

# IPA-Journal 02/2017



## Kali- und Steinsalzbergbau Studie zu gesundheitlichen Effekten bei unter Tage Beschäftigten

### Naphthalin

Chronische Exposition am Arbeitsplatz –  
Relevanz für die Grenzwertsetzung

### Hautgängigkeit von Azofarbstoffen

Untersuchung mittels des Franz'schen  
Diffusionszellmodells

# Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethäge, Dr. Monika Zaghow

Titelbild: K+S Aktiengesellschaft

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 11), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 30), André Stephan / DELICIOUS PHOTOGRAPHY (S. 3), GVS (S. 33), K+S Aktiengesellschaft (S. 36, 37, 39), Frederik Großerüschkamp (S. 40, 42), Wolfgang Bellwinkel (S. 44), BG RCI (S. 32), BG RCI / Andreas Enderlein (S. 32), BG BAU / Dr. Scherenberg (S. 32), VBG (S. 32), Fotolia: Bugphai (S. 5), Dusanpetkovic (S. 6), Fineart-Collection (S. 16), Bernard Maurin (S. 32), NanoStock (S. 32), Tyler Olson (S. 34), Pabijan (S. 12), PhotographyByMK (S. 26), Rcfotostock (S. 27), Refresh(PIX) (S. 20), V\_L (S. 24), Vege (S. 28), Ymk (S. 32)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druck- und Verlagshaus Fromm, Osnabrück

Auflage: 2.500 Exemplare

ISSN: 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: (0234) 302-4501

Fax: (0234) 302-4505

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

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

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

[IPA-Journal als PDF](#)



# Editorial

Erfolgreiche Präventionsarbeit der Unfallversicherungsträger braucht eine solide wissenschaftliche Grundlage. Das IPA verfolgt ganz unterschiedliche Forschungsansätze, um die Unfallversicherungsträger dabei zu unterstützen. Dazu zählen Laborstudien, Studien unter kontrollierten Bedingungen im Expositionslabor und epidemiologische Studien, zu denen auch die Feldstudien gehören.

Feldstudien am IPA gehen direkt in Unternehmen und Einrichtungen und untersuchen an den Arbeitsplätzen der Versicherten, welche möglichen Belastungen und gesundheitlichen Effekte vorliegen. Die Vorbereitungen für solche Studien sind immens: Ausgehend von der Abstimmung mit allen Beteiligten – Arbeitgebern, Beschäftigten, Unfallversicherungsträgern und vielfach noch weiteren Projektpartnern – wird ein umfangreiches Studienprotokoll mit so genannten Standard Operating Procedures erstellt. Dazu muss Informationsmaterial für Probanden erstellt, ein Auswerte- und Datenschutzkonzept entwickelt und nicht zuletzt das Votum der Ethik-Kommission eingeholt werden. All dies passiert – oder muss passieren – bevor die eigentlichen Untersuchungen starten und die erste Probandin oder der erste Proband im Feld untersucht werden kann. Im aktuellen IPA-Journal stellen wir Ihnen zwei unserer Feldstudien ausführlich vor:



Bei der Querschnittstudie zur Naphthalinexposition (→ S. 16) in der Schleifmittelindustrie untersuchte das IPA gemeinsam mit verschiedenen Kooperationspartnern welche akuten und chronischen Wirkungen Naphthalin am Arbeitsplatz hat.

Unter dem Titel „Besondere Lösungen für besondere Herausforderungen“ berichten wir über eine Feldstudie, bei der gesundheitliche Effekte von Beschäftigten im Kali- und Steinsalzbergbau als Folge von Expositionen unter anderem gegenüber Dieselmotoremissionen und Sprengschwaden untersucht werden (→ S. 36).

In Feldstudien ist es in der Regel möglich, Daten zur Exposition direkt zu ermitteln. Ist diese Möglichkeit zur direkten Expositionserfassung, zum Beispiel im Rahmen von retrospektiven epidemiologischen Studien nicht gegeben, bedient sich die arbeitsmedizinische Forschung häufig einer so genannten Job-Expositions-Matrix, kurz JEM. Der Übersichtsbeitrag auf Seite 28 stellt die Bedeutung der JEM und ihre wichtigsten Formen dar.

Wie wichtig JEMs sind, macht einmal mehr das internationale Verbundprojekt SYNERGY zur Untersuchung der Synkanzerogenese von beruflichen Karzinogenen bei der Entwicklung von Lungenkrebs, deutlich (→ S. 10).

In einer weiteren Übersichtsarbeit gehen wir unter anderem der Frage nach, welchen Einfluss das Tragen von flüssigkeitsdichten Handschuhen – auch im Vergleich zu Wasserkontakt – hat. (→ S. 20).

In seiner arbeitsmedizinischen Forschung beschreitet das IPA ganz unterschiedliche Wege, immer jedoch mit einem Ziel: Sicherheit und Gesundheit. In diesem Sinne wünsche ich Ihnen viel Spaß bei der Lektüre des aktuellen IPA-Journals!

Ihr

*Thomas Brüning*

# Inhalt



Der arbeitsmedizinische Fall beschäftigt sich mit einem beruflich erworbenen Getreideasthma bei einem Beschäftigten in der Logistikbranche. ▶ Seite 6



Welche Gefährdungen durch flüssigkeitsdichte Handschuhe auftreten können, wird in einer Übersicht vorgestellt. ▶ Seite 24



Berufliche Gesundheitsgefahren zu erkennen und zu quantifizieren, dabei kann die Job-Expositions-Matrix helfen. ▶ Seite 28

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall:

Beruflich bedingtes Getreideasthma: Ist eine allergische Ursache seltener?

10 Forschung

10 SYNERGY: Gepoolte Analyse von internationalen Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von beruflichen Karzinogenen bei der Entwicklung von Lungenkrebs

16 Chronische Exposition am Arbeitsplatz – Ergebnisse der Querschnittstudie zur Naphthalinexposition in der Schleifmittelindustrie

20 Hautgängigkeit von Azofarbstoffen: Untersuchungen mittels des Franz'schen Diffusionszellmodells

24 Gefährdung durch flüssigkeitsdichte Handschuhe: Welche Erkenntnisse liegen vor?

28 Job-Exposition-Matrix: Tool für die arbeitsmedizinische Forschung

40 Neues Verfahren zur Selektion von Tumorgewebe für die Identifikation von Biomarkern

23 Kongresse

32 Interview

Nachgehende Vorsorge bei durch Asbest verursachten Erkrankungen: Interview mit Alexandra Centmayer

35 Termine

36 Aus der Praxis

Besondere Lösungen für besondere Herausforderungen: K+S-Gruppe und BG RCI initiieren Studie zu gesundheitlichen Effekten bei Beschäftigten im Kali- und Steinsalzbergbau

44 Für Sie gelesen

46 Neue Publikationen aus dem IPA

## Früherkennung Asbestverursachter Tumoren

Die Prävention beruflich bedingter Krebserkrankungen ist eines der zentralen Anliegen der Unfallversicherungsträger. Asbestbedingter Lungenkrebs und Mesotheliome, die im Rahmen der Sekundärprävention frühzeitig entdeckt werden sollen, spielen weiterhin eine große Rolle. Daher ist es Ziel des DGUV-geförderten Projekts „Verifizierung von neuen molekularen Markern für die Frühdiagnose von Lungentumoren zum Nutzen der nachgehenden Vorsorge (PURE Lunge 2)“, Biomarker zu entwickeln, die leicht in Blut oder Speichel bestimmt werden können. Dazu steht aus dem Vorprojekt PURE Lunge 1 (s. IPA-Journal 3/2015) eine große Zahl von Markerkandidaten aus verschiedenen molekularen Ebenen zur Verfügung. Im Sommer begann jetzt die Rekrutierung für die Phase 2 des Projekts. Die Gesamtkoordination der Studie erfolgt durch Prof. Dr. Ko (Lungenkrebszentrum Bonn/Rhein-Sieg), in enger Kooperation mit Prof. Dr. Büttner (Pathologie, Uniklinik Köln), Prof. Dr. Behrens, Prof. Dr. Brüning und Dr. Johnen (PURE, IPA) sowie Prof. Dr. Gerwert und Prof. Dr. Sitek (PURE, Ruhr-Universität Bochum).

## Biomonitoring von Feuerwehreinsatzkräften

Der Kontakt zu potentiell krebserregenden Stoffen (z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Benzol, Formaldehyd und Asbest) während des Feuerwehreinsatzes lässt sich nicht immer vermeiden, da diese Stoffe bei Bränden auftreten und freigesetzt werden können. Umso wichtiger ist die persönliche Schutzausrüstung der Feuerwehreinsatzkräfte sowie die Einsatzstellenhygiene. Daher stellt sich die Frage, ob – und wenn ja – wie hoch Feuerwehreinsatzkräfte unter realen Einsatzbedingungen gegenüber potentiell krebserregenden Stoffen ausgesetzt sind. Um dies wissenschaftlich zu untersuchen, arbeiten die DGUV, die beteiligten Unfallversicherungsträger, Arbeitgeber und Arbeitnehmerverbände sowie die DGUV-Forschungsinstitute in einem Projekt zusammen, das die Exposition bei Feuerwehreinsatzkräften mittels Biomonitoring am Beispiel PAK untersucht.

## Ph.D.-Programm Epidemiologie der Universitätsallianz Ruhr

Mit Beginn des Sommersemesters 2017 startete das strukturierte Ph.D.-Programm „Epidemiology and Clinical Research (epi&cr)“ der Universitätsallianz Ruhr (UA Ruhr). Etabliert wurde das Programm an der Universität Duisburg-Essen von Prof. Andreas Stang. Es wird als gemeinsame Veranstaltung der drei Standorte der UA Ruhr in Duisburg-Essen, Dortmund und Bochum durchgeführt. Aus dem IPA beteiligen sich Prof. Thomas Behrens und Dr. Dirk Taeger.

Die Epidemiologie, die als „Dachwissenschaft“ unterschiedliche Wissenschaftsdisziplinen zur Beantwortung komplexer Fragestellungen mit gesellschaftlicher Relevanz vereint, erfährt in Deutschland einen starken Auftrieb. Hierdurch steigt auch der Bedarf an qualifizierten Epidemiologen und -innen, die epidemiologische und klinische Forschung selbständig auf hohem methodischem Niveau durchführen können.

Das englischsprachige 3-jährige Promotionsprogramm soll eine für Deutschland einzigartige Lücke füllen und die UA Ruhr langfristig als international sichtbares Exzellenzzentrum für die Epidemiologie etablieren. Aus dem IPA nehmen zwei Doktorandinnen am Programm teil.

## Arbeits- und Umweltschutz beim Schweißen

Weltweit gibt es rund 11 Millionen Schweißer. Um für sie wie auch für die Umwelt Sicherheit und Gesundheit zu gewährleisten, werden die Anforderungen an schweißtechnische Verfahren im Hinblick auf Energieeinsparung und Regulationen im Bereich des Umwelt- und des Arbeitsschutzes immer strenger. Zu diesen Aspekten fand vom 23. bis 24. Juni 2017 in Peking das „International Forum on Green Material and Processing Technology for Circular Economy“ statt, das von der Beijing University of Technology in Kooperation mit der Kommission „Health, Safety and Environment“ des International Institute of Welding (IIW) ausgerichtet wurde. In seiner Keynote Speech spannte PD Dr. Wolfgang Zschesche vom IPA, der auch im internationalen Conference Board war, einen weiten Bogen von Einsparpotenzialen beim Energie- und Materialverbrauch bis hin zu zahlreichen Möglichkeiten der Reduzierung von Gefahrstoffemissionen und zusätzlicher Schutzmaßnahmen für die Beschäftigten. Zahlreiche weitere Beiträge beleuchteten Einzelbeispiele dieser Aspekte, insbesondere mit dem Ziel der verfahrensseitigen Emissionsreduktion.

## IPA-Biobank zertifiziert

Die Arbeitsgemeinschaft Datenschutz der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) hat in einer Stellungnahme das Datenschutzkonzept der IPA-Biobank befürwortet. Die mit einem TMF-Votum verbundene Anerkennung durch Datenschützer auf Bundes- und Landesebene bedeutet einen wichtigen Schritt und erhöhte Sicherheit bei der Gestaltung der IPA-Biobank sowie bei aktuellen und zukünftigen Projekten, aus denen Bioproben und Daten für die IPA-Biobank gewonnen werden.



# Beruflich bedingtes Getreideasthma

Ist eine allergische Ursache seltener?



Christoph Seifert, Vera van Kampen, Ingrid Sander, Rolf Merget

Ein Versicherter, der während seiner Tätigkeit in der Logistikbranche vornehmlich mit Getreide in Kontakt gekommen war, stellte sich im IPA im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens mit Verdacht auf eine beruflich bedingte obstruktive Atemwegserkrankung vor. Untersuchungen im Vorfeld hatten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition und aktuellem Beschwerdebild ergeben. Die vergleichsweise seltene Diagnose eines allergischen Getreideasthmas bei einer beruflich erworbenen Sensibilisierung konnte am IPA durch die spezifische IgE-Testung im Serum und die Verwendung von höher konzentrierten Testlösungen im Prick-Test bestätigt werden.

Im Mai 2017 stellte sich ein 61-jähriger Versicherter im Rahmen eines Widerspruchsverfahrens mit dem Verdacht auf eine Berufskrankheit im Sinne einer beruflich bedingten obstruktiven Atemwegserkrankung im IPA vor.

Der in der Logistikbranche arbeitende Versicherte war von 1973 bis 1990 in seiner Heimat Polen als Kfz-Mechaniker und Kraftfahrer tätig. Bei regelmäßigen Getreidetransporten erfolgte auch das Be- und Entladen durch ihn. Von 1992 bis 2014 war er als Lager- und Produktionsmitarbeiter in einem Getreide- und Saatgutlager in Deutschland angestellt. Hier gehörten das Ein- und Auslagern, die Reinigung und die Aufbereitung der einzelnen Getreidesorten, wie Gerste, Hafer, Mais, Roggen, Weizen und Triticale (eine Kreuzung aus Roggen und Weizen) zu seinen Aufgaben. Die Tätigkeit wurde als sehr staubintensiv und durch das teilweise händische

Umlagern als körperlich sehr anstrengend geschildert. Persönlicher Atemschutz wurde nur zeitweise getragen.

Seit Anfang des Jahrtausends bestanden bei dem Versicherten ganzjährig heuschnupfentypische Beschwerden mit Nasenlaufen und Augenbrennen sowie anhaltendem Husten mit Auswurf. Hautbeschwerden lagen nicht vor. Eine deutliche Verstärkung wurde nach Reinigungsarbeiten mit Druckluft und am Ende einer Arbeitswoche bemerkt. Der Hausarzt berichtete aus seinen Unterlagen über wiederholte, jahreszeitlich unabhängige Vorstellungen des Versicherten mit Husten und einem expiratorischem Giemen im Untersuchungsbefund ab November 2003. Nach wenigen Jahren entwickelte sich aus einer zunehmenden Belastungsdyspnoe eine Ruhedyspnoe. Die Symptomatik war zuletzt so stark ausgeprägt, dass der Versicherte fast täglich an schwergradiger Atemnot litt.

## Kurz gefasst

Nachdem er seine Tätigkeit aufgrund von Erstickungsangst im Jahr 2014 aufgegeben hatte, waren die Symptomatik und der Bedarf an Medikation rückläufig.

Bei dem seit zwölf Jahren nicht mehr rauchenden Versicherten (20 packyears in der Vorgeschichte) wurde 2011/2012 durch den behandelnden Pneumologen eine COPD/ ein exogen allergisches Asthma diagnostiziert. Serologisch konnten spezifische Sensibilisierungen gegenüber Hafer (beurteilt als RAST-Klasse 2), Weizen, Gerste, Roggen, Hausstaub- und Vorratsmilben (jeweils RAST-Klasse 1) dargestellt werden, so dass ein beruflicher Zusammenhang vermutet wurde. Der Hausarzt stellte im September 2012 die Verdachtsanzeige auf das Vorliegen einer Berufskrankheit. In der Erstbegutachtung im Juli 2013 wurde über eine bronchiale Hyperreagibilität ohne manifeste obstruktive Ventilationsstörung berichtet. Sensibilisierungen gegenüber Gräserpollen, Weizen, Spitzwegerich und Roggen waren im Prick-Test zu sehen. Der Test auf spezifische IgE-Antikörper im Serum mittels Enzyme-Allergo-Sorbent-Test (EAST) verlief negativ. Da laut Gutachter die berufstypischen Sensibilisierungen zu gering seien, hielt er eine allergische Genese der Beschwerden für unwahrscheinlich. Der Gewerbearzt schloss sich der Meinung des Gutachters an. Infolgedessen lehnte die Berufsgenossenschaft die Anerkennung einer Berufskrankheit ab.

Zu Beginn des Widerspruchsverfahrens stellte der beratende Arzt der Berufsgenossenschaft fest, dass durch die behandelnden und begutachtenden Kollegen die allergologischen Untersuchungen teilweise auf Getreidepollen und nicht auf Allergene aus Getreidestaub erfolgt waren.

### Allergiediagnostik im IPA

Laboranalytisch war das Gesamt-IgE (338 kU/l; Norm < 100 kU/l) erhöht. Die Konzentrationen spezifischer IgE-Antikörper im Serum (ImmunoCAP-System) waren auffällig (s. Tab. 1).

Weizenmehl (f4)	1,44 kUA/l	(CAP-Klasse 2)
Roggenmehl (f5)	1,47 kUA/l	(CAP-Klasse 2)
Gerstenmehl (f6)	0,58 kUA/l	(CAP-Klasse 1)
Gräserpollen (Frühblüher, gx1)	0,70 kUA/l	(CAP-Klasse 2)

Tab. 1: Konzentrationen spezifischer IgE-Antikörper im Serum des Versicherten (ImmunoCAP-System).

Die Prick-Testung mit kommerziellen Extrakten zeigte geringe Sensibilisierungen gegenüber Gräserpollen (Quaddel 2 mm/Erythem 5 mm; Hersteller: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH), Gerstenmehl (4 mm/5 mm; Hersteller: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH) sowie gegenüber Weizen- und Roggenmehl (jeweils 3 mm/5 mm; Hersteller: Bencard Allergie GmbH).

Mit Hilfe der im IPA hergestellten Getreideextrakte mit hoher Proteinkonzentration konnten im Prick-Test stärkere Reaktionen dar-

- Ein Beschäftigter in der Logistikbranche entwickelte eine allergische obstruktive Atemwegserkrankung.
- Untersuchungen im Vorfeld hatten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Beschwerdebild und seiner Berufstätigkeit ergeben.
- Mithilfe der am IPA speziell hergestellten Getreideextrakte konnte im Pricktest und bei der IgE-Testung ein allergisches Getreideasthma mit eindeutigem beruflichem Bezug diagnostiziert werden.

gestellt werden: Weizenkorn (5 mm/ 10 mm), Dinkelkorn (4 mm/ 5 mm), Gerstenkorn (7 mm/ 15 mm). Bei Haferkorn (2 mm/ 3 mm) lag nur eine diskrete Sensibilisierung vor. Gegen weitere Umweltallergene fanden sich keine Reaktionen.

In der Bodyplethysmographie waren grenzwertige Atemwegswiderstände sowie eine geringe Lungenüberblähung (RV%TLC 124 %Soll) zu sehen. Spirometrisch zeigte sich ein zur Obstruktion und Restriktion hin grenzwertiger Ventilationsbefund (FEV<sub>1</sub> 70,6 %Soll). CO-Transferfaktor und -koeffizient lagen im Normbereich. Im Methacholintest war eine starke bronchiale Hyperreagibilität (PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub> 31 µg) nachzuweisen. Die Blutgase in Ruhe waren unauffällig. Das COHb lag im für Nichtraucher zu erwartenden Bereich. Das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO 10 ppb) war normwertig.

Auf eine Belastungsuntersuchung wurde angesichts einer bestehenden koronaren Herzerkrankung verzichtet.

### Getreidestaubbedingte Erkrankungen

Die Exposition gegenüber organischen und/oder anorganischen Stäuben am Arbeitsplatz kann gesundheitlich zu negativen Effekten führen. Beim Umgang mit Getreiden bestehen die Stäube aus Anteilen der Getreidepflanzen und der Körner sowie aus den Verunreinigungen durch den Anbau, die Lagerung und die Aufbereitung. Diese Verunreinigungen können zum Beispiel von Kleinstorganismen (z.B. Milben und Insekten), Pflanzenschutzmitteln und Mikroorganismen (wie Bakterien, Schimmelpilzen) stammen. Diese überwiegend organischen Bestandteile können auf den Menschen einwirken und krankheitsauslösend sein (Wissenschaftliche Begründung TRGS 907).

Bei Exposition gegenüber hohen Konzentrationen an Getreidestäuben sind gesundheitliche Folgen bekannt und werden seit dem 18. Jahrhundert als klassische beruflich bedingte Erkrankungen beschrieben (Ramazzini B, 1700). Vor allem im Getreidehandel und in der Landwirtschaft ist das so genannte Drescherfieber bekannt. Dieses heute unter dem Begriff des Organic Dust Toxic Syndrome (ODTS) zusammengefasste Krankheitsbild (in Deutschland 20 bis 190 Neuerkrankungen pro 10.000 Landwirten; Gerke et al. 2012) zeichnet sich durch ein innerhalb von zwei Tagen zunehmendes allgemeines Krankheitsgefühl mit grippalen Symptomen und einer Reizung der Atemwege aus. Laborchemisch zeigt sich

das Bild einer bakteriellen Infektion im peripheren Blut. Teilweise ist eine obstruktive Ventilationsstörung in der Lungenfunktion nachzuweisen. Auslöser eines ODS sind mutmaßlich Bestandteile von Schimmelpilzen und Bakterien. Im Gegensatz zu einem allergischen Asthma kann ein ODS bereits bei der ersten Exposition auftreten (Baur et al. 2003).

### Berufliches allergisches Getreideasthma

Neben dem selbstlimitierenden ODS können sich durch einen Kontakt zu Getreidestäuben dauerhafte obstruktive Atemwegserkrankungen entwickeln. Die Entstehung eines allergischen oder eines irritativen Asthmas ist möglich (Baur et al. 2003). Diese zwei Formen unterscheiden sich in ihrem Entstehungsmechanismus. Das allergische Asthma zeichnet sich durch die Latenzphase einer Sensibilisierung auf eine Substanz aus und ist immunologisch (IgE) vermittelt. Beim irritativen Asthma kommt es ohne eine Sensibilisierungsphase zu einer bronchialen Obstruktion. Der Mechanismus ist bislang noch nicht im Detail bekannt. Hier wird vor allem eine neutrophile Entzündungsreaktion infolge des durch Irritanzen ausgelösten oxidativen Stress beschrieben (Ano et al. 2016). In der Literatur wird die Häufigkeit einer arbeitsbedingten Asthmaerkrankung mit fünf bis zehn Prozent in den zwölf untersuchten europäischen Industriestaaten angegeben. Im Jahr 2003 wurden in Deutschland 2,8 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner als berufsbedingte Asthmaerkrankungen anerkannt. Je nach Land verursachen verschiedene Agenzien die Mehrzahl der berufsbedingten Asthmaerkrankungen. Beispielsweise machen in Deutschland Mehl- und Getreidestaub zusammengenommen je nach Quelle 36 bis 49 Prozent der Fälle, in den USA aber nur ein Prozent der Fälle aus. Als Ursache hierfür werden die Unterschiede in der gewerblichen und industriellen Infrastruktur sowie im Berufskrankheitenrecht angenommen (Baur et al. 2003; Latza et al. 2005).

Die Mehrzahl der berufsbedingten Asthmaerkrankungen in Deutschland betrifft das Bäckerhandwerk. Beschäftigte in Bäckereien und Mühlen entwickeln häufig Sensibilisierungen gegen die im feinen Mehlstaub enthaltenen Proteine der Getreidekörner oder zugesetzte Enzyme aus Mikroorganismen. So ist das typische Bäckerasthma auch allergisch bedingt und betrifft vor allem atopische Personen (Quirce et al. 2013). Trotz des gleichen Proteingehaltes der Getreidesorten und ihrer Mehle, und damit dem potentiell gleichen Allergengehalt, ist bei Beschäftigten mit Kontakt zu überwiegend unvermahlenden Getreidekörnern (z.B. Lagerarbeiter, Futtermittel- und Saatguthändler) ein allergisch bedingtes Asthma seltener. Hier scheint der irritative Effekt der Getreidestäube, der bei Mehl nicht oder nur in geringem Maße zum Tragen kommt, zu überwiegen.

Es gibt vergleichsweise wenige aktuelle Studien zu obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Beschäftigten im Getreidehandel. Ein Drittel von 133 Beschäftigten, die in Getreidespeichern arbeiteten, gaben arbeitsbedingte obstruktive Beschwerden an, jedoch konnte nur in einem Fall eine allergische Genese bestätigt werden (Blainey et al. 1989). In einer weiteren Studie war bei zwei von 66 Getreidehändlern ein positiver Hauttest für Getreide nachweisbar, aber die

Lungenfunktionen zeigten keine Auffälligkeiten ( $FEV_1 \geq 80\%$  SOLL) (Herbert et al. 1981). In einer Stichprobe aus 22 Getreidestaub-Exponierten mit Beschwerden und Lungenfunktionsveränderungen reagierten sechs Probanden positiv in einem spezifischen inhalativen Provokationstest. Die übrigen 16 zeigten keine spezifische Reaktion, obwohl sie Hinweise für ein hyperreagibles Bronchialsystem im Methacholintest hatten (Chan-Yeung et al. 1979). Informationen über die Prävalenz von allergischem Asthma durch Getreidestaub in der Gesamtbevölkerung liegen nicht vor. So wird auch angenommen, dass sensibilisierte beziehungsweise an Asthma erkrankte Beschäftigte eine berufliche Tätigkeit mit Getreidestaubexposition von selbst kurzfristig aufgeben (Chan-Yeung et al. 2013).

Für die Diagnose des beruflichen allergischen Asthmas sind nach der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) folgende Kriterien zu erfüllen (Moscato et al. 2012):

1. Eine gesicherte Diagnose eines Asthmas.
2. Eine Arbeitskongruenz, d.h. eine widerspruchsfreie Anamnese der arbeitsbezogenen asthmatischen Symptome und Dokumentation einer arbeitsbezogenen Obstruktion.
3. Darstellung einer IgE-vermittelten Sensibilisierung durch Prick-Test oder *In-vitro*-Tests.
4. Wenn die allergische Diagnostik sich nicht eindeutig zeigt, kann die Diagnose durch einen spezifischen Provokationstest gesichert werden.

### Bewertung der Kasuistik

In dem vorgestellten Fall gab der Versicherte einen eindeutigen Arbeitsbezug seiner Beschwerden an. Eine Getreidesensibilisierung konnte sowohl im Prick- als auch im CAP-Test dargestellt werden. Lungenfunktionell zeigte sich eine initiale Obstruktion bei geringer Lungenüberblähung. Im Methacholintest war ein deutlich hyperreagibles Bronchialsystem zu sehen.

Durch den Nachweis der Sensibilisierungen war in der Konsequenz eine Expositionstestung nicht notwendig. Es wurde die eher seltene Diagnose eines allergischen Getreideasthmas gestellt. Der Berufsgenossenschaft wurde die Anerkennung einer Berufskrankheit nach Listennummer 4301 empfohlen („Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“). Bei einem fehlenden Sensibilisierungsnachweis wäre das Vorliegen einer Berufskrankheit auch nach Listennummer 4302 („Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“) im Sinne eines irritativen Asthmas zu diskutieren gewesen.

Die aktuelle Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) wurde aufgrund einer symptomatischen bronchialen Hyperreagibilität mit initialer Obstruktion und geringer Lungenüberblähung unter kurz

ausgesetzter umfangreicher antiobstruktiver Medikation auf 30 v. H. geschätzt.

Das Abweichen der Untersuchungsergebnisse von den Vorbefunden ist durch mehrere Aspekte zu erklären. Die zuvor durchgeführten allergologischen Untersuchungen waren nicht immer auf berufsspezifische Allergene ausgerichtet. Die aktuell zur Verfügung stehenden Testsysteme beziehen sich auf ein bestimmtes Allergen und verwenden unterschiedliche Ausgangsmaterialien. Es ist zu berücksichtigen, dass bei einer Sensibilisierung auf ein Getreidekorn-Protein keine Sensibilisierung auf das Mehl oder die Blütenpollen eines Getreides vorliegen muss. Weiter ist zu beachten, dass zum Teil große Unterschiede in den Konzentrationen der Proteine/Antigene in den Prick-Test-Lösungen bestehen (van Kam-

pen et al. 2013). Auch besteht eine unterschiedliche Testsensitivität der zur *In-vitro*-Diagnostik genutzten Verfahren für IgE (CAP-System vs EAST und RAST).

#### Fazit für die Praxis

Der vorliegende Fall verdeutlicht, dass für die eher seltenere Erkrankung eines allergisch bedingten Getreideasthmas die verwendeten diagnostischen Testsysteme auf den einzelnen Fall in ihrer Spezifität und Sensitivität vor der Anwendung geprüft werden müssen.

Die Autoren:

**Dr. Vera van Kampen, Prof. Dr. Rolf Merget  
Dr. Ingrid Sander, Dr. Christoph Seifert**

IPA

### Literatur

- Ano S, Panariti A, Allard B, O'Sullivan M, McGovern TK, Hamamoto Y, Ishii Y, Yamamoto M, Powell WS, Martin JG. Inflammation and airway hyperresponsiveness after chlorine exposure are prolonged by Nrf2 deficiency in mice. *Free Radic Biol Med* 2017; 102: 1 - 15
- Blainey AD, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Allergic respiratory disease in grain workers: The role of storage mites. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 296 - 303
- Baur X, Preisser A, Wegner R. Asthma am Arbeitsplatz: Asthma durch Getreidestaub. *Pneumologie* 2003; 57: 335 - 339.
- Baur X, Latza U, Butz M. Arbeitsbedingte Erkrankungen der Lungen und der Atemwege sowie Neoplasien. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: 2658 – 2665
- Chan-Yeung M, Wong R, MacLean L. Respiratory abnormalities among grain elevator workers. *Chest* 1979; 75: 461 - 467
- Chan-Yeung M, Bernstein IL, von Essen S, Poole JA. Airway diseases due to organic dust exposure. Herausgeber: Malo JL, Chan-Yeung M, Bernstein DI. *Asthma in the Workplace*, 4th Edition. CRC Press, Boca Raton, FL, 2013; pp 357 - 374
- Gerke AK, Hunninghake GW, deutsche Ausgabe: de Roux A, Groneberg DA. Exogen-allergische Alveolitis und eosinophile pulmonale Infiltrate (eosinophile Pneumonien). Herausgeber: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Lascalo J. Deutsche Ausgabe: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin*, 18. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2012; Bd. 2: S. 2284
- Herbert FA, Woytowich V, Schram E, Baldwin D. Respiratory profiles of grain handlers and sedentary workers. *Can Med Assoc J* 1981; 125: 46 - 50
- Latza U, Baur X. Occupational obstructive airway diseases in Germany: Frequency and causes in an international comparison. *Am J Ind Med* 2005; 48: 144 - 152
- Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, Heffler E, Maestrelli P, Pauli G, Perfetti L, Quirce S, Sastre J, Siracusa A, Walusiak-Skorupa J, Gerth van Wjik R. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy* 2012; 67: 491 - 501
- Ramazzini B. *De morbis artificum diatriba. Mutinae: Typis Antonii Capponi.1700*
- Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and Management of Grain-Induced Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5: 348 - 356
- van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Kotschy-Lang N, Müsken H, Mahler V, Schliemann S, Ochmann U, Sültz J, Worm M, Sander I, Zahradnik E, Brüning T, Merget R, Raulf-Heimsoth M. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy* 2013; 68: 651 - 658
- Wissenschaftliche Begründungen zur Bewertung von Stoffen als sensibilisierend im Bereich Getreide- und Futtermittelstäuben und Aufnahme in die TRGS 907, Stand 2011, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, <https://www.baua.de/>



### Risikoschätzung für eine Vielzahl von Berufen

Zusätzlich zu den ausgewählten Gefahrstoffen wurde das Lungenkrebsrisiko für berufliche Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen, organischen Stäuben und eine Vielzahl von gewerblichen Berufen wie Bauarbeiter, Friseur und Köche ermittelt (Bigert et al. 2015; Consonni et al. 2015; Olsson et al. 2011; Olsson et al. 2013; Peters et al. 2012). Unter Federführung des IPA wurden Analysen für Schweißer, Feuerwehrleute, Bergarbeiter, Bäcker und den beruflichen sozialen Status durchgeführt (Behrens et al. 2013; Behrens et al. 2016; Bigert et al. 2016; Kendzia et al. 2013; Taeger et al. 2015).

Im März 2017 wurde Schweißrauch von der Internationalen Krebsagentur als krebserzeugend für den Menschen eingestuft (IARC-Gruppe 1). Die im Rahmen von SYNERGY durchgeführte Risikoschätzung mit einer großen Zahl von Schweißern wurde bei dieser Einstufung berücksichtigt. Bislang wurden bei beruflich bedingtem Lungenkrebs von Schweißern im BK-Recht nur die Expositionen gegenüber Cr(VI) und Ni berücksichtigt. Die Exposition gegenüber Schweißrauch und die gesundheitlichen Auswirkungen sind jedoch weitaus komplexer. Das IPA führt zurzeit Analysen mit Zusatzdaten aus SYNERGY-Studien durch, die durch Einsatz von Zusatzfragebögen eine Abschätzung des Lungenkrebsrisikos nach Schweißverfahren ermöglichen.

### Ermittlung der quantitativen Dosis-Effekt-Beziehungen von krebserzeugenden Gefahrstoffen insbesondere im Niedrigdosisbereich

Grenzwerte für krebserzeugende Gefahrstoffe werden derzeit risikobasiert abgeleitet und liegen heute aus Gründen der Prävention im Niedrigdosisbereich. Da das Krebsrisiko von Gefahrstoffen vorwiegend in industriebasierten Kohorten mit historisch hohen Belastungen untersucht wurde, sind belastbare Aussagen für den Niedrigdosisbereich aus diesen Studien nur schwer zu erzielen. Insbesondere sind in solchen Kohorten meist nur wenige Fälle mit Lungenkrebs aufgetreten. Zudem war oft eine Rauchadjustierung aufgrund fehlender Daten zum Rauchverhalten nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wurde eine gepoolte Analyse von Fall-Kontroll-Studien mit einer sehr großen Fallzahl durchgeführt. In SYNERGY liegen für alle Studienteilnehmer detaillierte Rauchdaten vor, um eine entsprechende Rauchadjustierung der beruflichen Krebsrisiken durchführen zu können.

In der Regel fehlen in den meisten epidemiologischen Studien jedoch individuelle Messdaten für die Studienteilnehmer, so dass mit dem Prinzip einer JEM durchschnittliche berufliche Belastungen für einzelne Berufe oder Tätigkeiten aus Expertenschätzungen oder Sekundärdaten (z.B. Messexpositionsdatenbanken) hergeleitet werden müssen. Eine große Zahl von Messdaten aus Sekundärdatenbanken wie MEGA am Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) oder COLCHIC in Frankreich am Institut National de Recherche et de Sécurité wurde hier erstmalig für wissenschaftliche Zwecke zur Risikoschätzung für Lungenkrebs in der Datenbank ExpoSYN zusammengeführt.

In der SYN-JEM wurden diese Messdaten aus ExpoSYN mit aufwändigen statistischen Verfahren aufbereitet, um messtechnische Faktoren, Kalenderjahr und Region bei der Abschätzung der Exposition zu berücksichtigen. Die Messdaten wurden dann mit den Berufsbiographien der epidemiologischen Datenbank Epi-SYN verknüpft, um die lebenslange (kumulative) Exposition zu berechnen.

Das Verfahren zur Berechnung der kumulativen Exposition der Fälle und Kontrollen wurde für die ausgewählten Gefahrstoffe eingehend beschrieben. Am Beispiel von Quarzfeinstaub wurden verschiedene Modellspezifikationen zur Berechnung der Exposition mit Sensitivitätsanalysen überprüft (Peters et al. 2011b; Peters et al. 2013). In SYNERGY wurden die kumulativen Belastungen gegenüber den Gefahrstoffen, wie in epidemiologischen Studien üblich, als Jahresdurchschnittliche Exposition (mit dem geometrischen Mittelwert) unter Verknüpfung mit der Dauer der Exposition ermittelt. Dieses Vorgehen unterscheidet sich zum Beispiel von der Berechnung der Faserjahre im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren, in dem im Sinne eines worst-case-Szenarios das 90. Perzentil der Verteilung der Faserkonzentrationen nach BK-Report 1/2013 zugrunde gelegt wird.

Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Dosis-Effekt-Beziehung für Asbest und Lungenkrebs liegen bislang vor allem für Berufe mit einer hohen Exposition am Arbeitsplatz vor, beispielsweise bei der Herstellung und Verarbeitung von Asbestzement und Asbesttextilien. Weiterhin gibt es nur wenige Studien mit verlässlichen Risikoschätzungen zum Zusammenwirken von Asbest mit dem Rauchen für Lungenkrebs. Im Rahmen des Projektes SYNERGY wurde deshalb eine eingehende Analyse des asbestbedingten Lungenkrebsrisikos im Niedrigdosisbereich und im Zusammenwirken mit Rauchen vorgenommen. Die Ergebnisse wurden im März 2017 in der Fachzeitschrift *Epidemiology* publiziert (Olsson et al. 2017). Das Lungenkrebsrisiko war bei Männern bereits ab 0,5 Faserjahren auf etwa das 1,25fache erhöht.

### Kombinationswirkung ausgewählter Kanzerogene

Grundsätzlich ist es eine große wissenschaftliche Herausforderung, das Zusammenwirken der Gefahrstoffe mit relativ geringen beruflich bedingten Lungenkrebsrisiken im Niedrigdosisbereich statistisch zuverlässig mit Messdaten zu ermitteln. Dies wurde auf einem SYNERGY-Symposium auf der internationalen Tagung EPICOH im August 2017 in Edinburgh eingehend diskutiert.

Weiterhin stellt sich in epidemiologischen Studien die Ermittlung der Interaktion mit dem Rauchen als stärksten Risikofaktor für Lungenkrebs als schwierig dar. In vielen industriebasierten Studien fehlen belastbare Daten zum Rauchverhalten. Auch war die Zahl der Nieraucher bei männlichen Lungenkrebsfällen in vielen Studien zu gering für eine gesonderte Risikoschätzung beruflicher Faktoren in dieser Fallgruppe. In SYNERGY wurden Daten von 8.522 Nierauchern erfasst (7.153 Kontrollen und 1.369 Lungenkrebsfälle).

Das Zusammenwirken von Rauchen und Asbest wurde weiterhin für niemals/jemals geraucht in Kombination mit niemals/jemals asbestexponiert ermittelt. Männliche Raucher ohne Asbestexposition hatten ein Odds Ratio von 9,23 (95% Konfidenzintervall 8,13-10,5), das im Falle einer Asbestexposition auf 11,9 (95% (KI) 10,5-13,3) anstieg. Bei Männern war das Zusammenwirken von Asbest und Rauchen überadditiv.

Aufgrund des starken Einflusses von Rauchen ist es oft schwierig, das Krebsrisiko für Gefahrstoffe ausreichend zuverlässig nach Rauchen zu adjustieren. Männer mit einem Tabakkonsum von 60 und mehr Packungsjahren hatten in SYNERGY ein etwa 100fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms oder kleinzelligen Lungenkrebses im Vergleich zu Nierauchern (Pesch et al. 2012). Auch gaben nur rund zwei bis drei Prozent der Männer mit Lungenkrebs in SYNERGY an, nie geraucht zu haben. Aufgrund der großen Zahl von Fällen und Kontrollen in SYNERGY konnte hier erstmalig das Lungenkrebsrisiko für verschiedene Berufe und Gefahrstoffexpositionen auch für Nieraucher eingehender berechnet werden. So zeigten männliche Nieraucher bei einer kumulativen Asbestfaserdosis von mehr als 1,2 Faserjahren ein Odds Ratio von 1,51 (95% KI 1,16-1,97) im Vergleich zu Nierauchern ohne Asbestexposition.

Eine große Herausforderung für die epidemiologische Analyse stellen Gefahrstoffe dar, die kombiniert am Arbeitsplatz auftreten („Mischexpositionen“). Große Schwierigkeiten ergeben sich insbesondere aus der engen Korrelation einiger Gefahrstoffe in Stoffgemischen. So sind Chrom und Nickel in Schweißrauch hoch korreliert und ebenso hexavalentes Chrom und Nickel bei der Verwendung von

hochlegierten Werkstoffen. Auch aufgrund der oft niedrigen Expositionen erreichten viele personengetragene Messwerte von Benzo[a]pyren, Cr(VI) und anderen Gefahrstoffen nicht die analytische Nachweisgrenze und erfordern neue statistische Verfahren. So wurden Imputationsverfahren eingesetzt, um Werte unterhalb der Nachweisgrenze anhand der Datenverteilung der messbaren Konzentrationen abzuschätzen (Lotz et al. 2013). Derzeit laufen noch weitere Auswertungen zu den Kombinationswirkungen zu PAK, Quarz, Chrom und Nickel am Institute for Risk Assessment Sciences in Utrecht. Weiterhin führt das IPA zurzeit eine Zusatzauswertung für Schweißer durch, bei der zusätzlich zu Cr(VI) und Ni noch weitere umfangreiche Messdaten zum Schweißrauch berücksichtigt werden.

**Fazit**

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit in SYNERGY entwickelten Datenbanken erfolgreich die bisher größte Datenbasis zur Erforschung von Beruf und Lungenkrebs aufgebaut werden konnte. Die Risikoschätzungen für eine Vielzahl von Berufen liefern verlässliche Angaben durch die großen Fallzahlen und eingehende Rauchadjustierung. So tragen diese Untersuchungen wesentlich zur Neubewertung des Krebsrisikos in diesen Berufen bei. Die bislang erzielten Risikoschätzungen für die ausgewählten Gefahrstoffe liefern wichtige Erkenntnisse für den Niedrigdosisbereich und deren Zusammenwirken, insbesondere auch mit dem Rauchen.

Die Autoren:  
**Prof. Dr. Thomas Brüning, PD Dr. Beate Pesch**  
 IPA

**PD Dr. Kurt Straif**  
 International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon



## SYNERGY study group

### Koordinatoren

**International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, FR**

- K. Straif, A. Olsson, J. Schüz

**Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht, NL**

- H. Kromhout, S. Peters, R. Vermeulen

**Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA), Bochum, D**

- T. Brüning, B. Pesch, B. Kendzia, T. Behrens

### Beteiligte Institutionen

**Leibniz Institute for Prevention research and Epidemiology (BIPS), Bremen, D**

- W. Ahrens, H. Pohlbeln

**Institut für Epidemiologie, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg, D**

- H.E. Wichmann, I. Brüske

**Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, D**

- K.-H. Jöckel

**Unité Mixte de Recherche Epidemiologique et de Surveillance Transport Travail Environnement (UMRESTTE), Université Claude Bernard, Lyon, FR**

- J. Fevotte

**Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), FR**

- I. Stücker

**Institut National de Recherche et de Sécurité, Nancy (INRS), FR**

- R. Vincent, B. Savary

**Roy Castle Lung Cancer Research Programme, University of Liverpool Cancer Research Centre, Liverpool, UK**

- J.K. Field

**Imperial College London, UK**

- D. Hastie

**Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, Como, IT**

- A. Cattaneo

**Epidemiology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda—Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, IT**

- D. Consonni

**Department of Epidemiology, ASL RomaE, Rome, IT**

- F. Forastiere

**Epidemiology Unit Istituto Dermatologico dell'Immacolata, IDI-IRCCS-FLMM, Rome, IT**

- C. Fortes

**Cancer Epidemiology Unit, CPO Piemonte and University of Turin, IT**

- F. Merletti, L. Richiardi

**Department of Environmental Medicine and Public Health, University of Padova, IT**

- L. Simonato

**The National Institute for Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, NL**

- B. Bueno de Mesquita

**The M Skłodowska-Curie Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, PL**

- J. Lissowska

**The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, PL**

- N. Szeszenia-Dabrowska

**National Institute of Public Health, Bucharest, RO**

- R. Dumitru

**The Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, S**

- P. Gustavsson, C. Bigert

**Regional Authority of Public Health, Banska Bystrica, SK**

- E. Fabianova

**Institute of Hygiene and Epidemiology, Charles University, Prague, CZ**

- V. Bencko

**Masaryk Memorial Cancer Institute and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, CZ**

- L. Foretova

**Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, CZ**

- V. Janout

**National Centre for Public Health, Budapest, H**

- P. Rudnai

**Institute of Carcinogenesis, Cancer Research Centre, Moscow, RUS**

- D. Zaridze

**Occupational Cancer Research Centre, Cancer Care Ontario, Toronto, CDN**

- M.-E. Parent

**The Tisch Cancer Institute and Institute for Translational Epidemiology, New York, USA**

- P. Boffetta

**National Cancer Institute, Bethesda, USA**

- M. T. Landi, N. Caporaso

**School of Public Health and Primary Care, Hong Kong**

- Lap Ah Tse

**Massey University, Wellington, NZ**

- A. t'Mannetje, N. Pearce

## Literatur

01. Behrens T, Gross I, Siemiatycki J, Conway DI, Olsson A, Stucker I, Guida F, Jockel KH, Pohlabeln H, Ahrens W, Bruske I, Wichmann HE, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Parent ME, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardon A, Field JK, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kromhout H, Vermeulen R, Boffetta P, Straif K, Schuz J, Hovanec J, Kendzia B, Pesch B, Brüning T. Occupational prestige, social mobility and the association with lung cancer in men. *BMC Cancer* 2016; 16: 395
02. Behrens T, Kendzia B, Treppmann T, Olsson A, Jöckel KH, Gustavsson P, Pohlabeln H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann HE, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Simonato L, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardon A, Field J, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Siemiatycki J, Parent ME, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Benhamou S, Stucker I, Guida F, Consonni D, Bueno-de-Mesquita B, t 'Mannertje A, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Plato N, Boffetta P, Straif K, Schuz J, Pesch B, Brüning T. Lung cancer risk among bakers, pastry cooks and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med* 2013; 70: 810-814
03. Bigert C, Gustavsson P, Straif K, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Schüz J, Stucker I, Guida F, Brüske I, Wichmann HE, Pesatori AC, Landi MT, Caporaso N, Tse LA, Yu IT, Siemiatycki J, Pintos J, Merletti F, Mirabelli D, Simonato L, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Tardon A, Zaridze D, Field J, t MA, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Peters S, Vermeulen R, Kromhout H, Olsson AC. Lung cancer risk among cooks when accounting for tobacco smoking: a pooled analysis of case-control studies from Europe, Canada, New Zealand, and China. *J Occup Environ Med* 2015; 57: 202-209
04. Bigert C, Gustavsson P, Straif K, Taeger D, Pesch B, Kendzia B, Schüz J, Stucker I, Guida F, Bruske I, Wichmann HE, Pesatori AC, Landi MT, Caporaso N, Tse LA, Yu IT, Siemiatycki J, Lavoue J, Richiardi L, Mirabelli D, Simonato L, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Tardon A, Zaridze D, Field JK, t MA, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Peters S, Vermeulen R, Kromhout H, Brüning T, Olsson AC. Lung Cancer Among Firefighters: Smoking-Adjusted Risk Estimates in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *J Occup Environ Med* 2016; 58: 1137-1143
05. Consonni D, De MS, Pesatori AC, Bertazzi PA, Olsson AC, Kromhout H, Peters S, Vermeulen RC, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Behrens T, Stucker I, Guida F, Wichmann HE, Brüske I, Landi MT, Caporaso NE, Gustavsson P, Plato N, Tse LA, Yu IT, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Forastiere F, Siemiatycki J, Parent ME, Tardon A, Boffetta P, Zaridze D, Chen Y, Field JK, t 'Mannertje A, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bueno-de-Mesquita HB, Schüz J, Straif K. Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2015; 136: 360-371
06. Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van GR, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stucker I, Guida F, Tardon A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, t MA, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schuz J, Straif K, Pesch B, Brüning T. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-1525
07. Lotz A, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Brüning T, Pesch B. Statistical Methods for the analysis of left-censored variables. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 2013; 9: Doc05
08. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, Cassidy A, Wichmann HE, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Plato N, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Stucker I, Benhamou S, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Gross IM, Kendzia B, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Brennan P, Boffetta P, Straif K. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. 2017; *Am J Respir Crit Care Med* 183: 941-948

09. Olsson AC, Vermeulen R, Schuz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Behrens T, Portengen L, Mirabelli D, Gustavsson P, Kendzia B, Almansa J, Luzon V, Vlaanderen J, Stucker I, Guida F, Consonni D, Caporaso N, Landi MT, Field J, Brüske I, Wichmann HE, Siemiatycki J, Parent ME, Richiardi L, Merletti F, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Plato N, Tardon A, Zaridze D, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Brüning T, Straif K. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-299
10. Olsson AC, Xu Y, Schuz J, Vlaanderen J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Stucker I, Guida F, Bruske I, Wichmann HE, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Tse LA, Yu IT, Siemiatycki J, Richardson L, Mirabelli D, Richiardi L, Simonato L, Gustavsson P, Plato N, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Tardon A, Zaridze D, Marcus MW, ,t MA, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Fortes C, Bueno-de-Mesquita B, Kendzia B, Behrens T, Pesch B, Brüning T, Straif K. Lung cancer risk among hairdressers: a pooled analysis of case-control studies conducted between 1985 and 2010. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1355-1365
11. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Bruske 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* 2012; 131: 1210-1219
12. Peters S, Kromhout H, Olsson AC, Wichmann HE, Brüske I, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Siemiatycki J, Richiardi L, Mirabelli D, Simonato L, Gustavsson P, Plato N, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Boffetta P, Brennan P, Zaridze D, Cassidy A, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, Forastiere F, Bencko V, Foretova L, Janout V, Stucker I, Dumitru RS, Benhamou S, Bueno-de-Mesquita B, Kendzia B, Pesch B, Straif K, Brüning T, Vermeulen R. Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2012; 67: 111-116
13. Peters S, Kromhout H, 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, Vermeulen R. Sensitivity analyses of exposure estimates from a quantitative job-exposure matrix (SYN-JEM) for use in community-based studies. *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 98-106
14. 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* 2011a; 56: 70-79
15. 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* 2011b 13: 3262-3268
16. 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. SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60: 795-811
17. Taeger D, Pesch B, Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Dahmann D, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stucker I, Guida F, Tardon A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Pesatori AC, Mukeriya A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Field J, Marcus MW, Fabianova E, ,t MA, Pearce N, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Dumitru RS, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Paul Demers PD, Bueno-de-Mesquita B, Schüz J, Straif K, Brüning T. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 467-477

# Naphthalin: Chronische Exposition am Arbeitsplatz – Relevanz für die Grenzwertableitung

Ergebnisse der Querschnittstudie zur Naphthalinexposition in der Schleifmittelindustrie



Kirsten Sucker, Wolfgang Zschiesche, Thomas Hummel, Dietmar Breuer, Silke Werner, Claudia Friedrich, Monika Raulf, Tobias Weiß, Jürgen Bünger, Thomas Brüning

Der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Naphthalin wurde in Deutschland im Jahr 2011 um den Faktor 100 auf  $0,5 \text{ mg/m}^3$  beziehungsweise  $0,1 \text{ ppm}$  gesenkt. In zahlreichen anderen Ländern einschließlich Österreich gilt nach wie vor ein Luftgrenzwert von  $50 \text{ mg/m}^3$ . Um akute und chronische Wirkungen von Naphthalin am Arbeitsplatz zu untersuchen, führte das IPA mit Unterstützung des Verbands der europäischen Schleifmittelhersteller (FEPA), der Verwaltungs-Berufsgenossenschaft (VBG) und der Berufsgenossenschaft Energie, Textil, Elektro und Medienerzeugnisse (BG ETEM) eine Querschnittstudie zu den gesundheitlichen Effekten von Naphthalin durch. Das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) nahm mit Unterstützung durch die Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA) in Österreich, die VBG und die BG ETEM die Expositionsmessungen vor.

## Grenzwertfestsetzung: Atemwege im Fokus

Bei der Schleifmittelherstellung ist Naphthalin als Porenbildner nur schwer zu ersetzen: Der körnige Feststoff, der bereits bei Raumtemperatur sublimiert, dehnt sich beim Ausbrennen nicht aus, so dass Keramik-Schleifscheiben eine homogene, poröse Struktur erhalten, die verzugs- und rissfrei ist.

Schon bei geringen Konzentrationen von  $0,004$  bis  $0,08 \text{ mg/m}^3$  kann der typische Geruch von Naphthalin wahrgenommen werden. Naphthalin wurde im Jahre 2001 von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) als krebserzeugend im Tierexperiment (K2) eingestuft und der MAK-Wert ausgesetzt. Es galt in der Folge in Deutschland der EU-Arbeitsplatzgrenzwert von  $50 \text{ mg/m}^3$ . Im Jahre 2011 wurde durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) auf Basis der tierexperimentell nachgewiesenen irritativen und toxischen Wirkung auf das Nasenepithel der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Naphthalin um den Faktor 100 auf  $0,5$

$\text{mg/m}^3$  bzw.  $0,1 \text{ ppm}$  gesenkt. Oberhalb dieses Wertes ist die Entstehung von Tumoren der chronischen Entzündungswirkung von Naphthalin zuzuschreiben, dabei geht man davon aus, dass der Schutz vor der lokalen Entzündung auch vor der krebserzeugenden Wirkung schützt.

In Deutschland beruhen etwa 50 Prozent der Arbeitsplatzgrenzwerte auf der Vermeidung von Reizungen an den Augen und den oberen Atemwegen. Um Arbeitsplatzgrenzwerte abzuleiten, wird die Konzentration, die im Tierversuch gerade noch nicht zu einer schädigenden Wirkung führt, mit einem Sicherheitsfaktor versehen. Allerdings unterscheiden sich Versuchstier und Mensch im Hinblick auf Anatomie und Funktion der oberen Atemwege. Fehlen verlässliche Humandaten, ist nicht auszuschließen, dass die Wirkung einzelner Arbeitsstoffe über- oder unterschätzt wird.

Das IPA engagiert sich seit mehr als zehn Jahren auf dem Gebiet der experimentellen Humanexpositionen mit dem Schwerpunkt auf der

## Kurz gefasst

Untersuchung von akuten Reizstoffwirkungen. Für die Ableitung eines AGW ist es aber auch wichtig, chronische Langzeitwirkungen zu untersuchen. Dies kann in der Regel nur an Arbeitsplätzen erfolgen.

### Naphthalinstudie in der Schleifmittelindustrie

Ziel der hier vorgestellten Querschnittstudie war es festzustellen, ob bei Beschäftigten, die während ihrer Tätigkeit zeitweise einer über dem deutschen Arbeitsplatzgrenzwert liegenden Naphthalinbelastung in der Atemluft ausgesetzt sind, akute oder chronische Effekte an den oberen Atemwegen zu beobachten sind. Die Studie wurde in Betrieben der Schleifmittelherstellung durchgeführt, weil in diesem industriellen Bereich weitgehend offen mit Naphthalin umgegangen wird und es keine wesentlichen anderen Expositionen gegenüber Stoffen mit potenziell irritativer Wirkung auf die Atemwege gibt.

Die Flüchtigkeit von Naphthalin macht die Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes gerade bei diesen Produktionsschritten zu einer Herausforderung. Arbeitsplatzmessungen an Schleifmittelanlagen haben gezeigt, dass die Arbeitsplatzkonzentrationen nach der Einführung geeigneter Risikomanagementmaßnahmen in den letzten Jahren reduziert wurden, aber kurzfristige Expositionsspitzen bis zu  $25 \text{ mg/m}^3$  bei einigen Arbeitsprozessen nicht immer ausgeschlossen werden können.

### Studiendesign

Die Untersuchungen vor Ort in den Betrieben der Schleifmittelherstellung (3 in Deutschland, 2 in Österreich) fanden von Juli bis Oktober 2014 statt. Die Sommer- beziehungsweise frühen Herbstmonate wurden ausgewählt, um saisonal bedingte Effekte, wie beispielsweise das Auftreten von Allergenen (v.a. Pollen im Frühjahr) oder Atemwegsinfekte (v.a. im Winter), zu vermeiden. Außerdem kann erwartet werden, dass bei hohen Lufttemperaturen die Naphthalinexposition infolge des steigenden Dampfdrucks erhöht ist.

Die Studie wurde im Cross-Week-Design durchgeführt, das heißt am Montag vor Schichtbeginn und am Donnerstag nach Schichtende wurden mittels endoskopischer Untersuchung der Nase klinische Anzeichen, und mit der Analyse von Mediatoren in der Nasallavage, im Sputum und im Blut subklinische Anzeichen für eine Reizung/Entzündung beziehungsweise eine Schädigung der Nasenschleimhaut untersucht. Darüber hinaus wurden mögliche Gewöhnungseffekte an den Naphthalingeruch und die subjektive Beurteilung der Geruchs- und Reizwirkung mit Hilfe von Fragebögen erfasst.

### Luft- und Biomonitoring zur Charakterisierung der Exposition

Zur Ermittlung der Naphthalinexposition in der Luft wurden am Donnerstag während der Arbeitsschicht stationäre Messungen und bei den Studienteilnehmern personengetragene Messungen durchgeführt, wobei sowohl Schichtmittelwerte als auch Spitzenexpositionen über Kurzmessungen erhoben wurden. Zusätzlich wurde durch Bestimmung von 1- und 2-Naphthol-Summenwerten in Vor- und Nachschicht-Urinproben, die mit Ausnahme der Referenzgruppe täglich von Montag bis Donnerstag der Untersuchungswoche gewonnen wurden, ein Humanbiomonitoring durchgeführt.

- Vorgestellt wird die Querschnittstudie zu Effekten an den Atemwegen von Naphthalin bei Beschäftigten in der Schleifmittelindustrie, die während ihrer Tätigkeit zeitweise über dem deutschen Arbeitsplatzgrenzwert von  $0,5 \text{ mg/m}^3$  liegenden Naphthalinbelastungen in der Atemluft ausgesetzt sind.
- Ein einheitliches Muster von (entzündlichen) Effekten konnte in den verschiedenen Untersuchungsgruppen (niedrig-, mittel- und hochexponiert) nicht gefunden werden.
- Da bislang für die Grenzwertableitung nur Daten aus Tierexperimenten vorlagen, können die gewonnenen Studienergebnisse als wissenschaftliche Basis zur Überprüfung des aktuellen Grenzwertes herangezogen werden.

Von Naphthalin ist im menschlichen Organismus nach Metabolisierung zu 1- und 2-Naphthol ein biphasisches Ausscheidungsverhalten über die Nieren bekannt. Dabei schließt sich einer ersten schnellen Phase mit einer Halbwertszeit im Bereich von wenigen Stunden eine zweite verlangsamte Phase mit einer Eliminationshalbwertszeit im Bereich von 0,5 bis 1,4 Tagen an (DFG 2016). Wesentliche Speichereffekte, die zu einer langfristig erhöhten Ausscheidung von Naphtholen über die Nieren führen, sind nach bisheriger Kenntnis nicht beobachtet worden.

Die 1- und 2-Naphthol-Summenwerte in Nachschicht-Urinproben lagen in der Referenzgruppe im Mittel bei  $18 \pm 11 \text{ } \mu\text{g/g}$  Kreatinin (Median:  $10 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea; Wertebereich:  $6 - 40 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea), in der Gruppe der moderat Exponierten bei  $108 \pm 49 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea (Median:  $108 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea; Wertebereich  $43 - 210 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea) und in der Gruppe der hoch Exponierten bei  $1.489 \pm 999 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea (Median:  $1.256 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea; Wertebereich:  $293 - 4.352 \text{ } \mu\text{g/g}$  Krea).

Bei Beschäftigten aus Arbeitsbereichen mit direktem Kontakt mit Naphthalin zeigen die am Montag vor Arbeitsaufnahme nach einem arbeitsfreien Wochenende ermittelten Naphtholgehalte im Urin allerdings, dass über das Wochenende der Referenzwert der beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung von  $35 \text{ } \mu\text{g/L}$  (BAR) zum Teil noch nicht wieder erreicht wird. Zudem findet man bei diesen Beschäftigten im Verlauf der Arbeitswoche einen in der Regel sägezahnförmigen Anstieg der Naphthol-Ausscheidungen in den Vor- und Nachschicht-Urinen.

Einzelfallbetrachtungen bei den Untersuchungen zeigen, dass nach mindestens zwei Wochen ohne Naphthalinexposition (z.B. nach dem Urlaub) die Ausscheidung von Naphtholen über die Nieren wieder im Bereich der Allgemeinbevölkerung liegt. Chronische Effekte durch eine längerfristige Speicherung im Organismus sind nicht zu erwarten. Einzelfallauswertungen bestätigen zudem die bereits auf Gruppenbasis nachgewiesene enge lineare Korrelation zwischen den Luftmonitoring- und den Humanbiomonitoringwerten.

Daraus ergibt sich, dass für die Abschätzung der schichtbezogenen Naphthalinexposition im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung das Humanbiomonitoring ein adäquates Instrument ist.

Aus der Detailanalyse der Arbeitsbereiche und Tätigkeiten kann allgemein abgeleitet werden, dass die Höhe der inneren Exposition von dem Anteil an Rezepturen mit Naphthalin sowie von der Anzahl der benachbarten gleichartigen Arbeitsplätze abhängt. Insgesamt korrelieren die Ergebnisse der stationären Messungen gut mit denen der personengetragenen Schichtwerte, und auch die Schichtmittelwerte und die Kurzzeitmesswerte korrelieren gut miteinander. Aus der detaillierten Analyse einzelner Arbeitsvorgänge ergeben sich effektive Präventionsansätze zur Reduktion der Naphthalinexposition.

Auf Basis der Ergebnisse des Humanbiomonitoring sowie unter Berücksichtigung der arbeitsanamnestischen Untersuchung wurden die Studienteilnehmer in drei Gruppen (hoch Exponierte, moderat Exponierte, Referenzpersonen) unterteilt.

Die Schichtmittelwerte der personengetragenen Messungen der Naphthalinkonzentrationen in der Luft lagen in der Referenzgruppe (keine Tätigkeiten mit Naphthalin oder anderen Reizstoffen) unter dem in Deutschland geltenden AGW von 0,5 mg/m<sup>3</sup> (Median: 0,13 mg/m<sup>3</sup>; Mittelwert 0,15 mg/m<sup>3</sup>; Wertebereich: 0,05 – 0,36 mg/m<sup>3</sup>). In der Gruppe der moderat Exponierten (Nachbarschaftsexpositionen, gelegentlicher Aufenthalt im Expositionsbereich) lagen die Werte in der Größenordnung des in Deutschland geltenden AGWs (Median: 0,59 mg/m<sup>3</sup>; Mittelwert: 0,66 mg/m<sup>3</sup>; Wertebereich 0,20 – 1,22 mg/m<sup>3</sup>). In der Gruppe der hoch Exponierten (Arbeitsbereiche Mischen und Sieben sowie Formen und Pressen) wurden Werte deutlich über dem deutschen AGW nachgewiesen, die jedoch unterhalb des in zahlreichen anderen Ländern einschließlich Österreich geltenden AGWs von 50 mg/m<sup>3</sup> (Median: 6,30 mg/m<sup>3</sup>; Mittelwert: 6,97 mg/m<sup>3</sup>; Wertebereich: 2,46 – 11,58 mg/m<sup>3</sup>) liegen. Die personengetragenen Kurzzeitmessungen ergaben Naphthalin-Konzentrationen, die im Allgemeinen im gleichen Größenordnungsbereich lagen. In Einzelfällen, insbesondere bei längeren Tätigkeiten mit reinem Naphthalin, wie beim Sieben, wurden auch Konzentrationen oberhalb 50 mg/m<sup>3</sup> gemessen.

Die Expositionsdauer lag im Mittel bei etwa zehn Jahren (Referenzgruppe: Mittelwert 9,0 (3,5-19,9); moderat Exponierte: Mittelwert 9,1 (4,4-15,8); hoch Exponierte: Mittelwert 6,8 (3,2-8,7)).

### Studienkollektiv

In Deutschland wird Naphthalin für die Herstellung von Schleifmitteln in etwa zehn kleinen und mittleren Unternehmen eingesetzt. Europaweit betrifft der Einsatz ca. 20-25 Unternehmen. Nach Informationen des Verbands der Europäischen Schleifmittelhersteller (FEPA) und des Verbands Deutscher Schleifmittelwerke e. V. (VDS) arbeiten in Deutschland etwa 60 Beschäftigte, die gegenüber Naphthalin exponiert sind, in Europa sind es weniger als 200.

Um signifikante nicht berufliche Faktoren auszuschließen, die eine reizende und entzündliche Wirkung auf die Schleimhaut der Atemwege haben könnten, wurden nur Nichtraucher und Beschäftigte, die seit mindestens zwölf Monaten nicht geraucht hatten, in die Studie aufgenommen. Verschiedene Substanzen im Tabakrauch haben eine erhebliche Reizwirkung. Darüber hinaus enthält Tabakrauch auch Naphthalin, das die Ergebnisse des Humanbiomonitoring (1- und 2-Naphthol-Messungen) bei Rauchern verfälscht hätten. Da überwiegend Männer in den Arbeitsbereichen mit Naphthalinexposition beschäftigt waren und um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde die ausgewählte Studienpopulation auf Männer beschränkt.

An der Studie nahmen schließlich 32 männliche Beschäftigte mit Naphthalinexposition und 31 Referenzpersonen, die in denselben Betrieben rekrutiert wurden und seit mindestens 10 Jahren nicht mit Naphthalin oder anderen toxischen Substanzen gearbeitet hatten, teil.

Die Beschäftigten in den drei Expositionsgruppen unterschieden sich im Hinblick auf das Alter, das heißt die 23 Beschäftigten in der Gruppe der hoch Exponierten (Mittelwert: 39,4 Jahre (25-58)) waren im Schnitt zehn Jahre jünger als die in der Gruppe der moderat Exponierten (17 Beschäftigte; im Mittel 46,4 Jahre (24-60)) oder in der Referenzgruppe (23 Beschäftigte; im Mittel 46,4 Jahre (23-62)). Für die Effektparameter war dieser Altersunterschied allerdings nicht relevant.

Die medizinischen Kenndaten waren in allen drei Expositionsgruppen vergleichbar: chronische Erkrankungen, Erkrankungen der Nase oder der Atemwege, akute Infekte, eine Allergie der Atemwege oder ein eingeschränktes Riechvermögen waren bei Beschäftigten in den beiden Expositionsgruppen nicht häufiger anzutreffen als bei Beschäftigten in der Referenzgruppe.

Der aktuelle Raucherstatus wurde durch die Bestimmung von Cotinin im Urin überprüft. Hierbei fanden sich bei zwei Studienteilnehmern erhöhte Werte, die auf einen erst kürzlich zurückliegenden Tabakkonsum hindeuteten. Beide Personen, je eine Person in der Referenzgruppe und in der Gruppe der hoch Exponierten, wurden von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen.

### Untersuchungsergebnisse

Zur Abklärung möglicher irritativer und entzündlicher Effekte wurden folgende Zielparameter untersucht:

- Subjektive akute und chronische Beschwerden und Symptome
- Geruchswahrnehmung mittels qualitätsgesicherter, standardisierter Fragebögen
- Riechfähigkeit mittels standardisiertem Sniffin' Sticks-Test
- Nasenschleimhaut mittels Endoskopie einschließlich Foto-Dokumentation mit verblindeter Beurteilung durch zwei unabhängige Ärzte
- Schwellungszustand der Nasenschleimhaut mittels Rhinometrie

- Intranasale Wahrnehmungsschwelle von elektrischen Reizen und gasförmigen CO<sub>2</sub>-Reizen (trigeminale Reizschwelle)
- Bestimmung von subklinischen Entzündungsmarkern im Blut, in der Nasalspülflüssigkeit und in induziertem Sputum (u.a. Leukozyten einschl. Subpopulationen; Interleukin 6 und 8, Club-Cell-Protein 16, Matrixmetalloprotease (MMP)-9, Tissue-inhibitors of metalloproteinases (TIMP)-1).

Die Untersuchungsergebnisse wurden sowohl im Vergleich der drei Expositionsgruppen an den beiden Untersuchungstagen als auch für jede Untersuchungsgruppe im Wochenverlauf statistisch ausgewertet.

### Geruchs- und Reizwirkung

In der Anamnese wurden retrospektiv arbeitsbezogene Augen- und Nasenbeschwerden berichtet. Augenbeschwerden wurden bei 15 Beschäftigten der hoch Exponierten, aber auch bei fünf Beschäftigten in der Referenzgruppe berichtet. In der Gruppe der moderat Exponierten wurden keine Beschwerden geschildert. Dies weist auf die fehlende Spezifität der Beobachtungen hin. Unmittelbar nach Schichtende waren praktisch keine Beschwerden mehr vorhanden. Somit handelte es sich im Wesentlichen um kurzfristige subjektive Beschwerden, die nicht das Kriterium einer adversen sensorischen Irritation erfüllen. Der Geruch von Naphthalin wurde als intensiv und unangenehm beschrieben. Gewöhnungseffekte an den Naphthalingeruch waren nicht erkennbar.

### Kaum gesundheitliche Effekte

Die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase am Montag vor Arbeitsaufnahme zeigen, dass eine chronische Naphthalinexposition nicht zu Veränderungen an der Nasenschleimhaut (Rötung, Schwellung) oder des Nasenschleims (seröse oder eitrige Sekretion) führen. Am Donnerstag sind statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Referenzgruppe und den beiden Expositionsgruppen erkennbar, aber nicht zwischen den mäßig und den hoch exponierten Beschäftigten. Als mögliche Folge eines akuten Naphthalineffekts war bei den Exponierten am Donnerstag nach Schichtende eine leicht gerötete und geschwollene Nasenschleimhaut beziehungsweise eine leicht vermehrte Sekretion zu beobachten. In Anbetracht des ausgeprägten Unterschieds in der Expositionshöhe zwischen den moderat und den hoch Exponierten gibt es keinen Hinweis auf eine konzentrationsabhängige Wirkung von Naphthalin.

Die Ergebnisse der Reizschwellenuntersuchung an der Nase zeigen eine Tendenz zu einer leicht erhöhten Trigeminus-Empfindlichkeit bei den exponierten Beschäftigten, was auf eine mögliche chronische und nicht auf eine akute Wirkung hindeutet. Die übrigen klinischen Untersuchungen weisen nicht auf eine chronische oder akute Wirkung der Naphthalinexposition hin: Es wurden keine Veränderungen in Bezug auf das mittlere Nasenvolumen als Maß für die Nasenschwellung, den Geruchssinn oder die Empfindlichkeit der Nasenschleimhaut gegenüber elektrischen Reizen gefunden.

Die Analyse der subklinischen Entzündungsmarker im Blut, in der Nasenspülflüssigkeit und im induzierten Sputum ergab isolierte Hinweise auf leichte entzündliche Veränderungen, es konnte jedoch kein konsistentes Muster von Hinweisen für eine entzündliche Wirkung gefunden werden und insbesondere keine Hinweise auf konzentrationsabhängige Effekte von Naphthalin.

### Fazit

Ein konsistentes Muster von (entzündlichen) Effekten wurde bei chronisch gegenüber Naphthalin-Konzentrationen von im Mittel bis zu fast 7 mg/m<sup>3</sup> beziehungsweise im Maximum bis zu fast 12 mg/m<sup>3</sup> exponierten Beschäftigten nicht gefunden. Für wenige Parameter (z.B. nasale Endoskopie) wurden kleinere, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden exponierten Gruppen und der Referenzgruppe beobachtet. Diese sind mit leichten, akuten entzündlichen Wirkungen kompatibel. Bei der Mehrheit der untersuchten Parameter, insbesondere bei den subklinischen Entzündungsmarkern, zeigten sich keine konsistenten Unterschiede zwischen der Referenzgruppen, den moderat und den hoch Exponierten. Es entwickelten sich auch keine adversen Wirkungen im Laufe der in dieser Studie betrachteten Arbeitswoche.

Angesichts des breiten Spektrums der untersuchten Naphthalinkonzentrationen, die sich um mehr als eine Größenordnung unterschieden, erscheint es fraglich, dass die beschriebenen Unterschiede auf Naphthalin selbst zurückzuführen sind. Darüber hinaus hat die Studie Ansätze für konkrete Präventionsmaßnahmen in den Betrieben aufgezeigt. Da bislang für die Grenzwertableitung nutzbare Daten nur aus Tierexperimenten vorlagen, können die vorliegenden Studienergebnisse als wissenschaftliche Basis für eine Überprüfung des aktuellen Grenzwertes herangezogen werden.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger,  
Prof. Dr. Monika Raulf, Dr. Dirk Pallapies,  
Dr. Kirsten Sucker, Dr. Tobias Weiß, PD Dr. Wolfgang Zschiesche,**  
IPA

**Prof. Dr. med. Thomas Hummel**  
Arbeitsbereich Riechen und Schmecken  
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,  
Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl  
Gustav Carus

**Prof. Dr. Dietmar Breuer, Claudia Friedrich, Silke Werner**  
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen  
Unfallversicherung (IFA)  
Sankt Augustin

### Literatur

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2016, Vol 1, No

# Hautgängigkeit von Azofarbstoffen

## Untersuchungen mittels des Franz'schen Diffusionszellmodells



Julia Goerigk, Eike M. Marek, Stephan Koslitz, Daniel Bury, Manigé Fartasch, Tobias Weiß, Thomas Brüning, Heiko U. Käfferlein

Azofarbstoffe, das heißt im Anwendungsmedium lösliche Azofarbmittel, stellen eine industriell wichtige Klasse an synthetischen Farbmitteln dar. Aufgrund einer nahezu unbegrenzten Variationsbreite der zu ihrer Synthese eingesetzten Komponenten, unter anderem aromatische Amine, ist eine große Farbstoffpalette zugänglich. Gerade aber die herstellungsbedingte Verwendung aromatischer Amine lässt den Einsatz von Azofarbstoffen kritisch erscheinen, da nach Exposition des Menschen der entsprechende Azofarbstoff im Körper wieder in das freie aromatische Amin gespalten werden kann. Insbesondere zur Relevanz der dermalen Exposition mit Azofarbstoffen liegen nur unzureichende Untersuchungen vor. Das IPA hat jetzt erstmals mit Hilfe des Franz'schen Diffusionszellmodells die Hautgängigkeit des Azofarbstoffes Solvent Red 24 untersucht.

Azofarbstoffe werden über eine Diazotierung von aromatischen Aminen und deren anschließende Kopplung mit einer geeigneten Komponente (in der Regel hydroxylierte oder sulfonierte Aromaten bzw. aromatische Amine) hergestellt. Über dieses Verfahren lässt sich ein großes Spektrum an Farbtönen, Anwendungs- und Echtheitseigenschaften erzielen. Azofarbstoffe finden dementsprechend breite industrielle Anwendung zur Färbung von Kunststoff- und Gummiprodukten, Holz, Papier, Leder, Lacken und Polituren, aber auch zur Färbung verbrauchernaher Produkte wie Textilfasern, Kosmetika und sogar Lebensmittel. Weitere Anwendungsbereiche sind Tätowiermittel (Tattoo Farbstoffe) sowie die Färbung von Flüssigkeiten zur Überprüfung von Undichtigkeiten und zur Kennzeichnung steuerbegünstigter Kraftstoffe.

### Einsatz von Azofarbstoffen aus toxikologischer Sicht kritisch

Aus toxikologischer Sicht ist die herstellungsbedingte Verwendung von aromatischen Aminen, die aus produkttechnischer Sicht einen Zugang zu einer Vielzahl an lichtechten Farbstoffen erlaubt, kritisch zu hinterfragen. Durch enzymatisch katalysierte reduktive Spaltung des Azofarbstoffes sowohl auf und in der Haut als auch – nach Aufnahme – in der Leber des Menschen können wieder aromatische Amine freigesetzt werden (Slowicki et al. 2009; Käfferlein et al. 2009). Da einige aromatische Amine anerkanntermaßen krebserzeugend beziehungsweise krebserdächtig sind wird unter anderem durch die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft empfohlen, „eine Gefährdung ex-

## Kurz gefasst

ponierter Personen durch geeignete Schutzmaßnahmen dadurch zu verhindern, dass die Stoffe so gehandhabt werden, als ob sie eingestuft wären, wie es der kanzerogenen beziehungsweise kanzerogenitätsverdächtigen Aminkomponente entspricht“ (DFG 2017). Gleichzeitig kann durch Azofarbstoffe nachgewiesenermaßen auch eine allergische Kontaktdermatitis (Typ-IV-Reaktion, Ryberg et al. 2014) hervorgerufen werden. Ein diskutierter Zusammenhang zwischen dem bei Kindern gehäuftem Auftreten einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) und dem Konsum von mit Azofarbstoffen gefärbten Lebensmitteln (insbesondere Süßigkeiten), konnte dagegen wissenschaftlich nicht hinreichend belegt werden (McCann et al. 2007; BfR 2007). Dennoch müssen seit 2010 Lebensmittel, die bestimmte Azofarbstoffe enthalten, entsprechend gekennzeichnet werden (EU 2008). Um, je nach Anwendungsbereich, sinnvolle Schutzmaßnahmen zu etablieren, sind zunächst detaillierte Kenntnisse zu den jeweiligen Expositionspfaden beim Menschen (inhalativ, oral, dermal) notwendig.

### Dermale Exposition von herausragender Bedeutung

Im Gegensatz zu den Anfängen in der Farbmittelindustrie, bei der es durch die händische Herstellung von Farbstoffformulierungen aus den jeweiligen Farbstoffpulvern noch zu einer beträchtlichen inhalativen Aufnahme kommen konnte, werden diese Prozesse heutzutage automatisiert und in geschlossenen Produktionsanlagen durchgeführt. Azofarbstoffe werden dementsprechend im Anschluss in der Praxis größtenteils bereits als Flüssigformulierungen zur Färbung eingesetzt. Auch wenn inhalative Expositionen in Einzelfällen immer noch von Bedeutung sein können (z.B. bei der Restauration von Möbeln, Lichtenstein et al. 2009) kommt heutzutage aufgrund der Verwendung von Flüssigformulierungen der Untersuchung einer möglichen dermalen Exposition die weitestgrößte Bedeutung zu. Hierzu liegen gerade für die als kritisch anzusehenden Azofarbstoffe, das heißt im Anwendungsmedium lösliche Azofarbmittel, wenige Untersuchungen vor. Aufgrund des lipophilen Charakters vieler Azofarbstoffe sind diese zusätzlich nicht in wässriger Lösung sondern vielfach in organischen Lösemitteln gelöst. Das Ausmaß einer möglichen Aufnahme des Azofarbstoffes durch die Haut kann damit nicht nur über die Konzentration des Farbstoffes und die Einwirkungsdauer auf der Haut sondern auch wesentlich vom Lösemittel selbst beeinflusst werden, so dass eine den spezifischen Expositionsumständen angepasste Untersuchung der Hautpenetration unter ggf. Berücksichtigung weiterer Faktoren (z.B. Hautschädigung) notwendig ist.

### Ex-vivo-Untersuchungen zur Hautgängigkeit

Ein Farbstoff aus der Gruppe der „Euro-Marker“, der aktuell in Großbritannien zum Anfärben von unbesteuertem Kraftstoff (z.B. Agrardiesel) eingesetzt wird und nach Import in Deutschland vertrieben und genutzt werden kann, ist Sudan IV (C.I. Solvent Red 24, SR24). SR24 kann durch o.g. reduktive Spaltung in das aromatische Amin o-Toluidin gespalten werden, welches seitens der internationalen Krebsagentur der WHO (Baan et al. 2008) als kanzerogen für den Menschen eingestuft ist. Eine dermale Exposition von Beschäftigten, die Umgang mit markierten Kraftstoffen haben (z.B. beim

- Azofarbstoffe stellen eine industriell wichtige Klasse am synthetischen Farbmitteln dar.
- Aufgrund der Verwendung, wie auch der Freisetzung von aromatischen Aminen bei der Herstellung und dem Abbau von Azofarbstoffen, ist deren Einsatz kritisch zu hinterfragen.
- Bisher liegen noch wenige Untersuchungen zur dermalen Aufnahme von Azofarbstoffen vor.
- Mittels des Franz'schen Diffusionsmodells wurde die Hautgängigkeit des Azofarbstoffs Solvent Red 24 im IPA untersucht.
- Die Ergebnisse zeigen im Vergleich zu aromatischen Aminen eine geringe Hautpenetration von Solvent Red 24.

Umfüllen und Betanken im Transport- und Agrarbereich), stellt einen möglichen Expositionspfad dar. Allerdings liegen derzeit keine Untersuchungen zur Hautresorption von SR24 vor. Daher wurde am IPA ein spezifisches Nachweisverfahren entwickelt, mit dem die dermale Penetration von SR24 unter Verwendung der Franz'schen Diffusionszelle, einem gängigen *Ex-vivo*-Modell zur Untersuchung der Hautpenetration potenziell krebserzeugender Gefahrstoffe, untersucht werden kann.

### Nur geringe Hautpenetration

Das entwickelte Verfahren auf Basis der Hochleistungsflüssigchromatographie in Kombination mit einem Diodenarray-Detektor (HPLC-DAD) erlaubt die Trennung von SR24 und dem internen Standard (Solvent Red 23) innerhalb von 2,5 Minuten und wurde nach gängigen analytischen Kriterien (u.a. die der DFG validiert (Goerigk et al. 2017)). Nach Optimierung der Franz'schen Diffusionszelle (Verwendung spezieller Donorkammern und Rezeptormedien) und der Probenvorbereitung erwies sich das Verfahren mit einer Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/L, Wiederfindungsraten im Bereich von 94 und 116 Prozent und analytischen Ungenauigkeiten <10 Prozent als ausreichend valide. Erste, OECD-richtlinienkonforme Untersuchungen zur dermalen Penetration von SR24 mithilfe der Franz'schen Diffusionszellen unter Verwendung standardisiert gewonnener und frischer exzidierte Schweinehaut zeigten, dass SR24 – im Vergleich zu primären Aminen – in äußerst geringen Mengen intakt die Haut durchdringt. Die Penetration verlief aufgrund des lipophilen Charakters sehr langsam und war deutlich abhängig von der eingesetzten Konzentration und dem Donormedium. So zeigten sich höhere Penetrationsraten bei höheren Donorkonzentrationen und bei Verwendung von Diesel im Vergleich zu Speiseöl als Lösemittel.

### Fazit

Die am IPA durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass das entwickelte Nachweisverfahren für SR24 erfolgreich zum *Ex-vivo*-

Nachweis einer Hautpenetration arbeitsplatzrelevanter lipophiler Azofarbstoffe angewandt werden kann. So kann unter anderem der Einfluss des Lösemittels auf die Hautpenetration des zu untersuchenden Gefahrstoffes beurteilt werden. Der Versuchsaufbau kann in weiteren Untersuchungen auch dazu genutzt werden, den möglichen Einfluss der Hautmikroflora sowie die enzymatische Aktivität von Hautzellen auf die Entstehung von o-Toluidin zu untersuchen. Zusätzlich können bei Bedarf weitere arbeits- und umweltmedizinisch relevante Azofarbmittel, wie sie zum Beispiel in der Textilindustrie Anwendung finden, auf ihre hautresorptiven Eigenschaften untersucht werden. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass im Falle von Azofarbstoffen nicht immer nur die potenziell kanzerogenen Eigenschaften sondern auch andere lokale oder systemische Effekte im Vordergrund einer toxischen Wirkung stehen können. Auch diese können maßgeblich durch die Bioverfügbarkeit über die Haut beeinflusst werden.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Daniel Bury,  
Prof. Dr. Manigé Fartasch, Julia Goerigk,  
Dr. Heiko U. Käfferlein, Stephan Koslitz,  
Eike M. Marek, Dr. Tobias Weiß,**  
IPA

## Literatur

1. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Coglianò V on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of some aromatic amines, organic dyes, and related exposures, *Lancet Oncol* 2008; 9: 322-323.
2. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Hyperaktivität und Zusatzstoffe – gibt es einen Zusammenhang? Stellungnahme Nr. 040/2007 des BfR, 13.09.2007.
3. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, Kitchin E, Lok K, Porteous L, Prince E, Sonuga-Barke E, Warner JO, Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial, *Lancet* 2007; 370: 1560-1567
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). MAK und BAT-Werte Liste, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Wiley-VCH, Weinheim, 2017; 183
5. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Lebensmittelzusatzstoffe (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32008R1333>).
6. Goerigk J, Marek EM, Koslitz S, Brüning T, Käfferlein HU. Development of an analytical method to study the dermal penetration of sudan IV in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2017; 390: S91-S92
7. Käfferlein HU, Slowicki A, Brüning T. Azofarbmittel, Teil 2: Toxikologie und Regulatorische Aspekte. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 2009; 69: 423-430
8. Lichtenstein N, Quellmalz K, Bernards M, Buchholz R, Kraus W, Poppe M (2009) Freisetzung aromatischer Amine aus historischen Pulverbeizen der Jahre 1950 bis 1970 zur Färbung von Holz. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 2009; 69: 258-262
9. Ryberg K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Diepgen T, Foti C, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, Johansen JD, Le Coz C, Maibach HI, Bruze M. Patch testing with a textile dye mix—a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2014; 71: 215-223
10. Slowicki A, Käfferlein HU, Brüning T. Hautgängigkeit von Azofarbmitteln, Teil 1: – Eigenschaften, Aufnahme über die Haut und Metabolismus. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 2009; 69: 263-268

# Kongresse

## Airmon – Internationales Symposium zum Luft- und Biomonitoring in Dresden

Bereits zum 9. Mal fand im Juni das Internationale Symposium „Modern Principles of Air Monitoring and Biomonitoring“ (AIRMON) statt. In diesem Jahr richtete das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) das Symposium in Dresden aus. AIRMON blickt auf eine mehr als 20jährige Tradition zurück und ist mittlerweile zu einer festen Adresse für den internationalen Austausch von aktuellen Untersuchungsergebnissen aber auch künftigen Entwicklungen zur Expositionserfassung von chemischen und biologischen Stoffen am Arbeitsplatz und in der Umwelt avanciert.

Themen der diesjährigen Veranstaltung waren unter anderem

- Luftprobenahme und Luftüberwachung
- Expositionsbewertung – Strategien, Spitzenexpositon, Mehrfachexposition
- Risikobasierte Grenzwerte – Expositionsbewertung und Gefahrstoffmessung bei niedrigen Referenzwerten
- Belastung und Epidemiologie
- Expositionsmodellierung
- Anforderungen für Luftmessungen am Arbeitsplatz: Weltweite Harmonisierung von Normen
- Qualität von Messungen, Unsicherheiten.

Den Eröffnungsvortrag hielt Prof. **Andrea Hartwig**, Vorsitzende der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Ihr Vortrag beschäftigte sich mit den Entwicklungen und zukünftigen Herausforderungen bei den risiko- und gesundheitsbasierten Grenzwerten für kanzerogene Metallkomponenten.



Aus dem IPA leitete Dr. **Kirsten Sucker** unter anderem den Workshop zu Gerüchen. In der Session Aerosole berichtete Prof. **Monika Raulf** über die Bestimmung von Allergenen und Bioaerosolen in verschiedenen Bereichen einer veterinärmedizinischen Hochschule. Dr. **Heiko Käfferlein**, der im Scientific Board zur Bewertung der wissenschaftlichen Beiträge aktiv war, leitete gemeinsam mit Prof. **Monika Raulf** die Session 4 zu den Themen Biomonitoring und Bioaerosolen. Im Rahmen dieser Session berichtete unter anderem Dr. **John Cocker** aus Großbritannien über Biomonitoring ohne Grenzwerte. Ein Ansatz, der in Großbritannien verfolgt wird, bei dem anhand von Messungen beurteilt wird, welche Konzentrationen an Gefahrstoffen zu hoch sind. Auch Dr. **Kirsten Sucker** stellte im

Rahmen dieser Session die Ergebnisse des Naphthalin-Projektes des IPA vor. In der Session zur Modellierung der Exposition, Biomonitoring und Bioaerosole referierte **Stephan Koslitz** aus dem IPA über die dermale Penetration von N-Phenyl-2-naphthylamin *in vivo*. Im Rahmen der Posterausstellung wurden aus dem IPA unter anderem die Ergebnisse der Auswertung der Heinz Nixdorf Studie zu Manganbelastung, die Einflussgrößen bei der Bestimmung der Endotoxinaktivität, die Erzeugung von luftgetragenen Substanzen, Exposition gegenüber Milbenallergenen sowie Ergebnisse zur häuslichen Allergenbelastung von Veterinärmedizinstudenten erhoben im Rahmen der AllergoVet-Studie vorgestellt.

Neben den Vorträgen und Posterpräsentationen boten sich am Rande des Symposiums zahlreiche Möglichkeiten zum kollegialen wissenschaftlichen Austausch rund um die Themen Air- und Biomonitoring und zur Diskussion zukünftiger Forschungsansätze und Kooperationen.

Zur Webseite der Konferenz: [www.dguv.de/ifa/airmon2017](http://www.dguv.de/ifa/airmon2017)

## DGUV Forum Forschung der Unfallversicherungsträger

Das DGUV Forum Forschung der Unfallversicherungsträger fand in diesem Jahr vom 7. bis 8. Juni in Kassel statt. Schwerpunktthemen waren:

- Industrie 4.0 und Arbeit 4.0
- Künstliche und natürliche UV-Strahlung
- Blue Light Hazard
- Psychische Belastungen am Arbeitsplatz – Stressoren optimieren und Ressourcen nutzen

Neben Vorträgen gab es Workshops zu den Schwerpunktthemen. Ein Science Slam leitete die Präsentationen auf dem Markt der Möglichkeiten. Hier fanden dann anschließend Kurzreferate und Diskussionen an Postern und Exponaten statt.

Das DGUV Forum Forschung soll dem Austausch der verschiedenen Akteure im Bereich der Forschung der Unfallversicherungsträger dienen. Weiterhin steht das Networking im besonderen Fokus der verschiedenen Forschungsnehmer. Das IPA war in diesem Jahr mit dem Biobankprojekt, der AllergoVet-Studie, den molekularen Markern zur Frühdiagnose von Lungentumoren, der Studie zur Schichtarbeit, dem Expositionslabor, dem Biomonitoring von Feuerwehreinsatzkräften und dem PICMA-Test vertreten. Im Rahmen der Posterbegehungen ergaben sich interessante Gespräche rund um die Forschungsthemen insbesondere im Hinblick auf die Anwendbarkeit in der Praxis der Unfallversicherungsträger.

# Gefährdung durch flüssigkeitsdichte Handschuhe?

Welche Erkenntnisse liegen vor? – Eine Übersicht

Manigé Fartasch , Thomas Brüning

In Deutschland werden jährlich über 20 000 beruflich bedingte Handekzeme durch sogenannte Hautarztberichte angezeigt. Die irritativen Kontaktekzeme der Hände stellen dabei die größte Gruppe der beruflich verursachten entzündlichen Hauterkrankungen. Welchen Einfluss die Feuchtarbeit beziehungsweise dabei das Tragen von flüssigkeitsdichten Handschuhen – auch Okklusion genannt – hat, wurde in verschiedenen aktuellen Studien untersucht, die in dieser Übersicht vorgestellt werden.

In Deutschland werden jährlich über 20 000 beruflich bedingte Handekzeme durch sogenannte Hautarztberichte angezeigt (DGUV 2016). Die irritativen Kontaktekzeme der Hände stellen dabei die größte Gruppe der beruflich verursachten entzündlichen Hauterkrankungen (Behroozy und Keegel 2014; Diepgen und Coenraads 1999; Nicholson et al. 2010). Mehr als zweidrittel der beruflich bedingten Handekzeme verteilen sich auf sechs Tätigkeiten beziehungsweise Tätigkeitsbereiche wie die Friseurbranche, die Reinigungsbranche, das Baugewerbe, die Metallverarbeitungsbranche, Gesundheitsberufe und die Nahrungsmittelbranche. Diese Berufe weisen Gefährdungen im Sinne von Feuchtarbeit auf. Nach heutigem Wissensstand stellt die Feuchtarbeit den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der überwiegenden irritativen Kontaktekzeme (IKE) der Hände dar.

Unter dem Begriff der Feuchtarbeit subsumieren sich jedoch eine Vielzahl von unterschiedlichen beruflichen Aktivitäten mit einem bestimmten Belastungsmuster. Die Feuchtarbeit beschränkt sich dabei nicht nur auf den direkten beziehungsweise indirekten Feuch-

tigkeitskontakt (sog. feuchtes Milieu) zu Wasser/ Lösungen und anderen flüssigen Substanzen sowie auf häufiges Händewaschen, sondern auch auf das Tragen von flüssigkeitsdichten Schutzhandschuhen. Letzteres kann zur Quellung der Hornschicht führen. Die unterschiedlichen Belastungen der Feuchtarbeit sollen die Entstehung eines IKE begünstigen. Unklar ist dabei, welchen Anteil beziehungsweise Wichtung die unterschiedlichen Aktivitäten der Feuchtarbeit dabei haben und wie sie zu bewerten sind.

## Feuchtarbeit

Die meisten europäischen wissenschaftlichen Untersuchungen zur Feuchtarbeit orientieren sich an der erstmalig 2004 in Deutschland eingeführten Definition in der TRGS 501 (Technische Regel) der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV). Später wurde diese Definition in der TRGS 401 verankert (Tiedemann et al. 2016; Jungbauer et al. 2004a; Jungbauer et al. 2004b; Jungbauer et al. 2004c; Funke et al. 2001; Fartasch et al. 2012; Fartasch 2016; Fartasch 2009; Ochsmann et al. 2006). Die gesetzliche Verankerung der Definition der Feuchtarbeit in Deutschland galt und gilt als Novum in Europa (Fly-

## Kurz gefasst

holm und Lindberg 2006). Die Dauer der Feuchtarbeit bestimmt nach TRGS 401 die präventiv- medizinischen Angebote, zu denen die Angebots- oder Pflichtvorsorge gehören: Die Angebotsvorsorge durch den Arbeitgeber erfolgt bei regelmäßig mehr als zwei Stunden anhaltender Feuchtarbeit, eine Pflichtvorsorge bei Feuchtarbeit ab vier Stunden pro Tag. Zeiten der Arbeiten im feuchten Milieu und Zeiten des Tragens von flüssigkeitsdichten Handschuhen sind dabei nach TRGS 401 zu addieren. Somit werden die Arbeit im feuchten Milieu und das Tragen von flüssigkeitsdichten Schutzhandschuhen als biologisch gleichwertig gefährdend eingeschätzt.

Flüssigkeitsdichte Handschuhe werden jedoch aufgrund von unterschiedlichen Indikationen auch als sogenannter „Handschutz“ in Feuchtberufen und anderen beruflichen Tätigkeitsfeldern, die überwiegend auch durch den Umgang mit flüssigen Substanzen charakterisiert sind, eingesetzt. So zum Beispiel zum Schutz beziehungsweise als Präventionsmaßnahme gegen Verschmutzung, Irritation und Verätzungen durch Kontakt zu chemischen Arbeitsstoffen und /oder im Rahmen von Hygienemaßnahmen/Infektionsschutz im Gesundheitswesen. Aber auch neue Arbeitsbereiche wie Tätigkeiten in Reinräumen zur Herstellung von elektronischen Leitern, gehören dazu.

Bereits seit Jahren werden unterschiedliche Aspekte der Feuchtarbeit durch experimentelle und epidemiologische Untersuchungen analysiert. Dabei ist zum größten Teil eine einzelne Wertung der unterschiedlichen Gefährdungen der Haut (wie durch die Dauer des Handschuhtragens, dem Wechsel zwischen Okklusion und direktem Kontakt zu Wasser (feuchtes Milieu) und die Frequenz des Händewaschens) noch nicht möglich. In letzter Zeit legen experimentelle Humanstudien und Feldstudien, zumindest ein Umdenken bezüglich der Einwirkungen durch Okklusion nahe.

### Untersuchungen zur Okklusion durch Handschuhe

Die Mehrzahl der aktuellen klinisch-experimentellen Studien zur Analyse der Einwirkungen der Feuchtarbeit und Okklusion durch flüssigkeitsdichte Handschuhe werden mittels sogenannter bioengineering Verfahren (hautphysiologische Messverfahren) unter standardisierten Laborbedingungen untersucht. Der Versuchsaufbau hat dabei häufig das Ziel, berufsähnliche Situationen zu simulieren (Zhai und Maibach 2001; Tiedemann et al. 2016; Fartasch 2016). Als hautphysiologische Parameter werden die Barrierefunktion (Messung des TEWL (transepidermaler Wasserverlust)) oder Hinweise für Entzündungsreaktionen (z.B. Quantifizierung des Erythems) an Unterarmen, Händen oder des Rückens nach genau definierter Okklusion analysiert. Beginnende irritative Reaktionen der Haut werden durch die bioengineering Verfahren nicht invasiv erfasst und quantifiziert und mit klinischen Befunden verglichen. Dabei können auch subklinische Veränderungen – wie funktionelle Störung der Hautbarriere – durch die Messung des TEWL als Störung der Barrierefunktion erfasst werden. Andere Verfahren, wie das optische Verfahren der Kolorimetrie, quantifizieren die Entzündungsreaktionen, insbesondere das Erythem. Die experimentellen Studien zur Analyse des Einflusses der Okklusion auf

- In Branchen mit vermehrter Feuchtarbeit, ist das Risiko an einem beruflich bedingten Handekzem zu erkranken besonders groß.
- Welchen Einfluss das Tragen von flüssigkeitsdichten Handschuhen auf die Haut hat, wurde in verschiedenen Studien untersucht.
- In experimentellen Studien und Feldstudien konnten keine eindeutigen hautphysiologisch relevanten Störungen der Haut durch das Tragen von flüssigkeitsdichten Handschuhen (Okklusion) nachgewiesen werden.
- Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass die Kombination Händewaschen (hier Kontakt zu Detergenzien) und Okklusion zu Schädigungen führt.

die Haut wurden mit sehr unterschiedlicher Intensität und Dauer der Okklusion an gesunden Probanden durchgeführt. Dabei erfolgten die Okklusionen mittels Handschuhtrageversuche, patch-Testungen mit Handschuhmaterialien oder durch Applikation von Folien aus ähnlichen Materialien.

### Keine messbaren Veränderungen durch Okklusion

Hinweise für klinisch relevante Veränderungen der Haut sind anhaltende funktionelle Störungen der epidermalen Barriere durch Anstieg des TEWL ebenso wie die Zunahme der Durchblutung, die auf Entzündungsreaktionen hinweisen können. Diese müssen jedoch noch mehrere Stunden bis Tage nach der Exposition nachweisbar sein, um als relevant eingestuft werden zu können. In den meisten Studien wurden anhand der erwähnten bioengineering Verfahren die meist nicht okkludierte Haut mit okkludierter Haut intraindividuell verglichen. Die Okklusionsdauer konnte bei einmaliger Okklusion bis zu 72 Stunden betragen (Jungersted et al. 2010; Graves et al. 1995; Ramsing und Agner 1996a, 1996b; Wetzky et al. 2009; Fartasch et al. 2012). Bei wiederholten Okklu-

### TRGS

Die TRGS (Gef StoffV) geben den Stand der Technik, Arbeitsmedizin und Arbeitshygiene sowie sonstige gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen, einschließlich deren Einstufung und Kennzeichnung, wieder. Sie werden vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) aufgestellt und von ihm der Entwicklung entsprechend angepasst.

TRGS 401 „Gefährdung durch Hautkontakt – Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen“ in ihrer Neufassung von 2008 (BAUA: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 2008)

sionen bewegte sich die Dauer zwischen 20 Minuten bis acht Stunden täglich für drei bis 14 Tage. Bei der angegebenen Intensität der Okklusion konnten meist keine relevanten Veränderungen der epidermalen Barriere nachgewiesen werden (Wetzky et al. 2009; Fartasch et al. 2012; Jungersted et al. 2010; Antonov et al. 2013).

### Okklusion und Detergenz – eine ungünstige Kombination

Wurde die Haut vor der Okklusion durch das anionische Modell-detergenz Natriumlaurylsulphat (SLS) oder durch mechanische Alteration (Klebstreifenstripping der oberen Hornschichtlagen) vorirritiert konnte eine Verzögerungen der Barriere-regeneration durch die Okklusion festgestellt werden (Ramsing und Agner 1996b; Welzel et al. 1995, 1996)(Ramsing und Agner 1996 A, Wetzky et al. 1995, 1996, Jungbauer et al. 2004b; Bock et al. 2009; Jungersted et al. 2010; Antonov et al. 2013).

In einer experimentellen Studie zeigte die Haut auch nach verschiedene Okklusionszeiten (2, 3, 4 Stunden) für eine Woche keine Veränderungen (Fartasch et al. 2012). Die Areale wurden dann mit SLS irritiert. Bei einer drei beziehungsweise vier Stunden täglichen Vorokklusion ließen sich stärkere Irritationsreaktionen auf das Detergenz nachweisen.

### Irritatives Kontaktekzem

(Syn: *subtoxisch kumulatives Kontaktekzem, degenerativ-toxisches Kontaktekzem*)

Es entsteht durch wiederholte Expositionen gegenüber Schadstoffen, die über einen längeren Zeitraum in unterschiedlichen toxischen Konzentrationen auf die Haut einwirken. Bei Überanspruchung der Regulations- und Reparatur-mechanismen der Hautbarriere durch Schädigung der Zellen der Epidermis und erleichterten Penetration von Substanzen kommt es zu einer entzündlichen ekzematösen Reaktion der Haut (Ekzem, Dermatitis). Es handelt sich dabei um eine nicht immunologische Reaktion, wobei proinflammatorische Mediatoren und oxidativer Stress in der Initialphase wesentlich zu sein scheinen. Unterschiedliche Reaktionen der Haut auf struktureller Ebene als auch bezüglich der Zusammensetzung des entzündlichen dermalen Infiltrats und der Zytokin-expression sind irritationspezifisch Veränderungen (Willis 1973; Fartasch 1997; Fartasch et al. 1998).

### Epidermale Barriere

Diese ist in der Hornschicht der Haut lokalisiert und besteht aus den proteinreichen hydrophilen Hornzellen und den dazwischen lamellär angeordneten hydrophoben Lipidlagen (Elias und Menon 1991; Fartasch et al. 1993).



Die  
Autoren  
kommen zu dem

Schluss, dass die Haut nach Okklusionen empfindlicher auf Detergenzienkontakt reagieren könnte, so dass auch im häuslichen Bereich nach beruflichen Handschuh-tragen auf Schutz bei Hausarbeit und ähnlichen Belastungen geachtet werden muss.

### Direkter Wasserkontakt führt schneller zu Hautbelastungen

Wird Wasser okklusiv oder in nicht okklusiver Form appliziert können Veränderungen der Hautphysiologie schon nach Kurzzeitkontakten dokumentiert werden (Tsai und Maibach 1999; Fartasch et al. 2012; Fartasch 2016). Morphologische Veränderungen im Bereich der Hautbarriere durch Wasserkontakt konnte auch durch ultrastrukturelle Studien bestätigt werden (Warner et al. 2003). In einer experimentellen Studie (Fartasch et al. 2012) wurden die Effekte der Okklusion mit den Effekten durch Wasserexposition beziehungsweise feuchten Milieu intraindividuell verglichen. Nach bereits dreistündiger täglicher Applikation über sieben Tage war der TEWL im Gegensatz zu den Vergleichsarealen mit reiner Okklusionsbehandlung signifikant erhöht. Für die Prävention bedeutet dies, dass dem Handschuhtragen der Vorrang vor dem direkten Wasserkontakt zu geben ist, da der hautschützende Effekt durch Handschuhe größer als der hautschädigende Effekt durch Okklusion ist.

### Ergebnisse von Feldstudien

Einige wenige Feldstudien analysierten speziell den Einfluss des Tragens von Handschuhen auf den Hautbefund im Beruf (Hamnerius et al. 2017; Weistenhöfer et al. 2017; Minamoto et al. 2016; Nichol et al. 2016; Weistenhöfer et al. 2015; Visser et al. 2014a; Visser et al. 2014b; Ibler et al. 2012; Lysdal et al. 2012; Dulon et al. 2009; Flyvholm et al. 2007; Bogner und Worm 2005; Skoet et al. 2004; Boyle et al. 2002; Held et al. 2002; Nettis et al. 2002; Lee et al. 2013; Bregnhøj et al. 2012; Luk et al. 2011). Es handelte sich dabei überwiegend um Studien in den Berufsgruppen aus dem Gesundheitswesen, der Friseurbranche sowie der Reinigungsbranche. Diese Tätigkeiten sind jedoch durch eine sogenannte Mischexposition gekennzeichnet. Das bedeutet häufiges Händewaschen

wechselt sich ab mit Kontakt zu unterschiedlichen Irritantien meist in flüssiger Form (z.B. Detergenzien, Desinfektionsmittel) und dem Tragen von Handschuhen.

In Studien, bei denen die unterschiedlichen Belastungen durch Fragebögen ermittelt wurden und die damit auf Selbsteinschätzungen basierten, oder bei retrospektiven Datenauswertungen von Kontaktezempatienten fanden sich vermehrt Hinweise darauf, dass hier ein Zusammenhang zwischen der Dauer des Handschuhtragens und dem Auftreten von HE bestehen könnte (Bogner und Worm 2005; Flyvholm et al. 2007; Lee et al. 2013) (Nettis et al. 2002). In Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen und in Kohortenstudien wurde dagegen keine Risikoerhöhung durch das Handschuhtragen festgestellt (Boyle et al. 2002; Ibler et al. 2012; Visser et al. 2014b; Luk et al. 2011; Mirabelli et al. 2012). Im Gegensatz dazu zeigten Interventionsprogramme, dass es zu einer Reduktion der Kontaktezemhäufigkeit durch das Handschuhtragen kommt (Jungbauer et al. 2004d; Bregnhøj et al. 2012). Erhöhte Risiken wurden jedoch besonders durch häufiges Händewaschen dokumentiert (Lee et al. 2013; Visser et al. 2014b).

Lagen bereits Hauterscheinungen vor, wurde von den Betroffenen über eine Verschlimmerung der HE durch das Handschuhtragen berichtet (Bogner und Worm 2005). Auch war damit die Tendenz zu einem häufigeren Wechsel der Handschuhe – eventuell um die Handschuhtragedauer zu verkürzen - verbunden (Nichol et al. 2016). Diese Beobachtungen, dass es zu Verschlimmerungen bereits bestehender Hauterscheinungen kommen kann, werden durch die Erkenntnisse aus experimentellen Studien untermauert.

Bei den bisherigen Feldstudien wurden nur sogenannte Mischexpositionen untersucht. Nun liegt eine große Querschnittstudie mit einer Kontrollgruppe vor, die den Effekt des längeren Tragens von

flüssigkeitsdichten Handschuhen ohne zusätzliche Einwirkung anderer Gefahrstoffe auf den Hautzustand analysiert (Weistenhöfer et al. 2017; Weistenhöfer et al. 2015). Weistenhöfer et al. untersuchten Reinraumarbeiter in der Halbleiterproduktion. Diese trugen vollschichtig feuchtigkeitsdichte Handschuhe. Beim Vergleich mit anderen Beschäftigten aus der Verwaltung als Kontrollen konnte keine Zunahme der Hauterscheinungen trotz mehr als sechsstündiger Handschuhtragedauer beobachtet werden.

#### Fazit

Weder längere kontinuierliche noch repetitive Okklusionsbelastungen führen zu klinischen oder hautphysiologisch relevanten Veränderungen der Haut. Experimentell wurde nach Okklusion jedoch eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut auf Detergenzienkontakt festgestellt. Die Rückbildung einer Entzündung, die durch Detergenzien induziert wurde, war ebenfalls durch Okklusionsbelastungen verzögert.

Beim Vergleich der beiden Formen der Feuchtbelastung „Okklusion“ versus „Wasserkontakt“ führte der Wasserkontakt zu einer früheren und stärkeren Barrierschädigung als die Okklusion. Die bisherigen Studien legen nahe, dass beim Vergleich der Feuchtbelastungsarten das feuchte Milieu im Vergleich zur Handschuhokklusion eine andere biologische Wirkung aufweist. Die in der TRGS 401 vorgeschlagene Addition der beiden Expositionsformen zu einer Gesamtdauer sollte daher nochmals überprüft werden.

Die ausführliche Literaturliste finden Sie in der Online-Version des IPA-Journals unter [www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de).

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Manigé Fartasch**  
IPA



## Literatur Okklusion

01. Antonov, Dimitar; Kleesz, Peter; Elsner, Peter; Schliemann, Sibylle (2013): Impact of glove occlusion on cumulative skin irritation with or without hand cleanser-comparison in an experimental repeated irritation model. In: *Contact dermatitis* 68 (5), S. 293–299. DOI: 10.1111/cod.12028.
02. BAUA: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2008): TRGS 401: Gefährdung durch Hautkontakt - Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen. Online verfügbar unter <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-401.html>.
03. Behroozy, Ali; Keegel, Tessa G. (2014): Wet-work Exposure. A Main Risk Factor for Occupational Hand Dermatitis. In: *Safety and health at work* 5 (4), S. 175–180. DOI: 10.1016/j.shaw.2014.08.001.
04. Bock, Meike; Damer, Klaus; Wulfhorst, Britta; John, Swen Malte (2009): Semipermeable glove membranes--effects on skin barrier repair following SLS irritation. In: *Contact dermatitis* 61 (5), S. 276–280. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2009.01622.x.
05. Bogner, L.; Worm, Margitta (2005): Handekzeme in der Zahnarztpraxis - Auswertung einer fragebogengestützten Analyse. In: *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 53, 2005, S. 183–188.
06. Boyle, D. K.; Forsyth, A.; Bagg, J.; Stroubou, K.; Griffiths, C. E. M.; Burke, F. J. T. (2002): An investigation of the effect of prolonged glove wearing on the hand skin health of dental health-care workers. In: *Journal of dentistry* 30 (5-6), S. 233–241.
07. Bregnhøj, Anne; Menné, Torkil; Johansen, Jeanne Duus; Søsted, Heidi (2012): Prevention of hand eczema among Danish hairdressing apprentices. An intervention study. In: *Occupational and environmental medicine* 69 (5), S. 310–316. DOI: 10.1136/oemed-2011-100294.
08. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2016): Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2015.
09. Diepgen, T. L.; Coenraads, P. J. (1999): The epidemiology of occupational contact dermatitis. In: *International archives of occupational and environmental health* 72 (8), S. 496–506.
10. Dulon, M.; Pohrt, U.; Skudlik, C.; Nienhaus, A. (2009): Prevention of occupational skin disease. A workplace intervention study in geriatric nurses. In: *The British journal of dermatology* 161 (2), S. 337–344. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09226.x.
11. Elias, P. M.; Menon, G. K. (1991): Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. In: *Advances in lipid research* 24, S. 1–26.
12. Fartasch, M. (1997): Epidermal barrier in disorders of the skin. In: *Microsc.Res.Tech.* 38 (4), S. 361–372.
13. Fartasch, M. (2009): Hautschutz. Von der TRGS 401 bis zur Leitlinie „Berufliche Hautmittel“. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 60 (9), S. 702–707. DOI: 10.1007/s00105-008-1704-y.
14. Fartasch, M.; Bassukas, I. D.; Diepgen, T. L. (1993): Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructural study. In: *Br.J.Dermatol.* 128 (1), S. 1–9.
15. Fartasch, M.; Schnetz, E.; Diepgen, T. L. (1998): Characterization of detergent-induced barrier alterations -- effect of barrier cream on irritation. In: *J.Investig.Dermatol Symp.Proc.* 3 (2), S. 121–127.
16. Fartasch, Manigé (2016): Wet Work and Barrier Function. In: *Current problems in dermatology* 49, S. 144–151. DOI: 10.1159/000441590.
17. Fartasch, Manigé; Taeger, Dirk; Broding, Horst C.; Schöneweis, Sandra; Gellert, Beatrix; Pohrt, Ute; Brüning, Thomas (2012): Evidence of increased skin irritation after wet work. Impact of water exposure and occlusion. In: *Contact dermatitis* 67 (4), S. 217–228. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02063.x.
18. Flyvholm, Mari-Ann; Bach, Bodil; Rose, Marcel; Jepsen, Karen Frydendall (2007): Self-reported hand eczema in a hospital population. In: *Contact dermatitis* 57 (2), S. 110–115. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01134.x.
19. Flyvholm, Mari-Ann; Lindberg, Magnus (2006): OEESC-2005--summing up on the theme irritants and wet work. In: *Contact dermatitis* 55 (6), S. 317–321. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2006.00991.x.
20. Funke, U.; Fartasch, M.; Diepgen, T. L. (2001): Incidence of work-related hand eczema during apprenticeship. First results of a prospective cohort study in the car industry. In: *Contact dermatitis* 44 (3), S. 166–172.

21. Graves, C. J.; Edwards, C.; Marks, R. (1995): The effects of protective occlusive gloves on stratum corneum barrier properties. In: *Contact dermatitis* 33 (3), S. 183–187.
22. Hamnerius, N.; Svedman, C.; Bergendorff, O.; Björk, J.; Bruze, M.; Pontén, A. (2017): Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers - a cross-sectional study. In: *The British journal of dermatology*. DOI: 10.1111/bjd.15813.
23. Held, E.; Mygind, K.; Wolff, C.; Gyntelberg, F.; Agner, T. (2002): Prevention of work related skin problems. An intervention study in wet work employees. In: *Occupational and environmental medicine* 59 (8), S. 556–561.
24. Ibler, Kristina S.; Jemec, Gregor B. E.; Agner, Tove (2012): Exposures related to hand eczema. A study of healthcare workers. In: *Contact dermatitis* 66 (5), S. 247–253. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.02027.x.
25. Jungbauer, F. H. W.; Lensen, G. J.; Groothoff, J. W.; Coenraads, P. J. (2004a): Exposure of the hands to wet work in nurses. In: *Contact dermatitis* 50 (4), S. 225–229. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2004.0314.x.
26. Jungbauer, F. H. W.; van der Harst, J. J.; Groothoff, J. W.; Coenraads, P. J. (2004b): Skin protection in nursing work. Promoting the use of gloves and hand alcohol. In: *Contact dermatitis* 51 (3), S. 135–140. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2004.00422.x.
27. Jungbauer, F. H. W.; van der Harst, J. J.; Schuttelaar, M. L.; Groothoff, J. W.; Coenraads, P. J. (2004c): Characteristics of wet work in the cleaning industry. In: *Contact dermatitis* 51 (3), S. 131–134. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2004.00421.x.
28. Jungbauer, F. H. W.; van der Vleuten, P.; Groothoff, J. W.; Coenraads, P. J. (2004d): Irritant hand dermatitis. Severity of disease, occupational exposure to skin irritants and preventive measures 5 years after initial diagnosis. In: *Contact dermatitis* 50 (4), S. 245–251. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2004.00347.x.
29. Jungersted, Jakob Mutanu; Høgh, Julie K.; Hellgren, Lars I.; Jemec, Gregor B. E.; Agner, Tove (2010): Skin barrier response to occlusion of healthy and irritated skin. Differences in trans-epidermal water loss, erythema and stratum corneum lipids. In: *Contact dermatitis* 63 (6), S. 313–319. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01773.x.
30. Lee, Sang W.; Cheong, Seung H.; Byun, Ji Y.; Choi, You W.; Choi, Hae Y. (2013): Occupational hand eczema among nursing staffs in Korea. Self-reported hand eczema and contact sensitization of hospital nursing staffs. In: *The Journal of dermatology* 40 (3), S. 182–187. DOI: 10.1111/1346-8138.12036.
31. Luk, Nai-Ming T.; Lee, Hau-Chi S.; Luk, Chi-Kong D.; Cheung, Yuk-Yin A.; Chang, Mang-Chi; Chao, Vai-Kiong D. et al. (2011): Hand eczema among Hong Kong nurses. A self-report questionnaire survey conducted in a regional hospital. In: *Contact dermatitis* 65 (6), S. 329–335. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.01961.x.
32. Lysdal, Susan Hovmand; Johansen, Jeanne Duus; Flyvholm, Mari-Ann; Søsted, Heidi (2012): A quantification of occupational skin exposures and the use of protective gloves among hairdressers in Denmark. In: *Contact dermatitis* 66 (6), S. 323–334. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02050.x.
33. Minamoto, Keiko; Watanabe, Takeshi; Diepgen, Thomas L. (2016): Self-reported hand eczema among dental workers in Japan - a cross-sectional study. In: *Contact dermatitis* 75 (4), S. 230–239. DOI: 10.1111/cod.12656.
34. Mirabelli, María C.; Vizcaya, David; Martí Margarit, Anna; Antó, Josep María; Arjona, Lourdes; Barreiro, Esther et al. (2012): Occupational risk factors for hand dermatitis among professional cleaners in Spain. In: *Contact dermatitis* 66 (4), S. 188–196. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.02023.x.
35. Nettis, Eustachio; Colanardi, Maria Cristina; Soccio, Anna Lucia; Ferrannini, Antonio; Tursi, Alfredo (2002): Occupational irritant and allergic contact dermatitis among healthcare workers. In: *Contact dermatitis* 46 (2), S. 101–107.
36. Nichol, K.; Copes, R.; Spielmann, S.; Kersey, K.; Eriksson, J.; Holness, D. L. (2016): Workplace screening for hand dermatitis. A pilot study. In: *Occupational medicine (Oxford, England)* 66 (1), S. 46–49. DOI: 10.1093/occmed/kqv126.
37. Nicholson, Paul J.; Llewellyn, Diane; English, John S. (2010): Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. In: *Contact dermatitis* 63 (4), S. 177–186. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01763.x.
38. Ochsmann, Elke; Drexler, Hans; Schaller, K. H.; Korinth, G. (2006): Feuchtarbeit versus okklusiver Schutzhandschuh – der Versuch einer evidenzbasierten Bewertung der beiden potentiell hautschädigenden Einflüsse. In: *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 54, 2006, S. 3–12.

39. Ramsing, D. W.; Agner, T. (1996a): Effect of glove occlusion on human skin (II). Long-term experimental exposure. In: *Contact dermatitis* 34 (4), S. 258–262.
40. Ramsing, D. W.; Agner, T. (1996b): Effect of glove occlusion on human skin. (I). short-term experimental exposure. In: *Contact dermatitis* 34 (1), S. 1–5.
41. Skoet, Rikke; Olsen, Jorn; Mathiesen, Bent; Iversen, Lars; Johansen, Jeanne Duus; Agner, Tove (2004): A survey of occupational hand eczema in Denmark. In: *Contact dermatitis* 51 (4), S. 159–166. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2004.00423.x.
42. Tiedemann, Daniel; Clausen, Maja Lisa; John, Swen Malthe; Angelova-Fischer, Irena; Kezic, Sanja; Agner, Tove (2016): Effect of glove occlusion on the skin barrier. In: *Contact dermatitis* 74 (1), S. 2–10. DOI: 10.1111/cod.12470.
43. Tsai, T. F.; Maibach, H. I. (1999): How irritant is water? An overview. In: *Contact dermatitis* 41 (6), S. 311–314.
44. Visser, Maaïke J.; Verberk, Maarten M.; Campbell, Linda E.; McLean, W. H. Irwin; Calkoen, Florentine; Bakker, Jan G. et al. (2014a): Filaggrin loss-of-function mutations and atopic dermatitis as risk factors for hand eczema in apprentice nurses. Part II of a prospective cohort study. In: *Contact dermatitis* 70 (3), S. 139–150. DOI: 10.1111/cod.12139.
45. Visser, Maaïke J.; Verberk, Maarten M.; van Dijk, Frank J. H.; Bakker, Jan G.; Bos, Jan D.; Kezic, Sanja (2014b): Wet work and hand eczema in apprentice nurses; part I of a prospective cohort study. In: *Contact dermatitis* 70 (1), S. 44–55. DOI: 10.1111/cod.12131.
46. Warner, Ronald R.; Stone, Keith J.; Boissy, Ying L. (2003): Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. In: *The Journal of investigative dermatology* 120 (2), S. 275–284. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12046.x.
47. Weistenhöfer, W.; Wacker, M.; Bernet, F.; Uter, W.; Drexler, H. (2015): Occlusive gloves and skin conditions. Is there a problem? Results of a cross-sectional study in a semiconductor company. In: *The British journal of dermatology* 172 (4), S. 1058–1065. DOI: 10.1111/bjd.13481.
48. Weistenhöfer, Wobbeke; Uter, Wolfgang; Drexler, Hans (2017): Protection during production. Problems due to prevention? Nail and skin condition after prolonged wearing of occlusive gloves. In: *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, S. 1–9. DOI: 10.1080/10937404.2017.1304741.
49. Welzel, J.; Wilhelm, K. P.; Wolff, H. H. (1995): Occlusion does not influence the repair of the permeability barrier in human skin. In: *Current problems in dermatology* 23, S. 180–186.
50. Welzel, J.; Wilhelm, K. P.; Wolff, H. H. (1996): Skin permeability barrier and occlusion. No delay of repair in irritated human skin. In: *Contact dermatitis* 35 (3), S. 163–168.
51. Wetzky, Ulrike; Bock, Meike; Wulfhorst, Britta; John, Swen Malte (2009): Short- and long-term effects of single and repetitive glove occlusion on the epidermal barrier. In: *Archives of dermatological research* 301 (8), S. 595–602. DOI: 10.1007/s00403-009-0980-4.
52. Willis, I. (1973): The effects of prolonged water exposure on human skin. In: *The Journal of investigative dermatology* 60 (3), S. 166–171.
53. Zhai, H.; Maibach, H. I. (2001): Effects of skin occlusion on percutaneous absorption. An overview. In: *Skin pharmacology and applied skin physiology* 14 (1), S. 1–10.



# Job-Exposition-Matrix

## Tool für die arbeitsmedizinische Forschung

Dirk Taeger

Berufliche Gesundheitsgefahren zu erkennen und zu quantifizieren, ist der Kernbereich der arbeitsmedizinischen Forschung. Stehen keine direkten Expositionsdaten für die Teilnehmenden einer epidemiologischen Studie zur Verfügung, kann eine Job-Expositions-Matrix (JEM) als Alternative dazu verwendet werden, um eine möglicherweise vorhandene Dosis-Wirkungsbeziehung und damit das expositionsabhängige Gesundheitsrisiko abzuschätzen.

Häufig ist der erste Schritt in der arbeitsmedizinischen Forschung zunächst herauszufinden, ob bestimmte Berufsgruppen oder Beschäftigte eines Unternehmens, einer ganzen Branche oder auch eines bestimmten Produktionsprozesses einem erhöhten Gesundheitsrisiko ausgesetzt sind. Dies wird dadurch erreicht, indem die Mortalität oder Morbidität dieser Gruppen mit der einer unbelasteten Gruppe oder der Allgemeinbevölkerung verglichen wird. Natürlich ist dabei darauf zu achten, dass diese Vergleichsgruppen - mit Ausnahme der Exposition - der exponierten Gruppe möglichst ähnlich sind, zum Beispiel also eine gleichartige Altersstruktur aufweisen und vom gleichen Geschlecht sind.

Nach dem Erkennen von Berufsgruppen-spezifischen Gesundheitsgefahren muss im nächsten Schritt das Erkrankungsrisiko quantifiziert werden. Im Fokus steht also die Abschätzung von Dosis-Wirkungsbeziehungen. Mittels dieser lässt sich ermitteln ab wann das Risiko ein Maß erreicht, das nicht mehr tolerierbar ist. Somit ergibt sich die Möglichkeit Tätigkeiten umzugestalten oder mit Grenzwerten Einfluss auf die Expositionshöhen zu nehmen.

### Direkte versus indirekte Expositionsmessung

Wenn man die Belastung von Beschäftigten erfassen möchte, bieten sich gezielte Messungen an. Der Begriff Exposition kann dabei sehr weit gefasst werden. Voraussetzung ist jedoch, dass die Exposition entweder quantitativ oder semi-quantitativ erfasst werden kann. Semi-quantitativ bedeutet, dass eine Ordnung existiert,

zum Beispiel in hoch, mittlere oder niedrige Exposition oder auch Exposition vorhanden oder nicht vorhanden, als einfachste Skala.

Die auf den ersten Blick beste Expositionsmessung ist die direkt durchzuführende, wie etwa mit einem Dosimeter zur Messung von Strahlendosen. Diese direkte Messung liefert für eine Person die beste Abschätzung seiner persönlichen Exposition und ist zudem die Art der Expositionserfassung mit den wenigsten Voraussetzungen. Leider existieren nicht für alle Expositionen Messgeräte, die die Belastung auf individueller Ebene erfassen können. Selbst wenn ein Messgerät existiert, ist es nicht unbedingt in der Vergangenheit zur Expositionserfassung eingesetzt worden. Insbesondere in retrospektiven Studien ist die direkte Expositionsmessung häufig nicht möglich. Aber auch in prospektiven Studien erweist sich diese Art der Messung häufig als nicht praktikabel. Messgeräte sind unter Umständen schwer und unkomfortabel. Das schränkt ihren Einsatz stark ein oder verringert die Bereitschaft von Beschäftigten solch ein Gerät zu tragen.

Mit der indirekten Expositionserfassung kann das Problem gelöst und eine JEM erstellt werden. Hier wird nicht die individuelle Exposition, sondern die Exposition einer Gruppe bestimmt und diese dann auf die einzelnen Mitglieder der Gruppe übertragen. Dies kann nur dann valide erfolgen, wenn die einzelnen Gruppen gleiche oder ähnliche Expositionsprofile aufweisen. Sie ist preiswerter und praktikabler. Außerdem ist die indirekte Expositionserfassung ohne

weiteres in retrospektiven Studien anzuwenden, wenn Messungen oder Expertenschätzungen für die einzelnen Expositionsgruppen vorliegen. Diesen Vorteilen stehen aber auch Nachteile gegenüber. Zum einen muss die Validität der Expositionserfassung geprüft werden und zum anderen muss die Frage beantwortet werden, wie gut die Exposition der Gruppe die Exposition des einzelnen Individuums repräsentiert. Jedoch stellt die indirekte Expositionserfassung häufig die einzige Möglichkeit dar, um überhaupt die Exposition zu erfassen. Daher müssen Nachteile in Kauf genommen werden. Die Einfachheit dieses generellen Konzeptes haben die Anwendung von so genannten Job-Exposure-Matrixen – kurz JEMs – für die Wissenschaft interessant und zugleich populär gemacht.

### Verschiedene Arten von JEMs

Nun unterscheiden sich JEMs durchaus, je nach Intention. Allen JEMs ist jedoch gemeinsam, dass sie Informationen zur Beschäftigung („job“) mit Informationen zur Exposition („exposure“) in Beziehung zueinander setzen. Coughlin und Chiaze unterscheiden mehrere Arten von JEMs [1]. Weiter vereinfachen lässt sich dies auf zwei verschiedene Arten von JEMs. Zum einen handelt es sich um JEMs, die Anwendung in populations-basierten Studien finden. Hier werden Berufe der Studienteilnehmer erhoben und mittels eines entsprechenden Kodiersystems für Berufe verschlüsselt. Diesen Berufen wird dann eine entsprechende Exposition zugeordnet. Diese JEMs nennt man generische JEMs [2]. Häufig werden diese JEMs in Querschnittstudien oder Fall-Kontroll-Studien, die populations-basiert sind, eingesetzt. Somit kann für einzelne Berufe das Erkrankungsrisiko geschätzt werden.

Branchen- oder Firmen-spezifische JEMs bilden die zweite Art von JEMs. Sie sind entweder auf eine bestimmte Branche oder Firma zugeschnitten und deshalb nicht ohne weiteres auf andere Branchen oder Firmen übertragbar. Dafür sind sie aber sehr spezifisch und bilden in der Regel die Exposition genauer ab. Hier werden nicht die Expositionen ganzen Berufsgruppen zugeordnet, sondern einzelnen Arbeitsphasen oder Tätigkeiten. Somit wird die Exposition genauer für jeden Exponierten geschätzt.

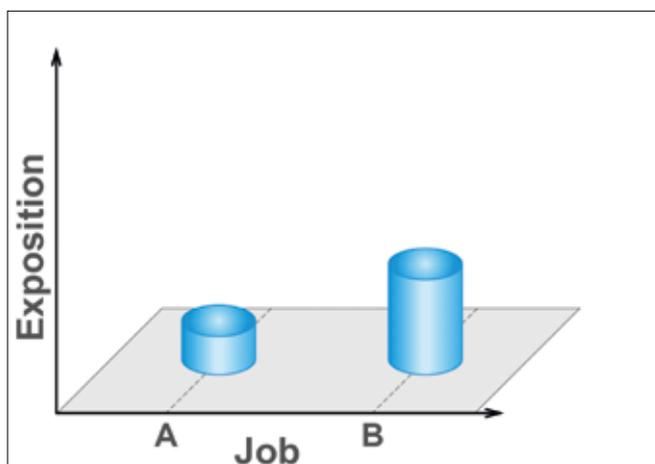


Abbildung 1: Die grundlegende Form einer JEM

### Aufbau einer JEM

Jede JEM weist einer dem speziellen Studienzweck angepasste Datenstruktur auf. Allerdings liegt allen JEMs eine gemeinsame Struktur zu Grunde. In ihrer einfachsten Form besteht eine JEM aus zwei Dimensionen: Job und Exposition (s. Abb. 1). Unter dem Begriff Job werden sowohl Berufe als auch Arbeitsphasen etc. verstanden und unter Exposition sowohl Messwerte wie auch Expositions-kategorien oder nominale Expositionshöhen. In der Abbildung werden also den beiden Jobs A und B jeweils zwei verschiedene Expositionshöhen zugeordnet.

Häufig ist es notwendig, mindestens eine dritte Dimension in die JEM mit einzubeziehen. Gerade in Längsschnittstudien ändern sich Expositionsbedingungen im Laufe der Zeit. Maschinen werden zum Beispiel ersetzt oder der Einsatz neuer Technologien bedingt eine Veränderung der Expositionssituation. Um dies zu berücksichtigen findet sich häufig die Dimension „Zeit“ in JEMs (Abb. 2).

Es kann auch nötig werden, die Anzahl der Dimensionen zu erhöhen. Es sollten schließlich alle Faktoren Berücksichtigung finden, die die Expositionshöhen verändern können. Dazu können unter anderem auch Art des Messgerätes und Messstrategie zählen. Sollten gleiche Arbeitsplätze in zwei Betrieben unterschiedliche Expositionshöhen aufweisen, ist die Dimension „Betrieb“ in die JEM mit aufzunehmen. Umgehen ließe sich das, wenn statt des Arbeitsplatzes gleich die Maschine oder der Herstellungsprozess als Dimension berücksichtigt wird.

Eine JEM ist also eine durchaus mehrdimensionale Matrix. In dieser Matrix werden die Anwesenheit, die Intensität, die Häufigkeit und oder die Wahrscheinlichkeit einer Exposition eines Stoffes für einen bestimmten Job [2] abgebildet. In der Regel also qualitative oder quantitative Angaben.

### Ermittlung der Daten für eine JEM

Die Aussagen in epidemiologischen Studien sind natürlich nur so gut, wie die Daten die diesen Aussagen zugrunde liegen. Somit

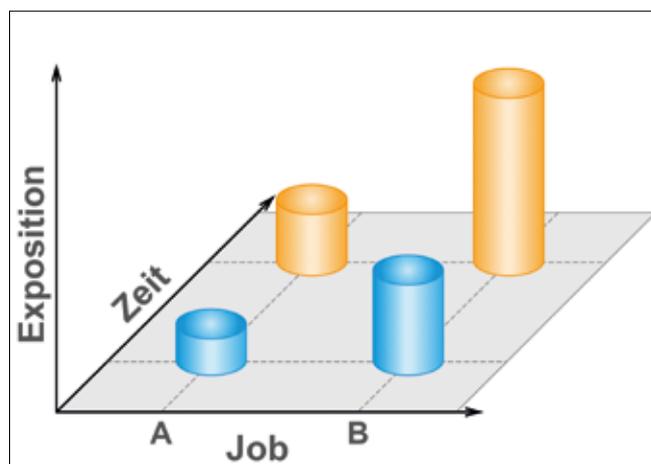


Abbildung 2: Eine 3-dimensionale JEM



kommt den Daten einer JEM eine bedeutende Rolle zu. Grundsätzlich erlaubt, wie bereits oben erwähnt, eine JEM eine vereinfachte Zuordnung einer Exposition zu einer Person, falls keine direkten Expositionsmessungen vorhanden sind. Dennoch sollte eine JEM die besten verfügbaren Informationen beinhalten. Da die Angaben zu den Jobs direkt mit der Exposition über die JEM verbunden sind, ist die Vollständigkeit und Genauigkeit der Angaben äußerst wichtig. Für viele chemische und physische Arbeitsbelastungen liegen hohe Expositionen vor allem aus vergangenen Arbeitsphasen vor. Aber gerade lang zurückliegende Arbeitszeiten wie auch Expositionen lassen sich schlechter abschätzen, als die Angaben in kürzer zurückliegenden Perioden. Aufgrund von Erinnerungsproblemen, häufigem Jobwechsel oder fehlenden Unterlagen können Expositionsperioden schwer rekonstruierbar sein oder stehen gar nicht zur Verfügung.

All dies gilt auch für die Erfassung der Exposition. Hier kommt jedoch noch hinzu, dass diese auf zwei Arten erfolgen kann. Einmal a-priori über vorhandene Informationen zur Exposition verschiedener Jobs oder Arbeitsprozesse und zum anderen durch die Erfassung der individuellen Exposition, die dann einem Arbeitsprozess zugeordnet und auf andere übertragen wird, obwohl für diese keine eigenen Expositionsdaten vorhanden sind. Allgemein wichtig sind Informationen zum industriellen Prozess, dem Standort, Start und Ende des Prozesses. Informationen hierzu können über Handbücher, Karten, Befragungen etc. erlangt werden. Existieren Messungen sowie Messprotokolle, sind diese mit einzubeziehen. Fehlende Werte können über eine geeignete statistische Modellierung ersetzt werden. Zudem muss über die Metrik der Expositionsdimension entschieden werden. Liegen genug Messwerte vor kann diese stetig sein. Häufig kann aber auch nur die Einteilung in Kategorien

## Glossar

<b>Morbidität</b>	Krankheitshäufigkeit einer Bevölkerung
<b>Mortalität</b>	Sterblichkeitshäufigkeit einer Bevölkerung
<b>JEM</b>	Eine Job-Expositions-Matrix besteht aus einer (durchaus mehrdimensionalen) Matrix, in deren einfachsten Version den Zellen der Matrix eine Expositionshöhe für eine bestimmte Beschäftigung zugeordnet wird.
<b>Expositionsmetrik</b>	Die Werte der Exposition können unter anderem stetig sein (jeden beliebigen Wert innerhalb eines Intervalls annehmen) oder auch kategorial (also in Gruppen eingeteilt) sein.
<b>Sensitivitätsanalyse</b>	In diesen wird der Einfluss von Faktoren auf das Ergebnis überprüft, um zu schauen, ob und wie diese Faktoren das Ergebnis relevant beeinflussen.

wie „hoch“, „mittel“ und „niedrig“ exponiert vorgenommen werden. Zudem kann gerade in populationsbezogenen Studien der Anteil der exponierten Population als ein Gewichtungsfaktor noch hinzukommen. Befragungen können dann von Experten bewertet werden und in die JEM einfließen.

### Validität einer JEM

Die optimale JEM weist eine 100% Sensitivität und eine 100% Spezifität auf, stuft also im Idealfall alle exponierten Personen als exponiert und alle nicht-exponierten Personen als nicht-exponiert ein. In der Realität wird dieses Ideal nicht erreicht und die Höhe dieser beiden Maße ist nicht bekannt. Das Problem der generischen JEMs ist häufig die geringe Sensitivität [2]. Denn häufig ist die Variabilität der Exposition innerhalb eines Jobs zu groß, d. h. auch Personen, die nicht oder nur marginal exponiert waren, werden als exponiert eingestuft. Eine geringe Sensitivität hat Einfluss auf die Risikoschätzer. Aber nicht jede Missklassifikation der Exposition führt im gleichen Maße zu einer Verzerrung. Ist die Expositionserhebung unabhängig von dem Erkrankungsstatus, spricht man von einer nicht-differenziellen Missklassifikation. Diese führt in der Regel zu einer Unterschätzung eines erhöhten Risikos. Im Gegensatz dazu führt die differenzielle Missklassifikation häufig zu bedeutenden Verzerrungen.

Ein anderes Problem tritt auf, wenn nur eine kleine exponierte Gruppe vorhanden ist. Hier ist es wichtig eine hohe Spezifität der Expositionsschätzung zu erreichen, sonst wird der Zusammenhang durch die große Gruppe der Nicht-Exponierten abgeschwächt [2].

Insgesamt existieren drei Fehlerquellen bei der Erstellung einer JEM, die natürlich auch kombiniert auftreten können. Zum einen kann die Expositionsinformation der Berufe ungenau und/oder unvollständig erfasst sein. Zum anderen kann die Variation innerhalb eines definierten Jobs zu groß sein, das heißt es handelt sich nicht um eine homogene Expositionsgruppe innerhalb des jeweiligen Berufs. Die dritte Fehlerquelle kann in der Klassifikation der Berufe an sich oder auch in der Dauer der Beschäftigung in einem Beruf liegen. Darüber hinaus spielt möglicherweise auch unkontrolliertes Confounding durch andere Expositionen beziehungsweise Einflussfaktoren, die nicht in der JEM erfasst wurden, eine Rolle [3].

All dies spricht dafür, dass die Validität einer JEM beurteilt werden sollte. Denn die JEM ist ein wesentlicher Bestandteil der Risikoschätzung und kann diese stark beeinflussen. Die Überprüfung einer JEM kann am besten durch Sensitivitätsanalysen erfolgen. Methoden die Performance einer JEM zu testen, werden in der Literatur entsprechend beschrieben [3,4,5,6].

### Fazit

Besonders geeignet sind JEMs in Studien zu beruflichen Risiken [2]. Generische JEMs haben auch ökonomische Vorteile, da sie mehrfach verwendet werden können. Eine differentielle Missklassifikation ist meistens gering, da der Bias sich meistens nur auf die Arbeitsgeschichten auswirkt und nicht direkt auf die Expositi-

onsbeurteilung, falls diese unabhängig vom Subjekt durchgeführt wurde [4]. Ein Nachteil von JEMs ist, dass die Exposition nur auf Gruppenbasis abgeschätzt wird. Dennoch haben sich JEMs zu einem Standard-Tool entwickelt, um die Exposition von Teilnehmern in epidemiologischen Studien zu erfassen, falls keine direkten Expositionsmessungen vorliegen. Sie sind besonders gut geeignet (weil ökonomisch) in großen epidemiologischen Studien und eignen sich gut für die statistische Modellierung. Allerdings sollte die Validität von JEMs zum Beispiel mittels Sensitivitätsanalysen beurteilt werden.

Der Autor:  
**Dr. Dirk Taeger**  
IPA

*Dieser Text ist eine gekürzte Version des Artikels von Taeger D. Grundlagen einer Job-Expositions-Matrix. Erstellung und Anwendung. Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon 2017; 67:143-150. Der überarbeitete Nachdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Springer Medizin Verlag GmbH.*

### Literatur

1. Coughlin SS, Chiaze L, JR. Job-exposure matrices in epidemiologic research and medical surveillance. *Occup Med* 1990; 5: 633–646
2. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, Roos AJ de, Parks CG, Schulz M, Vaughan TL. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 2002; 59: 575-93; discussion 594
3. Greenland S, Fischer HJ, Kheifets L. Methods to Explore Uncertainty and Bias Introduced by Job Exposure Matrices. *Risk Anal* 2016; 36: 74–82
4. Bouyer J, Hemon D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol* 1993; 22 Suppl 2: S57-64.5
5. Kauppinen TP, Mutanen PO, Seitsamo JT. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 105–112
6. Morfeld P, Taeger D, Mitura H., Bosch A, Nordone A, Vormberg R, McCunney R. Merget R. Cross-sectional study on respiratory morbidity in workers after exposure to synthetic amorphous silica at five German production plants: exposure assessment and exposure estimates. *J Occup Environ Med* 2014; 56: 72–78

# Nachgehende Vorsorge bei durch Asbest verursachten Erkrankungen

Bundesweiter Start des LD-HRCT-Angebots zur Früherkennung von Lungentumoren



## Interview mit Alexandra Centmayer

Asbest, einst als Wunderfaser weltweit gefeiert, ist mittlerweile als Verursacher von bösartigen Krebserkrankungen der Lunge identifiziert. Bereits seit 1993 ist die Verarbeitung von Asbest in Deutschland verboten. Aktuell auftretende asbestbedingte Erkrankungen sind daher die Folge meist 30 bis 40 Jahre zurückliegender Expositionen. Ehemals asbestexponierte Beschäftigte erhalten nach der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge regelmäßig das Angebot zur nachgehenden Vorsorge. Organisiert und koordiniert wird dies von der Gesundheitsvorsorge (GVS) der Unfallversicherungsträger. Anlässlich des bundesweiten Starts der Erweiterung des Vorsorgeangebots durch Low-Dose High Resolution Computer Tomographie (LD-HRCT) zur Früherkennung von Lungentumoren für einen bestimmten Kreis von asbestexponierten Beschäftigten sprach das IPA-Journal mit Alexandra Centmayer, Leiterin der GVS.

### Frau Centmayer, „Nachgehende Vorsorge“ was ist das genau?

Nachgehende Vorsorge ist arbeitsmedizinische Vorsorge nach Beendigung bestimmter Tätigkeiten, bei denen nach längeren Latenzzeiten Gesundheitsstörungen auftreten können. Anlässe für nachgehende Vorsorge sind in aller Regel Tätigkeiten mit Exposition gegenüber krebserzeugenden oder keimzellmutagenen Stoffen oder Gemischen der Kategorie 1A und 1B im Sinne der Gefahrstoffverordnung wie Benzoapy-

rene. Eine abschließende Aufzählung aller Tatbestände findet sich im Anhang zur Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV), hier wird unter anderem auch eine Pflichtvorsorge bei Tätigkeiten mit Asbest vorgeschrieben. Die Arbeitgeber sind in diesen Fällen verpflichtet, ihren Beschäftigten und ehemals Beschäftigten auch über das Expositions- oder Beschäftigungsende hinaus eine arbeitsmedizinische Betreuung anzubieten. Diese Pflicht übertragen die Arbeitgeber nach Beendigung des Beschäf-

tigungsverhältnisses mit Einwilligung der betroffenen Personen auf den zuständigen gesetzlichen UV-Träger.

### Warum ist die nachgehende Vorsorge gerade bei asbestexponierten Beschäftigten fast 25 Jahre nach dem Verwendungsverbot in Deutschland auch heute noch so wichtig?

Asbestbedingte Erkrankungen treten in den meisten Fällen erst Jahrzehnte nach dem Kontakt mit dem Mineral auf. Die asbestbedingten Erkrankungen heute sind deshalb

Folge lange zurückliegender Expositionen in Zeiten, die noch vor dem Verwendungsverbot in Deutschland liegen können. Aus diesem Grund ist eine arbeitsmedizinische Betreuung der Versicherten auch über das Berufsleben und das Asbestverwendungsverbot hinaus wichtig und sicherzustellen.

### Wie ist die nachgehende Vorsorge bei ehemals Asbest exponierten Beschäftigten organisiert?

Als Gemeinschaftseinrichtung aller gesetzlichen UV-Träger und zuständiger Organisationsdienst für die nachgehende Vorsorge nach dem DGUV Grundsatz G 1.2 Asbest nimmt die GVS die Daten der Beschäftigten auf, die beruflich gegenüber Asbeststaub exponiert waren. Nach einer Abmeldung aus dem Beschäftigungsverhältnis bietet die GVS diesen Versicherten in regelmäßigen Zeitabständen nachgehende Vorsorge an und beauftragt Ärztinnen und Ärzte wohnortnah mit der Durchführung. Die Teilnahme an dieser Vorsorge und den angebotenen Untersuchungen ist freiwillig und für die Versicherten kostenlos. Die Untersuchungsergebnisse werden mit Einverständnis der Versicherten bei der GVS dokumentiert und natürlich auch den Unfallversicherungsträgern bei Verdacht auf eine asbestbedingte Berufskrankheit zur Einleitung eines Feststellungsverfahrens übergeben.

### Wie können Unternehmen – oder Versicherte auch selber – sich bei der GVS für die nachgehende Vorsorge „anmelden“?

Formulare und Informationen zum Anmeldeverfahren für Arbeitgeberinnen und Arbeitgeber sowie Beschäftigte stehen auf der Homepage der GVS zur Verfügung. In aller Regel erfolgt die Meldung asbeststaubexponierter Beschäftigter zur nachgehenden Vorsorge mit deren Einverständnis in der GVS durch die Arbeitgeberin oder den Arbeitgeber. Beschäftigte, die auf diesem Weg noch nicht bei der GVS erfasst wurden, können aber auch selber eine Aufnahme in die nachgehende Vorsorge beantragen. Die GVS leitet die ausgefüllten Formulare anschließend an den zuständigen Unfallversicherungsträger weiter, der die Anspruchsvoraussetzungen prüft.

Außerdem wird derzeit die Einrichtung eines zentralen Meldeportals „DGUV Vorsorge“

vorbereitet. Hierüber kann eine Meldung zur nachgehenden Vorsorge dann demnächst einfach und sicher auch im Online-Verfahren erfolgen.

### Wie sieht der typische Ablauf einer solchen nachgehenden Vorsorge aus?

Die GVS beauftragt mit Einverständnis der Versicherten Arbeitsmedizinerinnen und Arbeitsmediziner beziehungsweise Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ mit der Durchführung der nachgehenden Vorsorge. Diese laden die Versicherten dann ein und stimmen einen Termin ab. Es erfolgt immer ein ärztliches Beratungsgespräch mit Erhebung einer Anamnese. Wenn erforderlich und von den Versicherten gewünscht, erfolgt eine Untersuchung der Atmungs- und Kreislauforgane sowie eine Lungenfunktionsprüfung. Sofern ärztlich indiziert, kann auch eine Röntgenaufnahme der Lunge angefertigt werden.

### Das Vorsorgeangebot wurde jetzt um eine sogenannte Low-dose-High-Resolution-CT-Untersuchung (LD-HRCT) erweitert. Was versprechen Sie sich von diesem zusätzlichen Angebot?

Das erweiterte Vorsorgeangebot hat zum Ziel, asbestverursachte Lungentumoren in einem für die Behandlung günstigem Frühstadium zu diagnostizieren. Die Chance auf eine Heilung und die Prognose für die Betroffenen soll dadurch verbessert und damit die nachgehende Vorsorge noch effektiver werden.

### Können alle Versicherten, die bereits bei der GVS gemeldet sind, an diesem erweiterten Vorsorgeangebot teilnehmen?

Die von der GVS arbeitsmedizinisch betreuten Versicherten erhalten eine Einladung zum erweiterten Vorsorgeangebot zur Früherkennung asbestbedingter Lungentumoren, wenn sie nach dem jeweils aktuellen Datenbestand folgende Kriterien erfüllen:

- Beginn der Asbeststaubexposition vor 1985 und Dauer der Einwirkung über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren.
- Alter zum Zeitpunkt des erstmaligen Untersuchungsangebots: 55 Jahre oder älter.
- Zigarettenkonsum von mindestens 30 Packungsjahren.



Alexandra Centmayer, Leiterin der GVS

Das Angebot richtet sich darüber hinaus auch an Versicherte, bei denen bereits eine Berufskrankheit nach Nr. 4103 der Anlage zur BKV anerkannt ist und die die an die NLST-Studie angelehnten Kriterien hinsichtlich des Alters und des Tabakkonsums erfüllen. In diesen Fällen koordinieren die zuständigen Unfallversicherungsträger das erweiterte Vorsorgeangebot selber.

### Wieso wurde dieses Angebot auf den von Ihnen benannten Versichertenkreis beschränkt?

Die wissenschaftlichen Daten zeigen, dass nur Personen mit einem nennenswert erhöhten Lungenkrebsrisiko von der LD-HRCT-Untersuchung profitieren. Wesentliche Grundlage für die Einführung des erweiterten Vorsorgeangebots war hier die so genannte NLST-Studie (IPA-Journal 03/2016). Nutzen und möglicher Schaden, zum Beispiel durch die zusätzliche Strahlenexposition oder falschpositive Befunde müssen abgewogen werden. Die Einladungen zu jährlichen LD-HRCT-Untersuchungen erhalten daher

# DGUV Vorsorge

## Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung

Nachgehende Vorsorge unter einem Dach: [www.dguv-vorsorge.de](http://www.dguv-vorsorge.de)

nur Versicherte, bei denen nach den vorliegenden wissenschaftlichen Daten der Nutzen des Angebots überwiegt. Alter und Zigarettenkonsum sind bekannte und in der NLST-Studie berücksichtigte Risikofaktoren für Lungenkrebs. Eine mindestens 10jährige Asbeststaubeinwirkung vor 1985 gilt als Beleg für eine erhebliche Einwirkung und einen zusätzlichen Risikofaktor. Bei Versicherten mit einer bereits anerkannten Berufskrankheit nach Nr. 4103 kommt es nicht mehr auf Beginn und Dauer der Asbeststaubeinwirkung an. Aber auch für diesen Kreis ehemals Asbest-exponierter mit erhöhtem Erkrankungsrisiko ist die ärztliche Beratung Voraussetzung dafür, eine informierte Entscheidung treffen zu können, ob Teilnahme oder Nichtteilnahme an der LD-HRCT-Untersuchung für

sie oder ihn in Frage kommt. Denn neben der Möglichkeit, Krebs im Frühstadium zu entdecken, können mit der Untersuchung, wie gerade schon gesagt, auch individuelle Nachteile verbunden sein. Hierzu zählen falschpositive Befunde und eine damit einhergehende psychische Belastung, bis eine weitergehende Abklärung erfolgt ist. Auch eine „Überdiagnostik“ von Veränderungen, die möglicherweise nie klinisch in Erscheinung treten würden und die mögliche Schädigung durch die zusätzliche Strahlenexposition sind wichtige Aspekte.

### Gibt es noch weitere Angebote zur nachgehenden Vorsorge durch die Unfallversicherungsträger?

Neben der GVS, die nicht nur die ehemals Asbeststaubeinwirkten, sondern auch Personen nach beruflicher Exposition gegenüber künstlichem mineralischem Faserstaub und nach dem arbeitsmedizinischen Programm Wismut betreut, gibt es weitere

Einrichtungen und Angebote der gesetzlichen Unfallversicherung. Der Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen (ODIN) kümmert sich zum Beispiel um die nachgehende Vorsorge von Personen, die während ihrer beruflichen Tätigkeit gegenüber krebserzeugenden / keimzellmutagenen Stoffen und Gemischen exponiert waren oder bei denen eine berufliche Strahlenexposition bestand. Dies gilt für Expositionen und Tätigkeiten außerhalb der Zuständigkeit der GVS beziehungsweise im Falle einer Strahlenexposition außerhalb der BG ETEM, die ihre Versicherten durch das Fachgebiet Strahlenschutz selbst betreut. Der Arbeitsmedizinisch-Sicherheitstechnische Dienst der BG der Bauwirtschaft – ASD der BG Bau- bietet den in ihrem Zuständigkeitsbereich beschäftigten Personen außerdem eine Betreuung in Sachen Arbeits- und Gesundheitsschutz an. Die nachgehenden Untersuchungen auf Grundlage der Gesundheitsschutz-Bergverordnung wiederum organisiert der Bergbauliche Organisationsdienst fibrogene Stäube – BONFIS-.

### Das Portal DGUV Vorsorge soll zukünftig die Organisation und Dokumentation aller nachgehenden Untersuchungen bündeln. Welche Vorteile ergeben sich dadurch für die Versicherten und Unternehmen?

Alle Organisationsdienste und Einrichtungen der gesetzlichen UV-Träger haben sich unter dem Logo von DGUV Vorsorge zusammengeschlossen. Sie verfolgen das Ziel, ein Vorsorgeportal mit einem zentralen Meldezugang einzurichten, das eine trägerübergreifende und vom jeweiligen Vorsorgeanlass losgelöste Organisation und Dokumentation der jeweiligen nachgehenden Vorsorgen ermöglicht. Nach einheitlichen Standards und unter bestmöglicher Nutzung von Synergien sowohl für die Versicherten als auch für die bei den Unfallversicherungsträgern versicherten Unternehmen und Einrichtungen sowie für die Unfallversicherungsträger selbst soll künftig die nachgehende Vorsorge „aus einer Hand“ erfolgen. Dazu wird derzeit ein Meldeportal, über den die versicherten Unternehmen und Einrichtungen - und unter bestimmten Voraussetzungen auch die Versicherten - ihre Meldungen zur nachgehenden Vorsorge vornehmen können, eingerichtet.



# Termine

## Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

**Mittwoch, 25. Oktober 2017**

Wie digital kann oder muss BGM heute sein?

Sven Pudiel, Göttingen

**Mittwoch, 29. November 2017**

Reform des Mutterschutzes - Was ist neu?

Marcel Arndt, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, Bonn

**Mittwoch, 13. Dezember 2017**

\*Gefährdungsbeurteilung psychischer Belastungen – fachlicher Rahmen und Beispiele aus der BGW Beratungspraxis

Markus Taddicken, Oliver Reim und Ulla Vogt, Bochum

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

Die mit \* gekennzeichnete Veranstaltung findet in den Räumen BGW Bezirksstelle Bochum, Universitätsstr. 78, 44789 Bochum statt.

## DGAUM 2018

07.-09. März 2018, München

Die 58. wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. findet im Hörsaalgebäude Großhadern am Klinikum der Universität München statt. Schwerpunktthemen sind: Arbeiten im Alter, Arbeit im Gesundheitswesen und Arbeiten mit chronischen Erkrankungen. Im Rahmen der Jahrestagung findet auch das Arbeitsmedizinische Kolloquium der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung zum Themenkomplex „Vision Zero“ statt. Weiterführende Informationen unter [www.dgaum.de](http://www.dgaum.de)

## Arbeitsmedizin

### Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztliche Fortbildung Westfalen-Lippe

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

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

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](mailto:akademie@aekwl.de). Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: [www.aekwl.de](http://www.aekwl.de)

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1:	Abschnitt B1:	Abschnitt C1:
Mo. 09.10. - Mi. 18.10.17	Mo. 20.11. - Mi. 29.11.17	Mo. 08.01. - Mi. 17.01.18
Mo. 12.02. - Mi. 21.02.18	Mo. 12.03. - Mi. 21.03.18	Mo. 04.06. - Mi. 13.06.18
Abschnitt A2:	Abschnitt B2:	Abschnitt C2:
Mo. 06.11. - Mi. 15.11.17	Mo. 04.12. - Mi. 13.12.17	Mo. 29.01. - Mi. 07.02.17
Mo. 26.02. - Mi. 07.03.18	Mo. 09.04. - Mi. 18.04.18	Mo. 18.06. - Mi. 27.06.18
<b>Zeiten:</b> jeweils von 9.00 - 16.30 Uhr		
<b>Teilnehmergebühren pro Kursteil:</b>		
Mitglieder der Akademie:	Nichtmitglieder:	Arbeitslose Ärzte/innen:
Euro 615,00	Euro 675,00	Euro 555,00

## Advances in Pneumology A und A 2017

03.-04. November 2017, Dresden

Vom 03. bis 04. November findet die 13. internationale Konferenz „Advances in Pneumology“ in Dresden im DGUV Congress statt. Die Konferenz hat folgende Themenschwerpunkte: Asthma, Bronchitis und COPD, kardiovaskuläre Funktionen, psychosomatische Aspekte, Krebs des Thorax, Entzündung und Immunologie, Interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfunktion und vieles mehr. Den Konferenzvorsitz hat Prof. Monika Raulf aus dem IPA inne. Zum Scientific Committee gehören unter anderem Prof. Dr. Mięczyński Pokorski, Polen sowie Prof. Dr. Kurt Rasche, Wuppertal. Weiterführende Informationen zur Konferenz unter:

[www.pneumology.pl](http://www.pneumology.pl)

17. - 20. Oktober in Düsseldorf

„Der Mensch zählt“ ist das Motto der diesjährigen Messe A und A. Schwerpunkte dieser weltweit größten Fachmesse sind persönlicher Schutz, Betriebliche Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit. Partnerland ist in diesem Jahr Großbritannien. Der zusammen mit der A und A stattfindende Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin verbindet wissenschaftliche Erkenntnisse mit praktischen Anwendungen im Unternehmen. Er bietet gleichzeitig Raum für den Dialog und die Diskussion mit Politik und Wirtschaft. Themen sind unter anderem: Analyse und Gestaltung von Arbeit, Strategien, Technik und Prävention, Gefährdungen und Belastungen, Gesundheit bei der Arbeit, Qualifizierung und Professionen. Weiterführende Informationen: [www.aplusa.de](http://www.aplusa.de)



## Besondere Lösungen für besondere Herausforderungen

K+S-Gruppe und BG RCI initiieren Studie zu gesundheitlichen Effekten bei Beschäftigten im Kali- und Steinsalzbergbau, die gegenüber Sprengschwaden und Dieselmotoremissionen exponiert sind

Vicki Marschall

Arbeitsplatzgrenzwerte sollen den Schutz von Beschäftigten vor gesundheitlichen Auswirkungen von Gefahrstoffexpositionen gewährleisten. Alle Unternehmen sind verpflichtet, diese Werte einzuhalten. Wenn Betriebe trotz verschiedener Maßnahmen diese Vorgaben vorübergehend noch nicht einhalten können, können Übergangsfristen eingeräumt werden, so geschehen für die Bergbaubranche in Deutschland. Die neuen Arbeitsplatzgrenzwerte für Dieselmotoremissionen (DME) und Stickoxide stellen für den Untertage-Bergbau der K+S Gruppe (vormals Kali und Salz) große Herausforderungen dar, denn die Arbeitsplatzbedingungen in dieser speziellen Branche können aus verschiedenen Gründen nicht so einfach und kurzfristig angepasst werden. Um die zukünftig geltenden Grenzwerte ab 2021 einhalten zu können, hat das Unternehmen in 2016 ein umfangreiches Maßnahmenpaket gestartet, das in einer Übergangszeit von fünf Jahren umgesetzt werden soll. Ein wesentlicher Bestandteil des Pakets ist eine arbeitsmedizinische Studie, an der auch das IPA beteiligt ist.

Die Arbeitsbedingungen beim Untertagebergbau in der Kali- und Steinsalzgewinnung sind nahezu einmalig in Deutschland. Zudem ist die weltweit agierende K+S Gruppe das einzige Unternehmen, das im Bundesgebiet in der Kalibergbau-Branche tätig ist. „Im Hinblick auf die Gefahrstoffexpositionen kommt der Tunnelbau dem Untertagebergbau noch nahe“, erklärt Dr. Harald Wellhäußer von der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), „auch dort wird mit Dieselmotoren gearbeitet und es können Sprengstoffe zum Einsatz kommen.“

In diesem Jahr ist in Deutschland ein neuer Arbeitsplatzgrenzwert für partikelförmige DME verabschiedet worden. Zudem sind die Grenzwerte für Stickoxide verschärft worden. Für die meisten Unternehmen ist es möglich, mit geeigneten Maßnahmen die neuen Werte einzuhalten. Das ist beim Untertagebergbau anders. „Die

neuen Werte sind so niedrig, dass sie in Anbetracht der besonderen Bedingungen im Kalibergbau unter Tage derzeit noch nicht eingehalten werden können“, sagt Dr. Dirk Pallapies, Mediziner und Toxikologe am IPA.

### Komplexe Arbeitsplatzverhältnisse unter Tage

Grund sind die verschiedenen Bedingungen, die dort zusammenkommen: Um das Salz aus dem Gestein zu lösen, wird gebohrt und gesprengt. Bei der Sprengung werden auch Stickoxide freigesetzt. Die Transportfahrzeuge ebenso wie die schweren Bergbaumaschinen sind in der Regel dieselmotorenbetrieben. Zwar werden die kilometerlangen Tunnel unter Tage gut belüftet, man spricht von „Bewetterung“, allerdings kann dieses System nicht ohne weiteres kurzfristig angepasst werden. „Das alles stellt uns vor große Herausforderungen“, so Dr.-Ing. Rüdiger Triebel, Referatsleiter Bergbau

## Kurz gefasst

bei K+S, „natürlich sind wir bestrebt, die Vorgaben einzuhalten, aber dafür brauchen wir vor allem eines: Zeit.“

Die Vertreter von Unternehmen, Bergbehörden und Berufsgenossenschaft haben viele Gespräche geführt. Würde der Gesetzgeber bereits heute die Einhaltung der neuen Grenzwerte fordern, stünde die Existenzgrundlage von K+S zumindest in Deutschland auf dem Spiel, gegebenenfalls auch von vielen anderen Bergbaubetrieben. „Natürlich stand so eine harte Entscheidung nicht im Raum. Klar ist aber auch: selbst ein so speziell arbeitendes Unternehmen wie K+S muss sich an die gültigen Arbeitsplatzgrenzwerte halten“, meint Dr. Wellhäußer. Ende vergangenen Jahres einigten sich die Partner mit dem Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), der für die Festsetzung von Arbeitsplatzgrenzwerten zuständig ist, auf eine Übergangszeit von fünf Jahren. So lange werden die neuen Arbeitsplatzgrenzwerte für die Stickoxide und DME im untertägigen Bergbau ausgesetzt. Allerdings werden nach drei Jahren – also Ende 2019 – der vorgelegte Maßnahmenplan und die erreichten Ergebnissen überprüft.

Für K+S ist die Präventionsarbeit der kommenden Jahre eine Mammutaufgabe – technisch und finanziell. Schien es zu Beginn noch unmöglich, die neuen Arbeitsplatzgrenzwerte einzuhalten, stehen die Maßnahmen nun bereits fest. „Wir haben ein ganzes Paket geschnürt“, stellt Rüdiger Triebel vor, „denn mit einer Maßnahme allein ist das gar nicht zu schaffen.“ Vier große Bereiche sollen dazu beitragen: Erneuerung der Maschinen- und Fahrzeugflotte, verbesserte Bewetterung, Einsatz von emissionsärmeren Sprengstoffen sowie arbeitsmedizinische Maßnahmen.

- Die neuen Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) für Stickoxide stellen für den Untertage-Bergbau der K + S-Gruppe (Kali- und Salz) große Herausforderungen dar.
- Es wurde ein umfangreiches Maßnahmenpaket entwickelt, um die zukünftig geltenden Grenzwerte einzuhalten.
- Ein wesentlicher Bestandteil des Pakets ist eine arbeitsmedizinische Studie zu gesundheitlichen Effekten bei Beschäftigten im Kalibergbau durch typische Expositionen.

### Dieselmotoremissionen

Was auf den ersten Blick einfach erscheint, ist es auf den zweiten Blick nicht. „Man könnte ja sagen, tauscht doch einfach die Fahrzeuge aus, dann hat sich das Problem mit den Stickoxiden und Dieselpartikeln erledigt“, sagt Triebel, „aber die Maschinen, die wir dafür benötigen, gibt es aktuell teilweise auf dem Markt noch gar nicht.“ Die riesigen Maschinen, die im Untertagebergbau eingesetzt werden, sind fast alle dieselbetrieben. „Für den Leistungsbereich von weniger als 75 kW ist die Entwicklung der Motorenhersteller noch nicht abgeschlossen, aber bei unseren mobilen Arbeitsmaschinen mit bis zu 560 kW ist die Entwicklung gut vorangeschritten, einige Maschinen mit modernster Motortechnik und Abgasnachbehandlung laufen bereits bei uns.“

K+S führt mit den Fahrzeug- und Maschinenherstellern direkt Gespräche, wie die Maschinen der Zukunft aussehen müssen, um dem geforderten Arbeitsschutz seiner Beschäftigten zu entsprechen.





chen. „Wir treten an die Hersteller heran und geben vor, was die Maschinen können müssen.“ Steht der Austausch eines neuen Fahrladers oder Bohrgerätes an, werden die riesigen Fahrzeuge nicht am Stück sondern in großen Einzelteilen geliefert, damit sie überhaupt durch die Schächte passen und erst unter Tage wieder zusammengesetzt. Wie ernst das Unternehmen die Umsetzung der Richtlinien nimmt, zeigt auch der kontinuierliche Austausch der Fahrzeuge, mit denen die Mitarbeiter unter Tage zwischen ihren Einsatzorten pendeln: Vier Elektrofahrzeuge fahren dort bereits zur Erprobung, es könnten demnächst wesentlich mehr sein.

#### Wetterführung

Das Arbeiten unter Tage ist eng verknüpft mit der Frage der Belüftung. Seit Beginn des Bergbaus ist die sogenannte Wetterführung immer wieder angepasst und verbessert worden. Der moderne Untertagebergbau basiert auf einem ausgeklügelten System aus Zu- und Abluftsystemen. Aber genau da liegen auch aktuell die Grenzen. „Die Versorgung der Grubenbetriebe mit Frischwettern ist technisch und physikalisch durch die Querschnitte der Schächte, Grubenräume und Strecken begrenzt“, erklärt der Ingenieur Triebel.

Um die Absenkung der neuen Grenzwerte von mehr als 90 Prozent allein durch verbesserte Frischluftzuführung aufzufangen, wären die zehnfachen Wettermengenströme erforderlich. „Das ist aus technischer und wirtschaftlicher Sicht nicht möglich und kollidiert mit anderen gültigen Vorschriften.“ Deshalb konzentriert sich K+S nun unter anderem darauf, die Möglichkeiten der noch strikteren

Trennung der Frisch- und Abwetterströme auszuschöpfen und vor Ort eine intelligentere Wetterführung zu gewährleisten. Spezielle, neue mobile Messgeräte sind bereits an unterschiedlichen Stellen im Einsatz, hier hat K+S die Weiterentwicklungen frühzeitig maßgeblich vorangetrieben.

#### Sprengstoff

Auch beim Sprengstoff sehen die Experten von K+S Potenzial, um einen Beitrag zur zukünftigen Einhaltung der Grenzwerte zu leisten. So arbeitet insbesondere MSW-CHEMIE GmbH, das Sprengstoffwerk der K+S Gruppe, seit längerem daran, emissionsärmere Sprengstoffe zu entwickeln. „Besonders die Freisetzung von Kohlenmonoxid und Stickoxiden soll dabei zurückgehen“, so Triebel, der als Geschäftsführer der MSW-CHEMIE diese Entwicklung mit seinem Expertenteam vorantreibt. „Allerdings werden wir im Hinblick auf die Sicherheit und die Leistungsfähigkeit der Sprengstoffe keine Kompromisse machen.“ Alternative Sprengstoffe – unter anderem auch Emulsionssprengstoffe – werden derzeit in den K+S Grubenbetrieben erprobt, ebenso steht die Gewinnung mit schneidender Lösetechnik erneut auf dem Prüfstand – sofern sie grundsätzlich anwendbar ist.

#### Arbeitsmedizinischer Ansatz

Die vierte Säule des Maßnahmenpakets ist die Arbeitsmedizin. „Frühere Studien haben gezeigt, dass Beschäftigte im Untertage-Kalibergbau Atemwegserkrankungen beziehungsweise eine Verschlechterung der Lungenfunktion entwickeln können“, erklärt

Dr. Wellhäußer. Allerdings waren schlüssige Aussagen zu einem Zusammenhang mit den Expositionsbedingungen nicht möglich.

Daher will das Unternehmen K+S mit einer eigenen Studie belastbare Zahlen über mögliche gesundheitliche Effekte seiner Mitarbeiter im Untertage-Bergbau erheben. „Es gibt bisher kaum aussagekräftige Studien mit Untertage-Beschäftigten, die uns hier weiterhelfen“, meint Rüdiger Triebel. Deshalb investiert K+S in eine eigene Studie, die rund vier Millionen Euro kosten wird. Um die Unabhängigkeit der Studie zu gewährleisten, hat das Unternehmen das Geld auf ein Treuhandkonto eingezahlt, das die BG RCI verwaltet. „Der K+S Gruppe war es von Anfang an wichtig, dass die Studie wissenschaftlich unabhängig durchgeführt wird“, stellt Wellhäußer fest.

Entstanden ist ein Kooperationsprojekt zwischen K+S, BG RCI, IPA und Ramboll Environ, einem Beratungsunternehmen mit großer Erfahrung im Arbeits- und Gesundheitsschutz. Die studiensteuernde Projektleitung liegt bei der Berufsgenossenschaft, die – mit Hilfe unabhängiger wissenschaftlicher Experten – die einzelnen Phasen der Studie vorbereitet, Projektberichte bewertet und in einen übergeordneten Zusammenhang stellt. Zudem sitzt sie an den erforderlichen Schnittpunkten zu Bundesbehörden, staatlichen Ausschüssen und anderen Unfallversicherungsträgern mit deren Gremien.

#### Studie von Ramboll Environ in Kooperation mit IPA konzipiert

Das IPA war in weiten Teilen an der Konzeption der Studie beteiligt. „Es ist ein sehr spezielles Projekt und auf die Anforderungen des Kalibergbaus zugeschnitten“, erklärt Prof. Dr. Jürgen Büniger vom Kompetenz-Zentrum Medizin am IPA. Rund 1.000 Bergleute aus den K+S-Standorten Zielitz und Werra werden untersucht sowie zum Vergleich 250 ihrer Kollegen, die körperlich anspruchsvolle Arbeit über Tage erledigen. Jeder der Teilnehmer wird an einem festgelegten Tag einmal vor und einmal nach seiner Schicht untersucht.

Alle Teilnehmer werden arbeitsmedizinisch untersucht; zusätzlich tragen sie während ihrer Schicht Messgeräte, damit die Konzentrationen der untersuchten Schadstoffe an den Einsatzorten bestimmt werden können. „Nur so können wir einen möglichen Zusammenhang von Arbeitsplatzbedingungen und gesundheitlichen Effekten analysieren“, so Pallapies. Das IPA ist während der Studie für die wissenschaftliche Beratung und die Qualitätssicherung verantwortlich. Die Durchführung der Studie selber übernimmt Ramboll Environ.

#### Unabhängiger Forschungsbegleitkreis

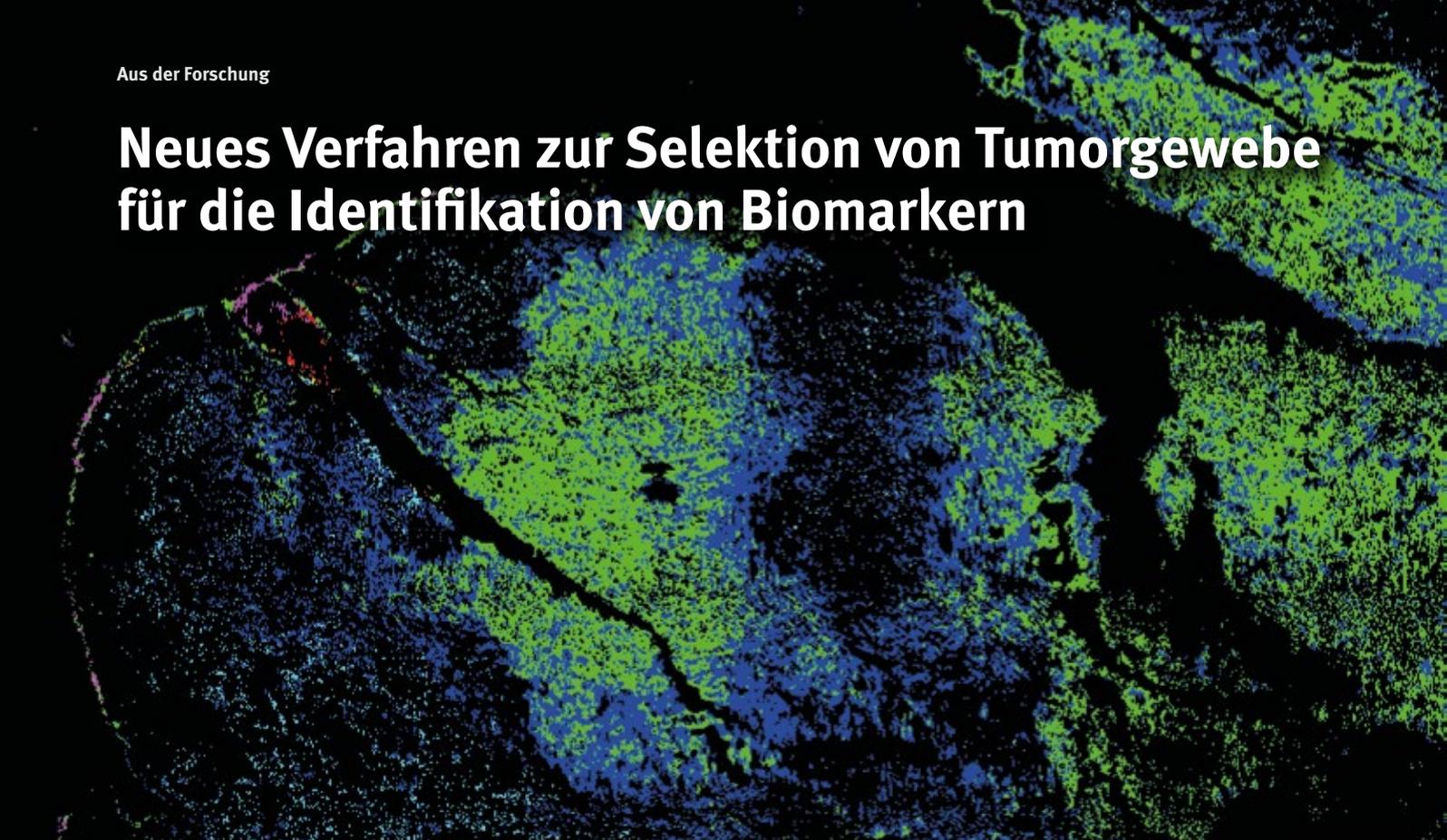
Ein unabhängiger wissenschaftlicher Begleitkreis aus Experten der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), dem Institut für Gefahrstoff-Forschung der BG RCI (IGF), Hochschulen und dem IPA ist während der Studienlaufzeit eng mit dem Projektgeschehen verbunden. „Diese Studie hat nicht das Ziel, eine neue Diskussion über die aktuellen Arbeitsplatzgrenzwerte zu entfachen, selbst wenn wir

zum Ergebnis kommen sollten, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Belastung am Arbeitsplatz und gesundheitlichen Effekten geben sollte“, macht Dirk Pallapies deutlich. Das sieht auch Harald Wellhäußer so: „Die Studie soll nicht die Einhaltung der rechtsverbindlichen Grenzwerte in Frage stellen.“

Für K+S stellt die Studie einen wesentlichen Bestandteil ihres Maßnahmenplans im Rahmen der vom AGS beschlossenen Übergangsfristen für die Stickoxid- und Dieselmotoremissionen-Grenzwerte dar. „Diese Studie wird die aktuellen Expositionen unter Tage wissenschaftlich dokumentieren“, erklärt Rüdiger Triebel, „ich gehe davon aus, dass wir Klarheit darüber erhalten, ob unter diesen Bedingungen gesundheitliche Effekte tatsächlich auftreten oder nicht, und wir erwarten von dem Maßnahmenplan, den wir im Rahmen der Diskussion des Themas im AGS vorgestellt haben, perspektivisch die gewünschte und erhoffte Wirkung.“ „Wir sind bereits sehr gut, was den Arbeitsschutz angeht, aber wir werden uns noch weiter verbessern“, so Triebel.

Die Autorin:  
**Vicki Marschall**  
3Satz, Bochum

# Neues Verfahren zur Selektion von Tumorgewebe für die Identifikation von Biomarkern



## Label-freie Imaging Verfahren ermöglichen Charakterisierung und Gewinnung von Mesotheliom-Tumorgewebe als Basis für die Biomarkerentwicklung

Frederik Großerüschkamp, Klaus Gerwert

Dem Einsatz von Biomarkern zur Früherkennung von Krebserkrankungen in der nachgehenden Vorsorge kommt eine zunehmende Bedeutung zu. Dies gilt auch für die Früherkennung von asbestbedingten Mesotheliomen, für die zurzeit noch keine geeigneten Früherkennungsverfahren zur Verfügung stehen. Aufgrund der langen Latenz-Zeit zwischen der Asbesteinwirkung und der Entstehung eines Mesothelioms steigt auch heute, rund 25 Jahre nach dem Asbestverbot in Deutschland, die Zahl der als Berufskrankheit anerkannten Mesotheliome noch an. Im Rahmen eines Verbundprojektes des Europäischen Proteinforschungszentrums PURE konnte jetzt ein neuer Ansatz zur Identifikation von Proteinbiomarkern am Beispiel von Mesotheliomen etabliert werden. Dazu wurden so genannte markierungs-freie spektroskopische Verfahren zur Probengewinnung und -charakterisierung aus Gewebeschnitten entwickelt. Damit konnten sowohl gängige, bereits heute in der Pathologie mittels klassischer immunhistochemischer Färbung analysierte Biomarker, als auch neue Biomarker für Mesotheliome identifiziert werden.

Der Einsatz von Proteinbiomarkern im Bereich der nachgehenden Vorsorge stellt ein vielversprechendes Verfahren für die Früherkennung von Krebserkrankungen dar. Jedoch ist die Identifizierung von sensitiven und spezifischen Proteinbiomarkern weiterhin eine große Herausforderung [1]. Viele Studien sind bereits an der Heterogenität der untersuchten Gewebe gescheitert. Größere Probandenzahlen und gezieltes Training des analysierenden Personals können helfen, diese Probleme zu überwinden, jedoch bleibt vor dem Hintergrund der biologischen Varianz verschiedener Tumorgewebe die Schwierigkeit einer Identifikation geeigneter diagnostischer Proteinmarker bestehen. Durch das Europäische Proteinforschungszentrum PURE wurde jetzt am Lehrstuhl für Biophysik der Ruhr-Universität Bochum, in Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum, der Ruhrlandklinik in Essen und dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA), ein neues biospektroskopisches bildgebendes Verfahren zur Gewinnung von Gewebeproben an diffusen malignen Mesotheliomen der Pleura etabliert, welches

ohne die klassische Färbung von Gewebeschnitten mit Hämatoxylin-Eosin (HE) oder Antikörpern auskommt und somit markierungsfrei („Label-frei“) ohne chemische Beeinflussung des Probenmaterials durchgeführt werden kann [2].

### Mesotheliome

Maligne Mesotheliome sind eine histologisch heterogene Krebsart, die drei Subtypen aufweist: epitheloid, sarkomatoid und biphasisch. Mesotheliome können sich im Bereich der Pleura, des Peritoneums, des Perikards und in sehr seltenen Fällen auch im Bereich der *Tunica vaginalis testis* entwickeln. Der wichtigste Kausalfaktor für die Entstehung von Mesotheliomen ist eine meist berufliche Exposition gegenüber Asbest. Die Entwicklung von Verfahren zur Früherkennung und Diagnostik von Mesotheliomen ist dahervon besonderem Interesse für die Unfallversicherungsträger. Den Goldstandard zur Diagnostik und Charakterisierung von Mesotheliomen stellt die pathologische-anatomische Befundung an Gewebedünnschnitten dar, die histologische und immunhistoche-

mische Färbungen einschließt [3]. Da Mesotheliome phänotypisch höchst heterogen sind, ist ihre räumlich aufgelöste molekulare Analyse schwierig. Eine weitere Schwierigkeit stellt darüber hinaus die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Pleurakarzinose primär anderenorts lokalisierter Karzinome dar, insbesondere von Adenokarzinomen der Lunge [4]. Neben diesen Faktoren erschwert die niedrige Neuerkrankungsrate von Mesotheliomen die Durchführung von molekularen Studien an ausreichend großen Patientenkollektiven.

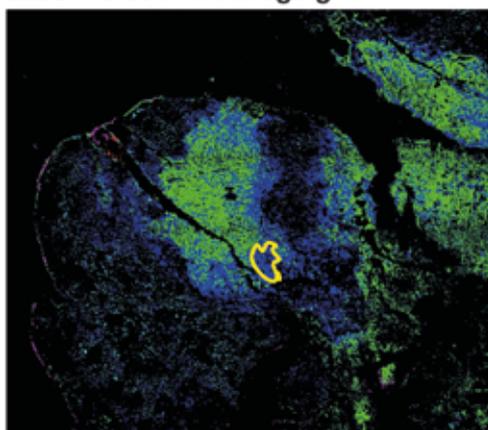
**Neuartiger Ansatz für die Probenselektion**

Der jetzt neu entwickelte Ansatz nutzt das Verfahren des sogenannten Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (kurz: FTIR)-Imaging, um einen unbekanntes Gewebedünnschnitt „Label-frei“ räumlich aufgelöst zu klassifizieren. Die so erhaltenen spektroskopischen Informationen zur Gewebeszusammensetzung können genutzt werden, um unterschiedliche Gewebe zu klassifizieren und im Anschluss besonders interessante Geweberegionen (u.a. erkranktes Gewebe) mit der Lasermikrodissektion (LMD) aus dem Dünnschnitt zu gewinnen. Bei der LMD handelt es sich um ein laserbasiertes Schneideverfahren, mit dem definierte Areale des Gewebes unter einem Mikroskop aus dem Gewebedünnschnitt geschnitten werden können. So war es möglich, entsprechend reines sarkomatoides und epitheloides Tumormaterial von Mesotheliomen zu sammeln und für eine vergleichende Proteomanalyse zur Verfügung zu stellen. Dabei konnten in den Proben mehrere aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen bekannte Proteinbiomarker, wie beispielsweise das Protein Calretinin, bestätigt werden [2].

**Glossar**

- Als **Proteom** bezeichnet man die Gesamtheit aller Proteine in einer Zelle oder Gewebe eines Lebewesens zu einem bestimmten Zeitpunkt (z.B. Gesundheitszustand des Menschen)
- Als **Genom** wird die Gesamtheit der materiellen Träger der vererbaren Informationen (Erbgut) in einer Zelle oder Gewebe bezeichnet. Beim Menschen umfasst es die Chromosomen und die Erbsubstanz DNA.
- Das **Transkriptom** ist die Summe aller in einer Zelle oder Gewebe hergestellten RNA-Moleküle zu einem bestimmten Zeitpunkt, deren Funktion darin besteht, die genetische Information (das Genom) in entsprechende Proteine (das Proteom) umzusetzen.
- Als **Lipidom** bezeichnet man die Gesamtheit der Fette (Lipide) in einer Zelle beziehungsweise Gewebe und zu einem bestimmten Zeitpunkt. Lipide gehören neben Proteinen, Kohlenhydraten (Zuckern) und Nukleinsäuren (u.a. DNA) zu den vier Grundkomponenten einer Zelle.
- Das **Metabolom** umfasst alle Stoffwechsel-Eigenschaften einer Zelle oder eines Gewebes zu einem bestimmten Zeitpunkt, unter anderem die Menge und Verteilung von Stoffwechselprodukten oder das Zusammenwirken unterschiedlicher Stoffwechselwege.

**Label-freies FTIR-Imaging**



homogene Label-freie Regionen

**Label-freie Proteomik**

Protein	Antikörper
Calretinin	Calretinin
Zytokeratin 6	CK5/6
Zytokeratin 5	
Zytokeratin 19	CK mnf116
Zytokeratin 8	
NADH Dehydrogenase Untereinheit 8	möglicher Biomarker
Protein-glutamin gamma-Glutamyltransferase	möglicher Biomarker
Hypoxia hochreguliertes Protein 1	möglicher Biomarker
Kollagen alpha-1(VI) Kette	möglicher Biomarker

Abb. 1: Der Dünnschnitt wird Label-frei im infraroten Spektralbereich orts aufgelöst mit einem Mikroskop aufgenommen. Mit Hilfe eines bioinformatischen Klassifizierers berechnet man aus der Infrarotsignatur des Gewebes ein Indexfarbenbild (A, Label-freies FTIR-Imaging). Die grünen bzw. blauen Bereiche zeigen die Verteilung des sarkomatoiden bzw. des epitheloiden Subtyps des diffusen malignen Mesothelioms (DMM). Diese Daten werden an die Lasermikrodissektion (LMD) übergeben und ermöglichen das gezielte Ausschneiden jeweils homogenen Probenmaterials, z.B. des epitheloiden Subtyps. In der nachfolgenden Proteomanalyse werden dann die in diesem Gewebetyp enthaltenen Proteine (ca. 2.000) identifiziert und bioinformatisch ausgewertet. Vergleicht man die Proteinlisten der beiden Subtypen, können für den jeweiligen Subtyp jeweils charakteristische Proteine identifiziert werden, die als differentialdiagnostische Biomarker dienen können. Ein Beispiel für einen solchen Biomarker ist Calretinin. So tritt eine Färbung des Gewebes mit einem Antikörper gegen das für epitheloide Subtypen spezifische Calretinin auch in dem mittels der FTIR-LMD isolierten epitheloiden Tumorbereich auf. Neben bekannten Biomarkern konnten zudem zusätzlich auch neue Biomarkerkandidaten identifiziert werden.

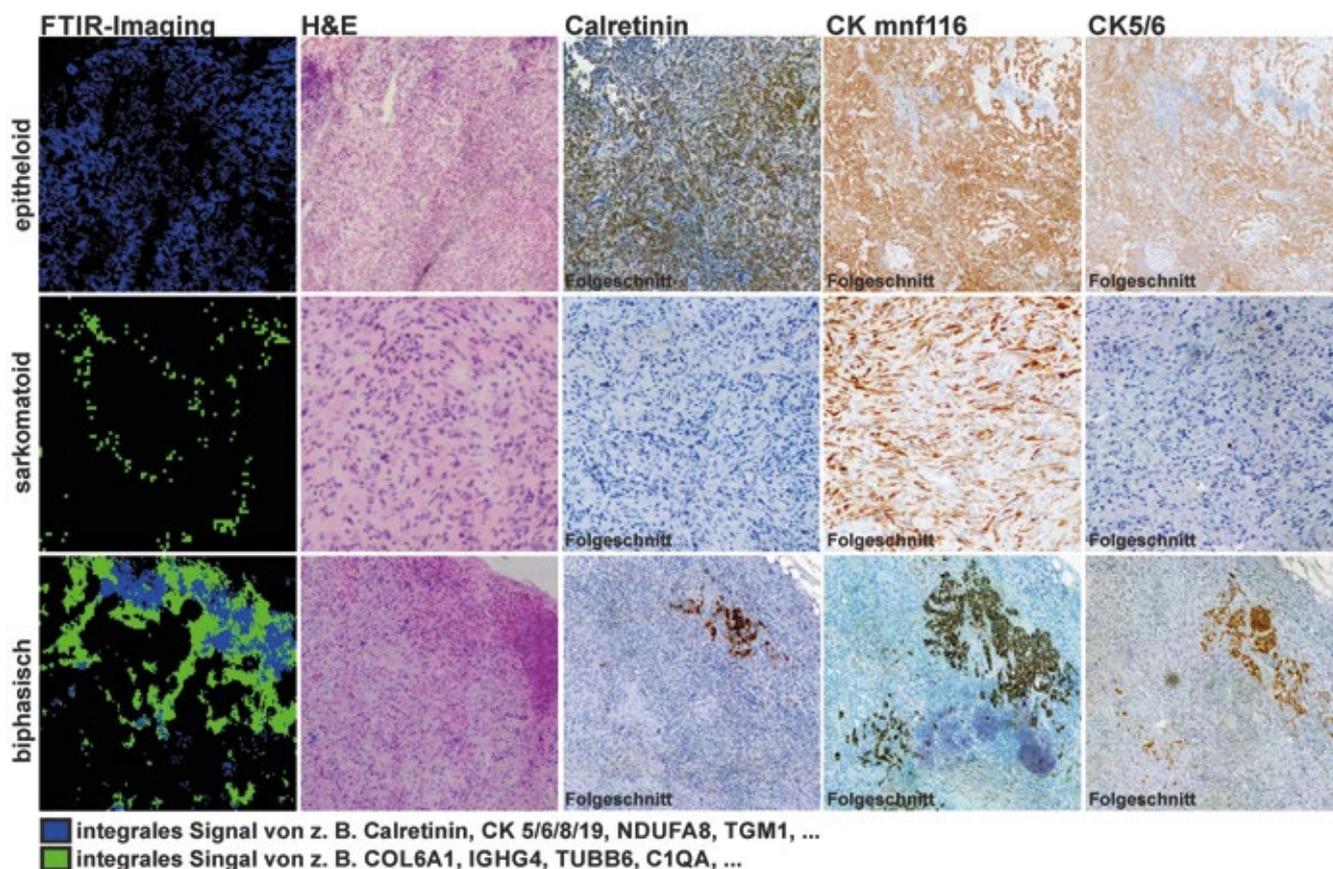


Abb. 2: Während der neue Ansatz Label-frei beide Subtypen direkt trennen kann und ein über sämtliche Proteine integriertes Signal („Klassifizierer“) liefert muss unter klassischer Herangehensweise in der Regel auf mehrere histologische und immunhistochemische Anfärbungen von einzelnen Proteinen, einem sogenannten Panel, zurück gegriffen werden, um die Subtypen differentialdiagnostisch zu trennen. Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur klassischen Herangehensweise lagen aktuell in unserer Analyse bei 100% und 75%.

### FTIR-Imaging als Basis der Selektion und Charakterisierung

Die entscheidende Neuerung in diesem im Rahmen von PURE etablierten „Workflows“ ist der Einsatz des FTIR-Imagings als Label-freie Methode zur Klassifizierung von Gewebedünnschnitten. Dabei wird der Gewebedünnschnitt mit infrarotem Licht bestrahlt. Jedes Molekül absorbiert dabei die Strahlung, wobei das absorbierte Spektrum für jedes Molekül charakteristisch ist. Anhand seines Infrarotspektrums kann somit ein Molekül identifiziert werden: Wasser zum Beispiel hat zwei charakteristische Banden, eine Streckschwingungsbande und eine Biegeschwingungsbande; das Auftauchen dieser beiden Banden im Infrarotspektrum zeigt das Vorhandensein von Wasser direkt an. Ähnlich aber viel komplexer trägt im Gewebe eine Vielzahl von Molekülen zu einem Infrarotspektrum mit sehr vielen Banden bei, so dass ein für die gemessene Gewebeart charakteristisches Spektrum entsteht. Dabei werden im Gewebespektrum das Proteom, das Genom, das Transkriptom, das Lipidom und das Metabolom des Gewebes widergespiegelt (s. Glossar). Durch Vergleich der Spektren mit einer Datenbank kann so jedes Spektrum spezifisch einem Gewebe zugeordnet werden. Dies ist vergleichbar mit dem Fingerabdruck zur Identifizierung von Personen. Dieser Vorgang ist Label-frei und die Gewebeprobe wird dabei nicht chemisch verändert wie dies zum Beispiel bei der klassischen Anfärbung von Gewebestrukturen oder mittels Antikörpern der Fall ist. In 2015 konnte von der Arbeitsgruppe um Klaus Gerwert bereits das Potential des FTIR-Imagings zur Charakterisierung von thorakalen Tumoren mit einer Sensitivität von 91 Prozent und einer

Spezifität von 97 Prozent im Vergleich zur histologischen Annotation gezeigt werden. Ähnlich erfolgreich war das Verfahren auch bei der Differentialdiagnose der Subtypen des Adenokarzinoms der Lunge mit einer Genauigkeit von 96 Prozent [5]. Um die sehr präzise Label-freie räumlich aufgelöste Gewebeklassifizierung durch FTIR-Imaging mit der Gewinnung tumorreiner Probenmaterialien zu verknüpfen, wurde die Methode der FTIR-gekoppelten Lasermikrodissektion entwickelt.

### FTIR-gekoppelte Lasermikrodissektion (LMD)

Um möglichst reine Gewebebereiche (z.B. Tumoreareale) aus Dünnschnitten für weiterführende Untersuchungen zu gewinnen, wird die gewonnene räumlich aufgelöste Gewebeklassifizierung auf eine LMD übertragen. Mit letzterer ist es möglich unter mikroskopischer Auflösung ausreichend reine Tumoreareale aber auch benachbarte gesunde Gewebereale aus dem Gewebe zu schneiden und diese für weitere Untersuchungen zur Verfügung zu stellen. Klassisch wird dies an Folgeschnitten von gefärbten Dünnschnitten durchgeführt. Da die Tumorverteilung zwischen einzelnen Folgeschnitten jedoch variiert, erhält man mit der Dissektion des Folgeschnitts nicht unbedingt eine homogene Probe des Tumors. Auch kann der gefärbte Schnitt nicht selbst zur Gewinnung Label-freier Tumormaterialien herangezogen werden, auch da die durchgeführte Färbung häufig mit den Folgeanalysen nicht kompatibel wäre. Die in dem neu entwickelten Verfahren durchgeführte Label-freie Gewebeklassifizierung erlaubt hingegen die Nutzung desselben Gewebeschnitts

zur Gewinnung von reinem Tumormaterial. Hierzu wird das Gewebe mit FTIR-Imaging anhand der gewebspezifischen Spektren charakterisiert und klassifiziert (Abb. 1A). Anschließend werden die Informationen von ausgewählten Regionen von Interesse (ROI) an eine LMD übertragen und diese aus demselben nativen Gewebedünnschnitt herausgeschnitten. Diese nativen homogenen Proben stehen dann für molekulare Analyseverfahren aus dem Bereich der Proteomik oder Genomik zur Verfügung (Abb. 1A). Der Ansatz erlaubt es, Gewebe (u.a. Tumorgewebe) sehr präzise mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zu klassifizieren und für -omik-Studien zugänglich zu machen, wie unter anderem in der aktuellen Studie anhand der Subtypen des diffusen malignen Mesothelioms (DMM) gezeigt werden konnte.

### Mesotheliom-Subtypen in der Proteomik

Unter Einsatz der FTIR-gekoppelten LMD wurden epitheloide (n=5) und sarkomatoide (n=4) Gewebebereiche aus Proben von neun Patienten gesammelt. Die Proben wurden anschließend dem medizinischen Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum zur Proteomanalyse zur Verfügung gestellt. Positive Marker, die sich in internationalen Leitlinien bewährt haben (u.a. Calretinin, Zytokeratin 5/6) und derzeit in der Pathologie zur immunhistochemischen Färbung von Mesotheliomen eingesetzt werden, konnten auch mit hoher statistischer Signifikanz in der Proteomanalyse wiedergefunden werden. Die mit dem Label-freien FTIR-LMD gewonnenen Proben liefern also in der Proteomik analoge Ergebnisse wie die klassischen immunhistochemischen Marker und bestätigen damit indirekt das Probengewinnungs- und charakterisierungsverfahren mittels FTIR-LMD (Abb. 1B). Neben der Bestätigung bereits bekannter Proteinmarker für das Mesotheliom ermöglicht die Label-freie Gewinnung von reinem Tumormaterial aber auch die Identifizierung neuer Biomarker. Insgesamt konnten 142 Proteine identifiziert werden, die unterschiedlich häufig im Gewebe der beiden Subtypen auftreten.

### Fazit

Durch die Verifizierung des jetzt etablierten Workflows anhand bereits bekannter Biomarker für Mesotheliome konnte das große Potential der Label-freien FTIR-gekoppelten LMD bei der Probengewinnung von Tumormaterial und für die sich anschließende Biomarkersuche gezeigt werden. Dabei ist herauszustellen, dass der automatisierte Charakter des Ansatzes die Nutzervariabilität in der Probenselektion minimiert und damit die Qualitätssicherung erhöht. Weiterhin wird die Auswahl homogenerer Proben für die Biomarkersuche möglich. Eine Übertragung auf weitere -omik-Techniken ist ohne weiteres möglich und soll in weiteren Studien erfolgen. Insbesondere ist eine Kopplung mit NGS (Next Generation Sequencing) geplant, die neben der Identifizierung von Proteinbiomarkern auch die Identifizierung neuer genomischer Marker zur Früherkennung von Krebserkrankungen erlaubt.

Die Autoren:  
**Prof. Dr. Klaus Gerwert,**  
**Dr. Frederik Großerüschkamp**  
 Lehrstuhl für Biophysik, Ruhr-Universität Bochum

### Beteiligte Zentren

Die Studie zur „Entwicklung proteomanalytischer Verfahren zur Identifikation von Kandidatenmarkern zur Unterstützung der (Früh-)Diagnose asbestassoziierter Lungen- und Pleuratumoren“ (FP-339) wurde im Rahmen des PURE Konsortiums („Protein research Unit Ruhr within Europe“) der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt. In der hier vorgestellten Arbeit kooperieren mit dem Lehrstuhl für Biophysik der Ruhr-Universität Bochum das IPA (Prof. Dr. Brüning und Prof. Dr. Behrens), die Ruhrlandklinik in Essen (Dr. M. Altmayer, MPH und Prof. Dr. G. Stamatis - Emeritus, Leitung Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie -, Prof. Dr. K. W. Schmid und Prof. Dr. D. Theegarten - Leitung Institut für Pathologie) und das medizinische Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. Barbara Sitek) für die Proteomanalysen. Weiterhin waren an der Studie an der Ruhrlandklinik in Essen Prof. Dr. L. Freitag und PD Dr. K. Darwiche, MPH, (Leitung Interventionelle Pneumologie/Bronchologie) beteiligt.

### Literatur

1. Espina V, Mueller C, Edmiston K, Sciro M, Petricoin EF, Liotta LA. Tissue is alive: New technologies are needed to address the problems of protein biomarker pre-analytical variability. *Proteomics. Clinical Applications* 2009; 3: 874 – 882
2. Großerüschkamp F, Bracht T, Diehl HC, Kuepper C, Ahrens M, Kallenbach-Thieltges A, Mosig A, Eisenacher M, Marcus K, Behrens T, Brüning T, Theegarten D, Sitek B, Gerwert K. Spatial and molecular resolution of diffuse malignant mesothelioma heterogeneity by integrating label-free FTIR imaging, laser capture microdissection and proteomics. *Scientific Reports* 2017; 7: 44829
3. Kim O, Krausz T. Differentiating Sarcomas from Mesotheliomas. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, Hrsg. *Malignant mesothelioma. Advances in pathogenesis, diagnosis, and translational therapies.* New York: Springer; 2005: 527 – 542
4. Lucas D R, Pass, H I, Madan S K, Adsay N V, Wali A, Tabaczka P, Lonardo F. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathologie* 2003, 42: 270-279
5. Großerüschkamp F, Kallenbach-Thieltges A, Behrens T, Brüning T, Altmayer M, Stamatis G, Theegarten D, Gerwert K. Marker-free automated histopathological annotation of lung tumour subtypes by FTIR imaging. *Analyst* 2015; 140: 2114 – 2120

# Für Sie gelesen

## Berufliche Allergien: Inwieweit spielen Genderaspekte eine Rolle?

Raulf M, Brüning T, van Kampen V. Berufliche Allergien: Inwieweit spielen Genderaspekte eine Rolle? *Allergologie* 2017; 40: 117-127

Beruflich bedingte Allergien gehören schon seit Jahren zu den häufigsten angezeigten Berufskrankheiten. In der aktuellen Publikation gehen Raulf et al der Frage nach, ob es bei den in Deutschland bestätigten Fällen der Berufskrankheiten des allergischen Formenkreises im Bereich der Haut und der Atemwege geschlechtsspezifische Unterschiede gibt.

Neben den biologischen Unterschieden zwischen Männern und Frauen gibt es auch rollenspezifische Unterschiede, die durch die jeweiligen kulturellen und gesellschaftlichen Gegebenheiten geprägt werden. Diese werden als genderspezifische Unterschiede bezeichnet und zeigen an, dass man Personen nicht von ihren gesellschaftlichen Lebensumständen trennen kann.



Von Frauen und Männern werden meist unterschiedliche Tätigkeiten ausgeübt, die auch unterschiedlichen Gefährdungen unterliegen. So zeigen zum Beispiel die Unfallstatistiken, dass Männer häufiger als Frauen Unfälle und Verletzungen bei der Arbeit erleiden. Frauen hingegen klagen häufiger über Beschwerden im Bereich der oberen Gliedmaßen

und über Stressbelastung. Risiken für Atemwegserkrankungen bestehen bei Frauen durch Reinigungs- beziehungsweise Sterilisationsmittel sowie durch das Tragen von Schutzhandschuhen. Auch Stäube in der Textil- und Bekleidungsindustrie sind bei Frauen deutlich häufiger als Ursache für Atemwegsbeschwerden zu verzeichnen. Frauen sind stärker gefährdet eine Hautkrankheit zu erleiden, zum Beispiel durch Arbeiten im feuchten Milieu im Reinigungs- und Gastgewerbe und/oder durch Hautkontakt mit Reinigungsmitteln oder durch die im Friseurgewerbe verwendeten Chemikalien. An Infektionskrankheiten erkranken mehr Frauen in der Pflege und im Bildungssektor. Männer leiden bedingt durch Expositionen gegenüber Maschinen und Arbeitsmitteln an Gehörschäden infolge von Lärm. Auch heben sie häufiger schwere Lasten und ziehen sich so Verletzungen des Bewegungsapparates zu.

In der vorliegenden Arbeit wurden die bestätigten BK-Fälle der vier Berufskrankheiten BK 1315, 4201, 4301 und 5101 aus dem Bereich der DGUV (BK-DOK) und der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede betrachtet. Dabei stellt die BK 5101 (schwere bzw. wiederholt rückfällige Hauterkrankungen) mit insgesamt 20.967 bestätigten

Fällen im Jahr 2014 die größte Gruppe dar. Es waren von dieser BK im Mittel über die Jahre 2010 bis 2014 58 Prozent Frauen und 42 Prozent Männer betroffen. Betrachtet man die Geschlechterverteilung hinsichtlich des auslösenden Agens, so konnten auch hier deutliche Unterschiede festgestellt werden: Frauen waren deutlich häufiger als Männer von einer BK 5101 infolge von Feuchtarbeit beziehungsweise Wasch- und Reinigungsmitteln betroffen. Wohingegen Männer unter anderem stark unter der Einwirkung von Kühl-Schmierstoffen litten. Bei der BK 4301 („durch allergisierende Stoffe verursachte, obstruktive Atemwegserkrankung, einschließlich Rhinopathie) waren Mehl und Mehlprodukte bei deutlich mehr Männern als Frauen der Auslöser. Bei Frauen finden sich hier vor allem als Verursacher Stoffe aus dem Friseur- und Kosmetikbereich. Bei einer BK 1315 („Erkrankungen durch Isocyanate“) lag der Anteil der Männer bei 81 Prozent. Bei der BK 4201 (Exogen-allergische Alveolitis) waren ebenfalls Männer mit 69 Prozent der bestätigten BK Fälle deutlich in der Überzahl. Diese recht seltene Erkrankung tritt häufig bei Beschäftigten in der Landwirtschaft auf. Hauptauslöser sind hier Mikroorganismen und deren Bestandteile. Da der Anteil der Frauen bei den Beschäftigten in der Landwirtschaft deutlich niedriger ist, erklärt sich damit auch der deutlich geringere Frauenanteil von 31 Prozent an einer bestätigten BK 4201.

Die Autoren haben zum geschlechtsspezifischen Berufskrankheitsgeschehen des allergischen Formenkreises auch die internationale Literatur ausgewertet. Hier weisen die Autoren darauf hin, dass ein Vergleich von Berufskrankheitsdaten unterschiedlicher Länder problematisch ist, da nicht nur die Wirtschaftsstrukturen, rechtlichen Rahmenbedingungen und Präventionsmaßnahmen, sondern insbesondere auch die Dokumentation länderspezifisch sind. Während im deutschen BK-Recht „obstruktive Atemwegserkrankungen“ erfasst und diese wiederum – je nach auslösender Noxe – zwei verschiedenen BK-Ziffern (BK 4301 und BK 4302) zugeordnet werden, wird in vielen Ländern pauschal von „occupational asthma“ besprochen. Trotz der Einschränkungen zeigt sich EU-weit, dass Männer in deutlich stärkerem Maße von berufsbedingtem Asthma und sonstigen Atemwegserkrankungen betroffen sind als Frauen.

Die Autoren geben zu bedenken, dass bei der Auswertung der Berufskrankheitenstatistiken auf jeden Fall berücksichtigt werden muss, dass zum Beispiel Hausangestellte, beziehungsweise im Haushalt tätige Personen, nicht von den Statistiken erfasst werden, so dass davon auszugehen ist, dass die Dunkelziffer von Frauen im Bereich der betrachteten berufsbedingten allergischen Erkrankungen noch um einiges höher liegt.

Raulf et al. kommen zu dem Schluss, dass aufgrund der genderspezifischen Unterschiede Frauen und Männer an ihren Arbeitsplätzen unterschiedlichen Expositionen ausgesetzt sind. Notwendig sind hier Studien, die nicht nur einen Geschlechtervergleich durchführen sondern auch multivariate Modelle anwenden, um zu prüfen welche Schutz- und Risikofaktoren in der Arbeitswelt verantwortlich sind, um so die Prävention zu verbessern.

**Dr. Monika Zaghow**

# Für Sie gelesen

## Zeitliche Entwicklung von Parabenbelastungen zwischen 1995 und 2012 – Eine Risikobewertung

Moos RK, Apel P, Schröter-Kermani C, Kolossa-Gehring M, Brüning T, Koch HM. Daily intake and hazard index of parabens based upon 24h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016. Epub ahead of Print

Parabene gehören seit Jahrzehnten zu den bekanntesten und meist verwendeten Konservierungsstoffen weltweit. Sie werden überwiegend in kosmetischen Produkten und Lebensmitteln eingesetzt. In den letzten Jahren wird ihr Einsatz aufgrund ihrer hormonellen Wirkungen kontrovers diskutiert. Während kurzkettige Parabene als sicher in ihrer Verwendung gelten, liegt der Fokus bei der toxikologischen Betrachtung auf den längerkettigen Parabenen. 2014 wurden daher die zulässigen Höchstmengen längerkettiger Parabene in kosmetischen Mitteln gesenkt beziehungsweise der Einsatz einiger Parabene in der EU verboten (darunter die verzweigten Isomere von Propyl- und Butylparaben).

Mit einem am IPA entwickelten Analysenverfahren für das Biologische Monitoring zusammen mit dem am IPA untersuchten Humanmetabolismus können über die Bestimmung spezifischer Stoffwechselprodukte im Urin Expositionen gegenüber diesen Stoffen unabhängig vom Expositionspfad (dermal, oral, inhalativ) und den Expositionsquellen erfasst und bewertet werden.

Die Analyse von Urinproben der Umweltprobenbank am IPA aus den Jahren 1995 bis 2012 zeigte, dass für die Allgemeinbevölkerung eine ubiquitäre Belastung gegenüber einer Reihe von Paraben besteht. Diese war in ihrer Höhe über den untersuchten Zeitraum überwiegend konstant. Die Risikobewertung ergab, dass die kurzkettigen Parabene eine untergeordnete Rolle bezüglich ihres Risikobeitrages spielen. Die längerkettigen Parabene wie Propyl- und Butylparaben sind hingegen für den überwiegenden Anteil der hormonartigen Wirkung verantwortlich. Allerdings machen sie nur einen vergleichsweise geringen Anteil an der Gesamtbelastung aus.

Insgesamt waren über acht Prozent der Studienpopulation in einem Umfang Paraben ausgesetzt, bei dem ein Gesundheitsrisiko nicht mehr sicher ausgeschlossen werden kann. Die Untersuchungen aktueller Studienpopulationen (ab 2014) sollen nun klären, ob die oben genannten regulatorischen Maßnahmen ausreichen, um die Belastung gegenüber den längerkettigen Paraben auf ein sicheres Niveau zu senken.

**Dr. Rebecca Moos**

## Ringversuche zu Metallen

Giesen Y, Hagemann C, Nürnberger F, Maybaum B, Breuer D, Monz C, Monsé C. Reproduzierbare Beaufschlagung von Membranfiltern mit luftgetragenen Metallen zur Durchführung von Ringversuchen. 2016. *Gefahrst Reinhalt Luft* 76: 415-421

Das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) ist seit vielen Jahren ein etablierter Anbieter internationaler Ringversuche, die zu einer standardisierten Qualitätssicherung im Labor beitragen. Die besondere Bedeutung dieser Ringversuche für die Unfallversicherungsträger liegt darin, dass an vielen Arbeitsplätzen zum Beispiel Metallexpositionen vorkommen, deren Konzentrationen korrekt ermittelt werden müssen. Für den Ringversuch „Metalle“ wurden bisher Metallstäube verschickt. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Gefahrstoffforschung der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (IGF) und dem IPA ist es nun möglich, Filter mit luftgetragenen Metallstäuben zu belegen. Mit der Entwicklung eines Aerosolgenerators für nanoskalige Metalloxide (Partikel < 100 nm) am IPA bot sich die Möglichkeit, definiert Stäube zu erzeugen, die in einem geeigneten Labor und mit einem geeigneten Probenaufgabesystem für Ringversuche eingesetzt werden können. Dies hat den großen Vorteil, dass hiermit große Probenserien mit jeweils den gleichen Konzentrationen an Metallen durchgeführt werden können. Hierzu werden die Metalloxide in die Probenkammer eingeleitet, in der eine homogene Verteilung des jeweils zu untersuchenden Metalls besteht.

Bereits 2015 wurden bei einem Testringversuch an 24 Teilnehmende beaufschlagte Filter verschickt; die Ergebnisse waren sehr zufriedenstellend. Diese Proben wurden jedoch noch mit herkömmlichen, regulären Probennahmepumpen hergestellt. Diese Vorgehensweise eignet sich nicht für die Herstellung großer Probenserien. Für das Gesamtstaubprobenaufgabesystem (GSP) des IFA wurde daher ein Achtfach-Probensammelsystem entwickelt. So können nun bis zu zwölf Systeme gleichzeitig mit einer zentralen Vakuumversorgung betrieben werden. Damit soll gewährleistet werden, dass eine große Anzahl von Proben parallel beaufschlagt werden kann. In umfangreichen Testserien wurde gezeigt, dass Filter mit Metalloxid-Nanopartikeln homogen beaufschlagt und als Ringversuchsproben verwendet werden können. Beim Einsatz von Zinkoxid-Nanopartikeln wurde eine sehr gleichmäßige Belegung bestimmt (relative Standardabweichung: 1,3 Prozent bei 94 Proben). Für Ringversuche können auch Mischoxid-Nanopartikel generiert werden, die die Metalle Kupfer, Blei, Zink, Cobalt und Nickel enthalten.

Übergeordnetes Ziel ist es, sich nicht nur auf die Herstellung von 96 identischen Proben zu beschränken, sondern gleichbleibende Probenserien nacheinander identisch zu belegen, die die Anforderungen an ein Referenzmaterial erfüllen. Dadurch ist das Material jahrelang verfügbar und nicht nur auf einen einzelnen Ringversuch beschränkt. Zurzeit laufen an der Anlage Umbauarbeiten, um die technischen Voraussetzungen dafür zu schaffen.

**Dr. Christian Monsé**

# Neue Publikationen aus dem IPA

1. Behrens T, Rabstein S, Wichert K, Erbel R, Eisele L, Arendt M, Dragano N, Brüning T, Jöckel K-H. Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2017; Epub ahead of Print
2. Behrens T. Re: Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis-Letter. *BMJ* 2017; 356: j347
3. Bigert C, Gustavsson P, Straif K, Schüz J, Olsson AC, Taeger D, Brüning T. Response to „Lung Cancer Risk Among Non-Smoking Firefighters“. *JOEM* 2017; 59: E69-E69
4. Bonberg N, Pesch B, Ulrich N, Moebus S, Eisele L, Marr A, Arendt M, Jöckel KH, Brüning T, Weiß T. The distribution of blood concentrations of lead (Pb), cadmium (Cd), chromium (Cr) and manganese (Mn) in residents of the German Ruhr area and its potential association with occupational exposure in metal industry and/or other risk factors. *Int J Hyg Environ Health* 2017; Epub ahead of Print
5. Casjens S, Dydak U, Dharmadhikari S, Lotz A, Lehnert M, Quetscher C, Stewig C, Glaubitz B, Schmidt-Wilcke T, Edmondson D, Yeh CL, Weiß T, van Thriel C, Herrmann L, Muhlack S, Woitalla D, Aschner M, Pesch, B. Association of exposure to manganese and iron with striatal and thalamic GABA and other neurometabolites - Neuroimaging results from the WELDOX II study. *Neurotoxicology* 2017; Epub ahead of Print
6. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, Ruth KS, Whalen S, Sarkar AK, Albrecht E, Altmaier E, Amini M, Barbieri CM, Boutin T, Campbell A, Demerath E, Giri A, ..., Brauch H, ..., Brüning T, ...Perry JRB. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet* 2017; 49: 834–841
7. Feder I, Tischhoff I, Theile A, Schmitz I, Merget R, Tannapfel A. The asbestos fibre burden in human lungs. New insights into the chrysotile debate. *Eur Respir J* 2017; 49: Epub ahead of Print
8. Großerüschkamp F, Bracht T, Diehl HC, Kuepper C, Ahrens M, Kallenbach-Thieltges A, Mosig A, Eisenacher M, Marcus K, Behrens T, Brüning T, Theegarten D, Sitek B, Gerwert K. Spatial and molecular resolution of diffuse malignant mesothelioma heterogeneity by integrating label-free FTIR imaging, laser capture microdissection and proteomics. *Sci Rep* 2017; 7: 44829
9. Hagmann M, Hebisch R, Baumgärtel A, Beelte S, Karmann J, Krug M, Prott U, Sondermann J, Weißeler J, Wilms L, Wolf T, Weiß T. Die betriebliche Umsetzung des Risikokonzpts für krebserzeugende Gefahrstoffe. Belastung durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe beim Recycling von Bahnschwellen und der Aufarbeitung kontaminierter Böden. *ASU* 2017; 52: 670–681
10. Hessam S, Sand M, Lang K, Käfferlein HU, Scholl L, Gambichler T, Skrygan M, Brüning T, Stockfleth E, Bechara FG. Altered global 5-Hydroxymethylation status in Hidradenitis Suppurativa. Support for an epigenetic background. *Dermatol* 2017; Epub ahead of Print
11. Hurraß J, Heinzow B, Aurbach U, Bergmann KC, Bufe A, Buzina W, Cornely OA, Engelhart S, Fischer G, Gabrio T, Heinz W, Herr CEW, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Köberle M, Lichtnecker H, Lob-Corzilius T, Merget R, Mülleneisen N, Nowak D, Rabe U, Raulf M, Seidl HP, Steiß JO, Szewszk R, Thomas P, Valtanen K, Wiesmüller, GA. Medical diagnostics for indoor mold exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 305–328
12. Johnen G, Gawrych K, Raiko I, Casjens S, Pesch B, Weber DG, Taeger D, Lehnert M, Kollmeier J, Bauer T, Musk AW, Robinson BWS, Brüning T, Creaney J. Calretinin as a blood-based biomarker for mesothelioma. *BMC Cancer* 2017; 17: 386
13. Lessmann F, Correia-Sa L, Calhau C, Domingues VF, Weiß T, Brüning T, Koch HM. Exposure to the plasticizer di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHP) in Portuguese children - Urinary metabolite levels and estimated daily intakes. *Environ Int* 2017; 104: 25–32
14. Liebers V, Kendzia B, Düser M, Brüning T, Raulf M. Determination of endotoxin activity - methodical aspects. *Gefahrstoffe Reinhaltung Luft* 2017; 77: 143–150

# Neue Publikationen aus dem IPA

15. Marek EM, Koslitz S, Weiß T, Fartasch M, Schlüter G, Käfferlein HU, Brüning T. Quantification of N-phenyl-2-naphthylamine by gas chromatography and isotope-dilution mass spectrometry and its percutaneous absorption ex vivo under workplace conditions. *Arch Tox* 2017; Epub ahead of Print
16. Mielke S, Taeger D, Weitmann K, Brüning T, Hoffmann W. Influence of quartz exposure on lung cancer types in cases of lymph node-only silicosis and lung silicosis in German uranium miners. *Arch Env Occup Health* 2017; Epub ahead of Print
17. Pesch B, Dydak U, Lotz, Casjens S, Quetscher C, Lehnert M, Abramowski J, Stewig C, Yeh CL, Weiß T, van Thriel C, Herrmann L, Muhlack S, Weitalla D, Glaubitz B, Schmidt-Wilcke T, Brüning T. Association of exposure to manganese and iron with relaxation rates R1 and R2\*-magnetic resonance imaging results from the WELDOX II study. *Neurotoxicology* 2017; Epub ahead of Print
18. Raulf M. Studie zur Allergiehäufigkeit und Allergenbelastung bei TFA. *praxisnah* 2017; 5/6: 24–25
19. Raulf M, Brüning T, van Kampen V. Occupational allergies: To what extent do gender aspects play a role? *Allergologie* 2017; 40: 117–127
20. Raulf M, van Kampen V, Neumann HD, Liebers V, Deckert A, Brüning T, Bünger J, Hoffmeyer F. Airway and Blood Inflammatory Markers in Waste Collectors. *Adv Exp Med Biol* 2017; Epub ahead of Print
21. Riemann D, Baum E, Cohrs S, C..., Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K. S3 Guidelines on non-restorative sleep/sleep disorders. *Somnologie* 2017; 21: 2–44
22. Sander I, Raulf M. Quantifizierung von Allergenen am Arbeitsplatz. *Gefahr Reinhalt Luft* 2017; 77: 174–178
23. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze H-J, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, ..., Zimmermann, E. Is UV-exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. *Brit J Dermatol* 2017; Epub ahead of Print
24. Schwedler G, Seiwert M, Fiddicke U, Ißleb S, Hölzer J, Nendza J, Wilhelm M, Wittsiepe J, Koch HM, Schindler BK, Göen T, Hildebrand J, Joas R, Joas A, Casteleyn L, Angerer J, Castano A et al. Kolossa-Gehring, M. Human biomonitoring pilot study DEMOCOPHES in Germany: Contribution to a harmonized European approach. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 686–696
25. Sucker K, Peters S, Giesen Y. IPA/IFA-Projekt: Wirkung und Bewertung von Gerüchen an Innenraumarbeitsplätzen - Ergebnisse der Vorstudie. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft* 2017; 77: 371-379
26. Taeger D. Grundlagen einer Job-Expositions-Matrix. *Zbl Arbeitsmed* 2017; 67: 143-15
27. Yosef HK, Krauss SD, Lechtonen T, Jutte H, Tannapfel A, Käfferlein HU, Brüning T, Roghmann F, Noldus J, Mosig A, El-Mashtoly SF, Gerwert K. Non-invasive Diagnosis of High-grade Urothelial Carcinoma in Urine by Raman Spectral Imaging. *Anal Chem* 2017; 89: 6893–6899
28. Zahradnik E, Raulf M. Respiratory Allergens from Furred Mammals. *Environmental and Occupational Exposure*. *Vet Sci* 2017; 4: 38

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

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

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

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

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

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

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

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