

IPA-Journal 02/2019

Gerüche am Arbeitsplatz



Weichmacher
Humanbiomonitoring erweitert Methodenspektrum

Diisocyanat-Studie
Betriebe und Teilnehmende gesucht

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghaw

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Monika Zaghaw

Titelbild: Goanovi / Stock.adobe.com

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 17); André Stephan / Morsey & Stephan GmbH (S. 3); Sascha Kreklau (S. 14); Karoline Gorman-Rigaud (S. 28); Frank Hoffmeyer (S. 8); Dirk Pallapies (S. 35); Jan Roehl (S. 29); BGHW (S. 17); Stock.adobe.com: Billion Photos (S.6); Reinald Döring (S. 38), Ghazii (S. 17); Goanovi (S. 11); Kadmy (S. 20); Kasto (S. 33), Sebastian Kaulitzki (S. 5); Panthesja (S. 36); Romanb321 (S. 31), Erwin Wodicka (S. 24)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druckerei Uwe Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.200 Exemplare

ISSN: 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: +49 (0)30 13001 4000

Fax: +49 (0)30 13001 4003

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

Folgen Sie uns auf Twitter.

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

[IPA-Journal als PDF](#)



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Kommunikation von Forschungsergebnissen endet nicht bei wissenschaftlichen Publikationen und Vorträgen auf Kongressen! Nur wenn wir in der Lage sind, unsere Forschungsinhalte und Ergebnisse verständlich und transparent in die Praxis zu kommunizieren, können wir wirklich etwas für die Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit bewegen.

Kommunikation – ist keine Einbahnstraße. Kommunikation heißt für uns: Wir bleiben im Dialog mit allen Stakeholdern im Themenfeld „Sicherheit und Gesundheit“. Aber Kommunikation ist kein Selbstläufer, insbesondere nicht für ein wissenschaftliches Forschungsinstitut. Immer wieder gilt es den Spagat zwischen „wir müssen wissenschaftlich korrekt bleiben“ und „wir müssen Ergebnisse wissenschaftlicher Studien so aufbereiten, dass die Botschaft in der Praxis ankommt und Ergebnisse umgesetzt werden“ zu meistern.



Dass dieser Spagat möglich ist, zeigt dreimal jährlich auch das IPA-Journal, mit dem wir einen Einblick in unsere wissenschaftliche Forschungs-, Beratungs- und Gutachtentätigkeiten geben. Regelmäßig erhalten wir das Feedback aus der Praxis: Die Inhalte kommen an und werden verstanden.

Wie wichtig Kommunikation ist, zeigt in der aktuellen Ausgabe der arbeitsmedizinische Fall. Richtige Beratung bei Auslandsaufenthalten ist wichtig, um sich erfolgreich gegen mögliche Gefährdungen zu schützen (► S. 6).

Bei der Kommunikation über das, was wir riechen, fehlen uns manchmal auch die Worte. Dies kann gerade bei der Beurteilung von Innenraumarbeitsplätzen von entscheidender Bedeutung sein. Die Methode der Polaritätenprofile ist ein objektives und erprobtes Verfahren, mit der eine Bewertung von Gerüchen möglich ist (► S. 11).

Die beste Form der Kommunikation ist sicherlich der Dialog. In unserem Interview sprechen wir mit Dr. Stefan Hussy, dem neuen Hauptgeschäftsführer der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung über sein neues Amt und die zukünftigen Herausforderungen an die arbeitsmedizinische Forschung (► S. 28).

Dienstleistungen schnell und direkt online anbieten, auch das ist Teil effektiver Kommunikation. Mit unserem Online-rechner im Internet können gemessene spezifische IgG-Werte mit Referenzwerten aus einer deutschlandweiten Studie verglichen und eingeordnet werden. Das kann die Diagnose einer exogen allergischen Alveolitis, hervorgerufen unter anderem durch Allergene am Arbeitsplatz, beschleunigen (► S. 17).

Bevor Forschungsergebnisse kommuniziert werden können, braucht es wissenschaftliche Studien. Für die Verbundstudie zu Diisocyanaten suchen wir noch Betriebe, die sich mit ihren Beschäftigten beteiligen wollen. Im aktuellen Journal beschreiben wir, wie die Studie aufgebaut ist und wer teilnehmen kann (► S.20).

Tue Gutes und rede darüber – und ganz in diesem Sinne, wollen wir Sie, liebe Leserinnen und Leser, mit unserem IPA-Journal immer wieder über unser „gutes Tun“ informieren.

Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende Lektüre!

Thomas Brüning

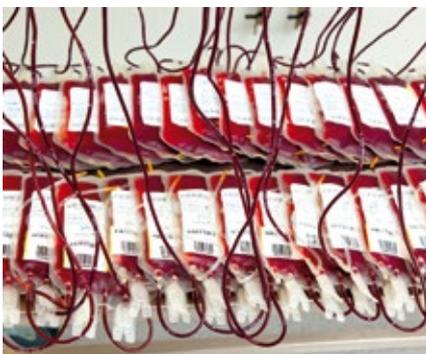
Inhalt



Die Bedeutung der reisemedizinischen Beratung ▶ Seite 6



Studie zur Prävention bei Tätigkeiten mit Diisocyanaten ▶ Seite 20



Humanbiomonitoring zu Weichmachern ▶ Seite 24

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Bedeutung der reisemedizinischen Beratung am Beispiel der japanischen Enzephalitis

11 Forschung

- 11 Duft oder Gestank am Arbeitsplatz: Polaritätenprofile helfen bei der Beurteilung
- 14 Bedeutung von Humanstudien: Aktuelles Positionspapier der DFG zu Stoffen mit belästigenden und irritativen Wirkungen
- 17 Neue Referenzwerte für die spezifische IgG-Antikörperbestimmung gegen Antigene der exogen allergischen Alveolitis: Aktuelle Daten einer deutschlandweiten Verbundstudie
- 20 Studie zur Prävention bei Tätigkeiten mit Diisocyanat-haltigen Materialien: Betriebe und Teilnehmende gesucht!
- 24 Humanbiomonitoring zu Weichmachern und deren Ersatzstoffen: IPA baut Methodenrepertoire weiter aus

28 Interview

Interview mit dem neuen Hauptgeschäftsführer der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung Dr. Stefan Hussy zur Herausforderung der Digitalisierung

31 Aus der Praxis

Flüchtigen Stoffen auf der Spur: Studie untersucht Ursachen für gesundheitliche Beschwerden von Bordpersonal

34 Kongresse

36 Für Sie gelesen

37 Termine

38 Publikationen

Workshop zu neuen Tools bei der Früherkennung von Lungenkrebs

Die Beiträge des Workshops der Deutschen Krebshilfe „Novel Tools for Early Detection of Lung Cancer“ im Juni in Köln fokussierten auf die Früherkennung von Lungenkrebs mittels Biomarker und bildgebenden Verfahren. Im Rahmen einer Panel-Diskussion wurden zukünftige Entwicklungen bei der Früherkennung von Lungentumoren diskutiert, in der vor allem die Kombination von Biomarkern mit der HRCT-Bildgebung als wichtiger Ansatz gesehen wurde. Strahlungsarme bildgebende Verfahren wie MRT und Ultra-Low Dose-HRCT sind vielversprechende neue bildgebende Verfahren zur Diagnose von Lungenkrebs. Das IPA war durch Thomas Behrens mit einem Beitrag zur Entwicklung von Biomarkern bei der Früherkennung von Lungenkrebs und Mesotheliomen vertreten.



Pneumokokken-Impfung bei Schweißern

Im Juni wurde im Gemeinsamen Ministerialblatt die neue Arbeitsmedizinische Regel (AMR) 6.7 „Pneumokokken-Impfung als Bestandteil der Arbeitsmedizinischen Vorsorge bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen durch Schweißen und Trennen von Metallen“ veröffentlicht. Impfungen sind bei Vorliegen von erhöhten tätigkeitsbedingten Infektionsrisiken entsprechend der Arbeitsmedizinischen Vorsorge-Verordnung anzubieten, sofern nicht bereits ein ausreichender Immunschutz besteht. Die AMR 6.7 konkretisiert dieses Impfangebot für das Schweißen und Trennen von Metallen. Sie differenziert beispielhaft die wichtigsten schweißtechnischen Verfahren, bei denen derartige Expositionen auftreten können, sowie solche, bei denen dies nicht anzunehmen ist. Das erhöhte Erkrankungsrisiko für Schweißer ergibt sich durch eine Beeinflussung des Immunsystems insbesondere durch Eisen-haltige Schweißrauche. Im Unterschied zu der bereits 2016 ausgesprochenen Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut für Schweißer grenzt die AMR 6.7 den für das Impfangebot relevanten Personenkreis ein und empfiehlt als Regelfall keine Impfwiederholung. Weiterführende Informationen: www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/205
www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/213

Verordnung zur Änderung der ArbMedVV

Am 18.07.2019 ist die Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) in Kraft getreten. Im Anhang der ArbMedVV wurde ein neuer Angebotsvorsorgeanlass ergänzt. Unternehmen müssen Beschäftigten, die intensiver Belastung durch natürliche UV-Strahlung mit einer Dauer von mindestens einer Stunde täglich ausgesetzt sind, arbeitsmedizinische Vorsorge anbieten. Außerdem muss die Belastung durch gefährliche Sonnenexposition so gering wie möglich gehalten werden. Im Zusammenhang mit dem neuen Vorsorgeanlass wurden außerdem Klarstellungen zur ganzheitlichen arbeitsmedizinischen Vorsorge in die ArbMedVV eingefügt. Zudem sollen alle Vorsorgen in einem Termin gebündelt werden. Das erleichtert die Organisation der Vorsorgen und ermöglicht individuelle Aufklärung und Beratung zu allen arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren. Weiterführende Informationen: <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/211>

Forschungsprojekt „Recycling von Carbonfasern und Carbonfaser-verstärkten Kunststoffen“

Carbonfasern (CF) und Carbonfaser-verstärkte Kunststoffe (CFK) werden zum Beispiel in Flugzeugen, Autos und Fahrrädern verwendet. Ein bislang ungelöstes Problem ist das Recycling dieser Stoffe.

In einem zweijährigen von der Industriellen Gemeinschaftsforschung geförderten Forschungsprojekt werden jetzt verschiedene Möglichkeiten des Recyclings durch Zerkleinerung von CF und CFK untersucht. In diesem Projekt arbeiten die Universität Paderborn und das IPA eng zusammen. Die Recyclingverfahren werden im Institut „Kunststofftechnik Paderborn“ (KTP) der Uni Paderborn entwickelt und erprobt. Gemeinsam mit dem IPA werden mögliche Gesundheitsrisiken insbesondere durch das Staubungsverhalten und die physikochemischen Eigenschaften der entstehenden Partikel und Fasern erforscht. Im IPA werden die Staubproben dann im Partikel-induzierten Zellmigrationsassay (PICMA, Particle Induced Cell Migration Assay) auf ihre entzündungsfördernden Eigenschaften untersucht.



Bedeutung der reisemedizinischen Beratung

Am Beispiel der japanischen Enzephalitis

Alexandra Beine, Frank Hoffmeyer, Jürgen Büniger

Bei international tätigen Firmen gehören „Fernreisen“ für Beschäftigte zum beruflichen Alltag. Jedoch unterschätzen viele Reisende und Unternehmen im Vorfeld das Risiko von „exotischen“ Erkrankungen. Daher wird oftmals der reisemedizinischen Beratung als Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMed-VV) zur Vermeidung von Erkrankungen keine oder nur untergeordnete Bedeutung beigemessen. Im Folgenden stellen wir einen Fall von Japanischer Enzephalitis vor, der mit der Frage einer beruflich bedingten Erkrankung (BK 3104 – „Tropenkrankheiten, Fleckfieber“) im IPA begutachtet wurde.

Vorgeschichte

Bei dem Versicherten handelte es sich um einen 54-jährigen Ingenieur, der berufsbedingt seit April 2012 in Pu:er im Südwesten der Provinz Yunnan/China lebte und arbeitete. Sein Arbeitsbereich lag in einer ländlichen Region. Zu seinen Aufgaben gehörte die Betriebstestung elektrischer Anlagen vor Ort. Diese Tätigkeit wurde meist „im Freien“ durchgeführt.

Im Rahmen seiner beruflichen Tätigkeit wurde der Versicherte vom Betriebsarzt aufgrund zahlreicher Auslandsaufenthalte in den Jahren zuvor gegen Diphtherie, Hepatitis A und B, Poliomyelitis, Tetanus und Typhus geimpft. Eine Impfung gegen das Japanische Enzephalitis Virus (JEV) war nicht erfolgt. An internistischen Vorerkrankungen bestand ein latenter Bluthochdruck.

Krankheitsverlauf

Im Juli 2014 traten zunächst Kopfschmerzen und eine Blutdruckentgleisung auf. Daraufhin suchte der Versicherte das Krankenhaus in Pu:er auf. Am Folgetag entwickelte er dort Fieber und wirkte zunehmend verwirrt. Da sich sein Gesundheitszustand verschlechterte, wurde eine Lumbalpunktion (LP) durchgeführt. Im Punktat wurde ein positives IgM bei gleichzeitig negativem IgG für das Japanische Enzephalitis Virus nachgewiesen (s. Infokasten). Daraufhin erfolgte eine primäre Therapie mit Ganciclovir, Ibuprofen und Mannitol-Infusionen sowie eine Schmerztherapie mit Morphin (einschließlich prophylaktischer Metoclopramid-Gabe) i.v.. Vier Tage nach Erkrankungsbeginn wurde der Versicherte aufgrund mangelnder diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten nach Hongkong verlegt. Dort konnten andere

Kurz gefasst

- In vielen Unternehmen gehören Fernreisen zum beruflichen Alltag.
- Die reisemedizinische Beratung, einschließlich der eventuell notwendigen Impfungen, ist Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge.
- Dieser Fall unterstreicht die große präventive Bedeutung der Impfungen, da die Erkrankungen oft nicht oder nur symptomatisch zu behandeln sind.

Infektionen ausgeschlossen werden. Es erfolgte die Gabe von Aciclovir, sowie Fortsetzung der Therapie mit Ibuprofen, Mannitol-Infusionen, Morphin und Metoclopramid i.v. Im weiteren Verlauf wurden mittels einer MRT des Kopfes Thalamus-Veränderungen diagnostiziert, die im Rahmen einer Japanischen Enzephalitis-Erkrankung entstanden sein konnten. Zusätzlich trat ein Intentionstremor beider Hände (links mehr als rechts) auf. Nach weiteren zwei Tagen besserte sich der allgemeine Gesundheitszustand des Versicherten. Ende Juli wurde vom virologischen Labor des Gesundheitsamtes in Hongkong die Japanische Enzephalitis-Erkrankung bestätigt. Etwa zeitgleich meldete die Hongkonger Gesundheitsbehörde den dritten Fall von Japanischer Enzephalitis im Jahr 2014 (Quelle: www.tropeninstitut.de vom 8.8.2014)

Im August 2014 konnte der Versicherte das Krankenhaus verlassen. Bis Oktober 2014 verblieb er zunächst in China in ambulanter Behandlung, bevor er dann nach Deutschland zurückkehrte. Bei einer betriebsärztlichen Nachuntersuchung im Oktober 2014 in Deutschland gab der Versicherte an, dass keine gesundheitlichen Einschränkungen als Folge der Virusinfektion mehr bestünden. Serologisch zeigte sich ein positives IgG für JEV bei negativem IgM-Titer. Die orientierende klinische Untersuchung ergab keine auffälligen neurologischen oder psychischen Befunde.

Gutachterliche Bewertung

Die Erkrankung durch JEV wurde bei einem typischen klinischen Verlauf mittels Antikörperbestimmung im Serum und im Liquor (Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit) sowie dazu passenden Veränderungen im cMRT zweifelsfrei nachgewiesen. Der Versicherte hielt sich berufsbedingt in China in einem Endemiegebiet des Erregers der Japanischen Enzephalitis auf. Insbesondere war er dabei in einem ländlichen Gebiet „im Freien“ tätig. Eine vorausgehende Impfung gegen das JEV war nicht erfolgt. Insgesamt war mit hinreichender Wahrscheinlichkeit von einer berufsbedingten Erkrankung auszugehen.

Zum Zeitpunkt der Begutachtung im IPA waren keine andauernden Gesundheitsstörungen nachweisbar, die eine MdE begründet hätten. Der zuständigen BG wurde aber eine Anerkennung der Erkrankung als Versicherungsfall empfohlen. Dieser Empfehlung wurde seitens der BG gefolgt und eine BK nach Nr. 3104 anerkannt.

Unter der BK-Nr. 3104 werden (außer Fleckfieber) diejenigen Infektionen und deren Krankheitsbilder erfasst, die ausschließlich oder vorwiegend in den Tropen erworben werden können. Sie sind in der Mehrzahl dadurch charakterisiert, dass ihre Erreger in Bezug auf Reservoir, Ent-

wicklungszyklus oder Übertragungsmodus vorzugsweise an tropisches Klima oder für die Tropen spezifische Umweltbedingungen gebunden sind, oder aus anderen Gründen vorwiegend in den Tropen oder Subtropen vorkommen (Merkblatt BK 3104).

Japanische Enzephalitis

Die Japanische Enzephalitis ist eine virale Zoonose (vom Tier auf den Menschen übertragbare Infektion) und kann einen schwerwiegenden Verlauf nehmen, wenn sie symptomatisch wird (WHO, 2015). Die Erkrankung wird durch infizierte Stechmücken (*Culex*-mücke) übertragen. Der wichtigste Überträger ist *Culex tritaeniorhynchus*, die sogenannte „Reisfeldmücke“ (DTG, 2010; RKI, 2011; WHO, 2015). Verbreitet ist dieses Virus hauptsächlich im asiatischen Raum wie China, Japan, Korea, Thailand, Indien, Nepal, Burma und Pakistan, aber auch in Ostsibirien, Australien (Torres-Inseln und Westküste von Cape York) und der Pazifikinsel Guam (Auswärtiges Amt; RKI, 2011; WHO, 2015; Yun et al. 2014). Bevorzugt kommt JEV in ländlichen Regionen mit Reisfeldern und Sümpfen vor, es wird jedoch auch zunehmend in großen Städten gefunden. Nach Schätzungen der WHO treten jedes Jahr 35.000 bis 50.000 Erkrankungen mit mehr als 10.000 Todesfällen auf (Solomon et al.). Das Virus gehört zu den Flaviviren. Das natürliche Reservoir dieses Virus sind Schweine und (Wasser-) Vögel (RKI, 2011). Der Mensch ist als Fehlwirt anzusehen. Eine direkte Übertragung zwischen Menschen ist nicht möglich, allerdings wurden Übertragungen durch Bluttransfusionen berichtet (Amicizia et al. 2018)

Die meisten JEV Infektionen des Menschen verlaufen asymptomatisch (Yun et al 2014). Es wird geschätzt, dass das Verhältnis zwischen symptomatischen und asymptomatischen Verläufen 1:25 bis 1:1000 beträgt (Yun et al. 2014). Die Inkubationszeit beträgt 5 bis 15 Tage (RKI 2011, Yun et al. 2014). Klinisch symptomatische Verläufe zeigen das Spektrum von grippalen Symptomen bis zur aseptischen Meningitis oder Enzephalitis. So treten zumeist erst unspezifische Symptome wie Fieber- Kopf- und Gliederschmerzen, Übel-



Culex tritaeniorhynchus, auch „Reisfeldmücke“ genannt, überträgt das Virus der japanischen Enzephalitis

keit, Erbrechen, Diarrhöe etc. auf. Da das Virus das zentrale Nervensystem befällt, kommt es dann zunehmend zu neurologischen Symptomen wie Verwirrtheit, Tremor, Bewusstseinsstrübung, Meningismus, zerebralen Anfällen, Paralyse bis hin zum Koma. Im weiteren Verlauf kann es bis zum Tode führen (S1-LL-Neurologie 2015, Steiner et al. 2010, Yun et al. 2014). Klinisch ist die Enzephalitis durch das JEV nicht von anderen Enzephalitiden zu unterscheiden.

Die Diagnose erfolgt durch den Virusnachweis aus dem Liquor oder Blut in der akuten Krankheitsphase mittels PCR oder Virusanzucht. Spezifische Antikörper sind ab dem 8. bis 10. Krankheitstag nachweisbar (IgM und IgG). Zusätzlich erfolgen bei einer cerebralen Symptomatik eine Diagnostik durch EEG und Magnetresonanztomographie (MRT; Kernspintomographie).

Therapieoptionen und Verlauf der Erkrankung

Derzeit ist noch keine spezifische antivirale Behandlung gegen das JEV verfügbar (S1-LL-Neurologie 2015, Yun et al. 2014). Daraus resultiert eine erhöhte Sterblichkeit (Hatz C et al. 2019). Im vorgestellten Fall erfolgten zwar Therapieversuche mit Ganciclovir sowie Aciclovir. Diese Medikamente sind aber gegen JEV nur sehr eingeschränkt wirksam. Einen Einfluss auf das Überleben und das Ausmaß von Hirnschäden scheint die zeitnahe Diagnosestellung und Einleitung entsprechender symptomatischer Therapiemaßnahmen zu haben, wie zum Beispiel die Behandlung eines Hirnödems mit unter anderem Osmotherapeutika, antikonvulsiver The-

rapie, Analgetika- und Sedativgabe – sowie Heparin s.c. (Steiner et al. 2010, S1-LL-Neurologie 2015).

Bei ungefähr einem Drittel der Patienten heilt die Erkrankung wieder vollständig aus. Jeweils rund ein weiteres Drittel verstirbt oder behält hirnorganische Schäden zurück. Etwa 50 Prozent der Überlebenden haben schwere neurologische Folgen in Form von kognitiven Beeinträchtigungen, Verhaltensauffälligkeiten, Muskelschwäche und eine Vielzahl von Bewegungsstörungen. Etwa 20 Prozent der Patienten können Krampfanfälle haben. Motorische Defizite wurden bei 30 Prozent beobachtet (Misra et al. 2010). Die Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Präventionsmaßnahmen

Neben den allgemeinen Maßnahmen zur Prävention wie zum Beispiel optimaler Mückenschutz, Repellentien auf der Haut, Insektiziden auf Textilien, Kleiderschutz am Abend, Verwendung von Moskitonetzen etc. ist seit 2009 auch in Deutschland ein inaktiver Impfstoff (Totimpfstoff) mit einer annähernd 100 Prozent Serokonversion (Bildung von spezifischen Antikörpern) und guter Verträglichkeit gegen die Japanische Enzephalitis (IXIARO®, JEV-Stamm SA 14-14-2) erhältlich. Im Falle einer weiter möglichen JEV-Exposition wird im Sinne einer Langzeitseroprotektion eine erste Auffrischimpfung (Booster) innerhalb von 12–24 Monaten nach der Grundimmunisierung und eine weitere zweite 10 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung vor einer erneuten Exposition mit dem JEV empfohlen (WHO 2015). Die Wirksamkeitsdauer

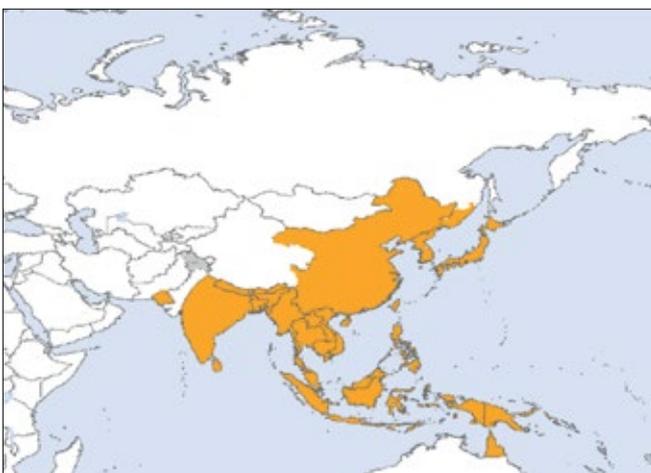
des Impfstoffs ist aber noch unbekannt, da entsprechend lange Verlaufsbeobachtungen nicht verfügbar sind (Amiciza et al. 2018; DTG 2010).

Warum ist die reisemedizinische Beratung wichtig?

Das RKI empfiehlt die Impfung hauptsächlich für Reisende, die sich länger als einen Monat in Endemiegebieten oder nahe bei Reisefeldern und Schweinezuchten aufhalten (DTG 2010; Buhl et al. 2009, DTG 2019, RKI 2011, WHO 2015). Dies gilt auch für häufige Kurzzeitreisen, ferner für Reisende mit erhöhter Exposition, die zum Beispiel nicht in klimatisierten Räumen übernachten beziehungsweise kein Moskitonetz verwenden oder mit nächtlichen Aktivitäten im Freien. Bei einem Aufenthalt in der Großstadt oder bei rein touristischen Aufenthalten am Strand besteht derzeit keine generelle Empfehlung zur Impfung, jedoch sind auch hier einzelne Fallberichte bekannt, und es wird empfohlen, immer eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen. Auch bei kürzeren Reisen in Gebiete mit aktuellen lokalen Ausbrüchen ist die Impfempfehlung abzuwägen, und wenn der Wunsch nach einem umfassenden Schutz beim Reisenden besteht.

Spezifische Daten für zum Beispiel Langzeitreisende mit kleinen Kinder, Schwangere und Immunsupprimierte sind nach Angaben der WHO noch nicht ausreichend vorhanden, daher ist die ausführliche individuelle Beratung hier sehr wichtig (WHO 2015).

Um die Sicherheit und Gesundheit der Beschäftigten zu gewährleisten, ist es sinnvoll bei Dienstreisen oder Auslandseinsätzen, die Bedeutung der reisemedizinischen Beratung in der Vorsorge und die dadurch gegebenenfalls zu empfoh-



Verbreitungsgebiete der Japanischen Enzephalitis (Quelle: Auswärtiges Amt)

lenen Impfungen zu beachten. Grundlage der Beratung ist eine Gefährdungsbeurteilung für den Reisenden, um hieraus Maßnahmen abzuleiten und umzusetzen.

Für eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung sollte der Betriebsarzt oder Reisemediziner genaue Informationen über das Einsatzgebiet und die damit verbunden Risiken erhalten, des Weiteren berät er über generelle Maßnahmen am Einsatz-/Urlaubsort.

Da bei Impfungen die Dauer bis zur Ausbildung des Impfschutzes zu beachten ist, ist es essentiell wichtig, sich frühzeitig vor jeder Reise in Länder mit erhöhten Infektionsrisiken reisemedizinisch beraten zu lassen. Gleichzeitig muss der allgemeine Impfstatus (zum Beispiel Tetanus, Polio) anhand des Impfausweises überprüft werden.

Weitere Empfehlungen finden sich auf den Seiten des Robert-Koch-Instituts (www.rki.de) oder des Auswärtigen Amtes (www.auswaertiges-amt.de „Reise & Sicherheit“/ „Reise und Gesundheit“/ „Informationen zu Infektions- und Tropenkrankheiten“). Ein aktueller und umfassender Leitfaden zur Erstellung der Gefährdungsbeurteilung bei beruflichen Auslandsreisen und Entsendungen wurde im Dezember 2018 unter Beteiligung der BG RCI von der International SOS Foundation (www.internationalsosfoundation.org) herausgegeben.

Fazit

Der beschriebene Fall zeigt, dass für Reisen in den ostasiatischen Raum ein Risiko an einer Japanischen Enzephalitis zu erkranken vor allem in ländlichen Endemiegebieten besteht. Im Hinblick auf das Fehlen einer spezifischen Therapie und den Verlauf mit möglicher Todesfolge oder Langzeitschäden sind eine individuelle Beratung im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge und eine Impfung immer notwendig, bei

- Langzeitaufenthalten
- kumulativen Kurzzeitreisen
- Reisen mit erhöhter Exposition im Freien oder in nicht-klimatisierten Räumen
- bei kürzeren Reisen in Gebiete mit aktuellen lokalen Ausbrüchen.

Beratung und Impfungen sollten spätestens fünf bis sechs Wochen vor Abreise erfolgen.

Die Autoren:
Dr. Alexandra Beine,
Prof. Dr. Jürgen Bünger, Dr. Frank Hoffmeyer
 IPA

Literatur

Amicizia D, Zangrillo F, Lai PL, Lovine M, Panatto D. Overview of Japanese encephalitis disease and its prevention. Focus on IC51 vaccine (IXIARO®). J Prev Med Hyg. 2018; 59: E99-E107

Auswärtiges Amt: Informationen zu Infektions- und Tropenkrankheiten; Japanische Enzephalitis; Merkblatt für Beschäftigte und Reisende; <http://www.auswaertiges-amt.de>

Berufskrankheiten-Verordnung Merkblätter zu Berufskrankheiten. BK 3104. <http://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-3104.pdf?blob=publicationFile&v=3>

Buhl MR, Lindquist L. Japanese encephalitis in travelers: review of cases and seasonal risk. J Travel Med. 2009; 16:217-219

DTG: Stellungnahme der DTG e.V. vom 15.2.2010: Impfstoff gegen Japanische Enzephalitis; <http://www.dtg.org>

DTG: Hinweise und Empfehlungen zu Reiseimpfungen; https://www.dtg.org/images/Startseite-Download-Box/2018-Broschuere_DTG_Impfen.pdf

Expertenkomitee für Reisemedizin (EKRM) Hatz C, Funk M, Neumayr A, Beck B, Holzer B, Blum J, Bourquin C, Etter H, Furrer H J, Genton B, Landry P, Loutan L, Schlagenhauf P, Stössel U, de Vallière S. Externe Mitglieder EKRM: Behrens R H, Caumes E, Jeschko E, Nothdurft H D, Visser L, Wiedermann U, und die Mitglieder der «Schweizerischen Fachgesellschaft für Tropen- und Reisemedizin FMH.; Übertragbare Krankheiten, Impfeempfehlung gegen Japanische Enzephalitis, Bundesamt für Gesundheit Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit <https://www.bag.admin.ch/.../bag/...reiseimpfungen/impfempfehlung-japanische-enzephalitis-de.pdf>

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Virale Meningoenzephalitis. Entwicklungsstufe:S1. AWMF-Registernummer:030/100. Federführend: Prof. Dr. Uta-Meyding-Lamadé, Frankfurt DGN 2015

Misra UK, Kalita J. Overview: Japanese encephalitis. Prog Neurobiol. 2010; 91: 108-120

RKI. Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten; 2011; 24-25

Solomon T, Dung NM, Wills B, Kneen R, Gainsborough M, Diet TV, Thuy TT, Loan HT, Khanh VC, Vaughn DW, White NJ, Farrar JJ. Interferon alfa-2q in Japanese encephalitis: a randomised double blind placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 821–826

Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PGE. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol 2010; 17: 999–1009

Taucher C, Kollaritsch H, Dubischar KL. Persistence of the immune response after vaccination with the Japanese encephalitis vaccine, IXIARO ®in healthy adults: A five year follow-up. Vaccine 2019; 37: 2529-2531

World Health Organization. Japanese encephalitis vaccines. Weekly epidemiological record. 2015; 9: 325-340

Yun SI, Lee YM. Japanese encephalitis, Hum Vaccin Immunother. 2014; 10: 263-279

International SOS Foundation (2018) Leitfaden zur Erstellung der Gefährdungsbeurteilung bei beruflichen Auslandsreisen und Entsendungen <http://www.internationalsosfoundation.org/>

Duft oder Gestank am Arbeitsplatz

Polaritätenprofile helfen bei der Beurteilung



Kirsten Sucker, Thomas Brüning

Zurzeit wird diskutiert, ob auch Geruchswirkungen bei der Festlegung von Arbeitsplatzgrenzwerten oder Richtwerten für den (Büro-)Innenraum berücksichtigt werden sollten. Aktuelle Daten aus einem Forschungsprojekt des Umweltbundesamtes zeigen, dass neben Gesundheitsbeschwerden auch Gerüche häufig Anlass für eine Messung von Schadstoffen in der Innenraumluft sind. Aber auch, wenn eine gesundheitliche Gefährdung ausgeschlossen werden kann, kann die Wahrnehmung eines Geruchs eine über das übliche Maß hinausgehende, unerwünschte Belastung darstellen.

Weder in Deutschland noch auf europäischer oder internationaler Ebene gibt es bisher ein etabliertes Verfahren, wie Geruchsstoffe in der Innenraumluft zu bewerten sind. Das von der Ad-hoc Arbeitsgruppe „Innenraumrichtwerte“ der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden 2014 vorgeschlagene Konzept zur gesundheitlich-hygienischen Bewertung von Geruchsstoffen in der Innenraumluft wird derzeit überarbeitet. Ein wesentlicher Kritikpunkt war, dass die Hedonik – also die Bewertung eines Geruchs als angenehm oder unangenehm – nicht berücksichtigt wurde ▶ IPA-Journal 02/2014.

Das Geruchsempfinden ist subjektiv. Trotzdem würden die meisten zustimmen, dass Vanille angenehm und verbranntes Plastik unangenehm riecht. Eine objektive Methode zur Feststellung, ob es sich um einen angenehmen oder unangenehmen Geruch handelt, bietet die Methode der Polaritätenprofile.

Duft oder Gestank – die Methode der Polaritätenprofile

Mit der Methode der Polaritätenprofile kann die emotionale Reaktion auf einen Geruch erfasst und objektiv festgestellt werden, ob es sich eher um einen „Gestank“ oder einen „Duft“ handelt. Mit Hilfe von 29 gegensätzlichen Adjektiv-

Kurz gefasst ➤

- Zurzeit wird diskutiert, ob Geruchswirkungen bei der Festlegung von Arbeitsplatzgrenzwerten oder Richtwerten in Büros berücksichtigt werden sollen.
- Um objektiv festzustellen, ob es sich um einen angenehmen oder unangenehmen Geruch handelt, bietet sich die Methode der Polaritätenprofile an.
- Die Methode der Polaritätenprofile soll zukünftig Eingang finden in das überarbeitete Konzept zur Bewertung von Geruchsstoffen in der Innenraumluft.

paaren (z.B. frisch-abgestanden), die jeweils auf einer 7-stufigen Skala von -3 bis +3 bewertet werden, kann mit dem Polaritätenprofil eine standardisierte hedonischen Klassifizierung von Gerüchen vorgenommen werden (VDI Richtlinie 3940/Blatt 4, 2010). Sucker und Hangartner (2012) konnten die Validität und Zuverlässigkeit der Methode der Polaritätenprofile belegen. Bereits acht Probanden reichen aus, um ein stabiles und zuverlässiges Polaritätenprofil zu erhalten.

INFO Sie möchten die Methode der Polaritätenprofile einmal ausprobieren? Weitere Informationen und eine Excel-Tabelle zur automatisierten Auswertung erhalten Sie per E-Mail an IPA-Studien@ipa-dguv.de unter dem Kennwort „Polaritätenprofil“.

Direkter Draht zu Emotionen

Betrachtet man die Verschaltungen der Nervenfasern des Geruchssinns, so fällt auf, dass die Riechbahn ohne Umweg über den Thalamus direkt von den Riechsinneszellen in der Nase zum Riechhirn und von dort aus zum limbischen System verläuft. Im limbischen System leitet die Amygdala die emotionale Reaktion auf den Geruch ein. Im Hippocampus wird der Geruch dann mit Gedächtnisinhalten abgeglichen und gespeichert. Aufgrund der direkten und starken Verbindung vom Riechhirn zur Amygdala ist die Bewertung eines Geruchsstoffes als angenehm oder unangenehm die allererste Reaktion auf einen Geruch. Ob ein Geruch als angenehm oder unangenehm bewertet wird, ist nicht angeboren, sondern wird erlernt – und das bereits im Mutterleib (Hatt, 2007).

Geruch und Sprache

Oft fehlen uns die Worte, um einen alltäglichen Geruch zu beschreiben. Häufig nutzen wir auch einfach die Geruchsquelle, um einen Geruch zu benennen und bezeichnen zum Beispiel den Duft einer Zitrone als „zitronig“. Diese Information ist zwar korrekt, aber wenig hilfreich, wenn man nicht weiß, wie eine Zitrone riecht. Früher dachte man, das läge an der besonderen Organisation unseres Gehirns und den weit voneinander entfernt liegenden Zentren für Sprache und Geruch. Neuere Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass wir in unserer Kultur keinen spezifischen Wortschatz zur Beschreibung von Gerüchen entwickelt haben (Majid, 2015). Anders ist das zum Beispiel bei Angehörigen von Jäger- und Sammlerstämmen in Thailand und Malaysia. Sie können Gerüche ebenso problemlos benennen wie wir beispielsweise Farbtöne.

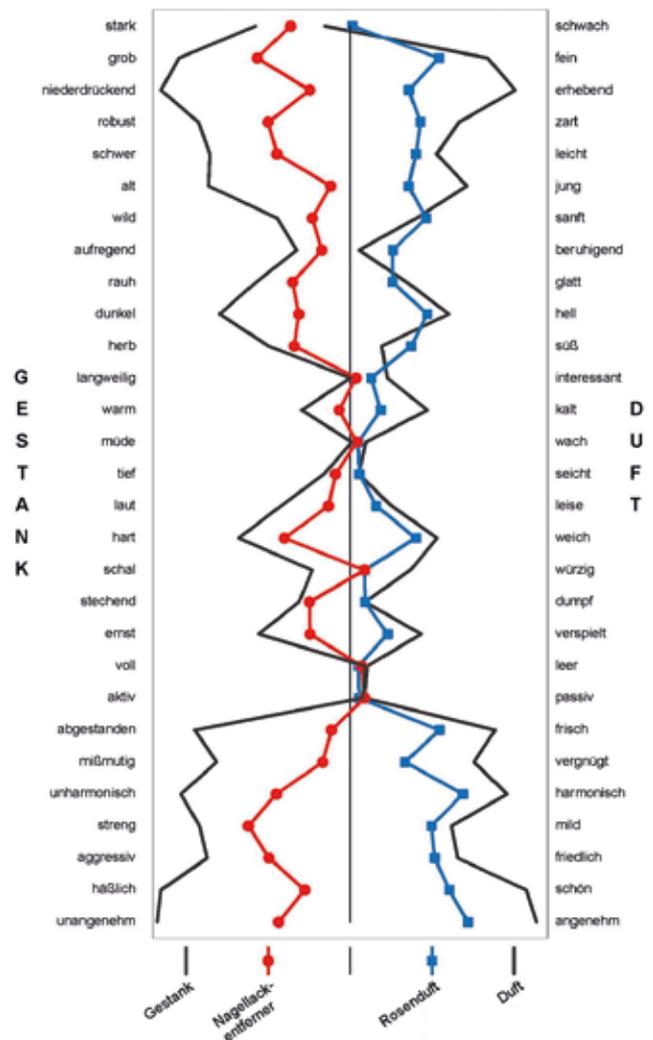
Um Gerüche zu beschreiben, benutzen wir einfach Worte aus dem Bereich der anderen Sinne, also dem Sehen, Hören, Schmecken oder Fühlen. Ein Geruch lässt sich beispielsweise als süß oder weich beschreiben (Belkin et al. 1997; Gilbert et al. 1996). Genau das macht sich die Methode der Polaritätenprofile zu Nutzen.

Polaritätenprofil in der Praxis

Das Ausfüllen eines Polaritätenprofils erfolgt in der Praxis in zwei Schritten:

(1) Zuerst werden zwei Polaritätenprofile für die Konzepte Gestank und Duft ausgefüllt. Dabei soll intuitiv und spontan genau das angekreuzt werden, was der eigenen Vorstellung am ehesten entspricht.

Folgende Qualitätskriterien kommen anschließend zur Anwendung: Bei der Beurteilung des Konzepts „Duft“ sollen nicht die Worte „niederdrückend“, „abgestanden“, „missmutig“, „unharmonisch“, „hässlich“ und „unangenehm“ angekreuzt werden. Bei der Beurteilung des Konzepts „Gestank“ sollen nicht die Worte „erhebend“, „frisch“, „vergnügt“, „harmonisch“, „schön“ und „angenehm“ angekreuzt werden. Macht eine Person beim Ausfüllen der Profile für Duft und Gestank mehr als einen Fehler, dann sollen die Daten dieser Person nicht verwendet werden.



Polaritätenprofile für die Konzepte Duft und Gestank und für die Geruchsstoffe Rosenduft (Phenylethylalkohol) und Nagellackentferner (Ethylacetat).

(2) Anschließend wird das Polaritätenprofil für einen konkreten Geruchstoff ausgefüllt. Als Geruch kann beispielsweise ein Parfüm und ein Reinigungsmittel verwendet werden, also einen angenehm und einen unangenehm riechenden Stoff. Es ist hilfreich, zunächst dazu aufzufordern, den Geruch mit eigenen Worten zu beschreiben und erst dann mit dem Ausfüllen des Polaritätenprofils zu beginnen. Dann beschreibt die Person den vorliegenden Geruchsstoff anhand derselben 29 Eigenschaftswörter, die bei der Charakterisierung von „Duft“ und „Gestank“ genutzt wurden. Die Person schnuppert zunächst den Geruchsstoff und füllt dann das Polaritätenprofil aus. Beim Ausfüllen sollte der Geruchsstoff nicht zu riechen sein, um eine Gewöhnung an den Geruch zu verhindern. Bei Bedarf kann der Geruch erneut geschnuppert werden.

Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für eine Untersuchung mit den Geruchsstoffen Rosenduft (Phenylethylalkohol) und Nagellackentferner (Ethylacetat). Rosenduft wurde erwartungsgemäß als angenehm und Nagellackentferner als unangenehm bewertet wird, obwohl einige Versuchsteilnehmer zuvor meinten, sie würden den Geruch von Nagellackentferner mögen.

Anwendung des Polaritätenprofils in der Praxis

Die Methode der Polaritätenprofile kommt bislang beispielsweise zum Einsatz, wenn es darum geht Anwohner vor einer unzumutbaren Belästigung durch Anlagengerüche zu schützen. Mit dieser Methode kann objektiv festgestellt werden, ob es sich eher um einen angenehmen oder unangenehmen Geruch handelt. Entsprechend werden strengere oder weniger strenge Richtwerte für die Bewertung herangezogen. Bewertungsgrundlage ist die Geruchsmissions-Richtlinie (GIRL) – in Deutschland das Beurteilungsverfahren für Geruchsmissionen in Genehmigungs-, Überwachungs- und Bauleitplanverfahren.

Fazit

Die Methode der Polaritätenprofile ist ein objektives, einfaches und erprobtes Verfahren, das gut für die Bewertung von Gerüchen am Innenraumarbeitsplatz genutzt werden kann. Daher soll sie Eingang in das überarbeitete Konzept zur Bewertung von Geruchsstoffen in der Innenraumluft finden, das dann sowohl die Intensität eines Geruchs als auch die „Angenehm-Unangenehm Qualität“ berücksichtigt.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Kirsten Sucker
 IPA

Literatur

AGÖF-Forschungsprojekt: „Geruchsbeschwerden in Innenräumen - Auswertung von Daten zu VOC-Vorkommen und Quellenuche 2017. <https://www.agoef.de/forschung/fue-III-geruchsbeschwerden.html>

Belkin, K., Martin, R., Kemp S. E., Gilbert, A. N. (1997). Auditory pitch as a perceptual analogue to odor quality. *Psychol Sci* 1997; 8: 340-342 doi 10.1111/j.1467-9280.1997.tb00450.x

Bischoff, M., Müller, F. Ergebnisbericht der Länder Baden-Württemberg und Bayern: Erstellung von Polaritätenprofilen für das Konzept Gestank und Duft für die Tierarten Mastbulen, Pferde und Milchvieh. LUBW, 2017; Landesamt für Umwelt. <http://www4.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/272444/>

Gilbert, A. N., Martin, R., Kemp, S. E. Cross-modal correspondence between vision and olfaction: The color of smells. *Am J Psychol.* 1996; 109: 335-351 doi: 10.2307/1423010.

GIRL (Geruchsmissions-Richtlinie). Feststellung und Beurteilung von Geruchsmissionen, Länderausschuss für Immissionsschutz, in der Fassung vom 29. Februar 2008 und einer Ergänzung vom 10. September 2008 mit Begründung und Auslegungshinweisen in der Fassung vom 29. Februar 2008.

Hatt, H. Geschmack und Geruch. In Schmidt R. F., Lang, F., Heckmann, M. (Hrsg.). *Physiologie des Menschen mit Pathopsychologie.* Springer: Heidelberg. 2007; 421-436

Majid, A. Cultural factors shape olfactory language. *Trends Cogn Sci* 2015; 19: 629-630. doi: 10.1016/j.tics.2015.06.009

Sucker K., Müller F., Both R. Geruchsbeurteilung in der Landwirtschaft. Bericht zu Expositions-Wirkungsbeziehungen, Geruchshäufigkeit, Intensität, Hedonik und Polaritätenprofilen. Materialien 73. LUA NRW 2006

Sucker, K., Hangartner, M. Die Methode der Polaritätenprofile zur Beurteilung der hedonischen Geruchsqualität – Reliabilität und Validität. *Gefahrstoffe Reinhalt Luft.* 2012; 72: 411-417



Bedeutung von Humanstudien

Aktuelles Positionspapier der DFG zu Stoffen mit belästigenden und irritativen Wirkungen

Christoph van Thriel, Thomas Brüning

Verschiedene Gefahrstoffe am Arbeitsplatz entfalten ihre Reizwirkungen an den oberen Atemwegen und den Augen durch die Stimulation peripherer Nervenfasern. Diese sogenannte sensorische Irritation ist für die Festsetzung von gesundheitsbasierten Grenzwerten am Arbeitsplatz von großer Bedeutung. Dabei sollten diese Grenzwerte durch wissenschaftliche Erkenntnisse beim Menschen abgeleitet werden. Welche Bedeutung diese Humanstudien haben, hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) in einem Positionspapier nochmals betont.

Beschäftigte sind an ihren Arbeitsplätzen häufig gegenüber Gefahrstoffen exponiert, die leicht verdampfen und über den Geruchssinn und das periphere Nervensystem wahrgenommen werden. Steigt deren Konzentration an, kann es zu Abwehrreaktionen in Form von Niesen, Husten oder Tränenfluss kommen. Durch die enge Verbindung zwischen Immun- und Nervensystem werden Entzündungsprozesse vorbereitet. Bei der toxikologischen Bewertung von Chemikalien wird diese Form der Reizwirkung **sensorische Irritation** genannt (Brüning et al, 2014).

Humanstudien unverzichtbar für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten

Bei nahezu 50 Prozent der Gefahrstoffe sind diese belästigenden und irritativen Wirkungen an den oberen Atemwe-

gen und der Augen die empfindlichste Reaktion und daher bei der Festsetzung von gesundheitsbasierten Grenzwerten für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz von besonders großer Bedeutung. Diese sollten primär aus wissenschaftlichen Erkenntnissen beim Menschen abgeleitet werden. Dies gilt insbesondere, wenn es um die Vermeidung akuter und reversibler Effekte wie Geruch und Reizung geht, da tierexperimentelle Studien mit Ratten und Mäusen diese Endpunkte nicht bzw. sehr eingeschränkt erfassen. Bei der Ableitung von Grenzwerten für den Arbeitsschutz aus tierexperimentellen Studien bestehen bei der Übertragung auf den Menschen Unsicherheiten, die durch Korrekturfaktoren reduziert werden sollen. Durch diese Verringerung der Unsicherheit spricht man auch von Sicherheitsfaktoren. Durch Erkenntnisse über die Wirkung von Gefahrstoffen

beim Menschen gewinnt man mehr Sicherheit. Auf diese Weise lassen sich Grenzwerte und gegebenenfalls weitere Schutzmaßnahmen zuverlässiger festlegen.

Dies haben auch die Autoren des aktuellen Positionspapiers für die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der DFG entsprechend betont, zu denen auch Prof. Brüning und Dr. van Thriel gehören. Auch durch die kontinuierliche und nachhaltige Förderung der Reizstoff-Forschung durch die DGUV an den beiden Instituten konnten die beiden Autoren wesentliche Beiträge zu diesem Positionspapier liefern. Die Kommission kommt hier zum Schluss, dass diese Studien von herausragender Bedeutung für die Ableitung wissenschaftlich basierten

von wissens-
Arbeitsplatz-
grenzwer-
ten für Ge-
fahrstoffe
mit akuten
Effekten
sind (DFG,
2019). In
der Ver-
gangen-
heit
waren
solche Studien
sehr kontrovers in der Öffentlich-
keit aber auch innerhalb der Wissenschaft disku-
tiert worden, insbesondere vor dem Hintergrund der Be-
lastung mit Luftschadstoffen.

In ihrem Positionspapier verweist die MAK-Kommission darauf, dass es strenge Auflagen gibt, um Humanstudien überhaupt durchführen zu können. Folgende Voraussetzungen müssen dabei unter anderem erfüllt sein:

- Vorliegen eines positiven Votums der Ethikkommission
- Genehmigtes Datenschutzkonzept
- Ärztliche Begleitung
- Auswahl von Konzentrationen bzw. Dosen, die sich im Bereich der beginnenden Effekte bewegen und sich an den aktuell gültigen Grenzwerten am Arbeitsplatz orientieren.
- Kurzzeitige Expositionen, im Bereich von Stunden bis zur Länge eines Arbeitstages
- Keine Expositionsszenarien, bei denen auch durch kurzfristige Expositionen eine bleibende adverse Wirkung resultieren kann.

All diese von der MAK-Kommission geforderten Voraussetzungen werden sowohl am IPA als auch am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) bei der Konzeption und Durchführung von Humanstudien genau beachtet und sind bereits seit Jahren Bestandteil jeder Projektplanung.

Forschung zu Reizstoffen

Die Notwendigkeit qualitätsgesicherte Humandaten für die Vermeidung von Reizwirkungen bereitzustellen, wurde bereits 2003 von den Unfallversicherungsträgern erkannt. Auf Initiative des damaligen Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften wurde ein Forschungsbegleitkreis aus Wissenschaft, regulatorischen Gremien, der Industrie und einer großen Zahl von Unfallversicherungsträgern eingerichtet. Er koordiniert die Reizstoff-Forschung, mit deren Hilfe Daten zur Festsetzung qualitätsgesicherter Grenzwerte



bereitgestellt werden.

Seitdem wurden innovative Methoden entwickelt, mit deren Hilfe sensorische Irritation und unangemessene Geruchsbelastung in experimentellen Expositionsstudien besser erfasst werden können. Somit stehen nun für eine Vielzahl von Gefahrstoffen mit Reizwirkung Erfahrungen am Menschen zur Verfügung.

So wurden auf Initiative des Forschungsbegleitkreises am IfADo und dem IPA solche Reizstoffe untersucht, die zum einen eine hohe praktische Relevanz am Arbeitsplatz besitzen und zum anderen als Modellsubstanzen stoffübergreifende Erkenntnisse zur Reizwirkung bestimmter Gefahrstoffklassen liefern wie zum Beispiel für die Gruppe der unangenehm riechenden Amine.

Am IPA entwickelte sich die Geruchs- und Reizstoff-Forschung zu einem zentralen Tätigkeitsschwerpunkt. Die Expositionslabore am IPA und IfADo sind für die Durchfüh-

rung experimenteller Expositionsstudien zur Geruchs- und Reizstoff-Forschung zwingend notwendig und stellen ein wissenschaftlich-technische Alleinstellungsmerkmal dar, das weltweit nur bei wenigen Einrichtungen zu finden ist. Hier werden sowohl gasförmige Chemikalien als auch mögliche Kurzzeiteffekte im Niedrigdosisbereich für Partikel unter standardisierten Bedingungen untersucht.

Konzeptionell sind diese Forschungsanstrengungen eng mit der Entwicklung eines Verfahrensvorschlages verknüpft, mit dem eine gemeinsamen Arbeitsgruppe des AGS und der MAK-Kommission die Ableitung von Grenzwerten für Reizstoffen vereinheitlicht. Dabei wurden mechanistische Überlegungen, die Ergebnisse tierexperimenteller Inhalationsstudien und experimentelle Expositionsstudien mit Probanden als „Goldstandard“ integrierend betrachtet und Handlungsempfehlungen für die Regulation entwickelt.

Bedarf an validen Humanstudien

In dieser Publikation wurde jedoch auch weiterer Forschungsbedarf identifiziert, der aktuell untersucht wird. Eine zentrale Frage ist dabei, ob von den kleinen Stichproben, die man in experimentellen Expositionsstudien untersuchen kann, tatsächlich auf alle Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer geschlossen werden kann. Im Fokus der Untersuchungen stehen auch empfindliche Personen, die zum Beispiel an allergischen Erkrankungen der oberen Atemwege („Heuschnupfen-Allergiker“) leiden. Hier soll unter den sehr gut kontrollierten und sicheren Bedingungen experimenteller Expositionsstudien gezielt überprüft werden, ob sie stärker auf Reiz- und Geruchsstoffe reagieren. Weitere Einflussfaktoren, die systematisch untersucht werden, sind Expositionsspitzen und -dauer, das erhöhte Atemvolumen und die Simulation körperliche Arbeit, sowie die Kombination dieser Faktoren.

Einflussgrößen ist zurzeit noch nicht möglich, aber die Reizstoff-Forschung in Deutschland wird diese Wissenslücke schließen.

Fazit

Wissenschaftliche Erkenntnisse über den Einfluss derartiger Faktoren sind auch zukünftig von großer Bedeutung, da nur so alle Beschäftigten, also auch empfindliche Personen, durch entsprechende Grenzwerte ausreichend vor Gefahrstoffen mit belästigender und irritativer Wirkung geschützt werden können.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning

IPA

PD Dr. Christoph van Thriel

IfADo – Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
an der TU Dortmund

Literatur

Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Reimy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Tox 2014; 88: 1855-1879

DFG. Relevanz von Humanstudien für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. 2019, www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/stellungnahme_probandenstudie_19.pdf

Neue Referenzwerte für die spezifische IgG-Antikörperbestimmung gegen Antigene der exogen allergischen Alveolitis

Aktuelle Daten einer deutschlandweiten Verbundstudie



Monika Raulf

Die exogen allergische Alveolitis (EAA) ist eine allergisch bedingte Entzündung der Lunge, die durch wiederholtes Einatmen von Antigenen (Allergenen) entsteht. Die EAA wird häufig durch berufliche Expositionen ausgelöst. Farmerlunge, Befeuchterlunge, Maschinenarbeiterlunge, Holzarbeiterlunge sind typische Krankheitsbilder, die als Berufskrankheit „Exogen allergische Alveolitis“ mit der BK-Nr. 4201 anerkannt werden können. Da die quantitative Bestimmung von antigenspezifischen IgG-Antikörpern ein wichtiges Kriterium in der Diagnostik der EAA darstellt und es keinen einheitlichen Cut-off Wert gibt, war es das Ziel einer Multicenterstudie für typische Umwelt- bzw. Berufsantigene, die als Auslöser einer EAA beschrieben wurden, spezifische IgG-Referenzwerte zu etablieren und bereits vorhandene Werte in einer geeigneten Gruppe gesunder Probanden zu validieren.

Die exogen allergische Alveolitis (EAA) ist eine allergisch bedingte Entzündung des Lungengewebes, die durch das wiederholte Einatmen von organischen Partikeln entsteht. Sie ist eine kombinierte verzögerte und späte Immunreaktion auf exogene Antigene (Allergene), die eingeatmet werden oder über die Blutbahn (z.B. Medikamente) ins Alveolargewebe gelangen. Diese Antigene sind zum Beispiel Bakterien, (Schimmel-)Pilze, Vogelfedern, Holzstaub aber auch Isocyanate, Säureanhydride und Metalle. 1960 gelang zum ersten Mal der Nachweis präzipitierender Antikörper (s. Infokasten) im Serum von Patienten mit „Farmerlunge gegen Antigene in schimmeligem Heu“. Zur Beschreibung der nach Exposition gegenüber verschiedenen organischen Antigenen auftretenden Beschwerden wurde der Begriff „extrinsic allergic alveolitis“ (deutsch: exogen allergische Alveolitis) (EAA) eingeführt. Da die Erkrankung nicht

nur auf die Alveolen beschränkt ist, sondern sich auch auf die Bronchiolen erstreckt (d.h. Alveolobronchiolitis), ist der Terminus „hypersensitivity pneumonitis“ – im Deutschen: Hypersensitivitätspneumonitis – besser geeignet und wird im englischen Sprachraum derzeit auch häufiger verwendet. Um mögliche Ursachen einer berufsbedingten EAA entdecken zu können, muss stets auf neue, möglicherweise ursächliche Substanzen geachtet werden.

Diagnostik der EAA – Herausforderung in der Praxis

Die EAA ist eine komplexe dynamische klinische Störung, die in ihrer Erstsymptomatik und im klinischen Verlauf sehr unterschiedlich ist. Traditionell wurde die EAA je nach Exposition und anderen klinischen Merkmalen als akut, subakut oder chronisch klassifiziert. Heutzutage geht man jedoch davon

Kurz gefasst

aus, dass sich diese drei klinischen Syndrome weitgehend überlappen. Die Diagnose der EAA stellt meist eine Herausforderung dar, da es keinen Goldstandard-Test gibt und die Diagnose anhand einer Kombination von unterschiedlichen Verfahren gestellt werden muss.

Die Bestimmung der antigenspezifischen IgG-Antikörper ist ein wichtiger Schritt in der Diagnostik der EAA, da hierdurch die Identifizierung der ursächlichen Substanz, zum Beispiel vom Arbeitsplatz, ermöglicht wird. Ein erhöhter Titer antigenspezifischer IgG-Antikörper in Verbindung mit den entsprechenden klinischen und radiologischen Merkmalen spricht stark für eine EAA. Umgekehrt kann eine Abnahme der Konzentration an spezifischem IgG nach Antigen-Vermeidung ebenfalls die Diagnose einer EAA stützen. Allerdings ist das Vorhandensein spezifischer IgG-Antikörper nicht per se ein Marker für die Erkrankung und die Abwesenheit spezifischer IgG-Antikörper schließt eine EAA nicht aus.

Darüber hinaus muss bei der Beurteilung der antigenspezifischen IgG-Antikörperkonzentrationen berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zur spezifischen IgE-Diagnostik kein einheitlicher Cut-off Wert existiert, so dass für jedes Antigen ein spezieller Referenzwert beziehungsweise -bereich ermittelt werden muss. Ziel einer aktuell publizierten Studie war es, für typische Umwelt- bzw. Berufsantigene, die als Auslöser einer EAA beschrieben wurden, spezifische IgG (slgG)-Referenzwerte zu etablieren und/oder bereits vorhandene Werte in einer geeigneten Gruppe gesunder Probanden zu validieren (Raulf et al. 2019).

Auswahl und Rekrutierung des Referenzkollektivs

Die Arbeitsgemeinschaft „Exogen allergische Alveolitis“ in der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), in der auch das IPA aktiv mitarbeitet, hatte 2014 die Durchführung einer multizentrischen Studie zur Bestimmung von Normwerten für spezifische IgG-Antikörper gegen potenzielle Antigene der EAA angeregt. Ein entscheidender Schritt für die Studie war die Rekrutierung eines geeigneten, möglichst repräsentativen Referenzkollektivs für die serologischen Untersuchungen. Sechs Zentren aus unterschiedlichen Regionen in Deutschland, unter

- Die Exogen allergische Alveolitis ist eine allergisch bedingte Entzündung der Lunge, die durch wiederholtes Einatmen von Allergenen entsteht.
- Eine Multicenterstudie hat nun spezifische IgG-Referenzwerte für typische Umwelt- und Berufsantigene etabliert.
- Auf den Internetseiten des IPA gibt es jetzt einen Online-Kalkulator, mit dessen Hilfe die gemessenen spezifischen IgG-Konzentrationen eingeordnet werden können.

anderem auch das IPA, beteiligten sich an der Rekrutierung und Bereitstellung der Seren (siehe Abb. 1). Studiendesign und -protokoll wurden durch die Ethik-Kommission der Universität Dresden genehmigt, zusätzlich holten die einzelnen Zentren die Zustimmungen bei den jeweiligen lokalen Ethik-Kommissionen ein.

Serologische Untersuchungen im IPA

Im IPA wurden die Seren von 121 Personen ohne Symptome einer EAA untersucht. Bei den Probanden lag keine bekannte Exposition zu möglichen Antigenen, die eine exogen allergische Alveolitis hervorrufen können, vor. Auch waren bei den Probanden keine rheumatologischen oder immunologischen Erkrankungen und keine obstruktive beziehungsweise interstitielle Lungenerkrankung bekannt. Der Anteil der Frauen lag bei 56 Prozent. Das mittlere Alter betrug 43 Jahre, bei einer Altersspanne von 21 bis 83 Jahren. 62 Prozent der Probanden waren Nieraucher und 15 Prozent aktuelle Raucher. Die slgG-Bestimmung gegen 32 typische kommerziell verfügbare EAA-Antigene erfolgte mittels fluorimetrischem Enzymimmunoassay (FEIA) (ImmunoCAP®). Für die Validierung wurden ausgewählte Messungen wiederholt. Zusätzlich wurden das Gesamt-IgG und die unspezifische Bindung mittels humanem Serumalbumin und der Einfluss möglicher Confounder analysiert.

Spezifische IgG-Werte variieren je nach Antigen stark

Die jeweiligen spezifischen IgG-Antikörperspiegel variieren in Abhängigkeit der verschiedenen Antigene von weniger als 0,02 bis zu 726 mg_A/L. Obwohl die spezifischen IgG-Konzentrationen je nach Antigen und Individuum sehr unterschiedlich waren und einen weiten Konzentrationsbereich abdeckten, wurden absichtlich keine extrem hohen slgG-Konzentrationen ausgeschlossen. Da die slgG-Werte nicht normal verteilt waren, wurde zur Auswertung der Werte eine nicht-parametrische Methode verwendet und Mediane und Quantile ermittelt. Niedrige Werte zeigten sich gegen

INFO

Präzipitierende Antikörper sind in der Lage mit Antigenen, die mehrere Antikörperbindungsstellen (Epitope) haben, einen Immunkomplex zu bilden. Auf diese Weise kann ein „Netzwerk“ entstehen, das zur Verklumpung und einer anschließenden Fällung (synonym „Präzipitation“) aus einer Lösung führt.

Chemikalien und die höchsten gegenüber Pilzantigenen, hier insbesondere gegen *Aspergillus fumigatus* und *Botrytis cinerea*. Für drei Isocyanate, drei Säureanhydride, den Schimmelpilzen *Trichosporon pullulans* und *Acremonium kiliense* wurden zum ersten Mal Referenzwerte aufgestellt. Für verschiedene Vogelantigene, Schimmel und Bakterien konnten die bereits existierenden Referenzwerte ohne große Abweichungen bestätigt werden. Die 90 Prozent Quantile für sIgG gegen *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus fumigatus* und Vogelantigene waren deutlich höher als die bisher existierenden Werte. Im Gegensatz dazu lag der 97,5 Prozent Quantilwert für *Candida albicans* deutlich niedriger als der von der Firma angegebene Cut-off Wert.



Abb. 1: Karte mit den Studienzentren, die sich an der Studie zur Bestimmung von Referenzwerten für spezifische IgG-Antikörper gegen potenzielle Antigene der EAA beteiligten. So konnte eine möglichst große Repräsentativität des Studienkollektivs gewährleistet werden.

Starke Korrelationen ($r_s > 0,75$ nach Spearman) wurden zwischen den sIgG-Werten für *A. fumigatus*, *P. chrysogenum*, *C. herbarum* und *B. cinerea* festgestellt. Ähnlich starke Korrelationen bestanden zwischen *M. racemosus* und *R. nigricans*, *C. albicans* und *F. proliferatum* und zwischen *T. viride* und *S. atra*. Auch für die Vogelantigene untereinander bestand ebenfalls eine sehr starke Korrelation. Diese Korrelationen geben einen Hinweis auf die Kreuzreaktivität, das heißt dass

die Antigene, an die der Antikörper bindet, untereinander identische oder ähnliche molekulare Strukturen aufweisen.

Die Untersuchungen zeigten auch, dass die spezifischen IgG-Werte nicht signifikant durch Rauchen, Alter und das Geschlecht beeinflusst werden.

Einsatz der spezifischen IgG-Referenzwerte in der Praxis

Um diese neuen sIgG-Referenzwerte in die Routinediagnostik der exogen allergischen Alveolitis zu implementieren, wird auf den Internetseiten des IPA ein Online-Kalkulator bereitgestellt, um die mit dem ImmunoCAP-System gemessenen spezifischen IgG Konzentrationen einordnen zu können.

Ausblick

Da für die spezifische IgG-Bestimmung auch andere Messmethoden in der Routine zum Einsatz kommen, wurden die im Rahmen der Studie gewonnenen Seren mit einem weiteren System (Immulate®) auf ihre Konzentration an sIgG-Antikörpern überprüft. Die hier ermittelten Werte werden zurzeit ausgewertet und mit den Daten aus dem ImmunoCAP-System verglichen. Somit werden auch für das Immulate-System zukünftig aktuelle Referenzwerte zur Verfügung stehen. Allerdings sollte bei der Bewertung und der Verwendung der ermittelten Referenzwerte beachtet werden, dass für die Festsetzung von Cut-off Werten zur Unterscheidung zwischen Gesunden und Erkrankten klinisch diagnostizierte EAA-Patienten mit eindeutig identifiziertem auslösendem Antigen benötigt werden.

Der auf den Referenzwerten aus dieser Studie basierende Online-Kalkulator kann unter folgendem Link abgerufen werden: www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/204

Die Autorin:
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Literatur

Raulf M, Joest M, Sander I, Hoffmeyer F, Nowak D, Ochmann U, Preisser A, Schreiber J, Sennekamp J, Koschel D. Update of reference values for IgG antibodies against typical antigens of hypersensitivity pneumonitis. *Allergo J Int* 2019; Epub ahead of Print. DOI: 10.1007/s40629-019-0099-x

Studie zur Prävention bei Tätigkeiten mit Diisocyanat-haltigen Materialien

Betriebe und Teilnehmende gesucht!



Stefanie K. Kösling, Heiko U. Käfferlein, Thomas Brüning

Diisocyanate werden bei der Herstellung vieler Alltagsprodukte verwendet. Obwohl der Arbeitsschutz für die Beschäftigten in den letzten Jahren verbessert wurde, können immer noch durch Diisocyanate hervorgerufene obstruktive Atemwegserkrankungen sowie Hauterkrankungen auftreten. Ziel des gemeinsam mit verschiedenen Berufsgenossenschaften, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und Industrieverbänden durchgeführten Kooperationsprojektes ist die Verbesserung der Prävention bei Beschäftigten, die gegenüber Diisocyanaten exponiert sind.

Diisocyanate – unverzichtbar im Alltag

Diisocyanate sind eine wichtige Substanzklasse für viele Spezial- und Alltagsprodukte und werden insbesondere bei der Herstellung und Anwendung polyurethanhaltiger Materialien eingesetzt. Polyurethane sind zum Beispiel bei der Herstellung von Weichschäumen für Matratzen und Sitzpolsterungen oder von Hartschäumen als Dämmstoff zur Gebäudeisolierung unverzichtbar. Weitere Anwendungsbereiche von Diisocyanaten beziehungsweise Polyurethanen umfassen Spezialklebstoffe, Lacke, Beschichtungen

und Versiegelungen, Vergussmassen für die Elektroindustrie sowie Elastomere und Formteile, zum Beispiel für die Automobilindustrie. Der hohe Verbrauch von Diisocyanaten in Deutschland und der EU sowie die zunehmende Produktion von Polyurethanen zeigen den hohen Stellenwert dieser Stoffklasse. Zahlreiche Beschäftigte in der chemischen Industrie sowie der Holzverarbeitenden, Bau- und Elektroindustrie gehen mit Diisocyanaten oder Diisocyanat-haltigen Gemischen um (Merkblatt M 044, PU Magazin 2016, TRGS 430).

Kurz gefasst

- Diisocyanate werden bei der Herstellung von vielen Alltagsprodukten verwendet. Sie können beruflich bedingte obstruktive Atemwegs- und Lungenerkrankungen (BK-Nr. 1315) sowie Hauterkrankungen hervorrufen (BK-Nr. 5101).
- Das Kooperationsprojekt soll einen Beitrag zur wissenschaftlichen Bewertung der Gesundheitsrisiken durch Diisocyanate leisten.
- Dafür werden aktuell noch Betriebe zur Teilnahme an der Studie gesucht.

Diisocyanate – gesundheitlich nicht unbedenklich

Diisocyanate können ursächlich für beruflich bedingte obstruktive Atemwegs- und Lungenerkrankungen (BK-Nr. 1315) sowie für Hauterkrankungen (BK-Nr. 5101) sein. Ob ein dermalen Kontakt mit Diisocyanaten ebenfalls zur Entstehung der Atemwegserkrankungen beitragen kann, ist zurzeit noch unklar (Bello et al. 2007, Merkblatt zu BK 1315, NIOSH 2004). Die Atemwegs- und Lungenerkrankungen, wie zum Beispiel das Isocyanat-Asthma, stehen im Fokus einer Studie, die das IPA gemeinsam mit verschiedenen Berufsgenossenschaften, der BAuA und den europäischen Verbänden der Isocyanathersteller, ISOPA und ALIPA, konzipiert hat. Die Studie soll einen Beitrag zur wissenschaftlichen Bewertung der Gesundheitsrisiken durch Diisocyanate leisten. Obwohl in den vergangenen Jahrzehnten der Arbeitsschutz beim Umgang mit Diisocyanaten deutlich verbessert wurde, treten weiterhin Diisocyanat-assoziierte Berufskrankheitenfälle auf. Diisocyanate können in der industriellen Produktion nicht ohne Weiteres ersetzt werden. Daher besteht der Bedarf nach einer weiterführenden Prävention bei der Anwendung von Diisocyanaten und Diisocyanat-haltigen Gemischen, um die Sicherheit und Gesundheit beim Umgang mit Diisocyanaten weiter zu verbessern und die Erkrankungsrate zu senken. Zusätzlich steht zurzeit eine EU-weite REACH-Beschränkung für Diisocyanate bevor, die unter anderem verbindliche und überprüfbare Schutzmaßnahmen sowie Schulungen von Beschäftigten für einen sicheren Umgang mit Diisocyanaten vorsieht (Annex XV restriction report 2017, Walendzik 2016).

Neue Regelungen für den Umgang mit Diisocyanaten

Die bevorstehende Beschränkung sowie offene Fragen zur Sicherheit und Gesundheit bei Tätigkeiten mit Diisocyanat-haltigen Materialien waren Anlass für die Planung einer prospektiven Kohortenstudie mit Diisocyanat-exponierten Beschäftigten.

In einem ersten Schritt soll dazu die Anzahl der beruflich assoziierten Atemwegs- und Lungenerkrankungen durch Diisocyanate in Deutschland, also die Inzidenz, ermittelt werden. Zudem soll der Zusammenhang zwischen der Exposition und dem Auftreten dieser Erkrankungen, die Dosis-Wirkungsbeziehung, beschrieben werden. Hierzu ist vorgesehen, auch die aufgenommene Menge an Diisocyanaten bei exponierten Beschäftigten zu untersuchen. Ein weiteres Studienziel ist, die im REACH-Beschränkungsvorschlag vorgegebenen Präventionsmaßnahmen systematisch auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

Die Studienergebnisse sollen schließlich dazu verwendet werden, geeignete und praktikable Präventionsmaßnahmen zur Verringerung der Exposition gegenüber Diisocyanaten zu entwickeln und diese in den Betrieben umzusetzen.

Nutzen für Betriebe bei Studienteilnahme

Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie werden derzeit Betriebe gesucht, die an der Hauptstudie teilnehmen. Durch eine Studienteilnahme tragen Betriebe zur Verbesserung bereits bestehender Präventionsmaßnahmen bei. Außerdem können im Rahmen der Studie auch auf den jeweiligen Betrieb zugeschnittene Präventionskonzepte entwickelt werden. Regelmäßige Gesundheitsuntersuchungen und Expositionsmessungen bei den Beschäftigten sowie individuelle Informationen zum Arbeitsschutz können dazu beitragen, arbeitsbedingte Erkrankungen und damit auch Ausfallzeiten der Beschäftigten zu minimieren. Darüber hinaus bereitet eine Studienteilnahme den Betrieb gut auf zukünftige Arbeitsschutzmaßnahmen nach dem Inkrafttreten der REACH-Beschränkung vor.

Voraussetzungen für eine Studienteilnahme

Gesucht werden Betriebe, in denen mit Polyurethanen bzw. den Diisocyanaten Methylendiphenyldiisocyanat (MDI), Hexamethyldiisocyanat (HDI) und/oder Toluylendiisocyanat

INFO

Die EU-Chemikalienverordnung REACH

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) bedeutet Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien und ist eine Verordnung der Europäischen Union zur Verbesserung des Schutzes der Gesundheit und der Umwelt vor Risiken, die durch chemische Stoffe entstehen können. Die BAuA hat ein REACH-Beschränkungsverfahren für Diisocyanate initiiert und dazu einen Vorschlag bei der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) eingereicht. Im weiteren Verlauf des Verfahrens wird die EU-Kommission in Abstimmung mit den Mitgliedsstaaten über die Zustimmung zu der Beschränkung entscheiden.

Studienorganisation – Kooperationspartner – Mitwirkende

Diese Studie ist ein Kooperationsprojekt des Instituts für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA), das verantwortlich für das Projektmanagement ist, mit verschiedenen Unfallversicherungsträgern (BG RCI, BGHM, BG BAU, BG ETEM, BGHW), dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und den europäischen Verbänden der Isocyanat-Hersteller ISOPA und ALIPA. Beteiligt sind zudem die Industrieverbände Europur, Euro-Moulers, PU Europe, EFCC, Industrieverband Klebstoffe, Deutsche Bauchemie, FSK, Feica und CEPE, sowie das Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin (ZfAM). Ebenso besteht eine enge Kooperation mit den bereits gewonnenen Studienbetrieben, um die spätere Hauptstudie bestmöglich in die individuellen Betriebsabläufe einbinden zu können.

(TDI) gearbeitet wird. Tätigkeiten wie die Herstellung und Anwendung von Polyurethanen, unter anderem bei Klebearbeiten, Beschichtungen, Injektions- und Isolierarbeiten sowie Schäumen sind von Interesse. Wünschenswert wäre, dass die entsprechenden Betriebe eine ausreichende Anzahl an Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern mit einer Exposition gegenüber Diisocyanaten beschäftigen. Weiterhin sollte die Bereitschaft zu einer dauerhaften Teilnahme an der geplanten Hauptstudie bestehen. Gesucht werden deutschlandweit rund 1.500 gegenüber Diisocyanaten exponierte Beschäftigte, sowie etwa 500 nicht exponierte Personen als Kontrollgruppe. Nach Rekrutierung der erforderlichen Anzahl an Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern im Rahmen der Machbarkeitsstudie beginnt voraussichtlich im Jahr 2020 die Hauptstudie, die für einen Zeitraum von fünf Jahren konzipiert wird.

Nutzen der Studienteilnahme für die Beschäftigten

Beschäftigte, die an der Studie teilnehmen, erhalten über den Zeitraum der Hauptstudie einmal jährlich eine Untersuchung mit dem Schwerpunkt auf Atemwegserkrankungen. Diese werden durch ein medizinisches Studienteam unter studienärztlicher Leitung vor Ort in den Betrieben durchgeführt. Zusätzlich erfolgt an den Arbeitsplätzen jährlich eine Expositionsmessung hinsichtlich Diisocyanaten. Dadurch erhält jeder Beschäftigte ausführliche Informationen zur individuellen Exposition und es wird eine spezifische tätigkeitsbezogene Beratung zum Gesundheitsschutz ange-

boten. Die Organisation der Studienuntersuchungen erfolgt in enger Abstimmung mit den Firmen und den zuständigen betriebsärztlichen Diensten.

Wer kann teilnehmen?

Teilnehmen können alle Beschäftigten aus den beschriebenen Bereichen im Alter von 18 bis 58 Jahren, die gegenüber MDI, HDI und/oder TDI exponiert sind. Zusätzlich werden für die Kontrollgruppe nicht gegenüber Diisocyanaten exponierte Beschäftigte gesucht. Diese können in denselben Betrieben wie die exponierten Personen arbeiten, jedoch muss eine Diisocyanat-Exposition bei den jeweils ausgeübten Tätigkeiten ausgeschlossen sein. Nach ausführlicher Aufklärung werden die Beschäftigten zu Beginn der Hauptstudie gebeten, einen Fragebogen zu ihrer Tätigkeit und ihrem Gesundheitsstatus auszufüllen. Danach erfolgt eine jährliche Gesundheitsuntersuchung.

Gesundheits- und Expositionsuntersuchungen während der Hauptstudie

Im Rahmen der Hauptstudie werden umfassende Gesundheits- und Expositionsuntersuchungen hinsichtlich Diisocyanaten durchgeführt, in deren Rahmen auch Blut- und Urinproben gewonnen werden. Bei der Gesundheitsuntersuchung mit dem Schwerpunkt auf Atemwegs- und Lungenerkrankungen wird die Lungenfunktion mittels eines mobilen Spirometers gemessen, sowie das exhalierete Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft bestimmt. Letzteres dient als möglicher Hinweis auf entzündliche Erkrankungen wie zum Beispiel Asthma. Um mögliche allergische Reaktionen nachzuweisen, werden Antikörperbestimmungen im Blut durchgeführt. Zusätzlich werden die Blutproben auf ausgewählte Entzündungsmarker, Reaktionsprodukte von Diisocyanaten und Diisocyanat-spezifische Antikörper untersucht. Im Rahmen des Humanbiomonitorings werden die Urinproben hinsichtlich Stoffwechselprodukten von Diisocyanaten analysiert. Die inhalative Exposition durch die Arbeitsplatzluft sowie eine mögliche dermale Diisocyanatbelastung werden messtechnisch erfasst.

Sollten die Untersuchungen den Verdacht auf eine Diisocyanat-bedingte Atemwegserkrankung ergeben, wird dem betroffenen Studienteilnehmer eine spezifische Beratung und Betreuung durch die studienärztliche Leitung angeboten. Um den Verdacht abzuklären, werden zusätzliche diagnostische Maßnahmen, die über die normalen Studienmessungen hinausgehen, durchgeführt. Dazu gehören unter anderem Tests auf eine bronchiale Überempfindlichkeit, sowie der Nachweis von Entzündungsmarkern im Sputum.

Aktueller Stand des Projektes und Ausblick

Zurzeit befindet sich das Projekt in der Machbarkeitsphase, die im Jahr 2018 begonnen hat und 2020 in die Hauptstudie übergehen soll. In der gegenwärtigen Machbarkeitsphase werden Studienbetriebe und Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer rekrutiert sowie das Studiendesign für die Hauptstudie entwickelt. Auf Basis des geschätzten Fallaufkommens von einem Fall pro 500 Personen und Jahr wird die Gewinnung einer Anzahl von rund 1.500 gegenüber Diisocyanaten exponierten Probanden aus den unterschiedlichsten Tätigkeitsbereichen angestrebt (angelehnt an Daniels 2018). So kann gewährleistet werden, dass die Studie repräsentativ ist.

Bisher konnten vierzehn Firmen mit einer Gesamtanzahl von rund 550 potenziell gegenüber Diisocyanaten exponierten Beschäftigten für eine Studienteilnahme gewonnen werden. Neunzehn weitere Firmen sind an einer Teilnahme interessiert.

Um die erforderlichen Rahmenbedingungen für die Hauptstudie mit einer ausreichenden Anzahl an Studienteilnehmenden erfüllen zu können, werden weitere potenzielle Studienbetriebe gesucht. Nach Herstellung des Erstkontaktes bietet die Studienorganisation unverbindliche Informationstreffen vor Ort in den Firmen an, um offene Fragen zu klären und das weitere Vorgehen abzustimmen. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Studienflyer im Internet unter: www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/214

Ansprechpersonen:

Projektleitung:

Dr. Stefanie K. Kösling, Dr. Heiko U. Kätterlein

Studienärztliche Leitung:

Dr. Constanze Steiner, Prof. Dr. Rolf Merget

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Heiko U. Kätterlein, Dr. Stefanie K. Kösling
IPA

Literatur

Annex XV restriction report, Proposal for a restriction on diisocyanates. ECHA, Dossier submitter: BAuA, Dortmund 2017; 2.1 <https://echa.europa.eu/de/registry-of-restriction-intentions>

Bello D, Herrick CA, Smith TJ, Woskie SR, Streicher RP, Cullen MR, Liu Y, Redlich CA. Skin exposure to isocyanates: Reasons for concern. *Environ Health Perspect* 2007; 115:328-335

Daniels RD. Occupational asthma risk from exposure to toluene diisocyanate: A review and risk assessment. *Am J Ind Med* 2018; 61: 282-292

Merkblatt M 044 Polyurethane/Isocyanate. Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie 2013; Ausgabe 09

Merkblatt zur BK Nr. 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“. *BArBfI* 2004; 3: 32

NIOSH. A summary of health hazard evaluations: Issues related to occupational exposure to isocyanates, 1989 to 2002. National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA 2004; 116

PU Magazin. Die weltweite PU-Industrie – Rückschau auf 2015 und Ausblick auf 2016. 2016; Ausgabe 02: 76

TRGS 430 (Technische Regeln für Gefahrstoffe), Isocyanate – Gefährdungsbeurteilung und Schutzmaßnahmen. Ausschuss für Gefahrstoffe, GMBI 2009; 18/19

Walendzik G. Beschränkung von Diisocyanaten – Beschäftigte besser schützen. *baua: Aktuell* – Ausgabe 4/2016. Amtliche Mitteilungen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: 7

Humanbiomonitoring zu Weichmachern und deren Ersatzstoffen

IPA baut Methodenrepertoire weiter aus

Holger M. Koch, Tobias Weiß, Thomas Brüning

Weichmacher werden in vielen Kunststoffen verwendet und sind so allgegenwärtig. Da Phthalate – bislang die wichtigsten Vertreter der Weichmacher – in den letzten Jahren aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften in Verruf geraten sind, werden sie zunehmend durch andere Stoffe ersetzt, deren Wirkungen aber häufig weniger gut erforscht sind. Im Rahmen verschiedener europa- und deutschlandweiter Projekte wurden und werden im IPA für verschiedene Phthalate und deren Ersatzstoffe Nachweismethoden entwickelt. Diese können sowohl für das Humanbiomonitoring im Rahmen von Präventionsmaßnahmen bei Beschäftigten, die Umgang mit Phthalaten haben, als auch in der Allgemeinbevölkerung zur Bestimmung von Referenzwerten eingesetzt werden.

Der Begriff Weichmacher bezeichnet eine Stoffgruppe, die vorwiegend in Weich-PVC-Anwendungen wie Bodenbelägen, Folien, Schläuchen, Stromkabeln oder Blutbeuteln zur Anwendung kommt, um diesen die gewünschte Flexibilität zu verleihen. In Nischen-Anwendungen erfüllen Weichmacher auch weitere Aufgaben zum Beispiel in Klebstoffen, Farben, Tapeten, Kosmetika, Körperpflegemitteln, Reinigungsmitteln und Arzneimitteln. Aufgrund ihres hohen Produktionsvolumens und ihrer umfangreichen Verwendung sind sie an Arbeitsplätzen, im privaten Umfeld, in der Umwelt und in der Nahrungskette allgegenwärtig. Damit sind direkte und indirekte Expositionen in der Allgemeinbevölkerung aber auch von Beschäftigten im Umgang mit Weichmachern weit verbreitet.

Phthalate können reproduktionstoxisch sein

Die klassischen Vertreter der Weichmacher waren bisher die als Phthalate bezeichneten Ester der Phthalsäure mit verschiedenen Alkoholen. Einige dieser Phthalate, deren Alkoholseitenketten zwischen vier und neun Kohlenstoffatomen umfassen, sind in den vergangenen Jahren jedoch in Verruf gekommen, da sie in Tierversuchen eine Vielzahl

entwicklungs- und reproduktionstoxischer Effekte zeigen, die unter dem „Phthalat-Syndrom“ subsummiert werden (Furr et al. 2014). Werden männliche Nachkommen während der Schwangerschaft gegenüber diesen Phthalaten exponiert, kann es unter anderem zu Fehlbildungen der inneren und äußeren Genitalien und verminderter Spermienqualität kommen. Dies wird unter anderem auf deren Fähigkeit zur Unterdrückung der Testosteron- und der InsL3-Peptidhormon-Produktion zurückgeführt. Aufgrund dieser anti-androgenen Wirkungen werden diese Phthalate auch der Gruppe der sogenannten Endokrinen Disruptoren, also Stoffen, die hormonartig wirken, zugerechnet. Ferner zeigen valide wissenschaftliche Studien, dass diese Phthalate dosis-additiv zusammenwirken, das heißt in Kombinationen trägt jedes einzelne Phthalat seinen Anteil zur kumulativen Gesamtwirkung bei (Howdeshell et al. 2015). Deshalb steht neben der bisher üblichen toxikologischen Einzelbewertung auch eine Risikobewertungen der Mischexposition gegenüber Phthalaten im Zentrum wichtiger Gremien, Einrichtungen und Forschungsprojekten wie der US National Academy of Sciences, US CPSC CHAP oder der Kommission Human-Biomonitoring.

Kurz gefasst

Auf europäischer Ebene wurden bestimmte Phthalate unter Vorsorgeerwägungen bereits ab 1999 in Kinderspielwaren eingeschränkt, ab 2001 als reproduktionstoxische Stoffe eingestuft (heute: CLP Repr. Cat 1B) und sind somit zum Beispiel in Kosmetika verboten. Seit 2015 unterliegen bestimmte Phthalate der Zulassungspflicht unter REACH beziehungsweise ist deren Herstellung und Einsatz unter REACH in der EU nicht mehr möglich, weil kein Zulassungsantrag gestellt wurde. In 2019 werden Restriktionen in Kraft gesetzt, die bestimmte Phthalate jetzt auch in importierten Artikeln verbieten, so dass auch Artikel mit diesen Phthalaten grundsätzlich vom Markt verbannt sein werden. Außerhalb des Geltungsbereiches von REACH bleiben diese Phthalate jedoch bis auf weiteres zugelassen (z.B. in Medizinprodukten). Allerdings werden derzeit im Rahmen der neuen Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745) Richtlinien für Phthalate erarbeitet, deren Veröffentlichung noch für 2019 geplant ist.

EU-Projekt hat Phthalate im Fokus

Neben den Phthalaten rücken aber auch deren Ersatzstoffe, auch Substitute genannt, in den Fokus (Abbildung 1). So ist in den letzten Jahren deren Produktionsvolumen und Verwendung rasch angestiegen (Abbildung 2). Auch wenn bei den derzeit eingesetzten Substituten vieles für ein deutlich vorteilhafteres toxikologisches Profil spricht, muss auch für diese Substitute von einer breiten Exposition der Allgemeinbevölkerung und am Arbeitsplatz ausgegangen werden.

Auch deshalb stehen neben den klassischen Phthalaten deren Substitute ebenfalls als prioritär zu behandelnde Stoffe im Arbeitsprogramm der Europäischen Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU). Hierbei handelt es sich um ein EU-Forschungsprojekt, an dem über 100 Partner, inklusive der Europäischen Umweltagentur und der Europäischen Kommission, aus 28 Ländern beteiligt sind. Koordiniert wird dieses Projekt vom Umweltbundesamt (www.hbm4eu.eu). Vorrän-

- Weichmacher werden in vielen Kunststoffen verwendet und sind so auch überall in der Umwelt zu finden.
- Da Weichmacher in der Vergangenheit als reproduktionstoxisch in Verruf geraten sind, gibt es mittlerweile Ersatzstoffe, die aber häufig noch nicht gut untersucht sind.
- Im IPA werden sowohl für Phthalate als auch für deren Ersatzstoffe Nachweismethoden entwickelt, die dann für das Humanbiomonitoring eingesetzt werden können.

giges Ziel dieses Forschungsverbundes ist die Koordination und der Ausbau des Human-Biomonitorings (HBM) in Europa, um die Faktengrundlage für die Umwelt- und Chemikalienpolitik in der EU zu verbessern (Ganzleben et al. 2017). Das IPA ist Teil dieses Projektes im Bereich „Analytische Qualitätssicherung“ und hat für den Unterbereich „Neue Methodenentwicklungen“ die Leitung übernommen.

Humanbiomonitoring von Phthalaten im IPA

Das IPA hat frühzeitig neben der kontinuierlichen Weiterentwicklung des Humanbiomonitorings von Phthalaten auch die Neuentwicklung von HBM-Methoden für deren Substitute vorangetrieben. So kann im IPA derzeit anhand von über 20 verschiedenen spezifischen Metaboliten im Urin die Körperlast gegenüber elf verschiedenen Phthalaten bestimmt werden (Koch et al. 2017). Durch die Einbindung des IPA in das deutsche Kooperationsprojekt zur Förderung des HBM zwischen Umweltministerium (BMU) und dem Verband der chemischen Industrie (VCI) sind vom IPA HBM Methoden für die Substitute Hexamoll® DINCH, Diethylhexylterephthalat (DEHTP) und Diethylhexyltadipat (DEHA) selbst entwickelt beziehungsweise deren Entwicklung (Dipropylheptylphthalat, DPHP) unterstützt worden (Schütze et al. 2012; Leng et al. 2014; Lessmann et al. 2016; Nehring et al. 2019). Weitere Substitute befinden sich in Bearbeitung. Neben der reinen

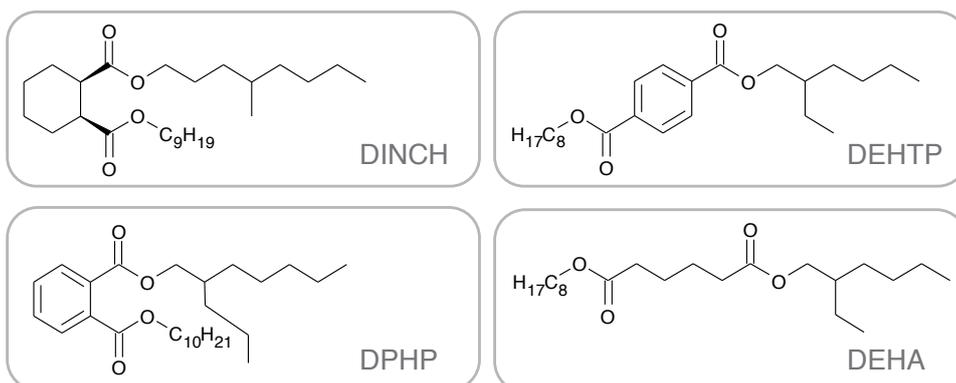
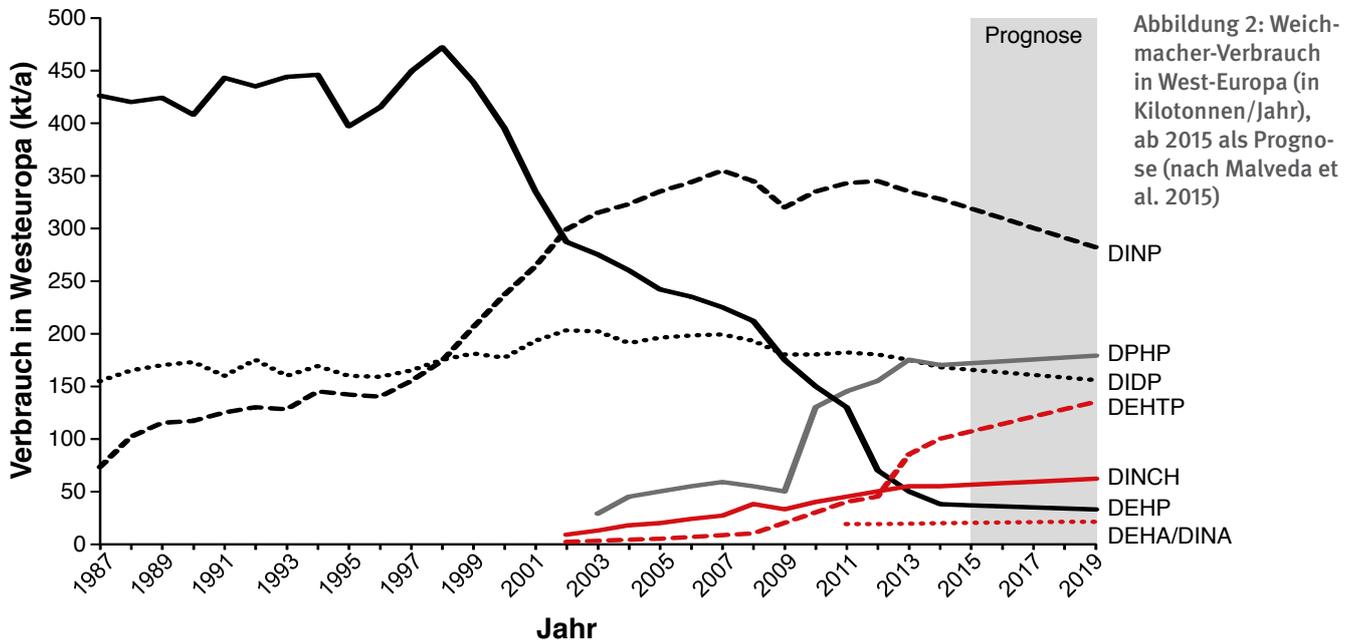


Abbildung 1: Bedeutende, alternative Weichmacher als Substitute für die kritisch eingestuft Phthalate.



analytischen Methodenentwicklung werden auch detaillierte Studien zum Human-Metabolismus und erste Anwendungen in Bevölkerungskollektiven durchgeführt (z.B. Schütze et al. 2017). Diese HBM Daten können dann direkt mit Biologischen Grenzwerten am Arbeitsplatz (z.B. BAT-Wert der DFG-MAK Kommission für DEHP) oder toxikologisch begründeten Umweltmedizinischen Grenzwerten (z.B. HBM-Werte des Umweltbundesamtes für DEHP, DINCH, DEHTP und DPHP) beziehungsweise statistischen Referenzwerten (RV95) in Bezug gesetzt werden. Damit ist es möglich, deren Expositionshöhe und ein möglicherweise damit verbundenes Risiko zu beurteilen. Derzeit ermittelt das IPA die DEHP Belastung von Beschäftigten im PVC-Recycling. Dies ist ein erforderlicher Bestandteil der REACH-Zulassung im Recycling-Bereich. In weiteren Studien am Arbeitsplatz beziehungsweise in experimentellen Studien im Expositionslabor konnte gezeigt werden, dass für bestimmte Phthalate, wie DEHP, Diisononylphthalat (DiNP) und Dibutylphthalat (DBP), die Hautaufnahme einen deutlich relevanteren Expositionspfad darstellen könnte, als bislang angenommen (Koch et al. 2012, Weschler et al. 2015, Salthammer et al. 2018).

Humanbiomonitoring am IPA zeigt veränderte Belastungssituation

Grundsätzlich konnte vom IPA anhand der seit 1988 in der Umweltprobenbank des Bundes eingelagerten Urinproben gezeigt werden, dass in der Allgemeinbevölkerung die Belastungen mit den kritischen, und stufenweise regulierten Phthalaten seit der Jahrtausendwende deutlich zurückgegangen sind (Koch et al. 2017). Hingegen sind die Belastungen mit einigen der wichtigsten Substitute (DINCH, DEHTP,

DPHP) sprunghaft angestiegen (Schütze et al. 2014, Schütze et al. 2015, Lessmann et al. (im Review), Kasper-Sonnenberg et al. 2019). Derzeit ergibt sich aus der Belastungssituation gegenüber den Substituten kein akuter Anlass zur Sorge. Gleichwohl bedarf der rasche Anstieg der Verwendung und der gemessenen Belastungen einer engmaschigen weiteren Kontrolle. Für die Substitute an Arbeitsplätzen liegen bislang keine Belastungsdaten vor.

Fazit:

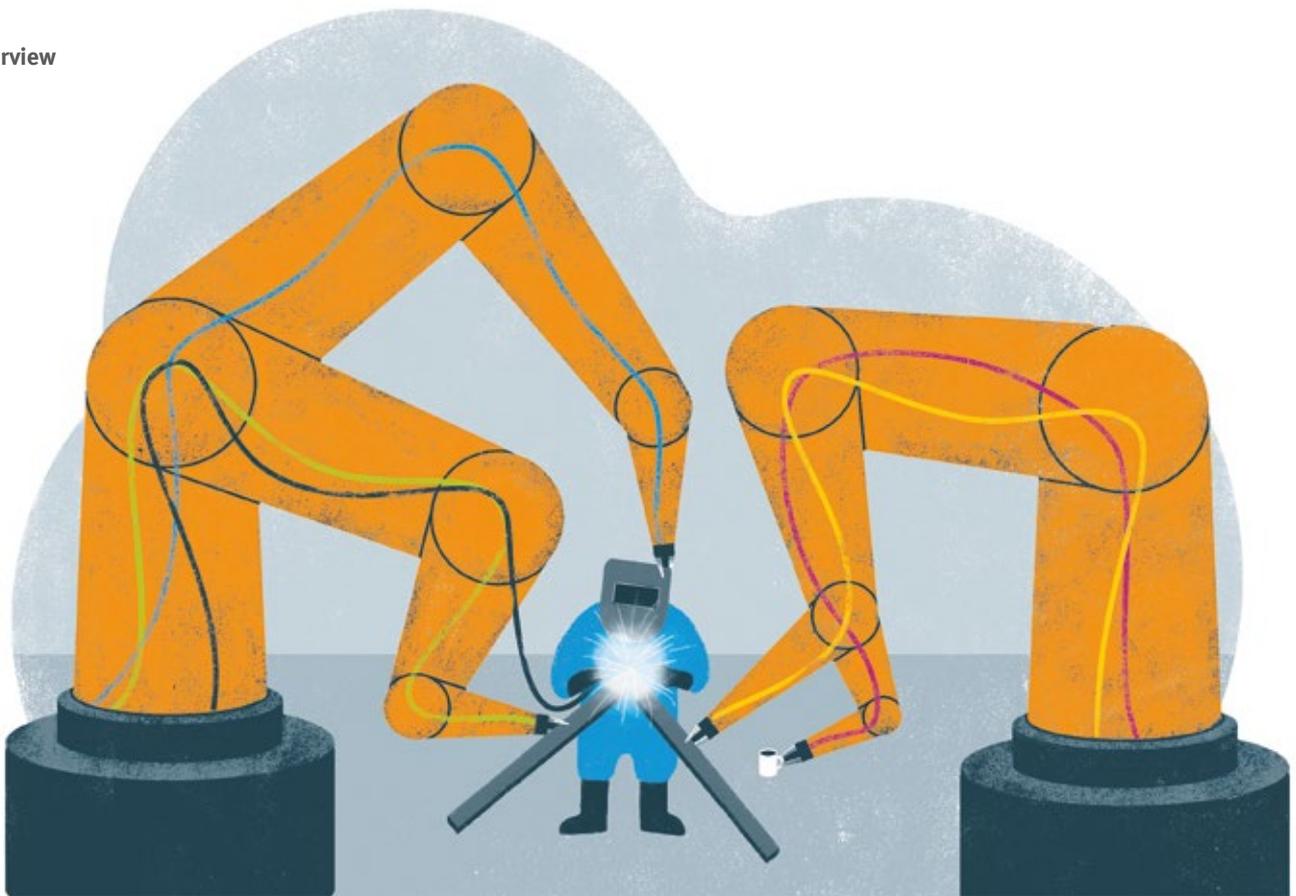
Dank der internationalen und nationalen Einbindung des Humanbiomonitorings am IPA konnte ein umfangreiches Methodenrepertoire und die entsprechende Expertise zu Phthalaten und deren Substituten aufgebaut werden. Dieses wird – entsprechend den aktuellen Anforderungen – kontinuierlich erweitert.

Das IPA leistet mit der Bereitstellung validierter Methoden und toxikokinetischer Basisdaten einen wesentlichen Beitrag zur gesundheitlichen Bewertung der Exposition gegenüber diesen weit verbreiteten Stoffen und kann somit eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für eventuell als notwendig erachtete regulative staatliche Maßnahmen sowie für Einleitung und Überwachung von betrieblichen Präventionsmaßnahmen im Rahmen von Gefährdungsbeurteilungen schaffen.

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

Literatur

- Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM, Gray LE Jr. A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol Sci* 2014; 140: 403-24 doi: 10.1093/toxsci/kfu081
- Ganzleben C, Antignac JP, Barouki R, Castaño A, Fiddicke U, Klánová J, Lebret E, Olea N, Sarigiannis D, Schoeters GR, Sepai O, Tolonen H, Kolossa-Gehring M. Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 94-97 doi: 10.1016/j.ijheh.2017.01.007
- Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Furr JR, Lambright CR, Gray LE Jr. Dose Addition Models Based on Biologically Relevant Reductions in Fetal Testosterone Accurately Predict Postnatal Reproductive Tract Alterations by a Phthalate Mixture in Rats. *Toxicol Sci* 2015; 148: 488-502 doi: 10.1093/toxsci/kfv196
- Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Apel P, Rüter M, Pälme C, Brüning T, Kolossa-Gehring M. Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB). *Int J Hyg Environ Health* 2019; Epub ahead of print
- Koch HM, Rüter M, Schütze A, Conrad A, Pälme C, Apel P, Brüning T, Kolossa-Gehring M. Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 130-141 doi: 10.1016/j.ijheh.2016.11.003
- Koch HM, Schütze A, Pälme C, Angerer J, Brüning T. Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH®) in humans after single oral doses. *Arch Toxicol* 2013; 87: 799-806 doi: 10.1007/s00204-012-0990-4
- Koch HM, Haller A, Weiss T, Käfferlein HU, Stork J, Brüning T. Phthalate exposure during cold plastisol application – a human biomonitoring study. *Toxicol Lett* 2012; 213: 100-6 doi: 10.1016/j.toxlet.2011.06.010
- Leng G, Koch HM, Gries W, Schütze A, Langsch A, Brüning T, Otter R. Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl) phthalate (DPHP) to five male volunteers – characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. *Toxicol Lett* 2014; 231: 282-8 doi: 10.1016/j.toxlet.2014.06.035
- Lessmann F, Schütze A, Weiss T, Brüning T, Koch HM. Determination of metabolites of di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) in human urine by HPLC-MS/MS with on-line clean-up. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2016 Feb 1;1011:196-203. doi: 10.1016/j.jchromb.2015.12.042.
- Malveda et al. *Chemical Economics Handbook Plasticizers*. IHS Global Inc. 2015
- Nehring A, Bury D, Kling HW, Weiss T, Brüning T, Koch HM. Determination of human urinary metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) by online-SPE-HPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2019; 1124: 239-246 doi: 10.1016/j.jchromb.2019.06.019
- Salthammer T, Zhang Y, Mo J, Koch HM, Weschler CJ. Assessing Human Exposure to Organic Pollutants in the Indoor Environment. *Angew Chem Int Ed Engl* 2018; 57: 12228-12263 doi: 10.1002/anie.201711023
- Schütze A, Gries W, Kolossa-Gehring M, Apel P, Schröter-Kermani C, Fiddicke U, Leng G, Brüning T, Koch HM. Bis-(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) metabolites emerging in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank (1999-2012). *Int J Hyg Environ Health*. 2015; 218: 559-63 doi: 10.1016/j.ijheh.2015.05.007
- Schütze A, Pälme C, Angerer J, Weiss T, Brüning T, Koch HM. Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via HPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 895-896: 123-30 doi: 10.1016/j.jchromb.2012.03.030
- Schütze A, Otter R, Modick H, Langsch A, Brüning T, Koch HM. Additional oxidized and alkyl chain breakdown metabolites of the plasticizer DINCH in urine after oral dosage to human volunteers. *Arch Toxicol* 2017; 91: 179-188 doi: 10.1007/s00204-016-1688-9
- Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T, Schripp T, Toftum J, Clausen G. Transdermal Uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate Directly from Air: Experimental Verification. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 928-34 doi: 10.1289/ehp.1409151



„Viele Herausforderungen der nächsten Jahre werden mit der Digitalisierung zu tun haben“

Interview mit dem neuen Hauptgeschäftsführer der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung Dr. Stefan Hussy

Seit dem 1. Juli hat die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung mit Dr. Stefan Hussy einen neuen Hauptgeschäftsführer. Er tritt die Nachfolge von Prof. Joachim Breuer an. Unter anderem ist er verantwortlich für den Geschäftsbereich Prävention. Das IPA-Journal sprach im Interview mit ihm über die Bedeutung der arbeitsmedizinischen Forschung für die Prävention und die Weiterentwicklung des Berufskrankheitenrechts.

Sehr geehrter Herr Dr. Hussy, Sie sind jetzt knapp sechs Monate im Amt, konnten Sie sich bereits einen Überblick über die anstehenden Aufgaben und zukünftigen Herausforderungen der gesetzlichen Unfallversicherung machen?

Vor meiner jetzigen Amtsübernahme hatte ich ja bereits unterschiedliche Funktionen in der gesetzlichen Unfallversicherung inne. Ich bin deshalb mit den Erwartungen der Unfallversicherungsträger an ihren Verband vertraut. Mir ist es aber wichtig, zunächst Gespräche zu führen – sowohl mit den Unfallversicherungsträgern als auch mit meinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bei der DGUV. Ich möchte erst mal zuhören, das ist die Grundlage für alle

weiteren Schritte. Ganz klar ist aber, dass viele der Herausforderungen, die wir in den nächsten Jahren angehen müssen, mit der Digitalisierung zu tun haben werden. Das betrifft unsere Kernbereiche Prävention – Stichwort Arbeiten 4.0 – und Rehabilitation, aber auch die interne Arbeitsorganisation in der Unfallversicherung. Weitere zentrale Themen sind zum Beispiel die Reform des Berufskrankheitenrechts, die kurz bevorsteht, und mittelfristig der demographische Wandel. Stark an Bedeutung gewonnen hat in den letzten Jahren auch die Zusammenarbeit mit den anderen Trägern der Sozialversicherung. Diese haben wir im Rahmen der Gemeinsamen Deutschen Arbeitsschutzstrategie und der Natio-

nalen Präventionsstrategie auf eine solide Basis gestellt und werden die Kooperation weiter intensivieren müssen, um die gemeinsam gesetzten Ziele zu erreichen.

Die Prävention von Berufskrankheiten ist eine der zentralen Aufgaben der Unfallversicherungsträger. Welche Schwerpunkte sehen Sie in den kommenden Jahren in diesem Bereich?

Die Weiterentwicklung des BK-Rechts, ist von großer Bedeutung nicht nur für die direkt Betroffenen sondern auch für die Unfallversicherungsträger und die DGUV. Am Beispiel des Wegfalls des Zwangs, die gefährdende Tätigkeit aufzugeben, wie wir es im Weißbuch „Weiterentwicklung des Berufskrank-

heitenrechts“ für einige der häufigsten Berufskrankheiten vorschlagen, bedeutet das: die Bereiche Rehabilitation und Prävention müssen noch besser verzahnt werden und zusammenarbeiten. Einen Bereich, den wir in diesem Zusammenhang sicherlich ausbauen werden, ist die Individualprävention. Für die Institute der DGUV sind die im Weißbuch genannten Themen „Forschung“ und „Expositionsermittlung“ dabei die wesentlichen Handlungsfelder. Hier gilt es, bereits begonnene Projekte fortzuführen und im Hinblick auf neue Risiken proaktiv Projekte zu konzipieren.

Das Präventionsgesetz soll die Gesundheitsförderung und Prävention in allen Bereichen, in denen Menschen leben, lernen und arbeiten, verbessern. Dabei soll die Zusammenarbeit von Sozialversicherungsträger, Länder und Kommunen gestärkt werden. Die nationale Präventionskonferenz, deren Mitglied Sie sind, legt dabei gemeinsame Ziele fest. Wie kann sich dieser erweiterte Präventionsauftrag in der zukünftigen arbeitsmedizinischen Forschung niederschlagen?

Die Übergänge zwischen den Settings „Arbeit“ und „Freizeit“ sind nicht mehr so trennscharf, denn moderne Kommunikationsmedien ermöglichen schon heute ein Arbeiten von nahezu überall. Viele Beschäftigte schätzen auch die freiere Zeiteinteilung, die ihnen zum Beispiel die Option „Homeoffice“ verschafft. Dies wirft jedoch auch neue Fragen auf: Wie kann ich eine berufliche Verursachung bei den sogenannten „Volkskrankheiten“ wie psychische oder muskuloskeletale Belastungen oder Hautkrebs durch UV-Strahlung überhaupt nachweisen? Hier ist die Forschung gefordert, sich an der Entwicklung von Instrumenten zur Abschätzung und Abgrenzung zu beteiligen. Gleichzeitig müssen Krankheitsursachen weiter erforscht werden und noch konkretere

und weitgehendere Maßnahmen zur Vermeidung dieser Gefährdungen entwickelt werden.

Sie hatten ja bereits schon das Stichwort Industrie bzw. Arbeiten 4.0 bei den zukünftigen Herausforderungen benannt. Wo sehen Sie hier die Forschungsschwerpunkte? Gibt es auch eine Arbeitsmedizin 4.0? Wie könnte die aussehen?

Technische Entwicklungen werden künftig eine noch größere Rolle spielen als das bislang schon der Fall ist. Ich denke hier zum Beispiel an die Exoskelette. Sie haben nicht nur in der Rehabilitation Querschnittgelähmter ihren Platz, sondern können als Präventionsmaßnahmen im Betrieb auch das Heben schwerer Lasten deutlich vereinfachen. Ähnliches gilt für kollaborierenden Roboter, die monotone und gefährdende Tätigkeiten übernehmen können. Solche Entwicklungen können helfen, arbeitsbedingte Gefährdungen zu minimieren

Dabei dürfen wir aber nie die menschengerechte Ausrichtung der Arbeit aus dem Blick verlieren. Die Maschinen müssen dem Menschen dienen und nicht umgekehrt. Deshalb müssen wir auch die Auswirkung von neuen Technologien wie Datenbrillen oder „virtual reality“ auf die Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit untersuchen. Nur so können wir möglichen Gefährdungen frühzeitig entgegenwirken. Das Gleiche gilt im Übrigen auch für das Thema Arbeitszeit, die ja immer flexibler wird.

Ich denke, eine Arbeitsmedizin 4.0 muss neben der Auseinandersetzung mit den gerade genannten Herausforderungen auch die Zusammenarbeit mit anderen Professionen verstärken. Denn viele der genannten Fragestellungen können nicht mehr alleine von der Arbeits- oder Betriebsmedizin oder



Dr. Stefan Hussy

den bisher eher technisch geprägten Fachkräften für Arbeitssicherheit beantwortet werden. Hinzu kommt, dass auch die Medizin sich mit den neuen Möglichkeiten der Digitalisierung auseinandersetzen muss. Die Zahl der Arbeitsmedizinerinnen und -mediziner sinkt. Die Telemedizin könnte da eine gute Möglichkeit sein, Betriebe und Versicherte unter Einsatz digitalisierter Verfahren besser zu erreichen.

Herr Dr. Hussy, die Gefahren und Belastungen, die aus dem Einsatz neuer Technologien entstehen müssen sicherlich stärker bei Forschungsansätzen berücksichtigt werden. Wie sieht es aber mit den alten „Gefahren“, oder ganz konkret, den bekannten Gefahrstoffen aus? Welche Bedeutung messen Sie der toxikologischen Forschung zukünftig bei?

Ein Schwerpunkt der aktuellen 3. GDA-Periode sind die Gefährdungen durch krebserregende Gefahrstoffe. Das zeigt,

dass Gefahrstoffe noch immer eine Herausforderung für die Unfallversicherung sind. Damit mögliche Gefährdungen früh erfasst werden können, müssen die Nachweismethoden hier weiter verfeinert werden. Und wie bereits erwähnt, gilt es, Analyse- und Nachweismethoden im Hinblick auf neue Gefahr- oder Ersatzstoffe anzupassen und wenn nötig auch neu zu entwickeln. Dies halte ich auch angesichts der Senkung von Grenzwerten für besonders wichtig. Bei verschiedenen Forschungsthemen brauchen wir aber einen langen Atem, um belastbare Ergebnisse zu erhalten. Denn komplexe Fragestellungen können häufig nur mit sehr großem Aufwand und einer Vernetzung innerhalb der Wissenschaft erfolgreich bearbeitet werden. Die IPA-Projekte zur synkanzerogenen Wirkung von Gefahrstoffen bei der Lungenkrebsentstehung oder zur Entwicklung von molekularen Markern zur Krebsfrüherkennung sind hier nur zwei Beispiele.

Die angesprochene Früherkennung von Krebserkrankungen ist eine der großen Herausforderungen für die gesetzliche Unfallversicherung im Bereich der Sekundärprävention. Welche Möglichkeiten sehen Sie diese Forschungsanstrengungen noch weiter voranzutreiben und Forschungsergebnisse auch zeitnah in die Praxis zu transferieren?

Welche weiteren Möglichkeiten es für die Forschung gibt, können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sicher besser beantworten. Ich sehe hier in der Praxis der Sekundärprävention nur einen deutlichen Bedarf für entsprechende Verfahren. Mir ist wichtig, dass der bisher eingeschlagene Weg konsequent weiterverfolgt wird. Um die Ergebnisse aus dieser Forschung rasch in die Praxis zu transferieren, brauchen wir ein abgestimmtes Vorgehen aller Beteiligten im Bereich der Unfallversicherungsträger und der Medizin.

Dazu gehört eine verantwortungsvolle und zielgerichtete Kommunikation, die Nutzen und Risiken solcher Verfahren verständlich macht.

Sie erwähnten ja bereits die sich verändernden Arbeitszeiten bei Arbeiten 4.0. Hier sind die Unfallversicherungen zukünftig gefordert noch mehr in die Forschung nach „humanen“ Schichtsystemen zu investieren. Wie beurteilen Sie den aktuellen Stand der Forschung hierzu?

Der Begriff „humane“ Schichtsysteme greift mir an dieser Stelle zu kurz. Wir müssen den stetigen Wechsel zwischen privaten und beruflichen Herausforderungen, das Arbeiten zu unüblichen Zeiten und in anderen Zeitzonen und Kulturen mit in den Fokus rücken. Die bisherigen und geplanten Forschungsprojekte der DGUV-Institute zu den gesundheitlichen Auswirkungen von sich verändernden Arbeitszeiten liefern dabei wichtige Erkenntnisse. Unter anderem werden Schicht-Systeme im Hinblick auf individuelle Faktoren wie Schlafgewohnheiten, Krebs- und andere chronische Erkrankungen untersucht. Ebenfalls im Fokus stehen die Auswirkungen von besonderen Expositionen infolge von Schichtarbeit, wie zum Beispiel Beleuchtung, und die Schichtplangestaltung. Mit den Ergebnissen dieser Forschung können die Unfallversicherungsträger bereits bestehende Empfehlungen für die Gestaltung und Organisation von Schichtarbeit überprüfen und gegebenenfalls erweitern.

Ohne Forschung ist keine umfassende und kompetente Beratung der Unfallversicherungsträger möglich. Würden Sie diese Aussage so unterschreiben?

Ja, auf jeden Fall! Welche Bedeutung die Forschung für die Unfallversicherungsträger hat, ist im „Positionspapier für die Forschung der gesetzlichen Unfallversicherung“ sehr deutlich herausgestellt worden. Mit der Forschung

der drei DGUV-Institute und der Forschungsförderung von externen Projektpartnern stellen wir die kontinuierliche Weiterentwicklung unserer Präventionsleistungen sicher. Die Forschung beeinflusst letztendlich alle Präventionsleistungen. Ohne eigene Forschung und ohne vertrauensvolle enge Interaktion zwischen Forschung und Praxis könnten die Unfallversicherungsträger längst nicht so umfassend und kompetent beraten. Davon profitieren die Unternehmen, die Beschäftigten, aber auch Schülerinnen und Schüler.

Arbeitsmedizinerinnen und Arbeitsmediziner. Hier herrscht aber schon seit Jahren ein starker Nachwuchsmangel. Herr Dr. Hussy, wie kann aus Ihrer Sicht die Situation hier zukünftig verbessert werden?

Wir verfolgen mehrere Ansätze, um die Arbeitsmedizin, die ich für eine der interessantesten und vielseitigsten Fachrichtungen der Medizin halte, attraktiver zu gestalten. Ein wichtiger Aspekt ist, die Aus- und Weiterbildung nicht nur formal, sondern auch inhaltlich fortzuentwickeln. Hier arbeiten wir gut und vertrauensvoll mit der Bundesärztekammer, den Weiterbildungsakademien und dem Aktionsbündnis Arbeitsmedizin zusammen. Letzteres hat sich zum Ziel gesetzt, den arbeitsmedizinischen Nachwuchs in Deutschland zu fördern und mehr Medizinerinnen und Mediziner für eine ärztliche Tätigkeit im Betrieb zu gewinnen. Hier sehe ich das IPA, das sowohl in den Bereichen Lehre als auch Weiterbildung engagiert ist und gleichzeitig die Bedürfnisse der Unfallversicherungsträger kennt, in einer wichtigen Rolle. Gemeinsam mit allen Akteuren werden wir auch diese Herausforderung meistern.

Herr Dr. Hussy, wir bedanken uns für das Interview und wünschen Ihnen für die bevorstehenden Aufgaben viel Erfolg.



Flüchtigen Stoffen auf der Spur

Studie untersucht Ursachen für gesundheitliche Beschwerden von Bordpersonal

Vicki Marschall

Unangenehme Gerüche oder sogar sichtbarer Rauch in der Flugkabine – immer wieder wird von Zwischenfällen in Flugzeugen, die zum Teil mit gesundheitlichen Beschwerden einhergehen, berichtet. Die dabei beschriebenen Symptome sind sehr unterschiedlich. Die BG Verkehr beschäftigt sich seit langem mit dem Thema und versucht zusammen mit dem IPA die Stoffe zu identifizieren, die für die sogenannten „Fume- and Smell-Events“ verantwortlich sind. Aktuell läuft die Biomonitoring-Studie „Fuse II“, deren Rekrutierungsphase kurz vor dem Abschluss steht.

In Flugzeugen können aus unterschiedlichen Gründen Gerüche auftreten, die man als unangenehm empfindet und denen man an Bord nicht ausweichen kann. Gelegentlich gehen die sogenannten „Fume- and Smell-Events“ mit gesundheitlichen Beschwerden einher. Die Betroffenen berichten von Symptomen wie Erschöpfung, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Sehstörungen und in seltenen Fällen sogar von Bewusstlosigkeit.

Seit 2013 werden Fume- and Smell-Event-Fälle von der BG Verkehr als Unfallanzeigen separat erfasst, die gemeldeten Vorfälle werden sogar halbjährlich veröffentlicht. „Wir beobachten das Thema schon lange und beschäftigen uns sehr intensiv damit“, sagt Dr. Jörg Hedtmann, Präventionsleiter der BG Verkehr. Im vergangenen Jahr gingen rund 540 Un-

fallmeldungen ein. In die Fallzahlen fließen auch diejenigen ein, die nach einem Fume- and Smell-Event vorsorglich und ohne gesundheitliche Beschwerden gemeldet werden und daher eigentlich nicht meldepflichtig sind. Anzeigepflichtig sind Unfälle mit einer Arbeitsunfähigkeit von mehr als drei Kalendertagen. Von den Fume- and Smell-Unfällen im vergangenen Jahr betraf das lediglich elf Prozent. „Häufig wird das Thema in der Öffentlichkeit sehr emotional diskutiert, deshalb ist es uns wichtig, offen und sachlich damit umzugehen. Dazu gehört auch die Fallzahlen transparent darzustellen“, so Hedtmann.

Kein anerkanntes Krankheitsbild

Vor allem die Tatsache, dass die Symptome so unterschiedlich sind, macht die Ursachenforschung schwer. Sie betref-

fen verschiedene Organsysteme. „Arbeitsmedizinisch lassen sich in anderen Fällen häufig spezifische Symptome bestimmten Arbeitsplatzsituationen und den dort vorkommenden Gefahrstoffen zuordnen. Im Fall der Fume- und Smell-Events gibt es kein anerkanntes Krankheitsbild“, erklärt Dr. Tobias Weiß vom Kompetenz-Zentrum Toxikologie am IPA, „trotz sorgfältiger fachärztlicher Untersuchung werden hier unterschiedlichste Diagnosen gestellt, die nicht auf ein gemeinsames Krankheitsbild hinweisen.“ Deshalb bleibt lediglich die Prüfung der Einzelfälle, die meist darauf beruhen, dass Betroffene unangenehme Gerüche wahrgenommen haben. „Allerdings stellt die Wahrnehmung eines Geruchsereignisses nicht unbedingt einen sicheren Beleg für eine relevante Verunreinigung der Kabinenluft oder gar eine gesundheitliche Schädigung dar“, so Weiß.

Fume-Events treten zudem relativ selten auf, dauern meist nur wenige Minuten und sind nicht vorhersehbar. „Die Gefahrstoffexposition über die Kabinenluft zu messen, ist grundsätzlich sehr schwierig und in der Praxis eigentlich kaum machbar“, ergänzt der Chemiker. In den vergangenen Jahren gab es immer wieder Ansätze, um die technischen Ursachen für diese Vorfälle zu finden. Aber schon die Beschreibung der Gerüche ist meist sehr unkonkret. Betroffene beschreiben es mit „unangenehm“ oder „ölartig“ aber auch von „stinkenden Socken“ oder „nassem Hund“ ist die Rede.

Triebwerksöl wurde lange Zeit als Ursache vermutet

Als eine Ursache für die „Fume- and Smell-Events“ werden Triebwerksöle diskutiert: Beim weit überwiegenden Teil der Verkehrsflugzeuge wird die Frischluft an den Triebwerken als sogenannte Zapfluft angesaugt und über die Klimaanlage in die Kabine und das Cockpit geleitet. Bei hoher Turbinenlast, wie beim Start oder der Landung, kann Triebwerksöl bei nicht optimal arbeitenden Dichtungen in die Frischluft für Kabine und Cockpit gelangen. Aber nicht jeder Geruchsvorfall an Bord ist mit Triebwerksöl verbunden. Eine Untersuchung der Bundesstelle für Fluguntersuchung kommt durch die Geruchsbeschreibung der Betroffenen zu dem Schluss, dass lediglich 20 Prozent der Fälle mit Triebwerksöl in Verbindung stehen können. Weitere Geruchsursachen stammen vermutlich aus der Küche, der Toilette, von Kunststoffen oder ausgelaufener Fracht.

Weil sich die Ursache auf technischem Weg bisher nicht eindeutig feststellen ließ, ging die BG Verkehr schon vor einigen Jahren gemeinsam mit dem IPA einen anderen Weg. Mittels Biomonitoring untersuchten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Instituts mehr als 300 Urinproben von Bordpersonal, das während eines Fluges auffällige Gerüche wahrgenommen hatte. „Das Biomonitoring ist in vielen Fällen

ein sicheres Verfahren, um die Gefahrstoffe selbst oder deren Metabolite, also im Körper umgewandelte Stoffe, festzustellen“, sagt Dr. Tobias Weiß, Leiter des Biomonitorings am IPA. In der damaligen Untersuchung lag der Fokus auf den Trikresylphosphaten, die zu den Organophosphorverbindungen zählen und deren ortho-Isomere neurotoxisch wirken können. „Ortho-TCP“ war insbesondere in früheren Zeiten noch in technischen TCP-Gemischen für Turbinen- und Hydrauliköle enthalten und konnte so bei nicht korrekt arbeitenden Triebwerken über das Zapfluftsystem oder als Ausgasung in die Kabinenluft gelangen. Die Studie ergab allerdings keinen Zusammenhang mit den Fume- and Smell-Events. „In keiner einzigen Probe konnten wir Spuren von als neurotoxisch bekannten TCP-Stoffwechselprodukten finden“, so Weiß. „Ortho-TCP kann daher als einzelne Ursache ausgeschlossen werden, zumal die ortho-TCP-Isomeren in technischem TCP heutzutage allenfalls noch als Spuren vorhanden sind.“

Unsicherheit bei Beschäftigten bleibt bestehen

Für die BG Verkehr hatte dieses Ergebnis zwei Seiten: Zum einen konnte zwar ein Stoff, der seit langem in Verdacht stand für die Fume- and Smell-Events verantwortlich zu sein, als einzeln wirkende Substanz ausgeschlossen werden. Zum anderen blieb aber die Frage offen, welche Ursache es stattdessen für die Vorfälle gibt. „Bei den Beschäftigten herrscht weiterhin eine große Unsicherheit bis hin zu persönlichen Ängsten, ihre Gesundheit zu gefährden. Das wird sich nicht ändern, solange wir keine Ursache hinreichend nachvollziehbar benennen können“, sagt Hedtmann, „wir wollen das wissenschaftlich identifizieren und geeignete Präventionsmaßnahmen treffen.“

2017 initiierte die BG Verkehr mit dem IPA eine zweite Biomonitoring-Studie. Darin wird eine weitere Stoffgruppe in den Blick genommen: flüchtige organische Kohlenwasserstoffe (VOC). Die bereits angelaufene Studie untersucht, ob beziehungsweise in welchem Umfang nach angezeigten „Fume- and Smell-Events“ ortho-TCP und VOC nachgewiesen werden können. „Ortho-TCP haben wir in der ersten Studie als Einzelsubstanz ausgeschlossen“, sagt Weiß, „aber es wird auch diskutiert, ob mehrere Organophosphorverbindungen zusammenwirken. Daher messen wir neben den Trikresylphosphaten auch weitere zum Beispiel als Flamm- schutzmittel in Flugzeugen eingesetzte Organophosphate sowie die Aktivität der sogenannten Acetylcholinesterase, die durch diese Stoffe vermindert werden kann.“

Strenges Studienprotokoll mit komplexer Probenahme

Die Studie wird mit einem hohen logistischen Aufwand betrieben, um Verfälschungen der Ergebnisse von vornherein



zu vermeiden. Nach einem Verdacht auf ein Fume Event kann das betroffene Bordpersonal direkt nach der Landung eine von fünfzehn Kliniken in der Nähe von Flughäfen in Deutschland aufsuchen. Um einen reibungslosen Ablauf der komplexen Probenahme zu garantieren, hat das IPA spezielle Kits zusammengestellt und an die Kliniken verschickt. Sie enthalten neben Informationsmaterial sämtliche benötigten Materialien für die Probenahme sowie den Versand an das IPA. „Alles ist streng standardisiert, von dem verwendeten Material über die Probenahme von Blut und Urin bis hin zu Versand und Analyse“, schildert Tobias Weiß.

So wurden im Vorfeld sämtliche Materialien, die bei der Probenahme direkt zum Einsatz kommen, auf Kontaminationen mit den zu analysierenden Substanzen untersucht, um später Verunreinigungen ausschließen zu können. „Auch Desinfektionsmittel, die normalerweise beim Abnehmen von Blut verwendet werden, enthalten VOC. Das kann die Ergebnisse verfälschen“, erklärt der Chemiker. Die Blut- und Urinproben müssen unmittelbar nach Probenahme in spezielle gasdichte Spezialgläschen überführt werden, damit die leichtflüchtigen VOC nicht austreten können. Selbst der Transport ins Bochumer Institut ist standardisiert: Jede Probe geht möglichst noch am Tag der Probenahme per Kurier an das IPA.

Rekrutierungsphase steht vor Abschluss

Für jede einzelne Probenahme gilt dieses Standardprotokoll. Insgesamt 350 bis 400 Flugbegleiterinnen und Flugbe-

gleiter sowie Piloten und Pilotinnen sollen auf diese Weise zusammen mit 100 Personen aus der Allgemeinbevölkerung für die Studie untersucht werden. Jetzt – knapp zwei Jahre nach Studienbeginn – steht die Rekrutierungsphase kurz vor dem Abschluss. „Im Vergleich zur Zahl der Beschäftigten in Deutschland gibt es nur wenige Fume- and Smell-Events, deshalb hat es lange gedauert, eine aussagekräftige Teilnehmerzahl zu bekommen“, meint Hedtmann. „Zusätzlich gibt es nur einen zeitlichen Rahmen von wenigen Stunden, in denen die Blut- und Urinabnahme möglich ist. Danach sind die Stoffe im Körper in der Regel nicht mehr nachweisbar.“

Trotz der schwierigen Herausforderung, dem Fume- and Smell-Event wissenschaftlich basiert auf den Grund zu gehen, ist Jörg Hedtmann von der Studie überzeugt. Hedtmann war früher selbst als Flieger- und Betriebsarzt tätig und versteht, was die Beschäftigten bewegt. „Unsere Aufmerksamkeit gilt dem Schutz der Beschäftigten. Aber wir können nicht auf der Basis von Vermutungen oder Verdachtsfällen Entscheidungen treffen. Wir brauchen sachliche Fakten, die wir bewerten können. Dabei kann uns diese Studie ein weiteres Stück nach vorn bringen.“

Die Autorin:
Vicki Marschall
 3satz Verlag & Medienservice

Kongress der ‚European Academy of Allergy and Clinical Immunology‘

Anfang Juni trafen sich mehr als 8.500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 100 Ländern zum 38. Kongress der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in Lissabon. Bereits das diesjährige Motto des Kongresses „Mapping the new world of allergy – towards precision medicine in allergy and asthma“ verdeutlichte, dass es im Rahmen des Kongresses nicht nur um ein übergreifendes und breites Update der Grundlagen und klinischen Forschung auf dem Gebiet der Allergologie ging, sondern auch um das Konzept einer Zusammenführung des bisherigen Wissens über Allergenstruktur, Exposomen, Aerobiologie, Krankheitsendotypen, Genommapping, Proteinmetabolomics und mehr. Die Zusammenführung der Ergebnisse aus diesen Forschungsfeldern kann zum besseren Verständnis allergischer und immunologischer Veränderungen beitragen und die Voraussetzung für eine präzisere Medizin und einen individuellen Gesundheitsschutz schaffen.

Das IPA war mit insgesamt drei Beiträgen auf dem EAACI-Kongress vertreten. Ingrid Sander stellte die Ergebnisse der Vergleichsuntersuchung zur Sammlung und Quantifizierung

von Indoor-Allergenen in Staubsaugerproben und mit Elektrostatischen Dust Samplern (EDC) vor. Für diese Darstellung der Ergebnisse erhielt sie den Preis für die beste Präsentation innerhalb dieser wissenschaftlichen Sitzung.

Monika Raulf berichtete in einem eingeladenen Vortrag über die molekulare Allergiediagnostik bei beruflichen Allergien. In einem weiteren Vortrag beantwortete sie die Frage: „Berufliche Allergien – welchen Beruf empfehle ich einem Allergiker?“.



Im Rahmen des Business Meeting der Interest Group (IG), ‘Environmental and Occupational Allergy’ berichtete Monika Raulf in ihrer Funktion als Chair über die Aktivitäten im letzten Jahr. Das Treffen der EAACI Task force, ‘Gender and occupational allergy’, an dem auch das IPA beteiligt war, fand ebenfalls statt, um das Positionspapier zu dieser Thematik zu finalisieren. Der nächste EAACI-Kongress findet vom 6. bis 10. Juni 2020 in London statt. Weiterführende Informationen: www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/206

Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Veranstaltungsreihe zur exogen allergischen Alveolitis

Das Thema „Exogen allergische Alveolitis“ stand am 11. Mai 2019 in Königswinter im Vordergrund der Veranstaltungsreihe der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie „Allergie im Fokus“. Neben der schon traditionellen Literaturübersicht mit Neuigkeiten zur exogen allergischen Alveolitis wurde sowohl Aktuelles zu dieser Erkrankung aus Sicht eines Pathologen als auch einer Radiologin dargestellt. Neben den Übersichtsreferaten wurden insbesondere interessante Fälle sowie neue Forschungsergebnisse aus den Bereichen Labordiagnostik, Autoimmunität und Differentialdiagnose präsentiert, so dass viele Facetten des sehr komplexen Krankheitsbildes EAA dargestellt und intensiv diskutiert werden konnten.

Das IPA war mit drei Beiträgen vertreten: Sabine Kespohl berichtete über die serologischen Möglichkeiten bei der Diagno-

stellung einer durch Kühlschmiermittel induzierten Exogen allergischen Alveolitis. Ingrid Sander stellte die Verwendung des online-Kalkulators für den Einsatz der spezifischen IgE-Referenzwerte in der Praxis vor. Monika Raulf berichtete über das Folgeprojekt der spezifischen IgG-Referenzwert-Studie, das den Vergleich zwischen spezifischen IgG-Bestimmungen im ImmunoCAP und im Immulite-System zum Thema hat.

Es zeigte sich einmal mehr, dass diese EAA-Tagung davon lebt, unterschiedliche Disziplinen zusammenzubringen, um sich fachlich zu diesem komplexen Krankheitsbild auszutauschen.

Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Konferenz ‚International Epidemiology in Occupational Health‘ tagt in Wellington

Die 27. Konferenz International Epidemiology in Occupational Health fand vom 29. April bis 2. Mai 2019 in Wellington / Neuseeland statt. Der Kreis der Teilnehmenden kam aus Neuseeland, Australien, Südkorea, USA und einigen europäischen Regionen wie Skandinavien, Benelux und Frankreich.

Das Programm deckte wie in den Jahren zuvor das Spektrum arbeitsmedizinischer Epidemiologie auf den verschiedensten Gebieten sehr gut ab. Dabei handelte es sich unter anderem um chemische, physikalische, biologische Einflussfaktoren, psychosoziale Aspekte, Methoden zur Expositionsabschätzung oder Datenanalyse. Folgende Beiträge waren von besonderem Interesse:

Vorgelegt wurde die neue Präambel für die Bewertungen der IARC, die bei der in diesem Jahr stattfindenden Reevaluierung der Schichtarbeit bereits angewendet wurde. Ein Beitrag wies auf die bei Schichtarbeitenden häufig vorhandenen zusätzlichen beruflichen Expositionen wie zum Beispiel radioaktive Strahlung hin. Während mögliche Assoziationen mit Brustkrebs weiter diskutiert werden, ergab sich in einer vorgestellten italienischen Studie keinerlei Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Lymphomen.

Ebenso wenig konnte eine große US-amerikanische Studie an Farmern Hinweise auf eine Assoziation zwischen lym-

pho-hämatopoetischen Erkrankungen und Glyphosat finden, obwohl ein solcher Zusammenhang zurzeit Gegenstand verschiedener Diskussionen und Gerichtsprozesse ist. Auf Aufmerksamkeit traf auch eine australische Studie mit über 170.000 Bergleuten, bei denen erniedrigte Lungenkrebsraten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden wurden, ohne jegliche Assoziation mit den Expositionen gegenüber Quarz und Dieselmotoremissionen. Der fehlende Zusammenhang mit den Quarzexpositionen lässt sich dadurch erklären, dass diese Expositionen gering waren. Hingegen waren die Bergleute gegenüber Dieselmotoremissionen im Durchschnitt fast in Höhe des aktuellen deutschen AGW, zum Teil deutlich darüber hinaus exponiert, ohne dass erhöhte Risiken erkennbar waren. Quarz-Expositionen waren auch Gegenstand einer schwedischen Studie, bei der verschiedene Entzündungsmarker im Blut untersucht wurden. Bei Expositionen bis zu $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ waren keine Effekte zu beobachten; in der Gruppe der am höchsten Exponierten waren auch nur einzelne Parameter in einem Ausmaß von fraglicher Relevanz verändert.

Zum Abschluss der Konferenz gab es umfangreiche Diskussionen zu Interventionsstudien, wobei einerseits allgemein betont wurde, dass diese – wenn gut gemacht – von besonderer Relevanz und Aussagekraft sein können. Andererseits wurde festgehalten, dass relativ wenige Interventionsstudien

überhaupt publiziert werden. Viele von ihnen waren nur an einer sehr geringen Zahl von – oft nicht repräsentativen – Teilnehmenden durchgeführt worden oder hatten erhebliche methodische Mängel wie das Fehlen einer Kontrollgruppe. Insofern hoffen die Teilnehmer, dass in Zukunft auch gerade im Rahmen von Kooperationsprojekten mehr Interventionen durchgeführt, validiert und präsentiert werden, eventuell schon auf der kommenden EPICOH-Konferenz, die für den 31. August bis 3. September 2020 in Montreal, Kanada geplant ist.



Kongresszentrum in Wellington, in der die diesjährige EPICOH-Konferenz stattfand.

Dr. Dirk Pallapies
IPA

Für Sie gelesen

Schichtarbeit und Darmkrebsrisiko

Papantoniou K, Devore EE, Massa J, Strohmaier S, Vetter C, Yang L, Shi Y, Giovannucci E, Speizer F, Schernhammer ES. Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *Int J Cancer*. 2018; 143: 2709-2717 doi: 10.1002/ijc.31655.

Die Auswirkungen von Schichtarbeit auf das Darmkrebsrisiko wurden bisher nur in wenigen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Potenzielle Mechanismen, über die Schichtarbeit karzinogen wirken kann, umfassen einen veränderten Lebensstil, Schlafmangel sowie hormonelle Veränderungen durch Licht in der Nacht.

In der Publikation von Papantoniou et al. wurden zu der Fragestellung zwei große US-amerikanische Kohortenstudien zu chronischen Erkrankungen bei Krankenpflegerinnen, die Nurses' Health Study (NHS) und die Nurses' Health Study 2 (NHS2), ausgewertet. In den seit 1976 und 1989 laufenden Studien werden der Gesundheitsstatus sowie potenzielle Risikofaktoren von ursprünglich jeweils über 100.000 Frauen zweijährlich erhoben. Als Risikofaktor wurde Nachtschichtarbeit als Beschäftigung mit mindestens drei Nachtschichten sowie zusätzlichen Tag- oder Abendschichten pro Monat definiert. Die Dauer wurde in verschiedenen Kategorien von jeweils mehreren Jahren berechnet. In der statistischen Auswertung wurden bekannte und potenzielle Risikofaktoren für Darmkrebs berücksichtigt, um den Effekt der Nachtarbeitsdauer auf das Erkrankungsrisiko auf der Datenbasis von 77.439 (NHS) bzw. 113.371 (NHS2) Frauen

zu schätzen. Im ausgewerteten Zeitraum erkrankten 1.527 (NHS, bis 2012) bzw. 438 (NHS2, bis 2013) Frauen an Darmkrebs. Unabhängig von der Dauer konnte in keiner der beiden Kohorten ein statistisch signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für Darmkrebs insgesamt bei Nachtschichtarbeiterinnen im Vergleich zu Frauen, die nie in Nachtschichtarbeit beschäftigt waren, gezeigt werden. Eine Subgruppenanalyse nach Tumorlokalisation in der NHS ergab jedoch ein um 60 Prozent erhöhtes Risiko für rektale Tumoren bei langjähriger Nachtschichtarbeit (15+ Jahre). Die Autoren merken an, dass eine frühere Auswertung der NHS noch ein generell um 35 Prozent erhöhtes Risiko für Darmkrebs bei langjähriger Nachtarbeit zeigte. Als einen möglichen Grund für das jetzt nicht mehr erkennbare Risiko für Darmkrebs insgesamt vermuten sie, dass viele Frauen während des langen Beobachtungszeitraumes in Rente gingen. In der aktuellen Auswertung wird somit eine insgesamt deutlich größere Zeitspanne betrachtet, während nur wenig zusätzliche Jahre in Schichtarbeit eingehen.

Die Heterogenität von Schichtarbeit und -systemen erschwert verallgemeinernde Aussagen über ihre Kanzerogenität, was sich auch in den unterschiedlichen Forschungsergebnissen zu Schichtarbeit und Darmkrebs zeigt. Neben der Dauer könnten sich außerdem Parameter wie die Intensität, Schichtlänge oder die Zeit seit der letzten Schichtarbeitsphase auswirken und sollten berücksichtigt werden.

Katharina Wichert
IPA



Bedeutung und Diversität der Antigene für die exogen allergische Alveolitis

Nogueira R, Melo N, Novais E Bastos H, Martins N, Delgado L, Morais A, C Mota P. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology*. 2019; 25: 97-108
doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.003

Die exogen allergische Alveolitis (EAA) oder im Englischen ‚Hypersensitivity Pneumonitis (HP)‘, ist eine Typ III vermittelte allergische Reaktion, ausgelöst durch umweltbedingte und vielfach auch arbeitsplatzbezogene Antigenexposition. Die europäische Neuerkrankungsrate für die EAA liegt bei 0,3 bis 0,9 pro 100.000 Einwohner, international sind die Neuerkrankungsraten aber sehr heterogen.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird die Diskussion über die aktuelle Klassifizierung der EAA in eine akute, subakute und chronische Phase hin zu einer Einteilung entsprechend des Krankheitsverlaufs beziehungsweise der klinischen Ausprägung/Prognose der EAA vorgestellt. Eine Liste der EAA-Noxen aus den Bereichen Bakterien-, Schimmelpilz-, Mykobakterien-, Tier- und Pflanzenproteine sowie Chemikalien und Metalle zeigt die Vielfalt der Antigene. Eine Kreuzreaktivität der Noxen auch in phylogenetisch entfernten Bakterien und Schimmelpilz-Familien wurde durch die Identifikation von gemeinsamen Aminosäuresequenzen auf konservierten Proteinen (unveränderten Proteinen, die auf den letzten gemeinsamen Vorfahren zurückgehen) aufgeklärt. Neben den typischen bakteriellen Noxen der Farmerlunge, Maschinenarbeiterlunge und Befeuchterlunge können auch Schimmelpilzantigene (teil-)ursächlich für die Entwicklung einer EAA sein.

Bei der Farmerlunge variiert das ursächliche Bakterienspektrum abhängig von geographischen, klimatischen und landwirtschaftlichen Bedingungen. Primär durch Schimmelpilzantigene ausgelöste Erkrankungen sind Holz-, Korkarbeiterlunge, Käsewäscherlunge, Salamieherstellerlunge sowie die Zwiebel-Kartoffelsortiererlunge. So liegt beispielsweise die Inzidenz der EAA bei Beschäftigten in der korkverarbeitenden Industrie in Spanien und Portugal bei 9 bis 19 Prozent.

Die Vogelhalterlunge ist mit 66 bis 68 Prozent aller EAA-Fälle die häufigste Erkrankung. Dabei stammt das häufigste Vogelantigen von Papageien und Kakadus. Mykobakterien, besonders *Mycobacterium avium* complex, sind als Auslöser für Whirlpoolung (‚hot tub lung‘) bekannt. Auch bei

Fällen der Maschinenarbeiterlunge wurden Mykobakterien identifiziert.

Die serologische Diagnostik der EAA basiert auf der Bestimmung von spezifischen (s)IgG-Antikörpern im Serum oder seltener in der bronchoalveolaren Lavage. Qualitativ kann sIgG im Ouchterlony-Test nachgewiesen werden. Quantitative Testsysteme sind ELISA, ImmunoCAP oder Immulite, wobei die Ergebnisse verschiedener Testsysteme sehr unterschiedlich ausfallen können. Ein positiver sIgG-Nachweis ist ein spezifischer Marker für eine stattgefundene Exposition und kann hilfreich zur Abgrenzung von einer idiopathischen Lungenfibrose sein. Dieser sollte aber im klinischen Kontext bewertet werden.

Der inhalative Provokationstest gilt als ‚Goldstandard‘ für die Diagnose einer EAA, der allerdings aufgrund fehlender standardisierter Antigene und entsprechend ausgestatteter Praxen nur selten Anwendung findet. Die ursächlichen Antigene zu identifizieren, ist eine große Herausforderung und erfolgt lediglich in etwa 30 bis 60 Prozent der Fälle.

Bei einer frühzeitigen Diagnose der EAA, möglichst noch im akuten Stadium und nach sofortiger Entfernung des auslösenden Antigens, kann es zu einer vollständigen Heilung kommen. Auch bei der chronischen Form ist eine teilweise Genesung bei nicht fibrotischem Verlauf noch möglich.

Die Autoren empfehlen bei Verdacht auf eine EAA unbedingt die proaktive Suche nach potenziellen Antigenquellen/Noxen. Dabei kommt der Antigenvermeidung bei der Krankheitsprognose und der Prävention eine besondere Bedeutung zu. Dementsprechend sind Antigenmessungen zur Identifizierung und Quantifizierung der Noxen sowie zur Überwachung von Präventionsmaßnahmen wichtig.

Die Autoren empfehlen interdisziplinär übergreifende Forschung zu EAA-Antigenen, wie sie am IPA bereits seit langem, unter anderem im Rahmen des Bioaerosol-Projekts, praktiziert wird. Hier wurden in den letzten Monaten verschiedene relevante Antigene für die Maschinenhalterlunge aus Kühlschmierstoffen identifiziert. Diese Antigene stehen jetzt für weitere Fälle als Screening-Tools im Rahmen der spezifischen IgG-Diagnostik bei Verdacht auf eine EAA verursacht durch Kühlschmierstoffe zur Verfügung (siehe Anforderungsbogen unter www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/207).

Dr. Sabine Kespohl, Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Für Sie gelesen

Schweißrauch und Lungenkrebs

Honaryar MK, Lunn RM, Luce D, Ahrens W, t Mannetje A, Hansen J, Bouaoun L, Loomis D, Byrnes G, Vilahur N, Stayner L, Guha N. **Welding fumes and lung cancer: a meta-analysis of case-control and cohort studies.** *Occup Environ Med* 2019; 76: 422-431 doi: 10.1136/oemed-2018-105447

Schweißen ist eine weit verbreitete berufliche Tätigkeit mit geschätzten 110 Millionen exponierten Beschäftigten, die im Jahr 2018 von der Internationalen Krebsagentur (IARC, Monographie 118) als krebserzeugend („Gruppe 1“) eingestuft wurde. Im Rahmen einer Working Group der IARC untersuchten Honaryar et al. als Ergänzung zu dieser Einstufung das Lungenkrebsrisiko für Schweißer mittels einer Meta-Analyse von 45 Fall-Kontroll- und Kohortenstudien. Die Ergebnisse wurden jetzt publiziert.

Aus den Kohortenstudien wurden insgesamt 16.485.328 Teilnehmende und aus den Fall-Kontrollstudien 137.624 Fälle und 364.555 Kontrollpersonen in die Meta-Analyse eingeschlossen. Das relative Risiko (RR), infolge der Exposition gegenüber Schweißrauch an Lungenkrebs zu erkranken, lag in den Kohortenstudien bei 1,29 verglichen mit der Gruppe von Personen, die nie geschweißt hatten (95% Konfidenzintervall (KI) 1,2-1,39). Berücksichtigte man das Rauchverhalten, reduzierte sich das RR auf 1,10 (95% KI 1,06-1,14). Aus den Fall-Kontrollstudien wurde ein etwas höheres gepooltes Risiko für die Entwicklung von Lungenkrebs infolge von Schweißen mit einem Odds Ratio (OR) von 1,87 (95% KI 1,53-2,29) berechnet. Bei den Studien, die das Rauchen und eine Asbestexposition berücksichtigen, lag das OR bei 1,17 (95% KI 1,04-1,38).

Eine Differenzierung nach histologischen Subtypen des Lungenkarzinoms zeigte kaum Unterschiede in den Risikoschätzern. Auch konnten keine regionalen Unterschiede zwischen Europa und den USA festgestellt werden. Bemerkenswert ist, dass die berücksichtigten fünf Kohortenstudien bei Edelstahlschweißern (stainless steel) mit einem RR von 1,04 praktisch keine Risikoerhöhung zeigten.

Die Meta-Analyse wurde als quantitative Ergänzung zur qualitativen Bewertung des Krebsrisikos durch die IARC bei einer Tätigkeit als Schweißer veröffentlicht. Sie stellt somit einen wichtigen Beitrag dar, der die Entscheidungskriterien der IARC-Einstufung von Schweißen als „Gruppe 1“ Karzinogen verdeutlicht. Das Lungenkrebsrisiko von Schweißern, die gegenüber einer komplexen Expositionsmatrix mit mehreren potentiellen Karzinogenen exponiert sein können (u.a.

Partikel, hexavalentes Chrom und Nickeloxid) ist somit im Wesentlichen unabhängig von der genauen stofflichen Exposition, die sich je nach Schweißverfahren erheblich unterscheiden kann. Die Ergebnisse der Meta-Analyse erwiesen sich darüber hinaus als relativ robust in verschiedenen Sensitivitätsanalysen. Die Studie bestätigt damit im Wesentlichen die Ergebnisse einer bereits 2006 publizierten Meta-Analyse von Ambroise et al.



Auf den ersten Blick überraschend erscheint das Ergebnis eines höheren Risikos für ausschließliche Autogenschweißer („gas welders“) im Vergleich zu ausschließlichen Lichtbogenschweißern („arc welders“). Hierbei ist zu beachten, dass in den zugrunde liegenden Original-Publikationen unter Gas-schweißen, das zu ausgesprochen geringen Schweißrauchemissionen führt, z. T. auch Brennschneiden und Fugen (flame cutting, burning, blow torch welding) subsummiert wurden, die ausgesprochen hohe Partikelemissionsraten aufweisen. Von daher ist die Möglichkeit einer Fehlklassifikation der „gas welders“ nicht auszuschließen. Analog werden unter Lichtbogenschweißen sowohl emissionsstärkere Verfahren wie MAG/MIG-Schweißen als auch emissionsschwächere Verfahren wie das WIG-Schweißen gefasst.

Ein weiteres auffälliges Ergebnis der Meta-Analyse ist, dass Studien mit ausreichender Adjustierung für Störfaktoren nur ein vergleichsweise geringes, um 10 bis 17 Prozent erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufwiesen. Die Ergebnisse basieren dabei auf sechs Kohorten- und acht Fall-Kontrollstudien. Zudem konnte ein Publikations-Bias für kleine Studien mit positiven Assoziationen, der das gepoolte Ergebnis verzerren kann, nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Prof. Thomas Behrens, PD Dr. Wolfgang Zschiesche
IPA

Termine

Arbeitsmedizinische Kolloquien im IPA

Mittwoch, 25. September 2019, 16:00 Uhr

Impfprävention in der betriebsärztlichen Praxis

Dr. Ingolf Hosbach, Bochum

Mittwoch, 23. Oktober 2019

Kommunikation in der betriebsärztlichen Praxis

Dr. Sabine Gregersen, Hamburg

Mittwoch, 27. November

Status quo des Einsatzes von Gesundheitsapps

Ingolf Rascher, Bochum

Mittwoch 18. Dezember*

Einbindung der Arbeitsmedizin in das BEM

Markus Taddicken, Sabine Giesselbach, Sascha Goldbeck, 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 im IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum statt. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824 **Bitte beachten Sie unbedingt die geänderte Anfangszeit von 16:00 Uhr am 25.09.2019.**

*Findet in der Geschäftsstelle der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, 44789 Bochum, Universitätsstr. 18 statt.

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe und der Kassenärztlichen Vereinigung 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 Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL. 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, Kursleitung Savo Neumann. Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

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

Kursblock A	Kursblock B	Kursblock C
Teilblock A1:	Teilblock B1:	Teilblock C1:
Mo. 17.08. - Mi. 26.08.20	Mo. 04.11. - Mi. 13.11.19	Mo. 13.01. - Mi. 22.01.20
	Mo. 02.11. - Mi. 11.11.20	Mo. 11.01. - Mi. 20.01.21
Teilblock A2:	Teilblock B2:	Teilblock C2:
Mo. 16.09. - Mi. 25.09.19	Mo. 18.11. - Mi. 27.11.19	Mo. 27.01. - Mi. 05.02.20
Mo. 14.09. - Mi. 23.09.20	Mo. 16.11. - Mi. 25.11.20	Mo. 01.02. - Mi. 10.02.21

DGAUM-Jahrestagung München, 11. bis 14. März 2020

Die DGAUM feiert 2020 ihren Jubiläumskongress! In Kooperation mit den österreichischen und schweizerischen Schwestergesellschaften ÖGA und SGARM. Themenschwerpunkte sind: Arbeitsmedizin in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Kanzerogene Stoffe und Faktoren; 5 Jahre Präventionsgesetz. Deadline für die einzureichenden Abstrakte ist der 6. Oktober. Das Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV mit dem Schwerpunktthema „Berufsdermatologie“ und den Themen „Irritative Kontaktexzeme“ und „Hautkrebs“ findet am 11. März um 14:30 Uhr im Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, statt. Weitere Informationen zur Jahrestagung finden Sie unter: www.dgaum.de

DGUV-Fachgespräch „Mesotheliomtherapie“

Bochum, 16. November 2019

Das Fachgespräch wird in Zusammenarbeit mit der Universitätsmedizin Essen-Ruhrlandklinik durchgeführt. Ziel des Symposiums ist es, den Status Quo der Therapie des malignen Mesothelioms darzustellen und den medizinisch-wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch zu dieser Thematik zu fördern. Die Veranstaltung richtet sich an Ärztinnen und Ärzte, die mit der Therapie des Mesothelioms befasst sind, Entscheidungsträger der UV-Träger, die über Kostenübernahmen bei Mesotheliomtherapien entscheiden und/oder die Prozesse bei BK-Nr 4105-Fällen steuern sowie interessierte Ärztinnen und Ärzte. Der Eintritt ist kostenlos. Weitere Informationen: www.dguv.de/Webcode: dp1317405

Neue Publikationen aus dem IPA

1. Behrens T, Burek K, Pallapies D, Kösters L, Lehnert M, Wichert K, Kantermann T, Vetter C, Brüning T, Rabstein S. Decreased psychomotor vigilance of female shift workers after working night shifts. *Plos One* 2019;14(7): e0219087 doi: 10.1371/journal.pone.0219087
2. Bury D, Griem P, Wildemann T, Brüning T, Koch HM. Urinary metabolites of the UV filter 2-Ethylhexyl salicylate as biomarkers of exposure in humans. *Toxicol Lett* 2019; 309: 35-41 doi: 10.1016/j.toxlet.2019.04.001
3. Casjens S, Brüning T, Taeger D. Meta-Analysis of cancer risks of professional firefighters. *Int J Cancer* 2019; 145: 1701 doi: 10.1002/ijc.32404
4. Ditchen D, Ellegast R, Pflaumbaum W, Bün-ger J, Fartasch M, Hagemeyer O, Brüning T, Zagrodnik F. Von der Diagnose zum Berufs-krankheiten-Verdacht. *Zbl Arbeitsmedizin* 2019; 69: 245-260 doi: 10.1007/s40664-019-0345-6
5. Engel J, van Kampen V, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. Non-invasive tools beyond lung function before and after specific inhalation challenges for diagnosing occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; Epub ahead of Print. doi: 10.1007/s00420-019-01439-y
6. Gambichler T, Salveridou K, Schmitz L, Käfferlein HU, Brüning T, Stockfleth E, Sand M, Lang K. Low Drosha protein expression in cutaneous T cell lymphoma is associated with worse disease outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; Epub ahead of Print. doi: 10.1111/jdv.15652
7. Garí M, Koch HM, Pälme C, Jankowska A, Wesołowska E, Hanke W, Nowak D, Bose-O'Reilly S, Polanska K. Determinants of phthalate exposure and risk assessment in children from Poland. *Environ Int* 2019; 127: 742-753 doi: 10.1016/j.envint.2019.04.011
8. Jeebhay MF, Moscato G, Bang BE, Folletti I, Lipinska-Ojrzanowska A, Lopata AL, Pala G, Quirce S, Raulf M, Sastre J, Swoboda I, Walusiak-Skorupa J, Siracusa A. Food processing and Occupational Respiratory Allergy - a EAACI Position Paper. *Allergy* 2019; Epub ahead of Print. doi: 10.1111/all.13807
9. Jiménez-Ramírez C, Casjens S, Juárez Pérez C, Rai-ko I, Del Razo LM, Taeger D, Calderón-Aranda ES, Rihs HP, Acosta-Saavedra LC, Weber DG, Cabello López A, Pesch B, Ochoa-Vázquez MD, Burek K, Torre-Bouscoulet L, Pérez-Padilla J, García-Bazán EM, Brüning T, Johnen G, Aguilar-Madrid G. Mesothelin, Calretinin, and Megakaryocyte Potentiating Factor as Biomarkers of Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1007/s00408-019-00244-1
10. Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Apel P, Rütger M, Pälme C, Brüning T, Kolossa-Gehring M. Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB). *Int J Hyg Environ Health* 2019; Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.07.011
11. Kesphol S, Raulf M. Mold sensitization in asthmatic and non-asthmatic subjects diagnosed with extract-based versus component-based allergens. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1153: 79-89 doi: 10.1007/5584_2019_342
12. Klotz K, Weiß T, Zobel M, Bury D, Breuer D, Werner S, Sucker K, Zschiesche W, Göen T, Brüning T, Drexler H. Validity of different biomonitoring parameters in human urine for the assessment of occupational exposure to naphthalene. *Arch Toxicol* 2019; Epub ahead of Print. doi: 10.1007/s00204-019-02468-9
13. Köhler CU, Bonberg N, Ahrens M, Behrens T, Hovanec J, Eisenacher M, Noldus J, Deix T, Braun K, Gohlke H, Walter M, Tannapfel A, Tam YC, Sommerer F, Marcus K, Jöckel KH, Erbel R, Cantor CR, Käfferlein HU, Brüning T. Non-invasive diagnosis of urothelial cancer in urine using DNA hypermethylation signatures – Gender matters. *Int J Cancer* 2019; Epub ahead of Print. doi: 10.1002/ijc.32356
14. Koppen G, Govarts E, Vanermen G, Voorspoels S, Govindan M, Dewolf MC, Den Hond E, Biot P, Castelyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Angerer J, Koch HM, Schindler BK, Castaño A, López M, Se-pai O, Exley K, Bloemen L, Knudsen LE, Joas R, Joas A, Schoeters G, Covaci A. Mothers and children are related, even in exposure to chemicals present in common consumer products. *Environ Res* 2019; 175: 297-307 doi: 10.1016/j.envres.2019.05.023
15. Lehnert M, Behrens T, Tulowitzki J, Guldner K, Brüning T, Taeger D. Cancer in glass workers: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 47: 854-863. doi: s00420-019-01460-1

Neue Publikationen aus dem IPA

16. Nehring A, Bury D, Kling HW, Weiß T, Brüning T, Koch HM. Determination of human urinary metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) by online-SPE-HPLC-MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed Life Sci* 2019; 1124: 239-246 doi: 10.1016/j.jchromb.2019.06.019
17. Price LLA, Udovicic L, Behrens T, van Dongelen A, Garde AH, Hgenelst K, Jensen MA, Khazova M, Nowak D, Rabstein S, Romanus E, Wolska A. Linking the non-visual effects of light exposure with occupational health. *Int J Epidemiol* 2019; Epub ahead of Print. doi: 10.1093/ije/dyz131
18. Punsmann S, van der Graaf T, Zahradnik E, Czi-bor C, Raulf M, Sander I. Effectiveness of a portable air filtration device in reducing allergen exposure during household chores. *Allergo J Int* 2019; 5: 103 doi: 10.1007/s40629-019-0096-0
19. Raulf M. T Cell: Primary Culture from Peripheral Blood. *Methods Mol Biol* 2019; 2020: 17-31 doi: 10.1007/978-1-4939-9591-2_2
20. Raulf M, Joest M, Sander I, Hoffmeyer F, Nowak D, Ochmann U, Preisser A, Schreiber J, Sennekamp J, Koschel D. Update of reference values for IgG antibodies against typical antigens of hypersensitivity pneumonitis. *Allergo J Int* 2019; Epub ahead of print. doi: 10.1007/s40629-019-0099-x
21. Raulf M, Sander I, Kespohl S, van Kampen V, Brüning T. Rare and new occupational inhalant allergens. *Allergol Select* 2017; 1: 65-70 doi: 10.5414/ALX01372E
22. Raulf M, Klimek L. Allergien und Berufstätigkeit. *VDBW aktuell* 2019; Ausgabe Juli: 12-14
23. van Kampen V, Brüning T, Merget R. Serial fractional exhaled nitric oxide measurements off and at work in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Ind Med* 2019; 63: 663-671 doi: 10.1002/ajim.22996
24. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Walusiak-Skorupa J, Munoz X, Sastre J, Klusackova P, Moore V, Merget R, Talini D, Kirkeleit J, Mason P, Folletti I, Cullinan P, Moscato G, Quirce S, Hoyle J, Sherson D, Kauppi P, Preisser A, Meyer N, Blay F de. Severe occupational asthma: Insights from a multicenter European cohort. *J Allergy Clin Immunol In practice* 2019; 74: 261-272 doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.017
25. Wahrendorf M, Marr A, Antoni M, Pesch B, Jöckel KH, Lunau T, Moebus S, Arendt M, Brüning T, Behrens T, Dragano N. Agreement of self-reported and administrative data on employment histories in a german cohort study: A sequence analysis. *Eur J Popul* 2019; 35: 329-346 doi: 10.1007/s10680-018-9476-2
26. Zahradnik E, Raulf M. Development of mold Antigen-Specific Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) to quantify airborne antigen exposure. *Methods Mol Biol* 2019; 2020: 115-130 doi: 10.1007/978-1-4939-9591-2_8

Bei Bedarf können Kopien einzelner Sonderdrucke unter folgender Adresse angefordert werden:
 IPA
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 ipa@ipa-dguv.de



Prof. Dr. Eva Eisenbarth
Leiterin Labor für Biomaterialien
und **Dipl. Ing. Nina Kumpf**
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
FH Südwestfalen

» *Wir sind
kommmitmenschen.* «

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

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

Telefon: +49 (0)30/13001-4001
Fax: +49 (0)30/13001-4003

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