlagen bereits erhalten und werden nun mit der Testung beginnen. Erste Rücksendungen werden Anfang 2012 erwartet.

Arbeitsmediziner-Nachwuchs fehlt

In Deutschland werden die Arbeitsmediziner knapp. Um diese wichtige Säule der medizinischen Prävention zu stärken, will ein breites Bündnis der Akteure des Gesundheitsschutzes am Arbeitsplatz zusammen mit dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales die Initiative ergreifen und beauftragte den Ausschuss für Arbeitsmedizin, eine Konferenz zur Sicherung des arbeitsmedizinischen Nachwuchses vorzubereiten, die im Jahr 2012 stattfinden soll. Alle interessierten Kreise werden angesprochen, um eine breite gesellschaftliche Unterstützung dieser Initiative zu erreichen. Ausgehend von einer bereits in Auftrag gegebenen Studie der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin zum voraussichtlichen Bedarf an arbeitsmedizinischen Leistungen soll eine Strategie mit kurz-, mittel- und langfristigen Zielen zur Gewinnung neuer Arbeitsmediziner und Betriebsärzte entwickelt werden. Auch bisherige Tabuthemen wie die Therapie von Erkrankungen durch die Arbeitsmediziner im Betrieb sollen nicht ausgespart werden.

Abschlusspräsentation Biodieselstudie

„Diesel regenerativ“ ist ein neuer Kraftstoff, der aus hydriertem Rapsöl mit einer Beimischung von bis zu sieben Prozent Biodiesel besteht. Er wurde in einem groß angelegten Versuch der Hochschule Coburg getestet, an dem auch das IPA beteiligt war. Erste Ergebnisse dieser Studie wurden in einer Pressekonferenz vorgestellt. Elf Fahrzeuge von VW und Audi wurden ein Jahr lang mit „Diesel regenerativ“ betankt. Für das Projekt wurden zwei ausgewählte Tankstellen in München und Coburg extra mit speziellen Zapfsäulen ausgestattet. „Unsere Untersuchungen ergaben, dass „Diesel regenerativ“ – im Vergleich zu fossilem Dieselmotorkraftstoff – deutlich geringere Emissionen bei Kohlenwasserstoffen, Kohlenmonoxid und der Partikelmasse aufweist“, so Prof. Dr. Jürgen Krahl von der Hochschule Coburg. Auch bei den Aldehyd-Emissionen zeige „Diesel regenerativ“ eine deutliche Absenkung. Prof. Jürgen Büniger aus dem IPA untersuchte die biologischen Wirkungen der Abgase: „In Verbindung mit Euro 5- und Euro 6-Fahrzeugen konnten wir keine gentoxische Wirkung der Emissionen mehr nachweisen. Im Hinblick auf die mögliche krebserregende Wirkung der Dieselaabgase ist hier ein entscheidender Durchbruch gelungen.“ Noch ist der Biokraftstoff aus Kostengründen am Markt nicht verfügbar. In Zukunft könnte er helfen, Deselemissionen weiter zu mindern, das Klima zu schützen und die Abhängigkeit vom Erdöl zu senken. „Das Projekt war ein großer Erfolg“, betonte die Bayerische Umweltstaatssekretärin Melanie Huml bei der Vorstellung der Ergebnisse, „alle Fahrzeuge sind problemlos im alltäglichen Verkehr gefahren. Im Vergleich zu fossilem Diesel wurden rund 50 Prozent CO₂ eingespart.“ Das Bayerische Umweltministerium hat das Pilotprojekt gefördert, kofinanziert wurde es mit Mitteln der Europäischen Union.

Nachruf zum Tode von Herbert Kleinherne

Herbert Kleinherne verstarb am 13. November im Alter von 87 Jahren. Seit 1968 bis zu seinem Ausscheiden war er der BG RCI – durch seine Mitarbeit in den unterschiedlichsten Gremien der Selbstverwaltung verbunden. Der Bergbau-Ingenieur setzte sich insbesondere für die Gesundheit der Bergleute ein. Er war unter anderem der Initiator für die 1992 gegründete zentrale Betreuungsstelle Wismut – kurz ZeBWis. Zudem forcierte er die Gründung von berufsgenossenschaftlichen Krankenhäusern. Seit 1980 war er Vorstandsmitglied des damaligen Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften – der heutigen Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) – und von 1991 bis 2004 – alternierend – dessen Vorstandsvorsitzender. Für seine Verdienste ist er mit dem Großen Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet worden. In seiner Doppelfunktion war Herbert Kleinherne immer eng verbunden mit dem damaligen Silikoseforschungsinstitut und dem BGFA als den Vorläuferinstituten des heutigen IPA. Die Entwicklung des Instituts und die wissenschaftliche Arbeit hat er stets aktiv unterstützt.



Non-Hodgkin-Lymphom durch Ethylenoxid?

Kasuistik und Literaturbetrachtung

Jana Henry, Thomas Behrens, Heiko Udo Käfferlein, Thomas Brüning

Der Ursachenzusammenhang zwischen Expositionen gegenüber Ethylenoxid (EO) und dem gehäuftem Auftreten von Erkrankungen des blutbildenden/lymphatischen Systems wurde in der Vergangenheit immer wieder diskutiert. Welche Herausforderungen bei der arbeitsmedizinischen Begutachtung bestehen, zeigt der Fall eines EO-exponierten Beschäftigten.

Ein 46-jähriger Versicherter stellte sich im vergangenen Jahr im IPA zur Begutachtung vor. Anfang 2010 bemerkte der Versicherte eine Schwellung vor dem linken Ohr. Unter antibiotischer Therapie war die Schwellung zunächst rückläufig, dann trat jedoch zusätzlich eine Schwellung am Hals auf. Bildgebend ergab sich der Verdacht auf ein Lymphom. Durch eine Probenentnahme wurde ein Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe (follikuläres Lymphom Grad II) im Stadium II A mit Befall zervikaler Lymphknoten beidseitig diagnostiziert. Von März bis April 2010 erfolgte eine involved-field-Bestrahlung bis 40 Gy. Seither befindet sich der Versicherte in der Tumornachsorge. Zum Untersuchungszeitpunkt berichtete der Versicherte über eine seit der Therapie bestehende verstärkte Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die Untersuchung ergab keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv.

Der Versicherte war nach einer kurzen Tätigkeit in einem Sägewerk seit 1983 bei einem Hersteller von Einmalspritzen beschäftigt. Hier

arbeitete er zunächst in der Prägeabteilung und Verpackung, später als Begasungsleiter in der Sterilisation. Bis Mitte der 1990er Jahre lag nach den Ermittlungen des Aufsichtsdienstes eine hohe Exposition gegenüber Ethylenoxid (EO) vor. Mehrfache Messungen dokumentierten die Überschreitung des damals gültigen Grenzwertes um das bis zu 20-fache in den Arbeitsbereichen und um das Dreifache im Pausenraum. Bei dem Beschäftigten wurden im Arbeits- und Pausenbereich Werte bis 100 mg/m^3 (ca. 55 ppm) bzw. 20 mg/m^3 (ca. 11 ppm) gemessen. Ab 1995 war aufgrund verbesserter technischer Anlagen von keiner relevanten Exposition mehr auszugehen. Eine Exposition gegenüber Benzol konnte ausgeschlossen werden.

Ethylenoxid – Verwendung

EO ist ein hochentzündliches Gas, das sich durch seine keimtörende Wirkung als hervorragendes Mittel zur Desinfektion eignet. Eingesetzt wird es insbesondere zur Sterilisation von thermolabilen

Produkten wie zum Beispiel Verbandsstoffen, Spritzen, chirurgischen Instrumenten und anderen empfindlichen Medizinprodukten. Außerdem spielt es eine Rolle bei der Herstellung anderer Chemikalien wie Ethylenglykol (Kühl-/Frostschutzmittel), Polyester oder nicht ionischer Tenside. Im Jahr 2004 lag die Produktionsmenge in Deutschland bei rund 875 000 Tonnen.

Ethylenoxid – Toxikologie

Die Aufnahme ist sowohl über die Haut als auch über die Atemwege möglich. Akut wurden beim Menschen Reizerscheinungen an Haut und Schleimhäuten, Kopfschmerzen, Übelkeit und Bewusstlosigkeit beobachtet. Auch Herzschäden wurden beschrieben.

Für die chronische Toxizität ist aus mechanistischer Sicht die direkt alkylierende Wirkung von EO verantwortlich. Dazu zählen die Wirkung am zentralen (Enzephalopathie) und peripheren Nervensystem (Polyneuropathie) sowie Schädigungen der Leber, Lungen und Nieren. Auch die krebserzeugende Wirkung, insbesondere auf das blutbildende System, wird auf die alkylierende und damit direkt genotoxische Wirkung des EO zurück geführt. EO ist zweifelsfrei kanzerogen im Tierversuch. Die am häufigsten beobachteten Tumoren im Tierversuch sind Hirntumoren (Gliome), LGL-Leukämien sowie Adenome und Karzinome der Lungen. Die meistbeobachteten Effekte beim Menschen sind genotoxischer, insbesondere klastogener (d.h. DNA-strangbrechender) Natur. Zusätzlich treten Punktmutationen (u.a. GC->AT Transitionen) auf. Verantwortlich für die genotoxische Wirkung ist die Bildung von DNA-Addukten des EO, die nicht oder nur fehlerhaft repariert werden. Die beschriebenen Effekte wurden überwiegend bei Tätigkeiten mit vermuteter beziehungsweise nachweislich höherer Exposition beobachtet – unter anderem bei der Sterilisation medizinischer Produkte. Bei Beschäftigten aus der Produktion von EO und damit vermuteter beziehungsweise nachweislich niedrigerer Exposition (aufgrund geschlossener Verfahren) konnten sie nicht gefunden werden.

Aus quantitativer Sicht gilt es, die Höhe an DNA-Addukten des EO zu berücksichtigen, welche im Körper zusätzlich aus endogen vorhandenem Ethylen gebildet werden können und für die Kanzerogenität von besonderer Bedeutung sind. Die Höhe an endogen gebildeten DNA-Addukten des EO aus Ethylen liegt dabei im selben Bereich, wie sie durch eine exogene Exposition gegenüber EO im Bereich zwischen 1 und 2 ppm gebildet werden können. Diese Überlegungen waren –neben technischen Aspekten – die Basis des ab Ende der 1990er Jahre abgeleiteten TRK-Wertes von 1 ppm. Aktualisierte Empfehlungsvorschläge für Grenzwerte am Arbeitsplatz auf Basis einer quantitativen Dosis-Risikobeziehung werden derzeit seitens des Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) der Europäischen Kommission erarbeitet.

Ethylenoxid – Epidemiologie

EO wurde von der International Agency for Research on Cancer (IARC) bereits 1994 in die Kategorie I (krebserzeugend beim Menschen)

eingestuft (IARC, 1994). Allerdings wurde festgestellt, dass für die karzinogene Wirkung zwar ausreichende Evidenz im Tierexperiment („sufficient evidence in experimental animals“), aber nur begrenzte Evidenz beim Menschen („limited evidence in humans“) vorliegt.

Wie die IARC 2008 (IARC Monograph Vol. 97) und 2009 (Baan et al.) feststellte, haben zahlreiche Studien eine Assoziation von EO mit bösartigen Erkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems sowohl beim Menschen als auch bei Tieren gezeigt, wobei die epidemiologische Datenlage, insbesondere aus den älteren Studien, inkonsistent ist. Auch die neueren Studien zeigen vereinzelt erhöhte Risikoschätzer für bösartige Tumoren des lymphatischen und hämatopoetischen Systems nach Exposition gegenüber EO, jedoch sind diese Ergebnisse v.a. mit Hinblick auf eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung nicht eindeutig.

Die MAK-Kommission ordnete bereits 1984 EO in die Kategorie 2 ein („Stoffe, die als krebserzeugend beim Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweisen aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten.“).

Neuere epidemiologische Studien

So fanden Coggon et al. (2004) in einem Follow-up einer Kohortenstudie von 2.876 Männern und Frauen, die gegenüber EO in der chemischen Industrie oder in Sterilisationsabteilungen in Krankenhäusern exponiert waren, erhöhte Sterberisiken für Krebserkrankungen des lymphatischen und blutbildenden Systems für Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome. Für die Chemiarbeiter mit gesicherter EO-Exposition wurde ein 1,8-fach erhöhtes Risiko für alle Krebserkrankungen des lymphatischen und blutbildenden Systems beobachtet. Die Zahl der an Krebs verstorbenen Personen in dieser Studie war jedoch sehr klein, und keiner der beobachteten Risikoschätzer konnte statistisch gesichert werden.

Steenland et al. (2004) fanden im Follow-up einer großen Kohortenstudie mit 18.235 exponierten Arbeitern zwar leicht erhöhte Risiken für Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome bei Männern, jedoch waren diese ebenfalls statistisch nicht signifikant. Die Beschäftigten waren zu einem kleinen Teil (ca. 20%) in der Sterilisation, jedoch überwiegend in der EO-Produktion tätig (Steenland et al. 1991). In Abhängigkeit von der Expositionszeit berichtete diese Studie ein ansteigendes Sterberisiko bei Männern für Krebserkrankungen des lymphatischen und blutbildenden Systems. Für Frauen wurden dagegen keine erhöhten Risiken beobachtet.

Swaen et al. (2009) konnten in einer Kohortenstudie mit 2.063 exponierten Arbeitern aus der EO-Produktion generell keine statistisch signifikant erhöhten Krebsrisiken zeigen. Dies schloss auch Krebserkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems ein. Hier ist jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse von Beschäftigten aus der Produktion nicht mit denen aus der Desinfektion gleichzusetzen sind.

In den Folgejahren wurde seitens mehrerer Autoren versucht, die zunächst rein qualitativen Ergebnisse epidemiologischer Studien zusätzlich auch quantitativ auszuwerten beziehungsweise potenzielle Dosis-Wirkungsbeziehungen zu untersuchen. So berechnete eine gepoolte Analyse der beiden zitierten Kohorten von Coggon et al. und Steenland et al. quantitative Indizes für eine Exposition gegenüber EO (Valdez-Flores et al. 2010). Dieselben Autoren schätzten das Lebenszeit-Exzessrisiko für Männer, an einem Lymphom zu versterben, nach einer 40-jährigen beruflichen Exposition gegenüber durchschnittlich 2,27 ppm EO auf 4/10 000 Personen (Valdez-Flores et al. 2011).

2010 wurden durch Kiran et al. die Ergebnisse einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie veröffentlicht. Es wurden 2.347 Lymphomfälle und 2.436 Kontrollen aus sechs europäischen Ländern unter Nutzung der WHO-Klassifikation für Lymphome (2001) ausgewertet. Die Exposition wurde retrospektiv mittels Fragebogen erfasst und durch Expertenranking hinsichtlich Häufigkeit und Intensität in eine 4-Punkte-Skala eingeordnet, ebenso wurde die Dauer der Exposition berücksichtigt. Aus diesen Angaben errechneten die Autoren eine kumulative Exposition für jedes Individuum. Es ergab sich zwar bei mittel bis hoch gegenüber EO Exponierten eine Risikoerhöhung, an einem Lymphom zu erkranken, eine sichere Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte aber auch aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst gibt es in den neueren Studien durchaus Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung von EO für das blutbildende/lymphatische System insbesondere in Arbeitsbereichen mit höherer Exposition gegenüber EO, unter anderem während der Sterilisation medizinischer Produkte. Es bestehen jedoch erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich einer quantitativen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Im konkreten Einzelfall konnte auf Basis des gegenwärtigen medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes eine abschließende Klärung zunächst nicht herbeigeführt werden („non liquet“). Es wurde eine Wiederaufnahme des Verfahrens empfohlen, sobald neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen. Die MAK-Kommission der DFG bearbeitet zurzeit die Einstufung von EO als krebserzeugenden Arbeitsstoff.

Die Autoren

PD Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Jana Henry, Dr. Heiko Udo Käfferlein
IPA

Literatur

1. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *The Lancet Oncology* 2009; 10: 1143-1144
2. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). IARC Monograph, Vol. 97, 2008
3. Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Mortality of workers exposed to ethylene oxide: extended follow up of a British cohort. *Occup Environ Med* 2004; 61: 358-362
4. Ethylene Oxide. IARC Monograph, Vol. 60; 1994
5. Kiran S, Cocco P, Mannetje A, Satta G, D'Andrea I, Becker N, de Sanjosé S, Foretova L, Staines A, Kleefeld S, Maynadié M, Nieters A, Brennan P, Boffetta P. Occupational exposure to ethylene oxide and risk of lymphoma. *Epidemiology* 2010; 21: 905-910
6. Steenland K, Stayner L, Greife A, Halperin W, Hayes R, Hornung R, Nowlin S. Mortality among Workers Exposed to Ethylene Oxide. *N Engl J Med* 1991; 324: 1402-1407
7. Steenland K, Stayner L, Deddens J. Mortality analyses in a cohort of 18235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occup Environ Med* 2004; 61: 2-7
8. Swaen GM, Burns C, Teta JM, Bodner K, Keenan D, Bodnar CM. Mortality study update of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 15 year update. *J Occup Environ Med* 2009; 51: 714-723
9. Valdez-Flores C, Sielken RL Jr, Teta MJ. Quantitative cancer risk assessment based on NIOSH and UCC epidemiological data for workers exposed to ethylene oxide. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 56: 312-320
10. Valdez-Flores C, Sielken RL Jr, Jane Teta M. Quantitative cancer risk assessment for ethylene oxide inhalation in occupational settings. *Arch Toxicol* 2011; 85: 1189-1193

Reizstoffe im Fokus

AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“



Christoph van Thriel, Kirsten Sucker, Dirk Pallapies, Gerhard Schlüter, Gisela Stropp, Rüdiger Bartsch, Andrea Hartwig, Thomas Brüning

Chemische Arbeitsstoffe entfalten ihre lokale Wirkung beim Menschen häufig an den Augen und den oberen Atemwegen. Deshalb geht man davon aus, dass bei etwa der Hälfte der Gefahrstoffe die Reizung der oberen Atemwege und der Augen der entscheidende Endpunkt für die Festsetzung gesundheitsbasierter Grenzwerte ist. Dennoch ist die Datenlage hier häufig limitiert. Die vom Unterausschuss (UA) III des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) und der MAK-Kommission eingerichtete gemeinsame ad hoc Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ unter Vorsitz von Professor Brüning befasst sich mit der Möglichkeit, stoffspezifische Grenzwerte bei lokalen Effekten an den oberen Atemwegen und den Augen zu erstellen. Sie soll die wissenschaftliche Expertise auf dem Gebiet der Reizstoff-Forschung bündeln und das Vorgehen bei der Ableitung von Grenzwerten, die auf lokalen Effekten beruhen, zwischen der MAK-Kommission und dem AGS abstimmen.

In der Toxikologie werden traditionell systemische und lokale Effekte unterschieden, wobei sich lokale Effekte auf den Teil des Organismus beschränken, an dem es zum ersten Kontakt mit dem Fremd- beziehungsweise Gefahrstoff kommt. Bei den chemischen Arbeitsstoffen ist der Anteil flüchtiger Substanzen sehr hoch und die inhalative Aufnahme der überwiegende Expositionsweg. Daher sind die oberen Atemwege für viele Gefahrstoffe der Ort des ersten Kontakts des Organismus mit dem Fremdstoff und entsprechend häufig sind auch lokale Effekte an diesen Zielorganen. Während die toxikologische Charakterisierung systemischer Wirkungen durch zahlreiche Parameter möglich ist und auch konsequent und in überwiegend harmonisierter Form umgesetzt wird, ist die Beurteilung lokaler Effekte trotz ihrer Bedeutung für den Arbeitsschutz nicht einheitlich und systematisch geregelt.

Nach dem lokalen Kontakt an den Schleimhäuten der Atemwege, aber auch an den Bindehäuten der Augen, reagieren viele Arbeitsstoffe mit sensorischen und nicht-sensorischen Zellen in diesen Bereichen und können dort gesundheitsrelevante, adverse Wirkungen entfalten. Über den Geruchssinn und den Trigemini-

nusnerv kann das Gehirn flüchtige Chemikalien erkennen, das Ausmaß der Exposition abschätzen und gegebenenfalls Abwehrreflexe (z.B. Tränenfluss, Niesen oder Husten) auslösen, die die Eliminierung des Fremdstoffes aus diesen Bereichen beschleunigen.

Vor allem die Anregung von sogenannten Chemorezeptoren des Trigemini-nusnervs ist mit Effekten assoziiert, die in der regulatorischen Toxikologie als „sensorische Irritationen“ oder im englischsprachigen Raum „sensory irritation“ bezeichnet werden. Lokale Effekte an den Schleimhäuten der oberen Atemwege und der Augen können sich aber auch als funktionelle oder strukturelle Veränderung (z.B. durch zytotoxische Wirkungen) des Gewebes in diesen Bereichen äußern, was in der Regel als Reizung oder Irritation bezeichnet wird.

Diese sprachliche und auch konzeptionelle Trennung wird häufig nicht vorgenommen und so wird bei der Festsetzung von gesundheitsbasierten Arbeitsplatzgrenzwerten (AGWs) häufig relativ undifferenziert über Reizstoffe und Reizeffekte gesprochen. Man geht davon aus, dass bei etwa der Hälfte der Gefahrstoffe die Reizung der oberen Atemwege und der Augen der entscheidende Endpunkt

für die Festsetzung gesundheitsbasierter Grenzwerte ist. Belastbare Daten aus Studien am Menschen haben für die Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten ein besonderes Gewicht. Allerdings beruhen viele Grenzwerte bislang auf Ergebnissen nicht-standardisierter Untersuchungsverfahren exponierter Kollektive oder wurden häufig aus verschiedenen Endpunkten inhalativer Tierversuche abgeleitet. Unter methodischen Gesichtspunkten wurde in den meisten dieser Studien zur Wirkung von Reizstoffen die eigentlich notwendige Abgrenzung der Effekte „Irritation“/ „sensorische Irritation“ (trigeminale Chemorezeption) und „Belästigung“ (vorwiegend Geruchswirkung) nicht vorgenommen.

NOAEC/L

(engl. für **No Observed Adverse Effect Concentration/Level**)
Es entspricht der höchsten Expositionskonzentration eines Stoffes in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine signifikant erhöhten gesundheitsschädigenden Befunde beobachtet werden.

DNEL

Derived No Effect Level. Aus Versuchs- und Beobachtungsdaten abgeleitete Expositionshöhe, unterhalb der ein Stoff die menschliche Gesundheit nicht beeinträchtigt.

REACH

REACH steht für **Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals** (Registrierung, Bewertung und Zulassung von Chemikalien). Diese EG-Verordnung zentralisiert und vereinfacht das Chemikalienrecht europaweit und ist am 01. Juni 2007 in Kraft getreten.

Hochrechnung von gesundheitlichen Effekten notwendig

Sowohl in Untersuchungen am Menschen als auch in tierexperimentellen Studien stehen geeignete Methoden zur Verfügung, um (a) Geruchswirkungen (z.B. Vermeidungsverhalten), (b) sensorische Irritationen (z.B. Lidschlussfrequenzerhöhung) und (c) Irritationen (z.B. Degeneration des intranasalen Epithels) valide zu erfassen. Prinzipiell wäre es möglich, für alle Reizstoffe entsprechende Studien durchzuführen, um auf diese Weise wissenschaftlich belastbare gesundheitsbasierte Grenzwerte abzuleiten. Trotz intensiver Anstrengungen im Bereich der Reizstoff-Forschung ist eine lückenlose Bereitstellung humanbasierter Daten für alle chemischen Arbeitsstoffe mit vermuteter Reizwirkung nicht realistisch, und die nationalen und internationalen Gremien der Grenzwertsetzung müssen Wege finden, mit den vorhandenen Defiziten umzugehen. In der Wissenschaft bedient man sich dabei der Methode der Extrapolation, also einer Form der „Hochrechnung“, um gesundheitliche Effekte in (a) nicht-untersuchte Expositionsbereiche (Expositionshöhe und/oder Expositionsdauer, z.B. Zeitextrapolation von akuten zu chronischen Effekten), (b) nicht-untersuchte Spezies (z.B. Ratte

auf Mensch) oder (c) nicht-untersuchte Subgruppen einer Spezies (z.B. junge auf alte Individuen) zu übertragen.

Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten für Reizstoffe

Um auch für Stoffe mit limitierter Datenlage einen Grenzwert für den Arbeitsplatz ableiten zu können, wurde Ende der 1990er Jahre vom Beraterkreis Toxikologie, dem Vorläufer des heutigen UAIII des AGS des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) das Konzept der Arbeitsplatzrichtwerte (ARW) entwickelt und ausgearbeitet und inzwischen in das Konzept für Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW; vgl. BekGS 901) überführt. Dabei werden ausgehend von einer Konzentration oder Dosis ohne nachteilige Wirkung (NOAEC, NOAEL) – die in der Regel im Tierversuch ermittelt wurde – Extrapolations-Faktoren unter bestimmten Annahmen für systemisch oder lokal wirksame Stoffe angewendet. Im UAIII wurde nach dem AGW-Konzept bislang für systemische und lokale Effekte derselbe Default-Variabilitätsfaktor 5 verwendet, sofern stoffspezifisch keine abweichenden Vorgehensweisen begründbar waren. Auch die Zeitextrapolation wird für beide Effektpunkte in gleicher Weise berücksichtigt, so dass bei identischen zeitextrapolierten NAELs (no adverse effect level) aus dem Tierversuch für systemische und lokale Wirkungen derselbe AGW resultiert.

Diese Vorgehensweise hat mit zunehmender Erfahrung und Anwendung der AGWs und vor dem Hintergrund der eingangs beschriebenen konzeptionellen und methodischen Defizite bei der Effektmessung und -bewertung zu berechtigter Kritik geführt. Außerdem ist der Umgang mit vorliegenden Humandaten im AGW-Konzept nicht definiert. Es wurde daher im Herbst 2007 vom AGS und der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) angeregt, eine Arbeitsgruppe mit Experten einzurichten, die sich mit der Möglichkeit stoffspezifischer Grenzwerte bei lokalen Effekten an den oberen Atemwegen und den Augen befasst und ein auf Daten und Befunden basierendes Paradigma zur Grenzkonzentration-Ableitung ausarbeiten soll.

AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“

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 UAIII eine gemeinsame ad hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ eingerichtet. Ein erster Vergleich zwischen existierenden Grenzwerten und einem Probelauf durch das Faktorenschema der DNEL-Ableitungen im Rahmen von REACH zeigt gerade für lokale Reizstoffe einen Trend zu sehr niedrigen Grenzwerten (ca. 10-fach geringer als jetzt), was aber offenbar auch langjährigen Felderfahrungen widerspricht. Die hieraus resultierenden praktischen Probleme können immens sein. Ein weiteres Problem stellt die multiplikative Verknüpfung von Einzelfaktoren dar. Zu Beginn der Arbeiten dieser Gruppe stand der Informationsaustausch im Vordergrund, und im Laufe der letzten beiden Jahre entwickelte sich eine klare Arbeits- und Meilensteinplanung.

Mitglieder der AG „Grenzwertableitung bei Lokalen Effekten“

(in alphabetischer Reihenfolge)

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

Aufgabe und Stand der Arbeiten der AG

In der UAIII-Sitzung des AGS am 23.11.2009 wurde Professor Brüning zum neuen Vorsitzenden der ad hoc AG nominiert, deren Aufgabe folgendermaßen definiert ist: Transparenz über die Anwendung von differenzierten Extrapolationsfaktoren herzustellen, valide Endpunkte für sensorische Irritation zu definieren sowie generelle Aussagen zur Adversität von Gesundheitseffekten bei Reizstoffen und Aussagen zur Zeitextrapolation zu machen. Übergeordnetes Ziel ist die Harmonisierung der Bewertung lokaler Effekte im Rahmen der Grenzwertsetzung und die Koordinierung dieses Prozesses zwischen der MAK-Kommission und dem Ausschuss für Gefahrstoffe.

Glossar beschreibt Wirkungsgrundlagen für lokale Effekte

Um diese übergeordneten Ziele zu erreichen, wurden von den Mitgliedern zwei Arbeitsschwerpunkte gesetzt: (a) die Erstellung eines Glossars zur Reduktion der konzeptionellen Defizite in der Terminologie und (b) die Entwicklung eines Entscheidungsbaums, mit deren Hilfe die empirischen Befunde zu einem vermeintlichen Reizstoff systematisch zusammengestellt und bewertet werden können. Aus dieser systematischen Analyse erfolgt dann entweder die Ableitung eines AGWs oder bei defizitärer Datenlage die Anwendung von spezifischen Extrapolationsfaktoren.

Im Glossarentwurf, der den Einleitungsteil einer wissenschaftlichen Publikation der ad hoc AG bilden wird, wurden die morphologischen und physiologischen Grundlagen für lokale Effekte an den oberen Atemwegen und den Augen beschrieben (z.B. sensorische Innervation durch die Kranielnerven), die relevanten Organbereiche (Nase, Rachen, etc.) aufgelistet, die verwendeten Begriffe (senso-

rische Irritation etc.) definiert und Methoden zur Effektmessung systematisch zusammengestellt (z.B. RD50 \Rightarrow sensorische Irritation im Tiermodell).

Entscheidungsbaum soll bei Klassifizierung helfen

Basierend auf diesen Vorüberlegungen wurde ein Entscheidungsbaum erstellt, mit dem (a) geprüft werden kann, ob ein Arbeitsstoff aufgrund empirischer Befunde und physikochemischer Eigenschaften (z.B. pH-Wert) als Reizstoff klassifiziert werden kann und (b) die existierenden Studienergebnisse in eine Systematik überführt werden können, die es ermöglicht, die notwendigen Extrapolationsschritte (z.B. Inter-Spezies Extrapolation bei fehlenden Humandaten) anzuwenden.

Um die Kombination von Entscheidungsbaum und Systematik zu testen, wurde eine Prioritätenliste mit 16 Stoffen zusammengestellt, die Reizstoffe sein sollten und deren empirische Befundlage von schlecht bis sehr gut variierte. Zu den schlecht untersuchten Stoffen zählten beispielsweise Arbeitsstoffe, die vom UAIII in der Bearbeitung zurückgestellt wurden, zu den gut untersuchten zählten Substanzen, für die aktuell ein MAK-Wert unter Berücksichtigung von Humandaten aufgestellt wurde.

Wissenschaftliches Symposium zu Reizstoffen geplant

In einem nächsten Schritt soll basierend auf Glossar und Entscheidungsbaum ein Leitfaden zur Ableitung von Grenzwerten für Stoffe mit lokalen Effekten erstellt und internationalen Experten zur Kommentierung vorgelegt werden. Auf dieser Basis wurde die Durchführung eines gemeinsam von der DGUV, der DFG und dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales organisierten internationalen wissenschaftlichen Symposiums unter dem Arbeitstitel „Risk Assessment of Local Irritants“ angeregt. Hier sollen die Inhalte des Glossars und der Leitfaden von Experten diskutiert und um bisher nicht berücksichtigte Aspekte erweitert werden. Es ist vorgesehen, hier auch die mit der Beurteilung von Reizeffekten befassten medizinischen Fachdisziplinen (Augen, HNO, Lunge) in die Diskussion einzubinden. Dies wird als wesentlich für die spätere arbeitsmedizinische Akzeptanz von AGWs erachtet. Das Symposium soll voraussichtlich im ersten Quartal 2013 in Berlin stattfinden.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Dirk Pallapies,
 Prof. Dr. Gerhard Schlüter, Dr. Kirsten Sucker,
 IPA

Dr. Christoph van Thriel
 Leibniz Institut für Arbeitsforschung (IfADo)
 Dr. Rüdiger Bartsch, Prof. Dr. Andrea Hartwig
 Karlsruher Institut für Technologie
 Dr. Gisela Stropp
 Bayer Health Care AG



UV Strahlung und Hautkrebs

Wechselspiel UV und Haut

Manigé Fartasch, Thomas Brüning

UV-Strahlung kann nicht nur zu einer vorzeitigen Alterung der Haut führen. Sie wird auch für den weltweiten Anstieg der Hautkrebs-Erkrankungen mit verantwortlich gemacht. Für die Abgrenzung einer beruflichen von einer nicht beruflich verursachten Hautkrebserkrankung als Folge einer erhöhten Belastung gegenüber UV-Strahlung fehlen dem medizinischen Gutachter bislang wichtige Werkzeuge. Eine mit finanzieller Unterstützung der DGUV-Forschungsförderung durchgeführte deutschlandweite Multicenterstudie unter Beteiligung des IPA und des Instituts für Arbeitsschutz (IFA) der DGUV soll jetzt dazu beitragen, offene Fragen zu klären.

UV-Strahlung kann zur Alterung der Haut führen und maßgeblich die Entstehung von Hautkrebs initiieren, auch ohne dass sichtbare Sonnenbrände aufgetreten sein müssen. Das Ausmaß der Schädigungen hängt neben dem genetisch bedingten Hauttyp des Menschen stark von der kumulativen UV-Dosis ab. Diese kann sich im Einzelfall aus der UV-Exposition in der Freizeit – dazu gehört zum Beispiel auch der Besuch von Solarien – und einer beruflichen Exposition zusammen setzen.

Weltweit nehmen die sogenannten Nicht-Melanomhauttumoren infolge der UV-Strahlung zu. Man unterscheidet zwei Hauptformen des Hautkrebs: Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome. Sie machen zusammen mehr als ein Drittel aller bösartigen Tumoren bei der weißhäutigen Bevölkerung aus. Etwa 75 bis 80 Prozent der Hautmalignome sind Basalzellkarzinome, die zum größten Teil in lichtexponierten Arealen wie Kopf und Nacken auftreten – etwa

20 Prozent der Basalzellkarzinome sind an Stellen anzutreffen, die nur intermittierend der UV-Bestrahlung ausgesetzt sind. Hier sollen für deren Entstehung auch kurzzeitige hohe UV-Belastungen, wie sie zum Beispiel bei Sonnenbränden auftreten, eine Rolle spielen. Basalzellkarzinome wachsen langsam und metastasieren nicht. Unbehandelt können sie jedoch in Knochen und andere Gewebe einwachsen.

Plattenepithelkarzinome umfassen nur etwa 15 Prozent der Hautmalignome. Im Gegensatz zum Basalzellkarzinom können sie die Lymphknoten befallen und Fernmetastasen bilden. Typischerweise entstehen die Plattenepithelkarzinome im Kopfbereich, auf den Handrücken und den distalen Unterarmen. Ursache hierfür ist eine chronische Lichtschädigung der Haut. Die früheste Manifestation des Plattenepithelkarzinoms ist die aktinische Keratose, auch Carcinoma in situ oder intraepidermale Keratinozyten-Neoplasie ge-

nannt. Epidemiologisch besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer des regelmäßigen Aufenthalts im Freien unter UV-Belastung und dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen. Wobei die sich addierende (sog. kumulative) Lebenszeitexposition in Freizeit und Beruf bei zunehmendem Alter und individueller Anlagebereitschaft eine entscheidende Rolle spielt.

Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms

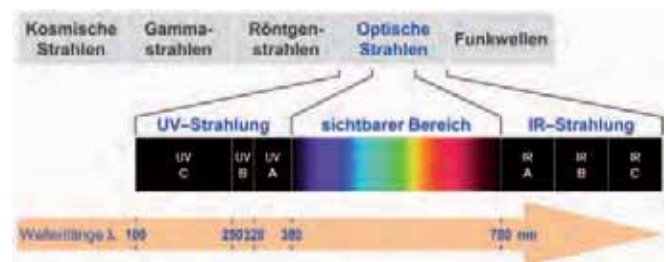
Die Entwicklung der Plattenepithelkarzinome gliedert sich in verschiedene Phasen: Zunächst entwickeln sich die aktinischen Keratosen klinisch als raue erythematöse Läsionen – später kann es zur Hyperkeratose (Hornschichtverdickung) kommen. Die Entwicklung dieser Veränderungen beginnt mit der Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis durch wuchernde atypische Epidermiszellen (sog. Keratinozyten). Diese finden sich zunächst in den unteren Epidermisschichten (suprabasal), kommen dann zunächst nur herdförmig vor, um dann die gesamte Epidermis zu durchsetzen und schließlich als invasives Plattenepithelkarzinom durch die Basalmembran zu dringen und über die Epidermis hinaus in die darunterliegende Dermis zu reichen. Hier neigen sie zur Verhornung und können histologisch sichtbare Hornperlen ausbilden. Erst wenn die atypischen Keratinozyten in die Dermis vorgedrungen sind, ist ein Metastasierungsrisiko gegeben.

In diesem Zusammenhang ist wichtig: Oft kann es zu flächigen Veränderungen im Bereich der lichtexponierten Haut kommen; die aktinische Keratose tritt oft multipel in größeren Arealen insbesondere bei Männern mit genetisch-bedingter Lichtung der Kopfhaut im Bereich der Stirn und oberer Kopfhaut sowie bei Frauen im Bereich des Dekolletés auf. Die multiplen Läsionen transformierter Keratinozyten kommen in verschiedenen Graduierungen vor. Dadurch ist häufig eine genaue Abgrenzung der Läsionen nicht mehr möglich. Dies war der Grund, den Begriff Feldkanzerisierung oder „field cancerisation“ einzuführen. Dieser Befund bedarf häufig besonderer Therapieformen, wie der so genannten photodynamischen Therapie, um alle Veränderungen effektiv erfassen zu können.

Wirkung der UV-Strahlung auf die Haut

UV-Strahlung ist ein Teil der sogenannten optischen Strahlung. Sie wird definitionsgemäß durch die Wellenlänge charakterisiert und liegt im Bereich zwischen 100 nm und 400 nm. Je nach Wellenlänge unterscheidet man zwischen UVC (100-280 nm), UVB (280-315 nm) und UVA (315-400 nm – UVA 1: 340-400 nm und UVA 2 315-340 nm) Strahlung.

Auf Grund der schützenden Filterfunktion der Erdatmosphäre gelangen lediglich die UVA- und UVB-Strahlenanteile des Sonnenlichts auf die Erde. Dabei macht der Anteil der UVA-Strahlung rund 95 Prozent aus. UVA-Strahlung ist im Vergleich zur UVB-Strahlung energieärmer und mit der längeren Wellenlänge versehen. Dafür kann UVA-Strahlung tiefer in die Haut eindringen und nicht nur epidermale sondern auch Veränderungen in der darunter liegenden Dermis, insbesondere auch des Bindegewebes, hervorrufen.



Strahlenspektrum

Die stärkste kanzerogene Wirkung hat die UVB-Strahlung. Sie wird für die Entstehung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen verantwortlich gemacht, während die UVA-Strahlung die kanzerogene Wirkung wahrscheinlich überwiegend indirekt durch die Wirkung auf das Immunsystem der Haut unterstützt. Sowohl UVB- als auch UVA-Strahlung werden in der Haut durch Anregung intrazellulärer Chromophore absorbiert. Als Chromophore bezeichnet man Teile eines Moleküls, die sowohl UV-Strahlung als auch sichtbare Strahlung absorbieren können. Die Energie der Strahlung verursacht oxidativen Stress mit vorübergehender oder andauernder Mutation der Keratinozyten-DNA. Diese UV-induzierten DNA-Schäden sind auch wesentlich an der UV-vermittelten Immunsuppression beteiligt, die zur Freisetzung von immunsuppressiven Zytokinen (Botenstoffe) wie zum Beispiel IL 10 und Tumornekrosefaktor alpha führen. Demnach kommt der UV-Strahlung eine Doppelrolle zu: die Induktion der Karzinogenese durch DNA-Schädigung und zusätzlich die Suppression der immunologischen Tumorabwehr. Zudem kann sowohl UVB- als auch UVA-Strahlung indirekt die DNA durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen schädigen.

Es existieren verschiedene Reparaturmechanismen in der Haut, die grundsätzlich in der Lage sind, entsprechende DNA-Schäden zu beheben. Mit zunehmendem Alter können jedoch nicht alle Schädigungen der DNA wieder korrekt hergestellt werden. Zudem wird der wichtigste Reparaturmechanismus durch die sogenannten Exzisionsreparaturenzyme, die o.g. DNA Schäden erkennen, ausschneiden und ersetzen, schnell gesättigt. Bleiben die Schäden somit unerkannt oder werden nicht repariert, entstehen während der Zellteilung permanente Mutationen in der DNA. Auch die Mutation des Tumor-Suppressor Gens p53, das als „Wächtergen“ bezeichnet wird und normalerweise durch die Behebung von Defekten, Einfluss auf die Zellteilung und die Apoptose (den programmierten Zelltod) hat, wird vermehrt in Plattenepithelkarzinomen gefunden. Der Ausfall dieser „Wächterfunktion“ begünstigt zusätzlich die maligne Entartung der Zelle.

UV-Strahlung im Beruf und Hautkrebsentstehung

Im Falle des Plattenepithelkarzinoms gibt es experimentell-wissenschaftlich eindeutige Erkenntnisse und epidemiologische Untersuchungen, die den linearen Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Form des Hautkrebses und der UV-Exposition belegen (Wolf et al 2011). Hierbei kommt – besonders bei zunehmendem

Alter – der sich addierenden so genannten kumulativen Lebenszeitexposition in Freizeit und Beruf neben der individuellen Anlagereife eine entscheidende Bedeutung zu.

Diese Beziehung lässt sich für einige Basalzellkarzinomtypen nicht mit Sicherheit feststellen, obwohl diese ebenfalls vermehrt im Kopfbereich bei Lichttyp I und II auftreten und epidemiologisch belegt ist, dass sie in den Ländern mit hoher UV-Belastung zunehmen (Bauer et al 2011). Hier besteht noch Forschungsbedarf, da bisherige Studienergebnisse heterogen sind und genauere Aufschlüsselungen der unterschiedlichen histologischen Typen meist nicht erfolgt sind.

Dosimetrische Messungen unter Berücksichtigung des Freizeitanteils haben gezeigt, dass bestimmte Beschäftigte im Vergleich zu anderen einer zum Teil wesentlich erhöhten berufsbedingten UV-Exposition ausgesetzt sind (Übersicht Knuschke 2011, Thieden et al .2004). Durch epidemiologische Metaanalysen (Schmitt et al 2009, 2010) konnte zudem belegt werden, dass für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen neben dem Freizeitverhalten, auch die jeweilige UV-Belastung bei Berufsangehörigen mit hohem Außenarbeitsanteil, den sog. „Outdoor workers“ wie Bau-, Garten-, Landwirtschaftsarbeitern, Bergführern, Seeleuten etc., ausschlaggebend ist und zu einem erhöhten Risiko führt.

Begutachtungen von UV-strahlungsbedingten Plattenepithelkarzinomen

Für Hautkrebserkrankungen nach Einwirkung von UV-Strahlung existiert aktuell noch kein Tatbestand in der Liste der Berufskrankheiten. Für die Unfallversicherungsträger besteht die juristische und verwaltungspraktische Möglichkeit über §9 Abs.2 SGB VII eine An-



Aktinische Keratosen in Form einer Feldkanzerisierung

Projektpartner der Multicenterstudie

Projektpartner der Phase 1 der Multicenterstudie zur Entwicklung / Validierung von Instrumenten zur Beurteilung der Lichtschädigung und zur Erfassung der Anteile beruflicher und außerberuflicher UV-Strahlung bei der HautkrebSENTSTEHUNG (DGUV-FB 170):

Koordinator: Prof. Dr. P. Elsner, Univ. Jena; wiss. Projektleitung: Prof. Dr. T.L. Diepgen, Univ Heidelberg; weitere Forschungsleiter: Prof. Dr. A. Bauer, Dipl-Phys. P. Knuschke, Prof. Dr. J. Schmitt, Univ. Dresden; Prof. Dr. H. Blome, Dr. H. Siekmann, IFA, St. Augustin; Prof. Dr. T. Brüning, Prof. Dr. M. Fartasch, IPA, Bochum; Prof. Dr. H. Drexler, Univ. Erlangen; Prof. Dr. S.M. John, Univ. Osnabrück; Prof. Dr. S. Letzel, Univ. Mainz

erkennung und Entschädigung derartiger Hautkrebserkrankungen „wie eine Berufskrankheit“ zu prüfen. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ (ÄSVB) beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat die Beratung für eine Wissenschaftliche Begründung zur Ergänzung der BK-Liste aufgenommen. Die Einführung einer neuen Berufskrankheit wird zurzeit diskutiert (Brandenburg 2011). Bis dato werden UV-strahlungsbedingte Plattenepithelkarzinome der Haut – einschließlich der aktinischen Keratosen, die auf dem Boden einer chronischen Lichtschädigung bei entsprechend langjähriger beruflicher UV-Exposition entstehen – im Rahmen des § 9 Abs. 2 SGB VII (eine Wie-Berufskrankheit) nach den von der DGUV und der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V. (ABD) herausgegebenen Bamberger Empfehlungen Teil II begutachtet. Diese Empfehlungen bieten bisher jedoch nur eine grobe Orientierung, denn es fehlen evidenz-basierte, einheitliche Kriterien, um berufliche von außerberuflichen Ursachen nachvollziehbar abgrenzen zu können (Diepgen et al 2009).

Multicenterstudien zur UV- Strahlung und Hautkrebs

Die Abgrenzung der Bedeutung einer beruflichen von einer nicht-beruflichen UV-Strahlung bei der Entwicklung von Hautkrebs kann den Gutachter im Einzelfall vor große Herausforderungen stellen. Experten aus den Bereichen Berufsdermatologie, Arbeitsmedizin und Expositionserfassung haben daher ein Konzept für ein Verbundprojekt entwickelt, das hier bestehende offene Fragen klären soll (s. Infokasten). Die erste Phase dieses Projekts wird derzeit mit finanzieller Unterstützung der DGUV-Forschungsförderung durchgeführt. Das Konzept sieht zwei aufeinander aufbauende deutschlandweite Multicenterstudien zur Abgrenzung einer beruflichen von einer nicht beruflich verursachten Hautkrebserkrankung vor. Im Rahmen der ersten Phase werden Methoden entwickelt, mit deren Hilfe die Einwirkungen und Veränderungen der Haut durch UV-Strahlung quantifiziert werden können. Es sollen verschiedene Instrumente zur Bestimmung und Klassifizierung der typischen obligaten Hautveränderungen im Sinne der chronischen Lichtschä-

digung entwickelt werden. Mit deren Hilfe werden an exponierten und nicht exponierten Hautarealen Schädigungen durch berufliche und nicht berufliche UV-Strahlung verglichen (Quantifizierung des Schweregrades der lichtgeschädigten Haut – Schweregradscore). Ein solcher Schweregradscore ist wichtig, um im weiteren Verlauf beispielsweise die Ausprägung der Lichtschädigung bei der gleichen Person an verschiedenen Körperstellen (intraindividuell: beruflich strahlungsexponiert, nicht beruflich exponiert, bedeckte Areale) und auch zwischen verschiedenen Personen (interindividuell) beurteilen zu können (Diepgen und Fartasch 2011). Neben dem Schweregradscore soll in der ersten Projektphase auch ein so genannter „Photographic Guide“ entwickelt werden. Der „Photographic Guide“ soll zukünftig helfen, eine im individuellen Krankheitsfall bestehende Lichtschädigung an verschiedenen Körperstellen standardisiert zu erheben und zusätzlich zu quantifizieren. Ein weiterer Schwerpunkt der ersten Projektphase liegt in der Erarbeitung von technisch-quantitativen Erfassungsmodellen der Einwirkung von UV-Strahlung, um berufliche und außerberufliche Einwirkungen von UV-Strahlung so genau wie möglich zu ermitteln (Siekmann 2011). Darüber hinaus soll in dieser Projektphase eine Validierung und Untersuchung der Praktikabilität der entwickelten Instrumente erfolgen.

In der zweiten Projektphase sollen mit Hilfe einer methodisch hochwertigen, bevölkerungsbasierten, multizentrischen Fall-Kontrollstudie mit zwei Fallgruppen (A: Basalzellkarzinome; B: Plattenepithelkarzinome) und einer hautkrebsfreien Kontrollgruppe Risikofaktoren für die Entstehung spontaner Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher Einwirkung von UV-Strahlung ermittelt werden. Primäres Ziel ist hierbei die Abschätzung der Auswirkungen von UV-Strahlung (kumulative und intermittierende, berufliche und außerberufliche, natürliche und künstliche) auf die Entstehung spontaner Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome unter Einbeziehung weiterer bekannter Risiken. Hierdurch soll die Abgrenzung einer durch berufliche Faktoren verursachten Hautkrebserkrankung von einer durch außerberufliche Faktoren verursachten Hautkrebserkrankung möglich werden.

Die hierbei erzielten Ergebnisse sind Voraussetzung für eine standardisierte einheitliche und effiziente Begutachtung von fraglich berufsbedingtem Hautkrebs. Entsprechende wissenschaftliche Daten können zukünftig Eingang in die Begutachtungsempfehlungen (Bamberger Empfehlungen) oder anderen Handlungshilfen (z.B. Hilfestellung für Sachbearbeitung) Eingang finden.

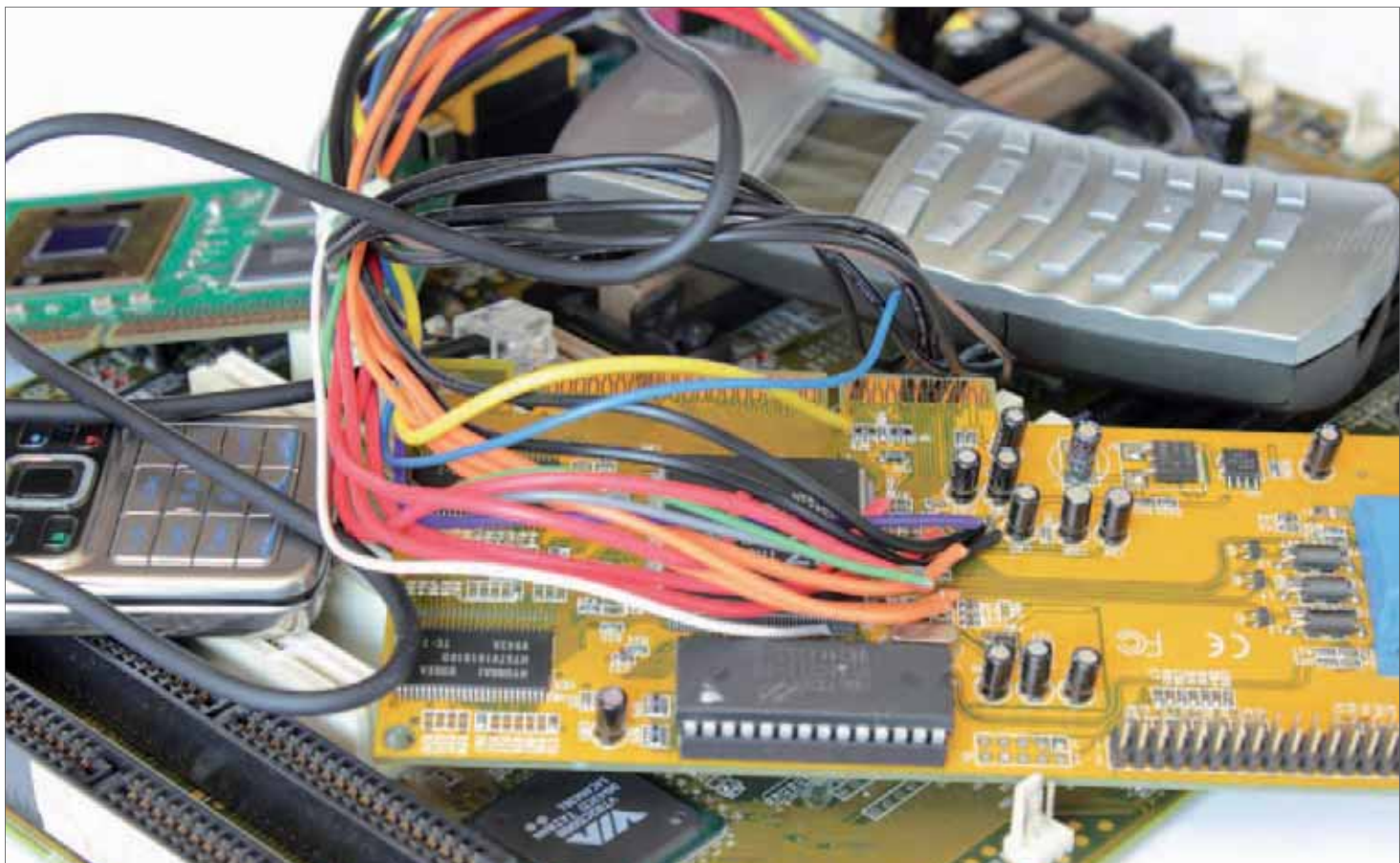
Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Manigé Fartasch
IPA

Literatur

1. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J: Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol* 2011; 165: 612-625
2. Brandenburg S: Juristische Aspekte bei der Einführung der neuen Berufskrankheit „Hautkrebs durch UV-Strahlung“. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 59: 72-77
3. Diepgen TL, Bernhard-Klimt C, Blome O, Brandenburg S, Dienstbach H, Drexler H, Elsner M, Fartasch M, et al: Bamberger Merkblatt: Begutachtungsempfehlungen für die Begutachtung von Haut- und Hautkrebserkrankungen. Teil II: Hautkrebserkrankungen. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2009; 57: 3-17
4. Diepgen TL, Fartasch M, Frank K, Heinrichs B, Siekmann H, Ulrich J, Zagrodnik FD. Hautkrebs und UV-Strahlung- Eine Hilfestellung für die BK-Sachbearbeitung. DGVU- Rundschreiben 0169/2010, 1-42 (2010)
5. Diepgen TL, Fartasch M.: Instrumente zur Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 59: 55-56
6. Knuschke P: Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der beruflichen solaren UV-Exposition. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 59: 78-83
7. Siekmann H: Instrumente zur UV- Expositionserfassung aus Sicht der Prävention. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 59: 60-66
8. Schmitt J, Diepgen T, Bauer A: Occupational exposure to non-artificial UV-light and non-melanocytic skin cancer – a systematic review concerning a new occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 250-264
9. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A: Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164:291-307
10. Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, WulfHC: UV radiation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 197-203
11. Wolf V, Kiesel J, Drexler H: Instrumente zur Expositionserfassung aus medizinischer Sicht. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2011; 59: 57-59

ATHON – Gesundheitliche Risiken von PCB

EU-Projekt zu Gefahren von Polychlorierten Biphenylen erfolgreich abgeschlossen



Hellmuth Lilienthal

Aktuell sind durch den Skandal rund um die Entsorgungsfirma Envio in Dortmund auch Polychlorierte Biphenyle (PCBs) wieder in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt. PCBs sind Industriechemikalien, die seit 2001 weltweit nicht mehr verwendet werden dürfen. Aufgrund ihrer langen biologischen Halbwertszeit treten sie jedoch auch heute immer noch in unserer Umwelt auf. Das europäische Verbundprojekt ATHON hat mögliche Auswirkungen von PCBs auf den Organismus untersucht.

PCBs sind Industriechemikalien, die vor ihrem weltweiten Verbot 2001 als Weichmacher in Lacken, Dichtungsmassen, Kunststoffen sowie in Transformatoren, elektrischen Kondensatoren und in Hydraulikanlagen eingesetzt wurden. Direkte gesundheitliche Gefahren, betreffen heute, wie das Beispiel in Dortmund zeigt, vor allem Beschäftigte in der Abfallwirtschaft beim Kontakt mit Elektroschrott, Baustoffen und Altölen. Da PCBs eine lange biologische Halbwertszeit haben und in der Umwelt praktisch überall vorkommen, stellen sie außerdem ein umweltmedizinisches Problem dar. PCBs reichern sich in der Nahrungskette an und treten vor allem in tierischen Fetten auf, wie zum Beispiel Fleisch und Fisch. Aufgrund ihrer chemischen Struktur und Wirkweise unterscheidet man zwischen dioxin-ähnlichen PCBs (Dioxin-like PCB/DL-PCB) und nicht-dioxin-ähnlichen PCBs (Non Dioxin-like PCB/NDL-PCB). Letztere machen den Hauptanteil der PCBs aus. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass PCBs schnell über die Plazenta durch passive

Diffusion aufgenommen werden und es somit bereits im Mutterleib zu Belastungen des Fötus auch mit NDL-PCBs kommen kann. Aufgrund ihrer guten Löslichkeit reichern sie sich unter anderem im Gehirn an und beeinflussen dort insbesondere die neuronale Entwicklung. Während die toxischen Eigenschaften von DL-PCBs gut bekannt sind, fehlten bislang systematische Untersuchungen zu den NDL-PCBs.

Gesundheitsrisiken durch PCB

Nachdem die European Food Safety Authority (EFSA) in 2005 erklärt hatte, dass eine Regulierung von NDL-PCBs auf Grund der unzureichenden Datenlage nicht möglich sei, wurde im Jahr 2006 das EU-Projekt ATHON („Assessing the Toxicity and Hazard Of Non-dioxinlike PCBs present in food“) mit dem Ziel gestartet, mögliche Gesundheitsrisiken speziell durch NDL-PCBs abzuklären. An dem Projekt beteiligt waren neben der Koordinatorin Prof. Helen Hå-

kansson (Karolinska Institut, Stockholm) 14 Partner aus 10 europäischen Ländern. Um mögliche Wirkungen von dioxin-ähnlichen Verunreinigungen auszuschließen, wurden im Rahmen des Projektes für die weiteren Untersuchungen zunächst hoch gereinigte NDL-PCBs hergestellt. In der Folge wurden am IPA tierexperimentell verschiedene neurotoxikologische Untersuchungen durchgeführt.

Getestet wurden Ratten, die kurz vor ihrer Geburt unterschiedliche NDL-PCBs verabreicht bekommen hatten. Zur Prüfung der möglichen Wirkung auf das Nervensystem wurden bei adulten Tieren frühe akustisch evozierte Potenziale gemessen, um so Beeinträchtigungen des Hörvermögens zu untersuchen. Da bekannt ist, dass NDL-PCBs den Dopamingehalt in bestimmten Nervenzellen des Gehirns senken und dadurch die Motorik beeinflussen können, wurde die Katalepsie zur Erfassung der dopaminergen Wirkung gemessen (s. Infokasten). Als drittes wurde die Süßpräferenz getestet, d.h. die Neigung der männlichen Ratten gesüßtes Trinkwasser im Vergleich zu normalen Trinkwasser zu bevorzugen. Die Süßpräferenz ist bei weiblichen Ratten stärker ausgeprägt als bei männlichen Tieren. Eine verstärkte Süßpräferenz bei behandelten männlichen Tieren entspricht also einer „Verweiblichung“ und damit einer antiandrogenen Wirkung der Testsubstanz. Veränderungen in diesem Sexualdimorphismus zeigen damit endokrin-abhängige Wirkungen auf die Entwicklung des Nervensystems an.

Polychlorierte Biphenyle (PCBs)

Polychlorierte Biphenyle (PCBs) umfassen eine Gruppe von 209 verschiedenen PCB Kongeneren. Das heißt, sie haben alle das gleiche Grundgerüst, können sich aber in ihrer Summenformel unterscheiden. Eine Gruppe von 12 PCBs zeigen chemische Eigenschaften ähnlich denen von Dioxinen und werden deshalb als dioxin-ähnlich (DL-PCB) bezeichnet. Die anderen PCBs werden als nicht-dioxin-ähnlich (NDL-PCB) bezeichnet. Sie haben ein anderes toxikologisches Profil und wirken auf unterschiedliche Weise. Letztere sind bisher nur wenig toxikologisch untersucht worden und wenn, dann nicht in ultrareiner Form, so dass dioxin-ähnliche Wirkungen nicht ausgeschlossen werden können. Bis heute gibt es auch noch keine Risikoabschätzung hinsichtlich der Auswirkungen von NDL-PCBs auf die Gesundheit. Beide Gruppen der PCBs werden in Nahrungsmitteln gefunden.

Katalepsie

Zustand, in dem nach Blockade des dopaminergen Systems die Willkürmotorik gehemmt ist, so dass auch ungewöhnliche Körperhaltungen lange beibehalten werden. Wird experimentell durch die Gabe von Haloperidol erreicht, das die Dopamin-Rezeptoren blockiert. Da NDL-PCBs den Dopamingehalt in den Nervenzellen des Gehirns senken, können sie unter bestimmten Umständen die kataleptische Wirkung von Haloperidol verstärken.



In dem Projekt wurden Ratten getestet, die kurz vor ihrer Geburt unterschiedliche PCBs verabreicht bekommen hatten.

PCBs zeigen unterschiedliche Wirkeffekte

Es zeigte sich, dass die vier verschiedenen zur Untersuchung eingesetzten NDL-PCBs unterschiedliche Wirkungen auf die jeweiligen Parameter haben. So führten zwei Testsubstanzen zu deutlichen Erhöhungen der Hörschwellen, insbesondere bei männlichen Tieren. Weibchen, die während ihrer perinatalen Entwicklung ein bestimmtes NDL-PCB erhalten hatten, zeigten dosisabhängig eine erhöhte Präferenz für gesüßte Trinklösungen. Ein anderes NDL-PCB bewirkte bei männlichen Nachkommen eine erhöhte Süßpräferenz, die sich kaum von der weiblicher Tiere unterschied. Dies weist auf eine Verweiblichung des Verhaltens hin. Bei dem kataleptischen Verhalten, das durch das Neuroleptikum Haloperidol induziert wurde, konnten bei männlichen Tieren nach perinataler Belastung mit einem der untersuchten NDL-PCBs verkürzte Latenzzeiten bis zum Bewegungsbeginn festgestellt werden. Ursache hierfür ist die durch dieses NDL-PCB bedingte Aktivierung bestimmter Leberenzyme, wodurch gleichzeitig der enzymatische Abbau von Haloperidol beschleunigt wird. Durch ein anderes NDL-PCB war dagegen die Latenzzeit bis zum Bewegungsbeginn bei weiblichen Ratten verlängert.

Die Ergebnisse der anderen an ATHON beteiligten Partner zeigten unter anderem auf, dass NDL-PCBs auch Einflüsse auf den Hormonhaushalt haben. Hierzu zählen insbesondere Schilddrüsenhormone und anti-androgene Eigenschaften, die die Wirkung männlicher Sexualhormone verändern.

Zusammenfassend haben die Untersuchungen gezeigt, dass die NDL-PCBs was ihre Wirkung auf den Organismus angeht, keinesfalls eine homogene Gruppe sind. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, die entsprechenden staatlichen Stellen bei ihrer Risikobewertung und den Sicherheitsbestrebungen zu unterstützen.

Der Autor
Dr. Hellmuth Lilienthal
IPA

„Wir müssen andere Wege der Vorsorgeuntersuchungen finden“

Prof. Dr. Bernd Jürgen Schmitz-Dräger im Interview zu Harnblasenkrebs



Jährlich erkranken rund 30 000 Menschen in Deutschland an Harnblasenkrebs. Er ist die sechsthäufigste Krebserkrankung bei Männern. Wird der Tumor frühzeitig erkannt, bestehen für die Patienten gute Heilungschancen. Allerdings müssen sich diese Patienten häufig schmerzhaften Blasenspiegelungen unterziehen. Dabei hat die Wissenschaft inzwischen schnelle, sichere und schmerzlose Alternativen entwickelt. Prof. Dr. Bernd Jürgen Schmitz-Dräger, Wissenschaftler und Facharzt für Urologie spricht im Interview über die Möglichkeiten der Früherkennung und Behandlung von Harnblasenkrebs.

Nach Schätzungen der WHO wird Harnblasenkrebs auch in den nächsten Jahren eher zu- als abnehmen. Was sind die Risikofaktoren für Harnblasenkrebs?

Beim Krebs unterscheidet man zwischen zwei Entstehungsarten: Rein oder vornehmlich erblich bedingte Krebsarten und solche, die unter dem Einfluss von äußeren Faktoren entstehen. Harnblasentumoren werden in erster Linie durch äußere Einflüsse, sogenannte Kanzerogene, induziert. Risikofaktoren sind in erster Linie das Rauchen aber auch eine berufliche Exposition wie zum Beispiel gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen. Ein weiterer Risikofaktor, der allerdings in Deutschland keine große Rolle mehr spielt, kann eine erhöhte Arsenbelastung im Trinkwasser sein.

Welche genaue Bedeutung haben berufliche Ursachen?

Früher hatten sog. „Anilinarbeiter“ ein auffällig erhöhtes Risiko, an Harnblasenkrebs zu erkranken, auch Lackierer und Arbeiter in der Aluminiumerzeugung. Allerdings sind die hochpotenten, krebserzeugenden aromatischen Amine seit Jahren aus der Produktion verbannt. Außerdem sind gerade in der Industrie die Präventionsmaßnahmen heutzutage so effektiv, dass es dort in der Regel gegenüber diesen Kanzerogenen nur noch eine vergleichsweise geringe oder keine messbare Belastung mehr gibt. Dennoch sind aromatische Amine auch heute noch an vielen Arbeitsplätzen zugegen, zumeist als Verunreinigungen von anderen Arbeitsstoffen. Sie können aber auch aus Arbeitsstoffen

während der Verarbeitung durch chemische oder thermische Reaktionen freigesetzt werden oder entstehen durch Verstoffwechslung im menschlichen Körper wie zum Beispiel nach Aufnahme entsprechender Nitro- und Isocyanatverbindungen oder von bioverfügbaren Azofarbstoffen. Gleichzeitig ist zu beachten, dass aromatische Amine im Allgemeinen sehr gut über die Haut in den menschlichen Körper aufgenommen werden. Dieser Aufnahmeweg kann unter den heutigen Arbeitsbedingungen sogar von größerer Bedeutung sein als die inhalative Aufnahme. Dass aromatische Amine auch heute noch allgegenwärtig sind, zeigen Biomonitoringuntersuchungen. So konnte festgestellt werden, dass selbst beruflich nicht exponierte, nicht rauchende Personen aus der Allgemein-

bevölkerung mit humankanzerogenen Vertretern dieser Stoffklasse belastet sind.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es heute beim Harnblasenkarzinom?

Das lässt sich pauschal nicht beantworten. Auch hier muss man nach Art des Tumors differenzieren. Wir unterscheiden eine Gruppe von relativ gutartigen Tumoren, die zwar wieder auftreten oder rezidivieren können aber nur ein geringes Potenzial haben zu metastasieren von einer weiteren Gruppe von Tumoren, die primär sehr aggressiv sind und frühzeitig zu Metastasen führen. Dank den Fortschritten der Molekularbiologie wissen wir heute schon sehr viel mehr über die Biologie dieser Tumoren. Dieses Wissen kann helfen, die Therapie gezielt auszurichten. Aggressiv streuende Tumoren müssen anders behandelt werden als oberflächlich gutartige, die lediglich mit einer Schlinge abgetragen und zerstört werden. Bei einer Operation ist es wichtig, alle Tumorherde zu entdecken und zu entfernen. Häufig werden im Anschluss Chemotherapeutika oder immunstimulierende Substanzen nach genau vorgegebenen Schemata unterstützend in die Harnblase eingebracht. Bei den fortgeschrittenen, aggressiven Tumoren kann jedoch auch eine Entfernung der ganzen Harnblase notwendig werden.

Wie sehen die Heilungschancen aus?

Patienten mit oberflächlichen Harnblasentumoren haben sehr gute Heilungschancen. Auch bei aggressiven Tumoren liegen die Heilungschancen heute bei 80-85 Prozent. Bei tieferliegenden, invasiv wachsenden Harnblasentumoren liegt die Chance einer Heilung jedoch deutlich niedriger, etwa bei 40 Prozent. Patienten mit streuendem, also in andere Organe metastasierenden Tumoren haben häufig nur noch eine Lebenserwartung von ein bis zwei Jahren. Grundsätzlich gilt natürlich: Je früher der Tumor erkannt wird, umso besser sind die Heilungschancen.

Wie hoch ist das Risiko für Patienten, die bereits an einem Harnblasenkrebs erkrankt waren und scheinbar erfolgreich therapiert wurden, erneut einen Harnblasenkrebs zu entwickeln?

Im Vergleich zu vielen anderen Tumoren ist

das Wiedererkrankungsrisiko beim Harnblasenkrebs sehr hoch: 30 bis 50 Prozent der Harnblasentumoren können wieder auftreten. Gerade deshalb ist die Nachsorge so wichtig.

Machen vor diesem Hintergrund groß angelegte Screeningprogramme zur Früherkennung einen Sinn? Welche Bedeutung haben Vorsorgeuntersuchungen?

Jedes Jahr erkranken rund 30 000 Menschen in Deutschland erstmalig an Harnblasenkrebs. Das ist also die Zahl der Neuerkrankungen. Zum Vergleich: Rund 65 000 Männer erkranken jährlich neu an Prostatakrebs, rund 60 000 Frauen an Brustkrebs und rund 50 000 Personen an einem Lungenkrebs. Bei Männern lag der Harnblasenkrebs bei der Rangliste der Krebserkrankungen in den letzten Jahren auf Platz 6 bis 7, bei den Frauen auf Platz 9. Anders dargestellt bedeutet dies, dass lediglich einer von 2.700 Menschen erkrankt. Ein Früherkennungsscreening in der Allgemeinbevölkerung wird wahrscheinlich keinen nennenswerten Erfolg zeigen. Viele Menschen müssten gescreent werden, um einen Fall zu entdecken. Dabei werden dann auch eine Reihe falsch-positiver Befunde ermittelt, deren Abklärung mittels Blasenspiegelung in einem ungünstigen Verhältnis zur geringen Zahl der entdeckten Fälle steht. Wir müssen also andere Wege der Vorsorgeuntersuchung und der Früherkennung finden, die auch die besonderen Herausforderungen in der Arbeitsmedizin berücksichtigen.

Wo kann ein Früherkennungsprogramm dann sinnvoll durchgeführt werden?

Vorsorge ist bei solchen Personengruppen sinnvoll, die ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko haben. Das können zum Beispiel solche Personen sein, die in der Vergangenheit gegenüber Stoffen exponiert waren, von denen wir heute wissen, dass sie Harnblasenkrebs auslösen können. Beim Harnblasenkrebs gehen wir heute von einer Latenzzeit, also einer Zeit von der Exposition gegenüber dem krebsauslösendem Stoff und der Manifestation des Krebsleidens, von 10 bis 15 Jahren aus. Bei Routineuntersuchungen oder allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen müssen Beschäftigte also gefragt werden, ob in der Vergangenheit möglicherweise ent-



sprechende Expositionen bestanden und sie jetzt eine spezielle Früherkennungsuntersuchung in Anspruch nehmen wollen. Auch die von den Unfallversicherungsträgern organisierten nachgehenden Untersuchungen, die eine spezielle Form der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen darstellen, dienen der Früherkennung von Erkrankungen, die u. U. erst lange nach dem Ende der Berufstätigkeit auftreten.

Sind unter diesen Voraussetzungen dann Vorsorgeuntersuchungen für Harnblasenkrebs als auch Nachsorgeuntersuchungen effizient durchführbar?

Es gibt bislang noch keine einheitlichen und allgemein hin akzeptierten Empfehlungen für solche Untersuchungen. Das liegt daran, dass es bislang keine Studien gibt, die nachweisen konnten, dass das Screening für Harnblasenkrebs sinnvoll und zweckmäßig ist, also wirklich zu einer früheren Erkennung der Tumoren führt und damit auch eine erfolgreichere Therapie erlaubt. In der UroScreen-Studie, die das IPA zusammen mit der Universität Tübingen und weiteren Partnern durchgeführt hat, wurden zum Beispiel mehr als 1.600 ehemalige Beschäftigte aus der chemischen Industrie im Rahmen der nachgehenden Untersuchungen systematisch mit molekularen Markern getestet. Lediglich bei 20 Personen aus diesem Studienkollektiv konnte über einen längeren Un-

tersuchungszeitraum ein Harnblasenkrebs diagnostiziert werden. Das bedeutet für die Praxis: Ein Test kann noch so gut sein, entscheidend ist es, ihn auch in der richtigen Bevölkerungsgruppe, d. h. für Harnblasenkrebs in Hochrisikokollektiven einzusetzen. Dies gilt jedoch nicht für die Nachsorge: Hier erkranken, wie gerade schon erwähnt, ein großer Teil der Blasenkrebsfälle in kurzer Zeit erneut an einem Tumor. Aber auch hier gibt es noch keine Empfehlungen zur Nachsorge mit Tumormarkern.

Trotzdem kommt der Nachsorge bei Patienten, die in der Vergangenheit an einem Harnblasenkrebs erkrankt waren, noch eine Bedeutung zu?

Ein klares ja, ohne wenn und aber! Nachsorge ist sehr wichtig, vor allem bei aggressivem und oberflächlichem Harnblasenkrebs. Allerdings kommt bislang bei jeder Nachsorgeuntersuchung die Blasen Spiegelung zum Einsatz, und zwar in recht kurzen zeitlichen Abständen. Sie ist sehr schmerzhaft, und wir gehen davon aus, dass viele Männer nicht zur Nachsorge gehen, um dem schmerzhaften Eingriff zu entgehen. Deshalb ist es wichtig, dass eine nicht-invasive, Marker-gestützte Nachsorge eine engmaschige Blasen Spiegelung bei Tumoren, die sich nicht aggressiv entwickeln, langfristig ablöst. Die



Vision ist, dass der Patient nur noch eine Urinprobe abgeben muss!

Welche alternativen Methoden der Früherkennung gibt es? Welche Tumormarker kommen derzeit in der Praxis zum Einsatz?

Sowohl in der Diagnostik als auch in der Nachsorge wird heute in der Regel immer

noch eine Blasen Spiegelung gemacht – egal ob parallel Tumormarker zum Einsatz kommen oder nicht. Inzwischen gibt es eine ganze Reihe von kommerziellen urinbasierten Markern. Das Problem ist: Es gibt keine Leitlinien für den Einsatz solcher Biomarker. Deshalb wird in jedem Fall eine Blasen Spiegelung gemacht. Genau das muss sich in Zukunft ändern. Der erste Schritt ist eine wissenschaftliche Studie, die wir gerade vorbereiten und die voraussichtlich im Laufe des nächsten Jahres beginnen soll. Übergeordnetes Ziel der Studie soll es sein, bei oberflächlich wachsenden Tumoren mit hohem Rezidivrisiko zukünftig ohne Endoskopie, also ohne die Blasen Spiegelung zu arbeiten und stattdessen Biomarker einzusetzen.

In der Praxis wird heute schon NMP22 als Biomarker eingesetzt. Ist dieser Marker ausreichend sensitiv und spezifisch, um ihn in der urologischen Praxis oder in der arbeitsmedizinischen Vorsorge anzubieten?

NMP22 ist der meist genutzte Tumormarker. Beim so genannten „BladderChek“-Test reicht ein Tropfen Urin für den Test aus und nach zwei Minuten hat man das Ergebnis vorliegen. Ob er ausreichend sensitiv und spezifisch ist, lässt sich nicht so einfach beantworten. In der UroScreen-Studie wurden

Zur Person:

Prof. Dr. med. Bernd Jürgen Schmitz-Dräger, geb. 1954, leitet seit 1998 die Belegabteilung Urologie an der EuromedClinic in Fürth. Nach dem Studium an der Bayer-Julius-Maximilians-Universität in Würzburg mit Abschlüssen in Medizin und Biologie wechselte er zur Facharzt Ausbildung an die Urologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. 1988 folgten die Facharzt-Anerkennung als Urologe und ein Jahr später habilitierte er mit Untersuchungen zur Herstellung und Nutzung monoklonaler Antikörper bei Harnblasenkarzinomen. 1989 erhielt er von der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein Stipendium am Department for Cell Biology (Laboratory for Mammalian Cell Transformation) am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, wo er sich mit molekularbiologischen Untersuchungen beim Nierenzellkarzinom beschäftigte. Von 1990 bis 1998 war er als Leitender Oberarzt an der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf tätig. 1994 erhielt er die Ernennung zum Apl. Professor für Urologie. Er ist Mitglied in nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Seine gegenwärtigen Forschungsschwerpunkte sind die Diagnostik und Therapie von Harnblasentumoren sowie die Prävention urologischer Tumorerkrankungen.

beim Einsatz von NMP22 viele falsch-positive Ergebnisse beobachtet. Blasenentzündungen sind hier häufig ein Störfaktor. Die Frage ist, wofür brauche ich den Marker? Ich brauche den Test, der am besten zur jeweiligen Situation passt; bei der Nachsorge nach Blasen-tumorentfernung muss der Marker sehr sensitiv sein, wir möchten möglichst keinen Befund übersehen. In der Nachsorge sind falsch-positive Befunde zunächst weniger problematisch, da schlimmstenfalls eine Blasen-spiegelung notwendig wird, die bislang sowieso integraler Bestandteil der Nachsorge ist. Für die Vorsorge oder ein Screening ist ein wenig spezifischer Marker aufgrund der vielen zu erwartenden falsch-positiven Befunde jedoch ungeeignet.

Gibt es vielversprechende Forschungsansätze auf diesem Gebiet?

Ja, gerade im Bereich der Tumormarker. Der UroVysion-Test ist beispielsweise ein durchaus vielversprechender Test, da er auf der Grundlage von Kenntnissen aus der Blasenkrebsentstehung – hier die Entwicklung von chromosomaler Instabilität – entwickelt wurde. Dieser Test ist jedoch sehr teuer, aufwändig und erfordert große Erfahrung in der Durchführung.

Wo sollten aus Ihrer Sicht die Forschungsschwerpunkte für die Früherkennung von Blasenkrebs in Zukunft liegen?

Aus meiner Sicht ist zunächst die wissenschaftliche Überprüfung der Marker im Bereich der Nachsorge zielführend. Eine von uns derzeit geplante Studie soll zeigen, ob einzelne Marker oder ein Marker-Panel am besten geeignet sind, die Blasen-spiegelung teilweise zu ersetzen. Zum anderen wird es Aufgabe der epidemiologischen Forschung sein, geeignete Kollektive zu finden, die ein hohes Risiko tragen an Harnblasenkrebs zu erkranken, damit eine Früherkennung nachhaltig und effizient zum Einsatz kommen kann. Fachleute rechnen damit, dass eine Gruppe mit einem Krankheitsrisiko von etwa drei Prozent für ein Screening geeignet sein könnte.

Welche langfristigen Perspektiven sehen sie für die Weiterentwicklung von Tumormarkern?

Die notwendige Perspektive ist, unsere Erkenntnisse in eine klinische Studie einzubringen und zu nutzen. Kommerzielle Fragen müssen vorerst im Hintergrund bleiben. Auch wenn die Entwicklung und Validierung von Tumormarkern im Moment viel Geld kostet, wird die nachhaltige Nutzung von Markern dazu führen, dass die Preise der Tumortests sinken werden. Der PSA-Test bei Prostatakrebs mag als Beispiel für diese Annahme dienen. Entscheidend für die Weiterentwicklung von Tumormarkern ist die nationale und internationale Vernetzung der Experten auf diesem Gebiet. Mit dem ‚International Bladder Cancer Network‘ und dem ‚International Consensus Panel on Bladder Tumor Markers‘ haben sich hier bereits Plattformen gebildet, die unter anderem Experten aus den Bereichen Urologie, Pathologie, Molekularbiologie und Epidemiologie zusammenbringen und Guidelines für den Einsatz von Tumormarkern in der Praxis entwickeln. Hier liegt meines Erachtens die Zukunft!

Impressum

Herausgeber

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

Verantwortlich

Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung

Vicki Marschall

Redaktion

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

Gestaltung

Vicki Marschall

Titelbild

K+S Aktiengesellschaft

Bildnachweis

IPA (S.5, 14, 25, 27, 29), Bernd Naurath (S.18, 22, 32), Stephan Floss (S. 3), K+S Aktiengesellschaft (S. 26, 28), Privatärztliche Urologische Gemeinschaftspraxis (S. 19), Fotolia: Infinity (S. 12), Vasilij Koval (S. 17), N-Media-Images (S. 20), Panthesja (S. 31), Tobif82 (S. 16)

Grafiken

Bernd Naurath

Druck

Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage:

2.100 Exemplare

ISSN

ISSN 1612-9857

Erscheinungsweise

3x jährlich

Kontakt

IPA
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Telefon: (0234) 302-4501
Fax: (0234) 302-4505
E-Mail: oeff@ipa-dguv.de
Internet: www.ipa-dguv.de



Biobanken

Chancen und Nutzen für die arbeitsmedizinische Forschung

Georg Johnen, Peter Rozynek, Monika Zaghaw, Thorsten Wiethage, Thomas Brüning

Um die Besonderheiten von komplexen Erkrankungen wie etwa Krebs zu verstehen, müssen Forscher Tausende von Patienten vergleichen. Dazu sind große Sammlungen mit biologischen Proben wie Blut- oder Gewebe notwendig, die bei Bedarf analysiert werden können. Aber auch für die arbeitsmedizinische Forschung im Bereich der Früherkennung und Entwicklung von Markern für arbeitsbedingte Erkrankungen sind Biobanken von großem Nutzen.

Biobanken oder auch Bioprobenbanken sind Sammlungen von Proben menschlicher Körpermaterialien, die vor allem zu wissenschaftlichen Zwecken angelegt werden. Biobanken können verschiedenste Bioproben wie Gewebe, Blut, Urin, aber auch DNA als Träger genetischer Informationen enthalten. Die Bioproben sind entsprechend dem zu Grunde liegenden Datenschutzkonzept teils anonymisiert, teils pseudonymisiert. Im letzteren Fall sind die Proben mit personenbezogenen Daten verknüpft. Der retrospektive Bezug zu einer Person kann zum Beispiel unter medizinethischen Gesichtspunkten notwendig werden und ist nur über einen unabhängigen Datentreuhänder möglich. Biobanken enthalten neben den eigentlichen Bioproben Informationen, die den Spender der Probe betreffen. Dies können Informationen zum Alter, zum Geschlecht, zum aktuellen Gesundheitszustand, aber auch zum Beruf sein. Einzelheiten zum Umfang dieser Daten werden in jedem Einzelfall durch ein Datenschutzkonzept beschrieben. Man unterscheidet heute Biobanken zu wissenschaftlichen, nicht-kommerziellen Forschungszwecken und kommerzielle Biobanken. Letztere nutzen die Bioproben u. a. zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken. Hierzu gehören zum Beispiel Blutspendedienste, pathologische Institute oder Nabelschnurblutbanken. Der nachfolgende

Beitrag bezieht sich ausschließlich auf wissenschaftliche, nicht-kommerzielle Biobanken.

Bedeutung von Biobanken

Menschliche Bioproben aller Art werden seit den Anfängen der wissenschaftlichen Medizin gesammelt, aufbewahrt und für unterschiedliche Zwecke verwendet.

In der modernen Medizin kommt den Biobanken eine besondere Bedeutung zu: Um zum Beispiel die Besonderheiten von komplexen Erkrankungen wie Krebs zu verstehen, müssen Forscher Tausende von Patienten vergleichen. Dazu sind vielfach große Sammlungen mit biologischen Blut- oder Gewebeproben als Basis für molekularbiologische Analysen notwendig.

Durch immer neue molekulargenetische Methoden und die zunehmende Kapazität der elektronischen Datenverarbeitung stellen Biobanken dabei eine äußerst wertvolle Ressource für die medizinische Forschung und die weitere Entwicklung im Gesundheitswesen dar. Sie können mit dazu beitragen Ursachen und Mechanismen von Krankheiten aufzuklären. Außerdem können sie eine

wichtige Rolle bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver und therapeutischer Methoden einnehmen. Darüber hinaus stellt der Zugang zu Biobanken heute bereits einen wichtigen Standortvorteil für Forschung und Gesundheitswirtschaft dar. Die Anzahl der Biobanken sowie der gespeicherten Daten wächst weltweit.

Rechtliche Regelungen für Bioprobenbanken

Derzeit gibt es in Deutschland noch keine spezifischen Regelungen für die Einrichtung und den Betrieb von wissenschaftlichen, nicht-kommerziellen Biobanken. Auch das im Januar 2010 in Kraft getretene Gendiagnostikgesetz findet ausdrücklich keine Anwendung für genetische Analysen und den Umgang mit Proben und Daten zu Forschungszwecken.

In seiner zweiten Stellungnahme zu „Biobanken für die Forschung“ aus dem Jahr 2010 schlägt der Deutsche Ethikrat ein Fünfsäulenmodell für künftige gesetzliche Regelungen vor (1). Zentraler Punkt ist dabei ein sogenanntes Biobankgeheimnis. Hiermit will der Ethikrat verhindern, dass Fremdzugriffe wie zum Beispiel durch Ermittlungsbehörden möglich sind. Zugriff soll hingegen nur der Biobankforscher haben, dies soll durch Einführung einer Schweigepflicht und eines Zeugnisverweigerungsrecht umgesetzt werden.

Der Deutsche Ethikrat hält deshalb gesetzliche Ergänzungen früherer Stellungnahmen des Nationalen Ethikrates und der Enquête-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages zu Biobanken für erforderlich.

Zentraler Bezugspunkt aller Regelungsvorschläge ist das Selbstbestimmungsrecht des Spenders. Daraus folgt, dass die Entnahme von Körpersubstanzen aus seinem Körper und die Gewinnung personenbezogener Daten, um beide anschließend in Biobanken für medizinische Forschungszwecke zu nutzen, einer Einwilligung des Betroffenen bedarf. Anders als bisher sollen die Spender aber auch Blanko-Einwilligungen geben dürfen – also ihre Proben und Daten ohne Beschränkung auf ein bestimmtes Forschungsprojekt oder eine bestimmte Forschungsrichtung freigeben.

Nationale und internationale Biobankprojekte

Die bisher bestehenden Biobanken sind meist von kleinerem Umfang, und stellen auf bestimmte Krankheiten bezogene Sammlungen dar. Sie umfassen einige hundert bis einige tausend Proben von Spendern. Diese Biobanken werden auch in Zukunft von Bedeutung sein. Darüber hinaus gibt es, beziehungsweise befinden sich, in einigen Staaten große bevölkerungsbezogene Biobanken in Vorbereitung, die über die Erforschung einzelner Krankheiten hinaus die Bearbeitung eines breiten Spektrums gesundheitsrelevanter Fragestellungen ermöglichen.

In Großbritannien führte dies unter anderem zur Gründung der UK Biobank. Hier wurden im Rahmen einer prospektiven Studie biologische Proben sowie Gesundheits- und Lebensstildaten von 500 000 freiwilligen Probanden im Alter von 40 bis 69 Jahren über einen Zeitraum von vier Jahren gesammelt (2,3).

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat in Deutschland 2010 eine Nationale Biomaterialbanken-Initiative gestartet. Durch diese Initiative soll die Vernetzung vorhandener Biomaterialbanken sowie deren internationale Ausrichtung gefördert werden. Damit soll u. a. auch sichergestellt werden, dass in Deutschland vorhandene Schlüsselressourcen in die europäische Forschungsinfrastruktur für Bioprobenbanken (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, BBMRI) integriert werden können. Hierzu soll eine internetbasierte Plattform, das sogenannte Deutsche Biobanken-Register, aufgebaut werden. Seine Aufgabe wird darin bestehen in der Öffentlichkeit Transparenz und Verständnis für die Zielsetzungen und die Arbeitsweise von Biobanken zu schaffen sowie Kooperationen zwischen Wissenschaftlern zu vermitteln (<http://www.biobanken.de/BiobankenRegister/Register.aspx>).

In Deutschland wird zurzeit der Aufbau einer so genannten ‚Nationalen Kohorte‘ und einer damit verbundenen Probenbank betrieben (www.nationale-kohorte.de), in der die Daten von mehr als 200 000 Bürgern im Alter von 20 bis 69 Jahren gespeichert werden sollen. Ziele dieser Langzeit-Bevölkerungsstudie sind die Aufklärung der Ursachen von Volkskrankheiten wie zum Beispiel Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs, Diabetes, Demenzerkrankungen und Infektionskrankheiten, sowie die Identifizierung von Risikofaktoren und Möglichkeiten der Früherkennung. Daraus sollen sich auch neue Wege der Vorbeugung im Sinne der Primär- und Sekundärprävention ergeben.

Einsatz von Biobanken in der arbeitsmedizinischen Forschung

Für die effektive und effiziente Erforschung der Ursachen von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und berufsbedingten Erkrankungen wird es zunehmend notwendig, entweder auf bereits bestehende Biobanken zurückzugreifen oder auch neue Biobanken aufzubauen. Besonders Forschungsansätze, die versuchen Fragestellungen mit Hilfe der molekularen Epidemiologie zu beantworten, profitieren zunehmend von der Verfügbarkeit entsprechender Biobanken.

So erfolgt bislang die Evaluierung potenziell geeigneter Biomarker für den Einsatz in der Primär- oder Sekundärprävention fast ausschließlich in prospektiven Studien. Diese sind zeit- und kostenintensiv und stehen daher einer schnellen Verfügbarkeit des jeweils zu testenden Markers entgegen. Gerade die Validierung von potentiell geeigneten Biomarkern könnte zukünftig in Bezug auf den Faktor ‚Zeit‘ von prospektiv gesammelten Bioproben profitieren, die dann in Form einer Biobank kurzfristig zur Verfügung gestellt werden können. Die in den aktuellen Studien identifizierten Biomarker können dann ohne Zeitverzug mit den Proben aus der Bioprobenbank retrospektiv validiert werden. Neben der Validierung von neuen Biomarkern können die Proben der Biobank auch für generelle Fragen der Entstehung, Diagnose und personalisierter Therapie von Erkrankungen genutzt werden.

Am IPA bestehen bereits langjährige Erfahrungen im Aufbau und der Handhabung von Bioprobenbanken. In folgenden Projekten wurden hier in den letzten Jahren Bioprobenbanken genutzt:

Im Rahmen des Projekts „UroScreen – Einfluss aromatischer Amine auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Chemiearbeitern“ wurden mithilfe des Organisationsdienstes für nachgehende Untersuchungen (ODIN) der Berufsgenossenschaften über 7 000 Urin- sowie 1.600 Blutproben von über 1.600 Beschäftigten zur Validierung eines Panels von drei Biomarkern zur Krebsfrüherkennung untersucht.

Im Rahmen einer Verwaltungsvereinbarung mit der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz wird das Wismut-Sektionsarchiv betreut. Das Sektionsarchiv umfasst rund 30 000 Sektionsfälle, 400 000 Objektträger mit Gewebeprobe sowie 66 000 Paraffinblöcke mit Gewebeprobe von ehemals Beschäftigten der SDAG WISMUT. Derzeit erfolgt im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) ergänzend hierzu der Aufbau einer Bioprobenbank im Rahmen nachgehender Untersuchungen durch die Zentrale Betreuungsstelle Wismut (ZeBWis) mit rund 450 ehemaligen Wismutbeschäftigten. Zunächst erfolgte dabei die Entwicklung verschiedener Logistik-Szenarien und Kühlkonzepten zur Optimierung von Probentransport und Probenhandling und die Entwicklung einer speziellen Datenbanksoftware zur Registrierung und Einlagerung der Proben. Weiterhin erfolgte eine Aufbereitung von DNA- und RNA-Proben aus den vorliegenden Proben. Übergeordnetes Ziel dieser Biobank ist die Identifizierung von Biomarkern.

Das Projekt MoMar dient der Validierung von neuen molekularen Markern zum frühzeitigen Nachweis von asbestassoziierten Tumoren wie Mesotheliomen und Lungentumoren im Rahmen von Nachuntersuchungen bei Versicherten mit einer als BK 4103 anerkannten asbestassoziierten Erkrankung. In dieser prospektiven Kohortenstudie mit geplanten 2 000 Probanden und jährlichen Untersuchungen über fünf Jahre wurde ein Logistik- und Biobankkonzept entwickelt, bei dem das IPA derzeit 23 Untersuchungszentren regelmäßig betreut und den Probentransport organisiert. Im Rahmen des Projektes wurde unter anderem ein Roboter-basiertes System zur Primärproben-Verteilung etabliert, mit dem 2D-barcodierte Aliquots zur qualitätsgesicherten und platzsparenden Einlagerung in Tiefkühlleinheiten generiert werden. Aktuell befinden sich bereits über 8 000 Blut- und Plasmaproben in der MoMar-Bioprobenbank.

Ziel des vom Land NRW geförderten Verbundprojektes PURE (Europäisches Proteinforschungsinstitut), das das IPA unter anderem zusammen mit dem Institut für Biophysik und dem Medizinischen Proteom Center der Ruhr-Universität Bochum sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen durchführt, ist die gezielte Entwicklung und anschließende Evaluierung von Biomarkern. Die Biomarker dienen der Früherkennung von Krebserkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen (M. Parkinson, M. Alzheimer). PURE wurde 2010 an der Ruhr-Universität Bochum gegründet und wird durch Fördermittel des Ministeriums

für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen finanziert. Das im IPA angesiedelte wissenschaftliche Studienzentrum garantiert im Rahmen des Projektes die qualitätsgesicherte Gewinnung, Charakterisierung, Einlagerung und Verteilung der gewonnenen Bioproben. Dadurch werden Rahmenbedingungen geschaffen, um neue diagnostische und therapeutische Konzepte mit Hilfe von Biomarkern zu entwickeln und Ergebnisse aus der Grundlagenforschung beschleunigt und zielgerichtet in die klinische Forschung und Praxis zu überführen.

Für alle vorgenannten Studien wurden im IPA in Zusammenarbeit mit den zuständigen Datenschutzbeauftragten umfassende Datenschutzkonzepte mit besonderer Berücksichtigung der langfristigen Nutzung von Bioproben und pseudonymisierten Daten entwickelt. Für einzelne Studien wurde über die Biobank hinaus für ein Mortalitäts-Follow-Up – zusammen mit den regional zuständigen Krebsregistern – Schnittstellen für den Datentransfer definiert und entwickelt.

Fazit

Biobanken stellen einen unverzichtbaren Bestandteil zukünftiger biomedizinischer Forschung dar. Neben der Primärprävention wird vor allem auch die Sekundärprävention, also die Früherkennung, von den Biobanken profitieren, da die Validierung neuer Biomarker für die Früherkennung von berufsbedingten Erkrankungen effizienter und effektiver erfolgen kann als das bislang der Fall war. Durch den Einsatz neuer und validierter Biomarker werden Krankheiten früher entdeckt und somit früher therapierbar. Insbesondere beim Krebs könnten so die Heilungschancen deutlich verbessert werden. Darüber hinaus ermöglichen die Biobanken, neue Erkenntnisse zu Mechanismen der Krankheitsentstehung zu gewinnen und so auch den Einsatz von individualisierten Therapieansätzen zu fördern.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Georg Johnen,
Peter Rozynek, Dr. Thorsten Wiethage Dr. Monika Zaghow
IPA

Literatur

1. Deutscher Ethikrat (Hg): Humanbiobanken für die Forschung – Stellungnahme. Berlin 2010, <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-humanbiobanken-fuer-die-forschung.pdf>
2. Downey P, Peakman TC: Design and implementation of a high-throughput biological sample processing facility using modern manufacturing principles. Int J Epid 2008; Suppl 1: i46-50
3. Palmer LJ: UK Biobank: bank on it. Lancet 2007; 369: 1980-1982

A+A in Düsseldorf

Vom 18. bis 21. Oktober 2011 stand Düsseldorf ganz im Zeichen der Prävention und Sicherheit: Die alle zwei Jahre stattfindende A+A ist die Fachmesse mit Kongress für sicheres und gesundes Arbeiten. Mit rund 1.600 Ausstellern aus 54 Nationen präsentierte sie sich so international wie nie zuvor. Mehr als 60 000 Fachbesucher wurden an den vier Messtagen gezählt. In diesem Jahr war Polen das Partnerland der A+A.

Im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung wurde der Deutsche Arbeitsschutzpreis an vier Unternehmen verliehen. Der Preis wird vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS), dem Länderausschuss für Arbeitsschutz und Sicherheitstechnik (LASI) und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) ausgelobt.

Ein Schwerpunkt bildete das Thema „WorkplaceDesign“, hier ging es um die ergonomische Gestaltung von Arbeitsplätzen und Arbeitsprozessen in Produktion und Büro.

Der A+A Kongress bot eine Bandbreite aktueller Themen zu gesellschaftlichen Entwicklungen, Reformvorhaben der nationalen und europäischen Politik, technischen und organisatorischen Innovationen sowie neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Verschiedene Mitarbeiter des IPA präsentierten in Fachvorträgen und Postern aktuelle Ergebnisse der Forschung.

Unter dem Motto „Sicher arbeiten – Gesundheit schützen – Zukunft sichern“ präsentierten sich Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und ihr Spitzenverband in Halle 10 der Messe Düsseldorf. Auf mehr als 2.500 Quadratmetern Ausstellungsfläche informieren sie über gute Beispiele aus der Praxis zur Verbesserung von Sicherheit und



Dr. Kirsten Sucker (vorne links) aus dem Kompetenz-Zentrum Medizin lässt einen Messebesucher verschiedene Substanzen riechen. Mit der sogenannten Riechteststrecke konnten die Teilnehmer ihren Geruchssinn überprüfen.

Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. Die drei Forschungsinstitute der DGUV: das Institut für Arbeit und Gesundheit (IAG), das Institut für Arbeitsschutz (IFA) und das IPA waren auf einer Forschungsinsel vertreten. Das IPA bot neben Aufmerksamkeitstests auch in diesem Jahr eine Riechteststrecke an, an der sich mehr als 300 Messebesucher mit großer Begeisterung beteiligten. Darüber hinaus ergaben sich interessante Gespräche zu den verschiedenen Forschungsschwerpunkten des IPA. Die nächste A+A findet in Düsseldorf vom 5. bis 8. November 2013 statt. Weitere Informationen unter: www.aplusa-online.de

Dr. Monika Zaghow

Weltkongress für Prävention in Istanbul

Der 19. Weltkongress on „Safety and Health at Work“ fand in diesem Jahr in Istanbul statt. Der im dreijährigen Turnus abgehaltene Kongress stand unter dem Motto „Building a Culture of Prevention for a healthy and safe future“. Laut Veranstalter nahmen mehr als 5400 Vertreter aus dem Arbeitsschutz daran teil.

Der Weltkongress bietet ein Forum für den Austausch von Wissen, Praxis und Erfahrungen für alle, die sich mit dem Thema der Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz beschäftigen, dazu gehören Arbeitgeber und Manager, Gewerkschaften etc. Veranstalter in diesem Jahr waren die Internationale Arbeitsorganisation (ILO), die Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS) und das türkische Ministerium für Arbeit und Soziale Sicherheit.

In unterschiedlichen Sessions, Symposien und Posterausstellungen beschäftigten sich die Kongressteilnehmer mit den Herausforderungen einer globalen Weltwirtschaft. Welche besondere Bedeutung der Kongress auch in der Türkei hatte, konnte man an der Teilnahme und Rede des türkischen Premierministers Recep Tayyip Erdogan bei der Auftaktveranstaltung sehen.

Im Rahmen einer der Plenarveranstaltungen berichtete die finnische Ministerin für Gesundheit und Soziale Sicherheit über das

europaweit vorbildliche System zu umfassenden und präventiven Bemühungen für Gesundheit und soziale Sicherheit bei der Arbeit in Finnland. Das finnische Modell beruht dabei auf den drei Säulen: Staat, Beschäftigte und Unternehmer. So hat sich in den letzten Jahren das allgemeine Bewusstsein dahingehend entwickelt, dass gesunde Arbeitsplätze ein ganz wichtiger Teil des immatriellen Kapitals sind und direkt mit der Produktivität und Profitabilität eines Unternehmens zusammenhängen.



XX. World Congress on Safety and Health at Work 2014

Die Speaker's Corner und Regionale Treffen boten den Teilnehmern die Möglichkeit ins Gespräch zu kommen und sich über unterschiedliche Erfahrungen im Arbeitsschutz auszutauschen. Ganz gespannt schaut man deshalb auch schon auf den nächsten Weltkongress der von der ILO der IVSS und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) gemeinsam in Frankfurt am Main vom 24. bis zum 27. August 2014 ausgerichtet wird. Nähere Informationen erhalten Sie auf der Website: www.safety2014germany.com.

Dr. Monika Zaghow



Schlechte Luft unter Tage?

IPA untersucht Kohlendioxidbelastung im Kalibergbau

Vicki Marschall

Grenzwerte am Arbeitsplatz sorgen dafür, Beschäftigte vor gesundheitlichen Schäden zu schützen. Moderne Technik macht es möglich, dass Vorgaben eingehalten werden können. Was aber, wenn Grenzwertüberschreitungen eine natürliche Ursache haben und mit technischen Mitteln nicht zu verhindern sind? Im thüringischen Salzbergwerk Unterbreizbach herrschen spezielle Bedingungen und für den Betreiber K+S Kali GmbH stellte sich die Frage, ob die Bergleute einer gesundheitlichen Gefährdung ausgesetzt sind. Das IPA hat nun in einer Studie untersucht, welche gesundheitlichen Auswirkungen eine zeitlich begrenzte Überschreitung des CO₂-Grenzwerts bei Beschäftigten unter Tage hat.

Es gibt ihn noch: den Bergbau in Deutschland. Ein Beispiel ist die K+S Kali GmbH, ein international agierendes Unternehmen, das in Deutschland sechs Bergwerke in drei Kalirevieren betreibt: im Hannoverschen Revier in Niedersachsen, im Calvörder Revier in Sachsen-Anhalt und im Werra-Fulda-Revier in Hessen und Thüringen. Weltweit gehört K+S Kali zur Spitzengruppe der Kaliproduzenten, in Europa ist das Unternehmen sogar der führende Anbieter. Es gehört zur K+S Gruppe, das Standard- und Spezialdüngemittel vertreibt und weltweit mehr 14 000 Mitarbeiter beschäftigt.

Die Gewinnung der Kalisalze erfolgt mit Bohr- und Sprengarbeit. Frontschaufellader mit bis zu 20 Tonnen Schaufelinhalt transportieren das gesprengte Rohsalz zu den Brecheranlagen. Von dort gelangt das vorzerkleinerte Salz über Bandanlagen zum Förderschacht. Die Kalilagerstätten sind sehr unterschiedlich ausgeprägt. Verformungen in der Erdkruste führten zu Verwerfungen und Aufwölbungen der Lagerstätten, beispielsweise in Niedersachsen. In steiler Lagerung erfolgt der Abbau der Rohsalze in einer Teufe von

400 bis über 1.400 Metern. Im Werra-Fulda-Revier und in Sachsen-Anhalt sind die Lagerstätten überwiegend flach ausgeprägt in Teufen bis 1.200 Meter, zum Teil gibt es aber auch Aufwölbungen, die als Kuppenabbau gewonnen werden.

Kohlendioxid im Salzgestein eingeschlossen

In den Lagerstätten an der Werra und insbesondere am Standort Unterbreizbach gibt es eine weitere geologische Besonderheit, die für den Arbeitsschutz eine immense Rolle spielt: Durch vulkanische Aktivitäten ist Kohlendioxid im Kristallgitter der Salze eingeschlossen worden und kann schlagartig frei werden. Dadurch kann es beim Sprengen auf den Abbauen zu großen CO₂-Ausbrüchen kommen. Gesprengt wird immer am Schichtende, wenn kein Bergmann mehr vor Ort ist.

Durch die Wetterführung – die Belüftung unter Tage – wird das Kohlendioxid verdünnt und abgeführt. Bevor die Mannschaft wieder auf den Orten arbeiten darf, sind die Ergebnisse der stationären Über-

wachungen zu prüfen und Vorbefahrungen durchzuführen. Diese werden von speziell unterwiesenen Bergleuten mit entsprechendem Messgerät durchgeführt. Das Gas ist geruchslos und schwerer als Sauerstoff – setzt sich also an der Sohle ab. Wird Gas mit erhöhter Konzentration eingeatmet, stellen sich zunächst leichte Vergiftungserscheinungen ein, die sich in Unwohlsein, Kopfschmerzen und Erbrechen äußern. Sehr hohe Konzentrationen führen zur Bewusstlosigkeit oder gar zum Tod.

Kohlendioxidbelastung im Haufwerk

Die Arbeitsvorschriften unter Tage sind streng. In Unterbreizbach ist die Gefahr durch Kohlendioxid nicht mit dem Abführen des Gases nach der Sprengung gebannt. Das Kohlendioxid sammelt sich auch in dem gesprengten Haufwerk, also dem zerkleinerten Gestein, das nach der Sprengung abtransportiert werden muss. „Das Hauptproblem sind die im Salzkristall gebundenen Kohlendioxidmoleküle“, sagt Prof. Dr. Jürgen Bünger, Leiter des Kompetenzzentrums Medizin am IPA, „die werden frei, sobald das Rohsalz bewegt und zerkleinert wird.“

Um überhaupt unter diesen Bedingungen arbeiten zu können, hat K+S Kali einen Sonderbetriebsplan beim Bergamt eingereicht. Der bestätigte Betriebsplan erlaubt, dass die Beschäftigten für eine bestimmte Zeit über dem Grenzwert für Kohlendioxid arbeiten dürfen. Der gesetzlich festgelegte Grenzwert liegt in Deutschland aktuell bei 0,5 Volumenprozent. „Bis zu dieser Konzentration ist die Arbeit völlig unbedenklich“, so Bünger. Steigt die Konzentration auf bis zu einem Volumenprozent, dürfen Beschäftigte sich maximal vier Stunden vor Ort aufhalten. Liegt der Wert zwischen 1 und 1,5 Volumenprozent sind es maximal zwei Stunden. Zum Vergleich: Der Anteil von Kohlendioxid in der Luft liegt bei etwa 0,04 Volumenprozent. Der Betriebsplan gilt bis Ende 2011.

Sonderbetriebsplan für Standort Unterbreizbach läuft aus

Der bestehende Sonderbetriebsplan unterliegt strengen Auflagen und auch einer regelmäßigen Überprüfung neuer medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse. Auf Initiative von K+S Kali und der BG RCI sollten daher die Vorgaben für einen neuen Sonderbetriebsplan wissenschaftlich überprüft werden. Denn die Erkenntnisse, auf denen der Grenzwert beruht, stammen aus den 1930er Jahren. „Die Forschungsinitiative kam damals nicht aus dem Bergbau sondern aus dem militärischen Bereich.

K+S Kali und die Berufsgenossenschaft wandten sich an das IPA. Die Wissenschaftler des Forschungsinstituts konzipierten eine Studie, die die Situation am Standort Unterbreizbach abbildete. „Über die individuelle Belastung der Beschäftigten unter Tage durch Kohlendioxid und die dadurch ausgelösten gesundheitlichen Effekte war bis zu diesem Zeitpunkt nichts bekannt“, meint Bünger, der die IPA-Studie leitete, „im Normalbetrieb hat es bisher keine diesbezüglichen Unfälle gegeben.“ Die wissenschaftliche Fragestellung war also: Gibt es gesundheitliche Beeinträchtigungen, wenn Beschäftigte mehrere Stunden in einer Umgebung mit erhöhter Kohlendioxidkonzentration arbeiten? Wirkt sich das ggf. auf die

Konzentration und das Verhalten der Beschäftigten aus? Die Studie wurde so konzipiert, dass die Beschäftigten sowohl vor Ort untersucht wurden, als auch unter standardisierten Bedingungen im Expositionslabor des IPA. Ziel war es mögliche gesundheitliche Kurz- und Langzeiteffekte einer bereits langjährig unter Tage arbeitenden Kohorte zu erforschen.

Untersuchung von Bergleuten unter Tage

Über einen Zeitraum von sechs Wochen wurden 119 Bergleute unter Tage untersucht. Die Männer trugen während der Arbeit ein Gerät am Körper, das die Konzentration von Kohlendioxid im Atembereich aufzeichnet. „Lediglich bei zehn Beschäftigten konnte die Überschreitung des Grenzwertes von 0,5 Volumenprozent festgestellt werden“, so Bünger. 83 der Bergleute waren gering und 26 mäßig belastet. Das Ergebnis überraschte den Arbeitsmediziner nicht, denn in der eigentlichen Gewinnung sind etwa 50 Prozent der Beschäftigten tätig. Ein großer Teil der Belegschaft unter Tage ist in der Instandhaltung und in rückwärtigen Bereichen beschäftigt und ist daher kaum einer Belastung mit Kohlendioxid ausgesetzt.





Unter Tage wurden aber weitaus mehr Parameter gemessen, als nur die CO₂-Konzentration in der Luft. Mittels Biomonitoring untersuchten die Wissenschaftler Blut- und Urinproben, die vor und nach der Schicht abgegeben wurden. Auch Herzfrequenz, Blutdruck und Lungenfunktion wurden gemessen. Mit Hilfe eines neuropsychologischen Tests wurde überprüft, ob die Konzentration der Bergleute durch die erhöhte Kohlendioxidkonzentration beeinträchtigt wird. Mit dem sogenannten Test der Flimmerverschmelzungsfrequenz und des Kontrastsehens wurde gemessen, ob das Sehvermögen reduziert ist. Zusätzlich mussten die Beschäftigten einen Fragebogen ausfüllen. Darin sollten sie ihre Befindlichkeit selbst einschätzen: Wie häufig sie Kopfschmerzen haben oder ob sie an Atemnot oder Herzrasen leiden.

Mehr als 18 000 Blut- und Urinproben ausgewertet

Diese Daten werteten die Wissenschaftler des IPA umfassend aus. Allein mehr als 18 000 Blut- und Urinproben mussten im Labor untersucht werden. Auch Angaben zum Raucherstatus, Körpergewicht und BMI wurden in die abschließenden Vergleiche einbezogen. Das Ergebnis: Zwar wurden bei verschiedenen Probanden medizinisch auffällige Befunde erhoben, die können aber nicht durch die verschiedenen hohen Kohlendioxid-Expositionen erklärt werden. „Die signifikanten Veränderungen von Blutwerten vor und nach der Schicht bei einzelnen Personen müssen eine andere Ursache

haben“, interpretiert der Arbeitsmediziner Bünger die Ergebnisse, „es deutet nichts darauf hin, dass eine Erhöhung der Kohlendioxidkonzentration gesundheitliche Effekte bei den untersuchten Bergleuten hervorruft. Für die Änderungen sind wahrscheinlich vor allem die hohen Temperaturen unter Tage und das damit verbundene Schwitzen verantwortlich.“

Diese Untersuchungen allein stellen aber keine gesicherte wissenschaftliche Basis dar. Denn zum einen schwanken die Expositionen an den Arbeitsplätzen unter Tage. Zum anderen sind die Beschäftigten auch einer CO-Exposition ausgesetzt, beispielsweise durch Dieselabgase der Fahrzeuge.

Zweite Studienphase im Expositionslabor des IPA

Daher führte das IPA eine zweite Studienphase im Expositionslabor des IPA durch. Im 2009 eingerichteten Expositionslabor können Probanden unter strengen Sicherheitsauflagen und nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum gegenüber definierten Konzentrationen von Gasen, Aerosolen oder Staub exponiert werden. Mit verschiedenen Methoden werden dabei neben den körperlichen und physischen Effekten auch die Aufnahme über die Atemwege oder über die Haut in den Körper gemessen, frühzeitige Effekte der Wirkung erfasst und lokale Wirkungen an Haut und Atemwegen untersucht.

Für den zweiten Studienansatz wurden die akut schichtbezogenen Expositionseffekte einer CO₂-Belastung aus der Arbeitsplatzsituation unter Tage unter standardisierten Bedingungen im Expositionslabor nachempfunden. An dem Studienteil im Bochumer Labor nahmen 16 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung und acht Bergleute aus dem Thüringer Bergwerk teil. Dabei wurde darauf geachtet, dass nur Bergleute ausgewählt wurden, die an ihrem Arbeitsplatz einer höheren beziehungsweise hohen Belastung durch Kohlendioxid ausgesetzt sind.

Vier Konzentrationsstufen für Kohlendioxid im Labor

Die Tests im Expositionslabor dauerten jeweils vier Stunden, dazu kamen medizinische Untersuchungen direkt davor und danach. Im Labor wurden die Probanden vier verschiedenen Kohlendioxid-Konzentrationen ausgesetzt: normale Raumluft, 0,5, 1,0 und 2,0 Volumenprozent Kohlendioxid. Die höchste Konzentrationsstufe ist das Vierfache des Grenzwertes. Die Wissenschaftler wollten herausfinden, ob eine solch hohe, kurzzeitige Belastung körperliche Effekte hervorruft, selbst wenn die bisherige Sondergenehmigung bei K+S Kali nur eine Überschreitung bis zu einem Volumenprozent zulässt. Zu diesem wissenschaftlichen Zweck gab die Ethikkommission ausdrücklich ihre Erlaubnis.

„Die Probanden wussten natürlich nicht, welche Konzentration sich gerade im Labor befindet“, erklärt Dr. Christian Monsé, der im Labor die unterschiedlichen Expositionsbedingungen erzeugt und auch bei den Messungen unter Tage dabei war. In jeder Testrunde mussten die Probanden verschiedene Tests und körperliche Beanspruchungen durchlaufen. So musste jeder Teilnehmer während der vier Stunden im Labor zweimal auf dem Fahrradergometer bei mittlerer Belastung fahren, um die körperliche Beanspruchung am Arbeitsplatz zu simulieren. Außerdem absolvierten die Probanden Konzentrationstests am Computer.

Diese Daten wurden ebenfalls ausgewertet und miteinander verglichen. So beobachteten die Wissenschaftler, dass der pH-Wert des Blutes unter der Exposition von zwei Volumenprozent und körperlicher Belastung auf dem Ergometer bei den Probanden sank. Er blieb aber bei allen innerhalb der zulässigen Grenzen und normalisierte sich nach dem Test schnell wieder.

Keine Anhaltspunkte für Gesundheitsschäden

Auch nach Auswertung aller Daten aus dem Expositionslabor ist das Ergebnis eindeutig. „Es gibt keinen Anhaltspunkt, dass durch eine akute oder chronische Belastung durch Kohlendioxid im Bergwerk Gesundheitsschäden entstanden sind“, meint Prof. Dr. Jürgen Büniger abschließend. Selbst bei der überdurchschnittlichen Belastung von zwei Volumenprozent konnten keine Veränderungen festgestellt werden, die als krankhaft oder pathologisch zu bezeichnen wären. In Kürze werden die Ergebnisse der Studie wissenschaftlich publiziert.

Die Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie beruhigt das Ergebnis der Studie. „Es freut uns natürlich, dass keine



Kohlendioxid-Messgerät unter Tage.

gesundheitliche Gefährdung festgestellt worden ist“, sagt Dr. Frank Lehmann, der zuständige technische Aufsichtsbeamte der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), „die technischen Möglichkeiten zur Entlüftung und zur Überwachung der Luftkonzentration sind in dem Bergwerk bereits auf einem hohen Niveau und weitestgehend ausgeschöpft.“

Neuer, angepasster Sonderbetriebsplan beantragt

K+S Kali beantragt aktuell einen neuen Sonderbetriebsplan. „Ohne diese Möglichkeit müssten wir am Standort Unterbreizbach erhebliche betriebliche Einschränkungen in Kauf nehmen“, meint Thomas Jacob, Referatsleiter Bergbau und Entwicklung bei der K+S Gruppe. Würde für das Werk, ausschließlich der gesetzliche Grenzwert von 0,5 Volumenprozent gelten, müssten die Wartezeiten zwischen Sprengung und Laden des Haufwerks wesentlich verlängert werden.

Die Ergebnisse der IPA-Studie erlauben dem Unternehmen sogar eine Anpassung der Regelung: Für den neuen Sonderbetriebsplan beantragt K+S Kali eine maximale Arbeitszeit von sechs Stunden bei 0,5 bis 1,5 Volumenprozent Kohlendioxid und maximal zwei Stunden Arbeitszeit bei 1,5 bis 2,0 Volumenprozent. „Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse ermöglichen es uns, die Arbeit unter arbeitsmedizinischen Fakten weiterzuführen“, so Jacob, „und das bestätigt uns in unserer bisherigen Vorgehensweise.“

Die Autorin
Vicki Marschall
IPA

Für Sie gelesen

Aus dem IPA

Bestimmung der Exposition gegenüber Milben

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

Hausstaubmilben und Vorratsmilben gehören zur Gruppe der sogenannten Domestic Mites, die weltweit mit zu den wichtigsten Ursachen für Allergien und Asthma zählen. Während die Hausstaubmilben zu den Umweltallergenen gezählt werden, werden die Vorratsmilben, besonders im landwirtschaftlichen Arbeitsbereich, als berufsbedingte Allergene betrachtet. Diese Milben treten in großer Zahl im Getreide, Stroh, Heu und in Tierställen auf. Die Allergenexposition kann entweder durch die Anzahl der Milben oder durch die Konzentration ihrer Allergene/Antigene in Staubproben bestimmt werden.

Ziel der Studie von Zahradnik et al. war es, die Belastung mit Milbenantigenen sowohl im arbeits- als auch im häuslichen Bereich von Rinderfarmen zu untersuchen. Die Staubsammlung erfolgte mit so genannten EDC-Samplern (electrostatic dust fall collector), die eine passive Sammlung von sedimentierenden, luftgetragenen Allergenen auf staubbindenden Tüchern ermöglichen. Die Antigenkonzentrationen der Vorratsmilben *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae* und der Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* wurden mithilfe spezifischer Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assays (ELISAs) bestimmt. Die Staubsammelvorrichtungen wurden in drei unterschiedlichen Bereichen aufgestellt: Kuhställen, Schmutzschleusen und in verschiedenen Räumen des Wohngebäudes. Zusätzlich wurde die Milbenkonzentration im Wohnbereich der Bauernhöfe mit denen in Städten verglichen.

In den Staubproben aus den Tierställen konnten Antigene aller vier Milbenarten nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den Ställen waren die Staubproben aus den Schmutzschleusen und Wohnräumen signifikant geringer mit Milbenantigenen belastet. *Tyrophagus putrescentiae* war am häufigsten in den Wohnräumen vertreten. Die Anzahl der Vorratsmilben-positiven Proben, war in den Wohnräumen der landwirtschaftlichen Betriebe signifikant größer als in städtischen Wohnbereichen. Hingegen unterschied sich die Menge an Hausstaubmilben-positiven Proben nicht signifikant. Damit konnte gezeigt werden, dass das hier eingesetzte Verfahren geeignet ist Bereiche mit unterschiedlicher Milbenbelastung zu detektieren und zu klassifizieren.

Dr. Monika Zaghaw

Internationale Literatur

Risiko von Beschäftigten in der deutschen Porzellanindustrie an einer Silikose zu erkranken

Mundt KA, Birk T, Parsons W, Borsch-Galetke E, Siegmund K, Heavner K, Guldner K.: Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort. *J Occup Environ Med.* 2011; 53: 282-289

Die Silikose zählt sicherlich zu den ältesten durch Arbeit erworbenen Erkrankungen beim Menschen. Durch den Abbau von Erzen und Metallen aus Gesteinsschichten, beim Verarbeiten von Gestein oder auch in der Landwirtschaft und vielen anderen industriellen Prozessen kann silikogener (quarzhaltiger) Staub in die Lungen gelangen und fibrotische Veränderungen hervorrufen. Diese führen zur Silikose, einer besonderen Form der Pneumokoniose. Obwohl durch präventive Maßnahmen in den letzten Jahrzehnten die Silikosen massiv in Deutschland zurückgegangen sind, ist die Frage offen, welcher gesundheitsbasierter Grenzwert vor einer Silikose schützt. Zudem ist der Zusammenhang zwischen Quarzexposition, Silikose und dem Auftreten bösartiger Lungentumoren weiterhin nicht gänzlich geklärt. Seit 2005 ist der zuvor bestehende Quarzgrenzwert von $0,15 \text{ mg/m}^3$ ausgesetzt.

Vor diesem Hintergrund untersuchten Mundt und Koautoren die Expositions-Risiko-Beziehung von mehr als 16.400 Porzellanarbeiterinnen und -arbeitern in Deutschland, die zwischen 1985 und 1987 an einem präventiven medizinischen Screeningprogramm der damaligen Berufsgenossenschaft der keramischen und Glasindustrie teilgenommen hatten. Individuelle Arbeitsgeschichten sowie Expositionsdaten wurden aufwändig erhoben, so dass für jedes Studienmitglied die kumulative und durchschnittliche Quarzexposition abgeschätzt werden konnte. Thorax-Röntgenaufnahmen, die routinemäßig durchgeführt wurden, wurden als Grundlage der Silikosedefinition herangezogen. Dafür wurden diese Aufnahmen nochmals von zwei erfahrenen Ärzten neu befundet. Zudem wurden Totenscheine ausgewertet. Bis Ende des Jahres 2005 traten in diesem Kollektiv 40 Silikosen und 94 bösartige Lungentumoren auf. Für Lungenkrebs konnte kein Zusammenhang zur Quarzexposition festgestellt werden. Bei einer kumulativer Quarzexposition von über $4 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahren}$ oder einer durchschnittlichen Quarzexposition von mehr als $0,15 \text{ mg/m}^3$ zeigten sich allerdings statistisch signifikant erhöhte Silikoserisiken.

Obwohl es sich bei der Silikose um eine „alte“ beruflich erworbene Krankheit handelt, hat sie an Bedeutung – insbesondere weltweit – nicht verloren. Mundt und Koautoren liefern mit dieser weltweit größten Studie in der Porzellanindustrie wertvolle Ergeb-

nisse, die in der aktuellen Grenzwertfestsetzung für Quarzstaub genutzt werden können.

Dirk Taeger

Schichtarbeit und Brustkrebs bei norwegischen Krankenschwestern

Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjærheim K: Night work and breast cancer risk among norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am J Epidemiol.* 2011; 173:1272-1279

Obwohl es inzwischen eine ganze Reihe von Publikationen gibt, die sich mit der Frage beschäftigen, ob Schichtarbeit bei Frauen das Risiko erhöht, an Brustkrebs zu erkranken, steht eine Antwort auf diese Frage noch aus. Daran ändert auch diese auf einer Kohorte von knapp 50 000 norwegischen Krankenschwestern basierende genestete Studie an rund 700 Brustkrebsfällen und 900 Kontrollen nichts: Während die Krebsinzidenzdaten – hier für den Zeitraum von 1990-2007 bei im Februar 2009 noch lebenden

Frauen analysiert – im norwegischen Krebsregister gut dokumentiert sind, waren die Autoren auf eine retrospektive Erhebung der Schichtarbeitsdaten mittels Interview im zweiten Quartal 2009 und somit der Gefahr von Recall Bias angewiesen. Auch bei Berücksichtigung potenzieller Confounder ließ sich insgesamt kein Zusammenhang zwischen (Nacht-)Schichtarbeit und Brustkrebs feststellen; insbesondere wurde auch kein Zusammenhang mit der Anzahl der Berufsjahre mit Nachtschichttätigkeit gefunden, wie es in einigen früheren Studien, wenn auch nur schwach bis mäßig ausgeprägt, der Fall war.

Bei einer Vielzahl von Analysen mit verschiedenen Expositionsmaßen wurde als grenzwertig signifikanter Risikofaktor lediglich eine Schichtarbeitstätigkeit über mindestens fünf Jahre in Schichtzyklen mit mindestens sechs bzw. sieben Nachtschichten in Folge identifiziert.

Die Autoren betonen selbst, dass die Reproduzierbarkeit dieser Assoziationen zu überprüfen ist, da ein solcher Schichtarbeitsparameter in den bisherigen Studien nicht analysiert wurde.

Dr. Dirk Pallapies



Aus dem IPA

Neuer Mitarbeiter in der Epidemiologie



Im Kompetenz-Zentrum Epidemiologie arbeitet seit Oktober PD Dr. Thomas Behrens. Nach seinem Studium der Medizin in Göttingen erlangte er seinen Magister

Public Health. Zunächst arbeitete er an der Universität Münster als wissenschaftlicher Mitarbeiter mit dem Schwerpunkt Asthma und Versorgungsforschung. Anschließend war er als Fachgruppenleiter am Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin tätig und forschte zu den Themen Krebs- und Arbeitsepidemiologie. Seine *Venia Legendi* in Public Health und Epidemiologie erhielt er 2010. Am IPA wird er hauptsächlich an den Studien SYNERGY, Schichtarbeit und MoMar beteiligt sein und sich in der Zusammenarbeit des IPA mit der Nationalen Kohorte/RECALL engagieren.

Neuer Mitarbeiter in der Medizin



Dr. med. Olaf Hagemeyer erweitert das Kompetenz-Zentrum Medizin. Nach seinem Studium der Medizin, absolvierte er seine Ausbildung zum Facharzt für

Arbeitsmedizin am Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Heidelberg, wo er auch die Zusatzbezeichnung Umweltmedizin erwarb. Dr. Hagemeyer ist auch ausgebildeter Allergologe. Er verfügt über langjährige betriebsärztliche und gutachterliche Erfahrung und war in den vergangenen Jahren mit verschiedenen Aufgaben im Rahmen der berufsgenossenschaftlichen Arbeit betraut. Am IPA wird er unter anderem am Projekt MoMar mitarbeiten.

Antrittsvorlesung Beate Pesch



Privatdozentin Dr. Beate Pesch, Leiterin des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie am IPA, hielt am 16.11.2011 erfolgreich ihre Antrittsvorlesung vor der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum zum Thema „Krebs durch Chrom?“. Der Prodekan der Medizinischen Fakultät Prof. Dr. Richard Viebahn (Foto) verlieh der Wissenschaftlerin die *Venia Legendi* für das Fach „Epidemiologie in der Arbeitsmedizin“. Ihre Habilitationsschrift beschäftigte sich mit dem Thema „Quantifizierung der Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz und in der Umwelt für die Entstehung von Krebs unter Berücksichtigung von Biomarkern der inneren Belastung“.

DGEpi – gemeinsam forschen für die Gesundheit

Die diesjährige Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) wurde gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz veranstaltet. Das Thema der Tagung war die „methodische und anwendungsorientierte Forschung der Fachbereiche Medizinische Informatik, Biometrie, Epidemiologie sowie der Medizinischen Dokumentation im Dienste der Gesundheit des Menschen.“ Dazu trafen sich Wissenschaftler/-innen aus diesen unterschiedlichen Fachrichtungen in Mainz, um über ihre verschiedenen und gemeinsamen Forschungsschwerpunkte zu berichten. Auch das IPA war mit insgesamt drei Beiträgen aus dem Kompetenz-Zentrum Epidemiologie vertreten: Swaantje Casjens präsentierte Ergebnisse aus der WELDOX-Studie zur inneren und äußeren Belastung durch Mangan und Eisen bei Schweißern. Benjamin Kendzia stellte statistische Verfahren zum Umgang mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze am Beispiel der Weldox-Studie vor. Dirk Taeger referierte über aktuelle Ergebnisse der kürzlich abgeschlossenen prospektiven Kohortenstudie UroScreen zu molekularen Markern für die Blasenkrebsfrüherkennung.

Posterpreis für Mitarbeiter des IPA

Mit einem Posterpreis wurde die Arbeit der IPA-Immunologen dieses Jahr zum dritten Mal gewürdigt. Auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP) wurden die drei besten Poster ausgezeichnet. Das Thema „Auswahl und Einsatz von Schnelltests zur Überprüfung der mikrobiologischen Wasserqualität in raumlufttechnischen Anlagen“ von Liebers et al. stieß aufgrund seines Praxisbezugs, der systematischen Vorgehensweise und der anschaulichen Darstellung auf reges Interesse. Das Projekt wird in Zusammenarbeit mit der BGETEM durchgeführt.

Faxanforderung

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

Neue Publikationen

- Angerer J, Aylward LL, Hays SM, Heinzow B, Wilhelm M: Human biomonitoring assessment values: approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 348-360
- Behrens T, Lyngge E, Cree I, Lutz JM, 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* 2011; 23: 141-151
- Broding HC, Köllner A, Brüning T, Fartasch M: Maligne Hauttumoren in beruflich verursachten Narben. *Hautarzt* 2011; 62: 757-763
- Crooke PS, Justenhoven C, Brauch H, Dawling S, Roodi N, Higginbotham KS, Plummer WD, Schuyler PA, Sanders ME, Page DL, Smith JR, Dupont WD, Parl FF, The Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany (GENICA) Consortium: Estrogen metabolism and exposure in a genotypic-phenotypic model for breast cancer risk prediction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1502-1515
- Figueroa JD, Garcia-Closas M, Humphreys M, Platte R, ...Brüning T, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Dork T, Schurmann P, Bremer M, ... Egan K, Newcomb P, Titus-Ernstoff L, Easton D, Spurdle AB: 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
- Haiman CA, Chen GK, Vachon CM, Canzian F, Dunning A, Millikan RC, Wang X, ..., The Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany (GENICA) Consortium ..., N, Southey MC, Tapper WJ, Tomlinson I, Hogervorst FB, Wauters E, Weaver J, Wildiers H, Winqvist R, Berg DV, Wan P, Xia LY, Yannoukakos D, Zheng W, Ziegler RG, Siddiq A, Slager SL, Stram DO, Easton D, Kraft P, Henderson BE, Couch FJ: A common variant at the TERT-CLPTM1L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2011; 43: 1210-1214
- Joas R, Casteleyn L, Biot P, Kolossa-Gehring M, Castano A, Angerer J, Schoeters G, Sepai O, Knudsen LE, Joas A, Horvat M, Bloemen L: Harmonised human biomonitoring in Europe: Activities towards an EU HBM framework. *Int J Hyg Environ Health* 2011; Epub ahead of Print
- Justenhoven C, Obazee O, Winter S, Couch FJ, Olson JE, Hall P, Hannelius U, Li J, Humphreys K, Severi G, Giles G, Southey M, Baglietto L, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Hamann U, Baisch C, Harth V, Rabstein S, Lotz A, Pesch B, Brüning T, Ko YD, Brauch H: The postmenopausal hormone replacement therapy-related breast cancer risk is decreased in women carrying the CYP2C19*17 variant. *Breast Cancer Res Treat* 2011; Epub ahead of Print
- Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, 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* 2011; Epub ahead of Print
- Kespohl S, Kotschy-Lang N, Tomm JM, von BM, Maryska S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Occupational IgE-Mediated Softwood Allergy: Characterization of the Causative Allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 157: 202-208
- Koch HM, Angerer J: Phthalates: Biomarkers and Human Biomonitoring. In Knudsen LE, Merlo DF „Biomarkers and Human Biomonitoring. 2011; 1: 179-233
- 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
- Merget R: Exogen-allergische Alveolitis als Berufskrankheit – besondere Fälle. *Allergo J* 2011; 33: 544-546

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:



Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel

Faxanforderung

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

Neue Publikationen

- Milne RL, Lorenzo-Bermejo J, Burwinkel B, Malats N, Arias JI, Zamora MP, Benitez J, Humphreys MK, Garcia-Closas M, ... Pesch B, Ko YD, Easton DF, 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
- Pelzer J, Lehnert M, Lotz A, Mohlmann C, van Gelder 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
- Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Broske I, Wichmann HE, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent ME, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stucker I, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin CM, 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* 2011; Epub ahead of Print
- 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
- Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van GR, 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* 2011; Epub ahead of Print
- Raulf-Heimsoth M, Rihs HP: Latexallergene: Sensibilisierungsquellen und Einzelallergenprofile erkennen. *Allergo J* 2011; 20: 241-243
- Stevens KN, Garcia-Closas M, Fredericksen Z, Kosel M, Pankratz VS, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Van „, V, ..., Brüning T, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Dork T, Schürmann P, ..., Anton-Culver H, Ziogas A, Couch FJ, Easton DF: Evaluation of variation in the phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit alpha oncogene and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2011; Epub ahead of Print
- Stevens KN, Vachon CM, Lee AM, Slager S, Lesnick T, Olswold C, Fasching PA, Miron P, ..., Wang X, Couch FJ, Marie-GENICA-Consortium: Common breast cancer susceptibility loci are associated with triple negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6240-6249

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:

Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel



Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 25. Januar 2012

Datenschutz in der ärztlichen Praxis –
Schweigepflicht des Betriebsarztes
Sören Kleinke, Münster

Mittwoch 15. Februar 2012

Mutterschutz aus der Sicht des Gewer-
bearztes

PD Dr. med. Paul Jansing, Düsseldorf

Mittwoch, 21. März 2012

Einführung eines Gesundheits- und
Präventionsmanagements

Dr. rer. pol. Andreas Blume, Bochum

Mittwoch 18. April 2012

Borreliose als Berufskrankheit

**PD Dr. med. Dieter Hassler, Münze-
heim**

Mittwoch, 23. Mai 2012

Erfahrungen mit dem Hautarzt-
verfahren

Dr. med. Beate Grunenberg, Köln

Mittwoch 13. Juni 2012

Führung und Gesundheit – Update des
Wissensstandes

**Univ.-Prof. Dr. Peter Angerer, Düssel-
dorf**

Änderungen im Programm vorbehalten!
**Weitere Informationen unter [www.ipa-
dguv.de](http://www.ipa-dguv.de) Webcode 525824**

Die Kolloquien werden von der Ärztekammer Westfalen-Lippe (ÄKWL) und dem IPA angeboten. Sie sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit je drei Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Eine Anmeldung ist nicht erforderlich. Teilnahmebescheinigungen werden vor Ort ausgegeben. Die Skripte werden – soweit vorhanden – den Teilnehmern nach der Veranstaltung zur Verfügung gestellt.

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztekammer Westfalen-Lippe

Seit 2010 kann die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 26.07.2005. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 60 Punkten pro Abschnitt zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning.

Kursteil C

Abschnitt C1:

Mo. 30.01. - Fr. 08.02.2012

Abschnitt C2:

Mo. 27.02. - Fr. 07.03.2012

Kursteil A + B

Die Kursteile A und B wer-
den voraussichtlich im Som-
mer bzw. Herbst 2012 wie-
der angeboten.

Teilnehmergebühren pro
Abschnitt: 440 € (Mitgl.
Akademie), 495 € (Nicht-
mitglieder), 395 € (arbeits-
lose Ärzte/innen)

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1. Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249. Schriftliche Anmeldung erforderlich an: Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und der KVWL, Postfach 4067, 48022 Münster, E-Mail: akademie@aekwl.de. Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: www.aekwl.de

Weltkongress

Globales Forum Prävention

24.-27. August 2014, Frankfurt/Main

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

www.safety2014germany.com/de

DGAUM 2012

52. Jahrestagung der DGAUM vom
14.-17. März 2012 in Göttingen

Hauptthemen der 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) sind „Allergien in Beruf und Umwelt“ und „Medizinische und berufliche Rehabilitation“. Gleichzeitig feiert die DGAUM ihren 50. Geburtstag. Das auf der Jahrestagung stattfindende DGUV-Kolloquium hat als Themenschwerpunkte „Volkskrankheit Allergie – Herausforderung für den Arbeitsschutz?“ und „Akzeptanz von Risiken in der Arbeitsmedizin“. Hier werden unter anderem Prof. Dr. Harald Renz zu „Prävalenz und Inzidenz von Allergien in Deutschland“ sowie Prof. Dr. Jürgen Angerer zu „Referenzwerte im Kontext der Risikodiskussion“ referieren.

www.dgaum2012.de

Kurs Präventionsmedizin

Kurs zur Qualifikation „Gesundheitsförderung und Prävention“

Die Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und der KVWL bietet auch 2012 eine strukturierte curriculäre Fortbildung gemäß Curriculum der BÄK zur Erlangung der anknüpfungsfähigen Qualifikation „Gesundheitsförderung und Prävention“ für Arbeits- und Betriebsmediziner an: Freitag, 03.02. und Samstag, 4.02.2012 und Freitag, 02.03. und Samstag, den 03.03.2012. Veranstaltungsort ist das IPA. Auskunft und schriftliche Anmeldung bei der Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und der KVWL. Für die Anmeldung kann auch der Online-Fortbildungskatalog verwendet werden. www.aekwl.de

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

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

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

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