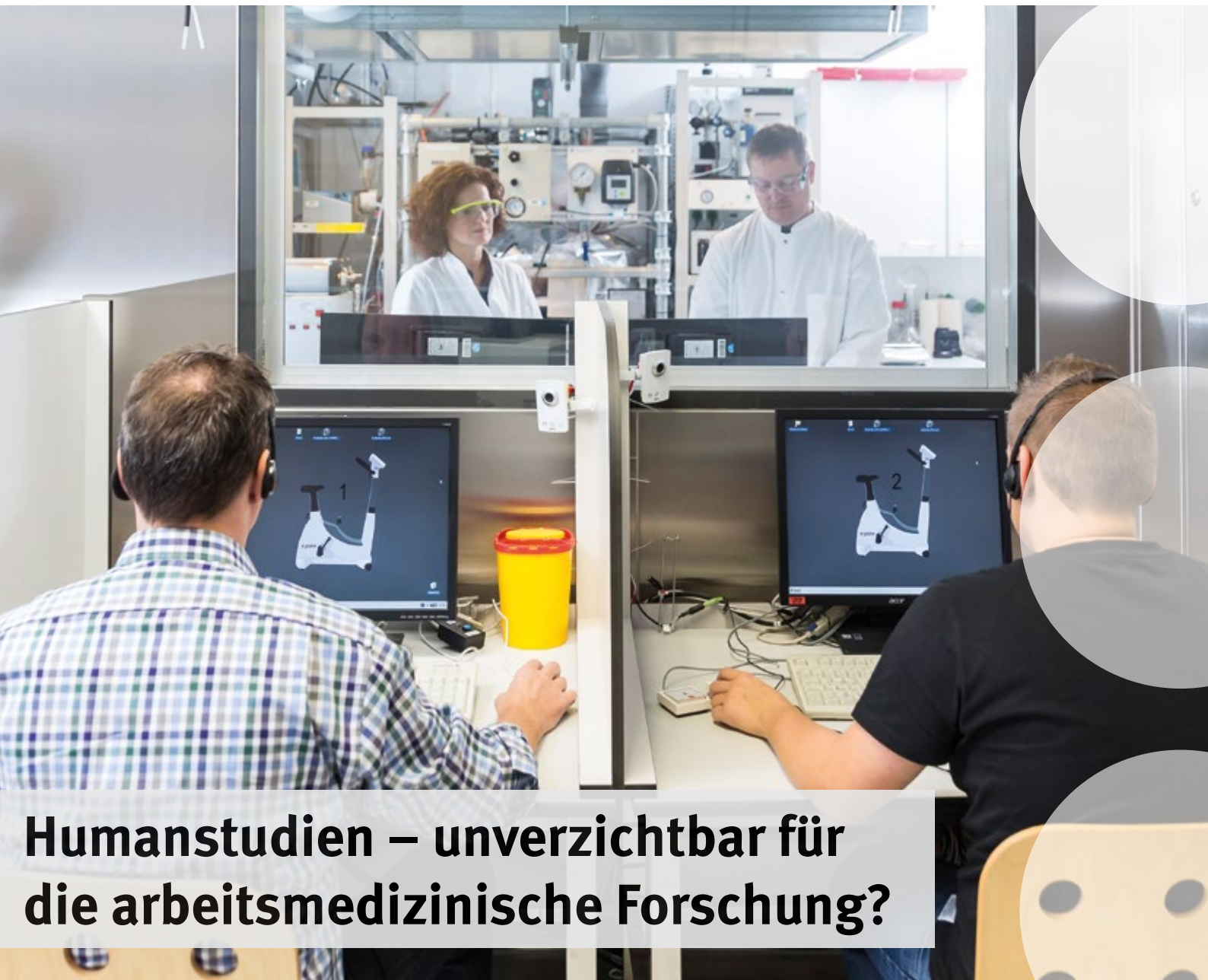


IPA-Journal 02/2018



Humanstudien – unverzichtbar für die arbeitsmedizinische Forschung?

Schichtarbeit

Untersuchungen zur Auswirkung von Schichtarbeit auf den Vitamin-D-Spiegel

Entzündungsforschung

Besseres Verständnis entzündlicher Abläufe und deren Bedeutung für den Arbeitsschutz

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Monika Zaghow

Titelbild: Volker Wiciok/Lichtblick Fotos

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 5, 34), Lichtblick Fotos:
Volker Wiciok (S. 16, 22), André Stephan / DELICIOUS PHOTOGRAPHY (S. 3), Lukasz Katlewa, Wikipedia (S. 38), Fotolia:
Aamon (S. 31), Daniel Drobik (S. 8), foto ARTs (S. 28), foto-
liaxrender (S. 14), Freely (S. 20), Christoph Hähnel (S. 29),
Matze (S. 37), Panthesja (S. 26), pictworks (S. 39), psdesign1
(S. 12), Ray (S. 36), Dmytro Sukharevskyy (S. 19), VILevi (S.
24), Xtravagant (S. 32), Maksym Yemelyanov (S. 18)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath, nexusby/Fotolia
(S. 26)

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 4001

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,

„Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit“ – nur ein Slogan? Nein, ein Ziel und für Viele täglich neue Motivation für ihre Präventionsarbeit. Ein wesentliches Instrument für mehr Sicherheit und Gesundheit ist die arbeitsmedizinische Forschung. Sie trägt dazu bei, dass arbeitsbedingte Erkrankungen gar nicht erst auftreten und hilft, beruflich bedingte Erkrankungen besser zu verstehen. Gemeint sind Präventionsforschung und Forschung zu Berufskrankheiten. Wobei eine klare Abgrenzung häufig kaum möglich ist.

Beide Forschungsrichtungen werden durch das breite Methodenrepertoire im IPA abgedeckt. Einen kleinen Teil hiervon stellen wir Ihnen im aktuellen IPA-Journal vor:

Im Interview mit dem ehemaligen Direktor der Abteilung für Humanstudien bei der US-amerikanischen Umweltbehörde Prof. Hillel Koren sprechen wir über die Bedeutung von humanen Expositionsstudien und warum sie insbesondere für die Präventionsforschung so wichtig sind (► S. 16).

Grenzwerte sind für die Prävention von beruflich bedingten Erkrankungen unabdingbar. Da entzündliche Prozesse bei gefährstoffassoziierten Erkrankungen schon frühzeitig im Krankheitsverlauf auftreten, ist die Vermeidung von Entzündungen für die Grenzwertsetzung von großer Bedeutung und bildet einen Schwerpunkt in der Präventionsforschung des IPA (► S. 12).

Das vom IPA initiierte und durchgeführte DGUV Fachgespräch Allergien zeigte, wie eng Präventions- und BK-Forschung miteinander verknüpft sind. Mit am IPA entwickelten Diagnosetools können Allergenbelastungen vor Ort gemessen sowie präventive Maßnahmen überprüft werden. Darüber hinaus können diese Nachweismethoden aber auch im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren eingesetzt werden (► S. 32).

Neue Erkenntnisse aus der BK-Forschung haben dazu geführt, dass die wissenschaftliche Begründung der Berufskrankheit 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ grundlegend überarbeitet wurde. Wir haben die Neuerungen für das IPA-Journal zusammengefasst (► S. 6).

Seit die internationale Krebsagentur Schichtarbeit als potenziell kanzerogen eingestuft hat, beschäftigt sich die arbeitsmedizinische Forschung verstärkt mit deren Auswirkungen auf den Menschen. Wir stellen Ihnen Untersuchungen zum Brustkrebsrisiko durch Nachtschichtarbeit sowie die möglichen Auswirkungen auf den Vitamin D-Spiegel vor (► S.24).

Sicherheit und Gesundheit sind für das IPA nicht nur ein Slogan, sondern Auftrag und Herausforderung zugleich. Unsere Präventions- und BK-Forschung unterstützt Tag für Tag die Unfallversicherungsträger bei ihrem gesetzlichen Auftrag.

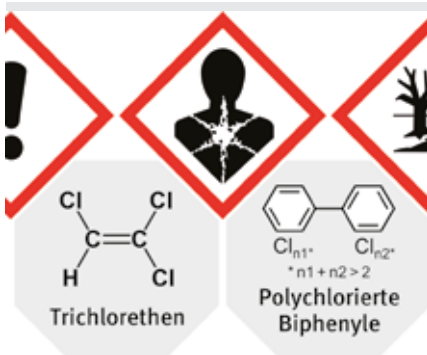
Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende Lektüre!

Ihr

Thomas Brüning



Inhalt



Wissenschaftliche Begründungen zur BK 1302 überarbeitet ▶ Seite 6



Gesundheitliche Belastungen von Schweißern ▶ Seite 19



Neue Diagnostika zum Nachweis berufsbedingter Allergien ▶ Seite 22

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizin Aktuell:

Wissenschaftliche Begründungen zur Berufskrankheit 1302 – ÄSVB überarbeitet Anerkennungskriterien für Nierenkrebserkrankungen durch Trichlorethen und nicht-maligne Hauterkrankungen durch PCB

12 Forschung

- 12 Entzündungsforschung und Grenzwertsetzung: Besseres Verständnis entzündlicher Prozesse und deren Bedeutung für den Arbeitsschutz
- 19 Gesundheitliche Belastungen von Schweißern: Abschätzung der Exposition von Schweißern für die Berechnung von Dosis-Risiko-Beziehungen in epidemiologischen Studien
- 22 Neue Diagnostika zum Nachweis berufsbedingter Allergien: IPA erweitert Allergenpalette für die *In-vitro*-Diagnostik
- 24 Schichtarbeit und Vitamin D: Untersuchungen zur Auswirkung von Schichtarbeit auf den Vitamin-D-Spiegel bei Krankenschwestern

16 Interview

Wieso sind Expositionsstudien am Menschen in der Forschung unverzichtbar? Interview mit Dr. Hillel Koren, Experte für umweltbedingte Atemwegserkrankungen und Allergien

28 Aus der Praxis

Allergiehäufigkeit bei Beschäftigten in Tierarztpraxen: AllergoMed untersucht tiermedizinische Fachangestellte

31 Kongresse

- 31 Interdisziplinärer Austausch zu aktuellen Themen der Schichtarbeitsforschung: "Working Time Workshop" am IPA in Bochum
- 32 1. DGUV Fachgespräch Allergien: Dialog zwischen Forschung und Praxis
- 36 Internationale Arbeitsmedizin tagt in Dublin: 32. International Congress on Occupational Health (ICOH)

37 Für Sie gelesen

40 Publikationen

42 Termine

Gesundheitsstudie bei K+S

Die Studie zu gesundheitlichen Effekten bei Beschäftigten im Kali- und Steinsalzbergbau, die gegenüber Sprengschwadern und Dieselmotoremissionen exponiert sind, wird an den K+S-Standorten Zielitz und Werra durchgeführt. Am ersten Studienort in Zielitz wurden zwischen Oktober 2017 bis April 2018 bei 705 Probanden die Untersuchungen und Gefahrstoffmessungen durchgeführt. Die Teilnahmebereitschaft der Beschäftigten übertraf damit alle Erwartungen. Bei über 100 Beschäftigten wurde mittels Sonographie (Ultraschall) der Halsschlagader die Intima-Media (Gefäßwand)-Dicke bestimmt, um eventuelle atherosklerotische Gefäßveränderungen frühzeitig zu erfassen. Inzwischen werden die Beschäftigten am zweiten Studienstandort in Werra, zunächst in der Schachanlage Herfa, untersucht. Nach aktuellem Stand können hier knapp 500 Beschäftigte in die Studie aufgenommen werden. Das Ende der Studienphase vor Ort ist damit für Ende 2018 / Anfang 2019 zu erwarten (► IPA-Journal 02/2017).

Leistungsorientierte Mittelvergabe

Bei der jährlichen Auswertung der bibliometrischen Daten im Rahmen der leistungsorientierten Mittelvergabe kurz LOM belegte das IPA für den Auswertungszeitraum 2012 bis 2016 innerhalb der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum den 2. Platz hinter der Klinik für Neurologie des St. Josefs Hospital. Hintergrund: Seit 1999 vergibt das NRW-Landesministerium für Kultur und Wissenschaft einen Teil der Mittel für die Hochschulen nach leistungsbezogenen Kriterien. Bewertet werden dabei Drittmittelwerbungen, Publikations- und Lehrleistungen. Die bibliometrische Auswertung erfolgt auf Grundlage der Datenbank Web of Science. www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/194

Austausch zum Human-Biomonitoring

Scott Becker und Ewa King von der US-Amerikanischen Vereinigung der Public Health Labore (APHL) besuchten das IPA. Begleitet wurde die Delegation von Marike Kolossa-Gehring vom Umweltbundesamt (UBA), Berlin. Im Mittelpunkt der Gespräche standen ein vertiefter Austausch von Erfahrungen im Human-Biomonitoring (HBM) sowie mögliche zukünftige Kooperationen. Besonderes Interesse fand die maßgebliche Beteiligung des IPA am EU-finanzierten Großprojekt HBM4EU, in dem ein Europa-weites HBM-Programm unter strengsten Kriterien der analytischen Qualitätssicherung und Datenvergleichbarkeit für Umwelt- wie Arbeitsplatz-relevante Gefahrstoffe etabliert werden soll. Das IPA hat dabei eine Schlüsselrolle in der zentralen Qualitätssicherungseinheit inne, und ist auch für die Entwicklung neuer Biomarker und neuer HBM-Methoden zuständig.



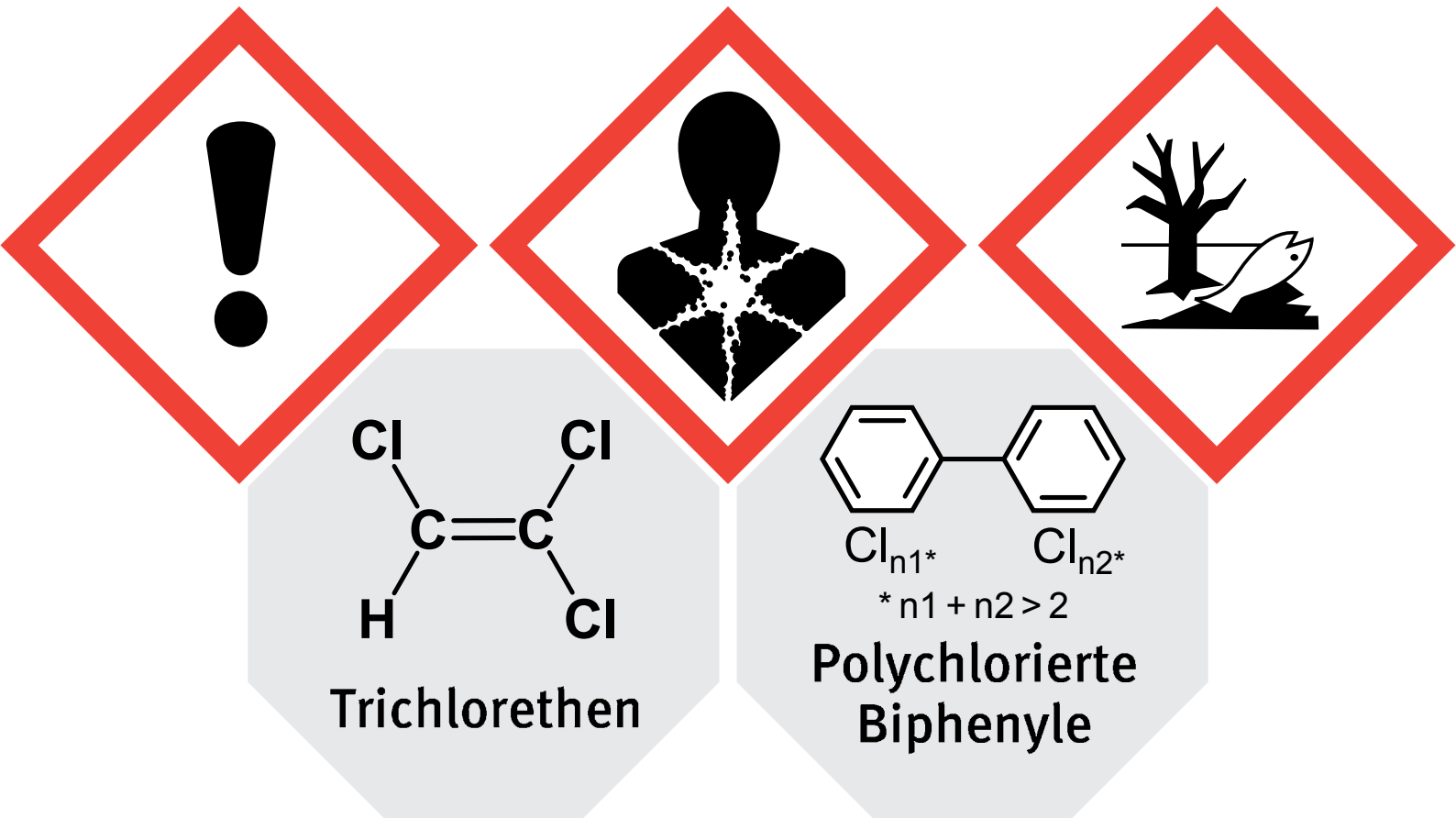
D. Bury führt E. King (APHL), M. Kolossa-Gehring (UBA), S. Becker (APHL) sowie H. Koch und M. Kasper-Sonnenberg (beide IPA) durch die Biomonitoringlabore des IPA (v.l.n.r.).

Kooperation mit dem Luxembourg Institute of Health

Die schon seit vielen Jahren bestehende projektbezogene Kooperation zwischen dem Luxembourg Institute of Health (LIH) und dem IPA wurde jetzt vertraglich geregelt. Da insbesondere zum Thema Allergien und hier speziell zur Charakterisierung von Allergenen felltragender Tiere am LIH eine international anerkannte Expertise besteht, bot sich die Zusammenarbeit im Rahmen der IPA-Projekte AllergoVet und AllergoMed besonders an. Im Vordergrund steht der Austausch von ergänzenden Methoden zur Quantifizierung tierischer Allergene und zur Ermittlung von Sensibilisierungsprofilen der exponierten Beschäftigten. Das LIH verwaltet auch die Luxemburger Biobank. Die Schwerpunkte der Forschung am LIH sind neben den allergischen Erkrankungen Krebs, Herz-Kreislauf, Infektionen und Fettleibigkeit. Die „gelebte“ Kooperation zwischen den beiden Instituten kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass eine Studentin der Biologie, die ihre Masterarbeit erfolgreich am IPA im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie abgeschlossen hat, jetzt ihre Arbeiten am LIH im Bereich der allergologischen Grundlagenforschung fortsetzt.

Wissenschaftliche Begründungen zur Berufskrankheit 1302

ÄSVB überarbeitet Anerkennungskriterien für Nierenkrebserkrankungen durch Trichlorethen und nicht-maligne Hauterkrankungen durch PCB



Heiko Kässerlein, Wolfgang Zschiesche, Tobias Weiß, Olaf Hagemeyer, Christian Eisenhawer, Thomas Brüning

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat neue wissenschaftliche Begründungen für die BK 1302 („Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“) veröffentlicht. Dabei wurden die Anerkennungskriterien für Nierenkrebserkrankungen durch Trichlorethen und nicht-maligne Hauterkrankungen durch polychlorierte Biphenyle überarbeitet.

Im Februar 2018 veröffentlichte das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) die vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat (ÄSVB) beschlossenen Aktualisierungen der wissenschaftlichen Begründungen zur BK 1302 („Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“). Sie enthalten Änderungen bezüglich der Anerkennungskriterien von Nierenkrebserkrankungen durch Trichlorethen sowie nicht-malignen Hautveränderungen (Chlorakne) durch polychlorierte Biphenyle (PCB).

Im Falle des Trichlorethen liegt eine einzige aktualisierte wissenschaftliche Stellungnahme vor, die sich mit den Erkenntnissen zu den gesundheitlichen Auswirkungen auf die Entstehung von Nierenkrebs befasst (BMAS 2018a). Im Falle von PCB wurde neben der spezifischen wissenschaftlichen Stellungnahme zu nicht-malignen Hautveränderungen

durch PCB (BMAS 2018b) auch diejenige zum allgemeinen Erkenntnisteil aktualisiert, unter anderem zur Charakteristik sowie zum Vorkommen, Gefahrenquellen und zur Toxikokinetik beziehungsweise -dynamik von PCB beim Menschen (BMAS 2018c).

Im Folgenden werden wesentliche Aspekte aus den jeweiligen wissenschaftlichen Begründungen zusammenfassend dargestellt.

(1) Trichlorethen

Trichlorethen – auch Trichlorethylen oder „TRI“ genannt – wird bis heute als Lösemittel für die Entfettung von Metallen, in der Trockenreinigung von Textilien und in Farben, Lacken und Pestizid-Formulierungen verwendet. Darüber hinaus diente es als intermediäre Chemikalie für die Her-

Kurz gefasst

stellung von Polyvinylchlorid sowie chlorierten und fluorierten Kohlenwasserstoffen. Aufgenommen wird Trichlorethen über die Atmung und die Haut, die Ausscheidung erfolgt überwiegend als Trichloressigsäure und Trichlorethanol im Urin. Die MAK-Kommission stufte Trichlorethen bereits 1996 als kanzerogen für den Menschen ein (Kategorie 1), die internationale Krebsagentur der WHO (IARC) folgte mit einer entsprechenden Einstufung (Group 1) im Jahr 2012 (Guha et al. 2012).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zu Nierenkrebskrankungen

Systematische Reviews von Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien bei Beschäftigten mit einer Trichlorethen-Exposition bestätigen die Evidenz einer krebserzeugenden Wirkung beim Menschen mit dem Zielorgan Niere. Die entsprechenden Daten der Metaanalysen zeigen, dass insbesondere hohe Trichlorethen-Expositionen mit signifikant erhöhten relativen Risiken zwischen 1,58 und 1,96 verbunden waren (Karami et al. 2012; Scott & Jinot 2011).

Die Ergebnisse konnten auch in weiteren epidemiologischen Studien mit Angaben zur Dosis-Wirkungsbeziehung bestätigt werden. So zeigte sich in einer großen Kohortenstudie in der amerikanischen Flugzeugindustrie mit über 5.000 untersuchten Beschäftigten ein signifikanter Trend zu einer höheren Nierenkrebsinzidenz mit steigender Exposition, unter anderem war gegenüber den niedrig exponierten Beschäftigten die Nierenkrebsinzidenz bei Beschäftigten mit hoher Exposition um den Faktor 4,9 und mit mittlerer Exposition um den Faktor 1,87 erhöht (Zhao et al. 2005). Eine Reihe weiterer Fall-Kontrollstudien bestätigte die genannten Ergebnisse im Kern, unter anderem dass für Personen mit hoher Exposition teils erhebliche Nierenkrebsrisiken bestanden, wobei auch eine in einzelnen Studien durchgeführte Adjustierung für Rauchen und Körpergewicht diese Ergebnisse im Wesentlichen nicht änderte.

Tierexperimentelle und mechanistische Befunde

Neben den epidemiologischen Befunden konnte auch in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass Trichlorethen eine krebserzeugende Wirkung besitzt, zum Beispiel auf die Nieren von Nagern.

In Bezug auf die Wirkungsmechanismen geht man davon aus, dass sowohl genotoxische als auch zytotoxische Prozesse für die krebserzeugende Wirkung in der Niere verantwortlich sind. Von besonderer Bedeutung für eine Nierenschädigung ist bei hohen Dosen der reduktive Stoffwechselweg, der über die enzymvermittelte Bildung eines Glutathion-Konjugates (GSTT1) zur Bildung des toxischen Metaboliten 1,2-Dichlor-

- Der ÄSVB hat die wissenschaftliche Begründung zur BK 1302 bezüglich der Anerkennungskriterien von Nierenkrebskrankungen durch Trichlorethen sowie nicht-maligner Hautveränderungen durch polychlorierte Biphenyle (PCB) überarbeitet.
- Für das noch heute verwendete Trichlorethen nimmt der ÄSVB einen kausalen Zusammenhang zwischen einer intensiven Trichlorethen-Exposition und Nierenkrebs an. Allerdings müssen für die Anerkennung drei Voraussetzungen erfüllt sein.
- Die Herstellung und der Handel von PCB und PCB-haltigen Produkten wurde 1989 in Deutschland verboten. Allerdings können aufgrund der Langlebigkeit auch heute noch berufliche Expositionen auftreten.
- In der aktualisierten wiss. Begründung wird PCB als generell geeignet eingestuft, um Hyperpigmentierungen, Komedome und Narbenbildungen im Sinne einer sog. Chlorakne sowie akute Hautirritationen zu induzieren.

vinyl-N-Acetylcystein führt. Dieser Stoffwechselweg wird nur bei hohen Expositionen beschritten, unter anderem wenn die über CYP450-vermittelte oxidative Metabolisierung des Trichlorethen überlastet ist.

Beurteilung des Kausalzusammenhangs

Aufgrund der vorliegenden Evidenz, insbesondere aus der Kombination der vorliegenden human-epidemiologischen Evidenz, der positiven Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung in tierexperimentellen Studien und dem Nachweis eines mutagenen Trichlorethen-Metaboliten, nimmt der ÄSVB einen kausalen Zusammenhang zwischen einer intensiven Trichlorethen-Exposition und Nierenkrebs an.

Daher wird basierend auf einem Vorschlag von Brüning et al. 2005 empfohlen, ein Nierenzellkarzinom im Rahmen der Berufskrankheit 1302 unter folgenden Voraussetzungen anzuerkennen:

- a. Der Beschäftigte war einer mindestens dreijährigen Einwirkung mit Trichlorethen ausgesetzt, die zu prä-narkotischen Symptomen in Form von Rausch- oder Trunkenheitsgefühl, Benommenheit, Schwindel oder Kopfschmerzen geführt hat.
- b. Die Latenzzeit zwischen der erstmaligen Trichlorethenexposition und dem Auftreten des Nierenzellkarzinoms beträgt mindestens zehn Jahre.
- c. Bei dem Beschäftigten wurde ein primäres Nierenzellkarzinom diagnostiziert.



Polychlorierte Biphenyle wurden bis zu ihrem Verbot in Deutschland 1989 unter anderem auch in der Bauwirtschaft und im Innenraumbereich z. B. in Fugen- und Dichtungsmassen verwendet.

Nach Auffassung des ÄSVB spricht der Nachweis einer toxischen Nierenschädigung durch Trichlorethen in Form einer erhöhten Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen wie β 2-Mikroglobulin, α 1-Mikroglobulin und einer erhöhten Aktivität tubulärer Enzyme wie N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase oder Glutathion-S-Transferase- α im Urin als Ausdruck eines tubulären Nierenschadens zusätzlich für das Vorliegen einer BK 1302. Angemerkt werden muss aus unserer Sicht, dass in Einzelfällen auch eine Glomerulonephritis, das heißt eine entzündliche Veränderung der Nierenkörperchen nachgewiesen werden kann. Diese äußert sich in einer Ausscheidung hochmolekularer Proteine (z.B. Albumin) im Urin (Brüning et al. 2005).

In der aktualisierten wissenschaftlichen Begründung des ÄSVB wird ausgeführt, dass Beschäftigte mit einer hohen Einwirkung von Trichlorethen zwar häufig, aber nicht immer eine toxische Nierenschädigung zeigen. Daher wird der Nachweis eines tubulären Nierenschadens in Form einer niedermolekularen Proteinurie nicht als Bedingung für die Anerkennung des Nierenkrebses durch Trichlorethen im Sinne der BK1302 gesehen. Der Nachweis eines tubulären aber auch glomerulären Schadens kann jedoch aus unserer Sicht in Grenzfällen bei der Beurteilung hilfreich sein. Umgekehrt kann aus unserer Sicht aus dem Nachweis einer toxischen Nierenschädigung nicht unbedingt auf eine hohe Exposition durch Trichlorethen geschlossen werden, da eine toxische

Nierenschädigung auch andere, nicht berufliche Ursachen haben kann. Entscheidendes Kriterium bleibt daher eine mindestens dreijährige Einwirkung, die zu präanarkotischen Symptomen bei dem Beschäftigten geführt hat.

Weitere Beurteilungsmerkmale und Hinweise für einen Kausalzusammenhang, insbesondere zur spezifischen Höhe und Dauer einer Exposition bzw. Expositionsspitzen, die zum Auftreten präanarkotischer Symptome führen wie auch zur Häufigkeit der präanarkotischen Symptomatik selbst, können zusammen mit weiteren Brückenmerkmalen Brüning et al. (2005) entnommen werden.

(2) Polychlorierte Biphenyle (PCB)

PCB können – je nach Chlorierungsgrad – aus bis zu 209 unterschiedlichen Einzelverbindungen (sogenannten PCB-Kongeneren) bestehen und zeichnen sich durch eine hohe thermische Stabilität und niedrige Dielektrizitätskonstante aus. Sie sind lipophil und reichern sich entsprechend im Fettgewebe des Menschen mit zunehmendem Alter an; dies gilt insbesondere für die höher chlorierten PCB, für die deshalb altersabhängige Referenzwerte vorliegen. Die hohe Persistenz der PCB führte in Deutschland 1989 mit der Gefahrstoffverordnung zu einem Verbot der Herstellung, des Verkaufs sowie des Imports und Exports von PCB-haltigen Produkten; so mussten unter anderem Kondensatoren mit PCB-haltigen Isolierflüssigkeiten mit Volumina von 0,1 bis

1 Liter bis Ende 2010 ersetzt werden, kleinere Kondensatoren mit PCB-haltigen Isolierflüssigkeiten mit Volumina bis 0,1 Liter dürfen bis zur Außerbetriebsetzung weiter verwendet werden (DGUV-Information 213-045). Auf Grund des in den letzten Jahren stetig sinkenden Eintrags von PCB in die Umwelt und die Nahrungskette fallen die Referenzwerte in jüngerer Zeit ab.

PCB wurden bis zu ihrem Verbot in geschlossenen Systemen als Hydrauliköl (u.a. in Maschinen im Bergbau) sowie als Kühlmittel und Dielektrikum in Transformatoren und Kondensatoren eingesetzt. Sogenannte „offene“ Anwendungen beinhalteten die Verwendung als Schmier- und Imprägniermittel, als Weichmacher in Farben, Lacken und Kunststoffen und als Flammschutzmittel in Dichtungsmassen und Wärmeaustauschflüssigkeiten. Die Verwendung von PCB beim Bau von Gebäuden kann bekanntermaßen aufgrund des Ausgasens aus den PCB-haltigen Materialien zu einer Belastung der Innenraumluft führen.

Aufgrund ihrer Langlebigkeit und ihres ehemals weitverbreiteten Einsatzes sind auch heutzutage noch berufliche Expositionen gegen PCB möglich, insbesondere bei der Wartung, Instandhaltung und dem Recycling PCB-haltiger Bestandteile von Maschinen und Geräten sowie in der Bauwirtschaft und im Innenraumbereich z. B. aus Fugen- und Dichtungsmassen. Aus praktischen Gründen werden bei der Expositionserfassung sechs sogenannte „Indikator-Kongeneren“ analysiert (PCB 28, 52, 101, 138, 153 und 180). Diese sind zu einem relativ großen Anteil in den technischen PCB-Gemischen enthalten und reflektieren gleichzeitig die unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften aller Kongeneren im Gemisch.

Die aktualisierte wissenschaftliche Begründung des ÄSVB weist im allgemeinen Teil zu PCB darauf hin, dass insbesondere das Humanbimonitoring zum Nachweis einer PCB-Belastung im Blutplasma gut etabliert ist. Vor allem eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Belastung gegenüber niedrig chlorierten PCBs gilt als Indikator einer beruflichen Belastung innerhalb der letzten 1-2 Jahre. Auch unterliegen niedrig chlorierte PCB keinem Altersanstieg.

Nicht-maligne Hauterkrankungen beim Menschen

Die vorliegenden Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen PCB und nicht-malignen Hauterkrankungen umfassen sowohl Studien aus Japan und Taiwan (Yusho- und Yu-Cheng-Kohorten) nach Aufnahme von PCB-kontaminiertem Reisöl über die Nahrung als auch Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie Fallberichte aus unterschiedlichen industriellen

Ergänzende Hinweise

Der ÄSVB hat sich in der jetzt veröffentlichten wissenschaftlichen Begründung zur BK 1302 im Hinblick auf PCB ausschließlich zur Frage nicht-maligner Hauterkrankungen geäußert. Berufliche PCB-Einwirkungen werden jedoch in der Literatur auch mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen, größtenteils des Hormon-, Immun- und Nervensystems in Verbindung gebracht, wobei für einige auch erhärtende Ergebnisse zu kausalen Mechanismen aus tier- und zellexperimentellen Untersuchungen vorliegen (EFSA 2005; WHO 2003; Esser et al. 2016; Gaum et al. 2016).

Darüber hinaus werden in Humanstudien teilweise Überhäufigkeiten maligner Erkrankungen verschiedener Organe gefunden. Dies hat im Jahr 2013, unter spezifischem Hinweis auf das erhöhte Auftreten maligner Hautmelanome, zur Einstufung aller PCB-Kongeneren als humankarzinogen (Group 1) durch die Internationale Krebsagentur geführt (Lauby-Secretan et al. 2013), wobei eine neuere Metaanalyse diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnte (Zani et al. 2017).

Dennoch sind auch in Deutschland PCB im Verzeichnis krebserzeugender, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe (TRGS 905) in Kategorie 2 eingestuft. Auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft betrachtet PCB als eine Stoffgruppe mit humankarzinogenem Potenzial, für dessen Wirkung ein nicht-genotoxischer Mechanismus im Vordergrund steht (Kategorie 4). Dies bedeutet, dass unterhalb des derzeitigen MAK-Wertes ($3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Summe aller PCB-Kongeneren in der einatembaren Fraktion) kein Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Der MAK-Wert wurde im Anschluss auch vom Vorordnungsgeber als Arbeitsplatzgrenzwert gemäß TRGS 900 übernommen. Die DGUV-Information 213-045 gibt entsprechende Informationen zu den erforderlichen Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit PCB-haltigen Produkten in verschiedenen Branchen. Hierin ist auch eine Empfehlung zu einem abgestuften Vorgehen der arbeitsmedizinischen Vorsorge enthalten.

Auch wenn insgesamt die Ergebnisse zu weiteren PCB-assoziierten Erkrankungen unterschiedlicher Art inkonsistent und in der jetzigen wissenschaftlichen Begründung zur BK 1302 nicht genannt sind, können sie im Einzelfall anerkennungsfähig sein. Hierbei sind entsprechend vielfältige außerberufliche Einflussfaktoren mit zu berücksichtigen.

Branchen und Tätigkeiten, unter anderem der Abfall- und Elektroindustrie, Kondensator- und Transformatorherstellung sowie Instandhaltungsarbeiten.

Betrachtet man alle vorliegenden epidemiologischen Studien gemeinsam, so traten Chlorakne und akneiforme Eruptionen vor allem bei Mischkontaminationen mit anderen Substanzen

(Furanen, Dioxinen) auf. Hier ist es schwierig zu unterscheiden, welche Substanz letztlich die Manifestation an der Haut ausgelöst hat, da auch Furane und Dioxine Chlorakne und akneiforme Eruptionen auslösen können. Ein synergistischer Effekt kann hier nicht ausgeschlossen werden.

Diejenigen ausgewählten Studien zum Auftreten nicht-maligner Hauterkrankungen bei arbeitsassoziierten PCB-Expositionen entsprechen laut aktualisiertem Merkblatt nicht den heutigen Qualitätsstandards. So werden zwar teilweise Angaben zur Gesamtexposition gegenüber der Summe aller gemessenen Kongenere im Blut gemacht, jedoch fehlen spezifische Angaben zu den einzelnen Kongeneren. Auch in den arbeitsplatzassoziierten Studien ist darüber hinaus von einer Mischexposition von PCB mit Furanen und Dioxinen auszugehen. Da die Komponenten dieser Gemische nachweislich korrelieren, ist auch hier nicht auszuschließen, dass eine Reihe der zum Teil festgestellten nicht-malignen Hauterkrankungen durch Dioxine/Furane mitverursacht wurde.

In nur wenigen Studien konnte für PCB alleine ein statistischer Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Expositions-kategorien (niedrig vs. hoch) und Pigmentierungsstörungen, Komedonen und Narbenbildung nachgewiesen werden. Während Pigmentierungsstörungen bereits bei niedrigeren Expositionen von ca. 10 µg/l (PCB im Blutplasma) beobachtet wurden, traten akneiforme Hautveränderungen zumeist nach Belastungen von ca. 100 µg/l auf. Exakte Schwellenwerte konnten aus den Studien nicht abgeleitet werden. Im Falle akuter Expositionen gab es zusätzlich Anzeichen von Hautirritationen, die sich im Laufe von Wochen als reversibel erwiesen.

Tierexperimentelle und mechanistische Befunde

Das aktualisierte Merkblatt führt im spezifischen Teil zu nicht-malignen Hauterkrankungen auch unterschiedliche Daten aus tierexperimentellen Befunden und zum Wirkmechanismus von PCB auf die Haut auf. So konnte gezeigt werden, dass PCB nach chronischer oraler Gabe – ähnlich wie in den Yusho- und Yu-Cheng-Kohorten – nicht-maligne Hautveränderungen in Primaten auslösen können.

Insbesondere bei der Hyperpigmentierung gibt es Anzeichen für eine PCB-induzierte Stimulation der Melaninsynthese, die sowohl über eine Aktivierung des Aryl-Hydrocarbonrezeptor (AHR) als auch über einen AHR-unabhängigen Signalweg in Form einer Erhöhung der Eicosanoide stattfinden kann. Die Stimulation der Melanogenese geht dabei jedoch nicht mit einer Stimulation der Zellproliferation und damit einer Erhöhung der Melanozyten einher.

Insbesondere Dioxin-ähnliche PCB aktivieren den AHR, was neben der Stimulation der Melaninsynthese auch zur Ausschüttung von Zytokinen führen kann. So konnte gezeigt werden, dass PCB über diesen Weg Einfluss auf inflammatorische Hauterkrankungen wie Psoriasis und atopische Dermatitis nehmen.

Insgesamt ergibt sich aus unserer Sicht der Eindruck, dass oben genannte Mechanismen (AHR, Ausschüttung Zytokine, etc.) größtenteils Wirkmechanismen dioxin-ähnlicher PCB darstellen, die Wirkung nicht-dioxinartiger PCB jedoch nicht ausreichend erklären können. Hier deuten die vorhandenen Erkenntnisse eher auf eine entgegengesetzte, immunsuppressive Wirkungsweise hin (Santoro et al. 2015, Levin et al. 2005).

Beurteilung des Kausalzusammenhangs

Der ÄSVB stellt in seiner aktualisierten wissenschaftlichen Begründung fest, dass PCB generell geeignet sind, Hyperpigmentierungen, Komedone und Narbenbildungen im Sinne einer sogenannten Chlorakne sowie akute Hautirritationen zu induzieren. Letztere sind nach aktueller Datenlage vollständig reversibel. Vor diesem Hintergrund ist aus unserer Sicht in der Beurteilung des Kausalzusammenhangs grundsätzlich eine zeitliche Assoziation zwischen der Exposition und dem Auftreten von irritativen Hautreaktionen zu prüfen. Hyperpigmentierungen der Haut und die sogenannte Chlorakne, die häufig langwierig und mit Narbenbildung auftritt, können unter Berücksichtigung der in der Begründung dargestellten Ausführungen als Berufskrankheit der Nr. 1302 anerkannt werden, wobei exakte Schwellenwerte für einzelne Kongenere oder summenspezifische Schwellenwerte der Effekte derzeit nicht abgeleitet werden können. Insofern können aus unserer Sicht die oben genannten Konzentrationswerte nur als „Richtwert“ in die Bewertung des Kausalzusammenhangs eingehen.

Im Gegensatz zu Trichlorethen werden keine spezifischen Voraussetzungen bzw. Kriterien ausgesprochen, unter denen das Auftreten von Hyperpigmentierungen beziehungsweise Chlorakne im Rahmen der Berufskrankheiten-Nr. 1302 anzuerkennen sei. Eine zukünftige Ausarbeitung derartiger Kriterien ist jedoch aus unserer Sicht für die Begutachtungspraxis notwendig und daher zu empfehlen.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Christian Eisenhauer,
Dr. Olaf Hagemeyer, Dr. Heiko Käfferlein,
Dr. Tobias Weiß, PD Dr. Wolfgang Zschiesche**

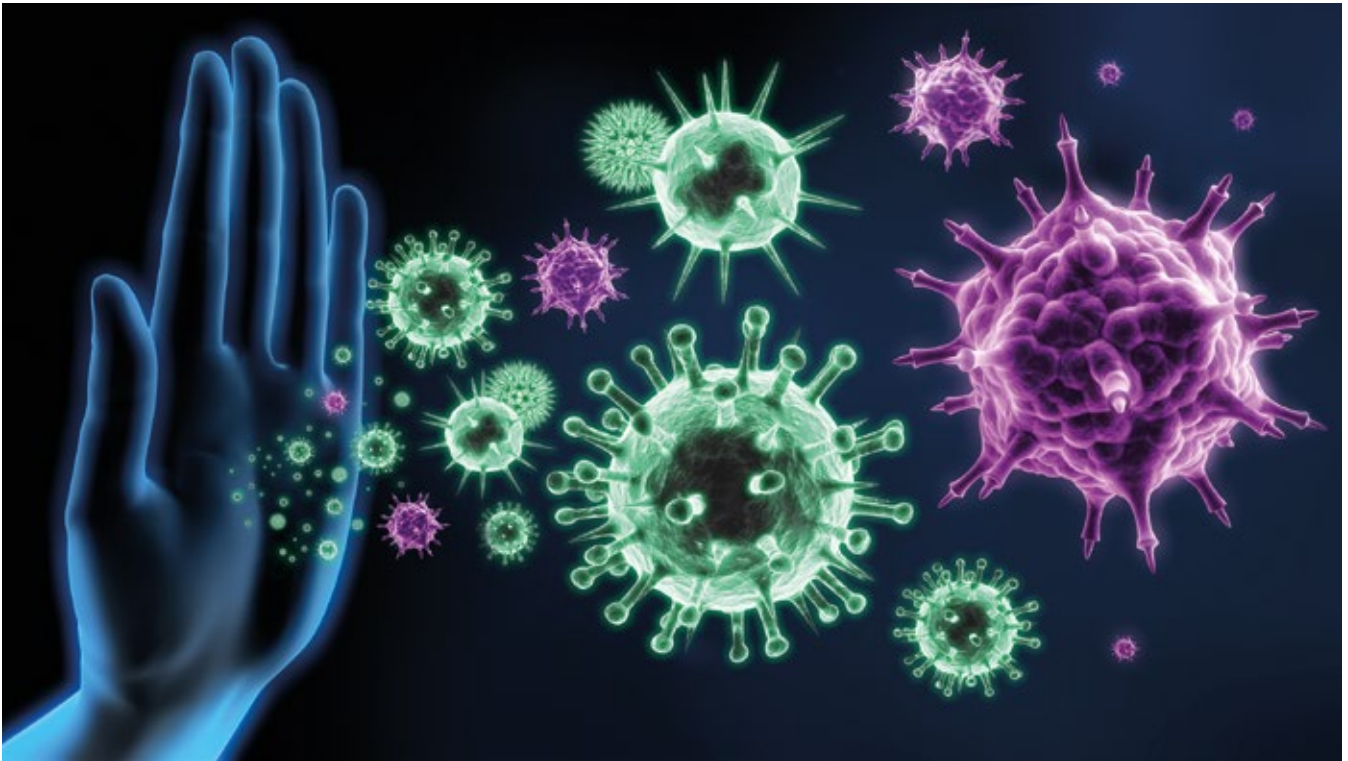
IPA

Literatur

- BMAS. Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ – Nierenkrebs durch Trichlorethen. Bek. d. BMAS vom 1. Februar 2018a – IVa 4 -45222 – 1302; GMBI 12/13: 220-2
- BMAS. Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ – Erkrankungen durch Polychlorierte Biphenyle, Nicht-maligne Hautveränderungen. Bek. d. BMAS vom 1. Februar 2018b – IVa 4 -45222 – 1302; GMBI 12/13: 229-235
- BMAS. Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ – Erkrankungen durch Polychlorierte Biphenyle, Allgemeiner Teil. Bek. d. BMAS vom 1. Februar 2018c – IVa 4 -45222 – 1302; GMBI 12/13: 223-229
- Brüning T, Weiß T, Kätterlein HU, Pesch B, Mensing T, Bolt HM. Nierenzellkarzinome durch Trichlorethen – Kriterien für die Anerkennung als Berufskrankheit der Nr. 1302 (Erkrankungen durch Halogenwasserstoffe) der Anlage zur BKV. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2005; 40: 354-356
- DGUV-Information 213-045. Tätigkeiten mit PCB-haltigen Produkten (bisher: BGI/GUV-I 8665), 2014; online: <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/i-8665.pdf>
- EFSA, European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the presence of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. *EFSA J* 2005; 284: 1-137
- Esser A, Schettgen T, Gube M, Koch A, Kraus T. Association between polychlorinated biphenyls and diabetes mellitus in the German HELPCB cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 557-565
- Gaum PM, Lang J, Esser A, Schettgen T, Neulen J, Kraus T, Gube M. Exposure to polychlorinated biphenyls and the thyroid gland – examining and discussing possible longitudinal health effects in humans. *Environ Res* 2016; 148: 112–121
- Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol* 2012; 13:1192-1193
- Karami S, Lan Q, Rothman N, Stewart PA, Lee KM, Vermeulen R, Moore LE. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2012; 69: 858-867
- Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol* 2013; 14: 287-288
- Levin M, Morse B, Mori C, Nambiar PR, De Guise S. Non-coplanar PCB-mediated modulation of human leukocyte phagocytosis: a new mechanism for immunotoxicity. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68: 1977-1993
- Santoro A, Ferrante MC, Di Guida F, Pirozzi C, Lama A, Simeoli R, Clausi MT, Monnolo A, Mollica MP, Mattace Raso G, Meli R. Polychlorinated biphenyls (PCB 101, 153, and 180) impair murine macrophage responsiveness to lipopolysaccharide: involvement of NF- κ B pathway. *Toxicol Sci* 2015; 147: 255-269
- Scott CS, Jinot J. Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 4238-4272
- WHO, World Health Organization. Concise International Chemical Assessment Document 55 – Polychlorinated Biphenyls, Human Health Aspects. WHO, Genf 2003; online: http://www.who.int/pcs/pubs/pub_cicad.html
- Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B. Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med* 2005; 48: 249-258
- Zani C, Ceretti E, Covolo L, Donato F. Do polychlorinated biphenyls cause cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on risk of cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma. *Chemosphere* 2017; 183: 97-106

Entzündungsforschung und Grenzwertsetzung

Besseres Verständnis entzündlicher Abläufe und deren Bedeutung für den Arbeitsschutz



Monika Raulf, Dirk Pallapies, Jürgen Bünger, Rolf Merget, Heiko Käfferlein, Thomas Brüning

Entzündliche Prozesse sind an einer Vielzahl von beruflich bedingten Erkrankungen beteiligt und treten insbesondere bei gefahrstoffassoziierten Erkrankungen schon frühzeitig im Krankheitsverlauf auf. Die Vermeidung entzündlicher Prozesse ist deshalb aus regulatorischer Sicht häufig das entscheidende Kriterium für die Grenzwertsetzung. Dies gilt nicht nur für lokal wirkende Gefahrstoffe in den Atemwegen oder auf der Haut, sondern auch für systemisch wirkende Noxen.

Akute entzündliche Prozesse sind eine frühe und sinnvolle physiologische Abwehrmaßnahme des Organismus und stellen eine Schutzreaktion des körpereigenen Abwehrsystems auf einen Reiz dar. In der Regel klingen sie folgenlos ab. Je nach Höhe, Dauer und Wiederkehr einer Exposition kann jedoch aus einer akuten Entzündung eine chronische Entzündung und damit eine manifeste Gewebeschädigung beziehungsweise Funktionsstörung resultieren.

Grundsätzlich zeichnen sich Entzündungsprozesse durch drei „Schlüsselereignisse“ aus, die auch entscheidend für die Wiederherstellung der Homöostase beziehungsweise für einen adversen Ausgang des Prozesses sind (Villeneuve et al. 2018):

1. Aktivierung von Zellen im Gewebe durch den Entzündungsreiz
2. Anstieg von entzündungsfördernden Mediatoren und
3. Einstrom und Infiltration von weiteren Entzündungszellen (Leukozyten) (Abbildung 1).

Obwohl diese „Key-Events“ in allen Geweben und bei allen entzündlichen Prozessen vergleichbar ablaufen, gibt es Gewebe-spezifische Indikatoren, die es zu detektieren und zu erfassen gilt.

Entscheidend ist es daher, mit einem humanbasierten Ansatz die Abläufe entzündlicher Prozesse und deren Bedeutung in der Krankheitsentstehung besser zu verstehen, um hieraus erfolgreiche Konzepte für die Prävention inklusive der Grenzwertsetzung abzuleiten. Eine Herausforderung besteht darin, die Adversität gefahrstoffverursachter entzündlicher Prozesse abzuschätzen und die Bedeutung einzelner Entzündungsmarker und -prozesse hinsichtlich ihrer prädiktiven Wertigkeit in Bezug auf Adversität beziehungsweise Krankheitsentstehung zu beurteilen. Oft ist unklar, inwiefern erste Abweichungen, insbesondere Änderungen der Konzentration einzelner Entzündungsmarker, als physiologische (Abwehr-)Reaktion ohne weitere Konsequenzen zu beurteilen sind, oder ob sie bereits erste Hinweise auf gesundheitlich

schädliche Prozesse – und damit relevante adverse Effekte für die Grenzwertableitung – darstellen.

Wissenschaftliche Studien im IPA

Bereits seit vielen Jahren arbeitet das IPA auf unterschiedlichen Ebenen (molekular-epidemiologisch, human-experimentell und zellbasiert) an der Aufklärung entzündlicher Prozesse nach Einwirkung von Arbeitsplatznoxen. Auf molekular-epidemiologischer Ebene können hier beispielhaft die Humanstudie Bitumen (Raulf-Heimsoth et al. 2011, Kendzia et al. 2012), das IPA-Projekt zu Gefährdungsbeurteilung in der Abfallwirtschaft bei Exposition gegenüber Bioaerosolen (Raulf et al. 2017, van Kampen et al. 2016, Hoffmeyer et al. 2015, Raulf et al. 2015) und die Schweißerstudien WELDOX I/II (Casjens S et al. 2014, Raulf et al. 2016, Hoffmeyer et al. 2012), bei denen es um die Belastung mit Metallen und deren gesundheitlichen Auswirkungen bei Schweißern ging, aufgeführt werden. Auf der human-experimentellen Ebene sind es die im Expositionslabor durchgeführten Studien zu Zinkoxid (ZnO) (Monsé et al. 2018) und Ethylacrylat (Hoffmeyer et al. 2017). So konnten in diesen Studien mit Hilfe von nicht-invasiven Methoden, die im IPA etabliert und validiert wurden, frühe Veränderungen einzelner Entzündungsmarker in den tieferen Atemwegen und/oder systemisch nachgewiesen werden. Im Rahmen der Querschnittsstudie zu akuten und chronischen Effekten am nasalen Epithel durch Naphthalinbelastung in der Schleifmittelindustrie ergaben sich Hinweise auf leichte entzündliche Veränderungen an der Nase. Die Beurteilung

von Veränderungen früher Marker und deren Gewichtung bei der Grenzwertsetzung stellt zurzeit noch eine Gratwanderung dar. Nicht jede Veränderung ist wesentlich für die Grenzwertsetzung. Daher beschäftigt sich das IPA intensiv mit der Untersuchung früher Veränderungen von Markern und deren Korrelation mit anderen Zeichen der Adversität. Aus Untersuchungen zu Bitumen und ZnO, aber auch durch Kenntnisse von Entzündungsparametern mit krankheitsrelevanter Ausprägung lässt sich festhalten, dass unter anderem die löslichen Marker IL-8, MMP-9 und TIMP-1 im Zusammenwirken mit weiteren Entzündungsfaktoren von Bedeutung sein können. Als zusätzlich manifestes klinisches Symptom konnte bei freiwilligen Probanden nach kontrollierter Exposition gegen ZnO im Expositionslabor des IPA eine Erhöhung der Körpertemperatur nachgewiesen werden. Das Zusammenspiel zwischen Symptomen, löslichen Biomarkern, zellulären und morphologischen Veränderungen zeigt den Weg auf, wie zukünftig die Wertigkeit der Veränderungen einzelner Marker in einen größeren, für die Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz relevanten Kontext eingebunden werden kann.

Zum besseren Verständnis entzündlicher Prozesse auf molekularer Ebene werden am IPA neben einem humanbasierten Ansatz auch *In-vitro*-Untersuchungen durchgeführt. Hierfür werden die Abläufe entzündlicher Prozesse im Detail in Zellsystemen untersucht, die unter anderem bei der Inkubation der Zellen mit partikulären beziehungsweise faserigen Arbeitsplatznoxen, initiiert werden. Dabei ist die Einwanderung

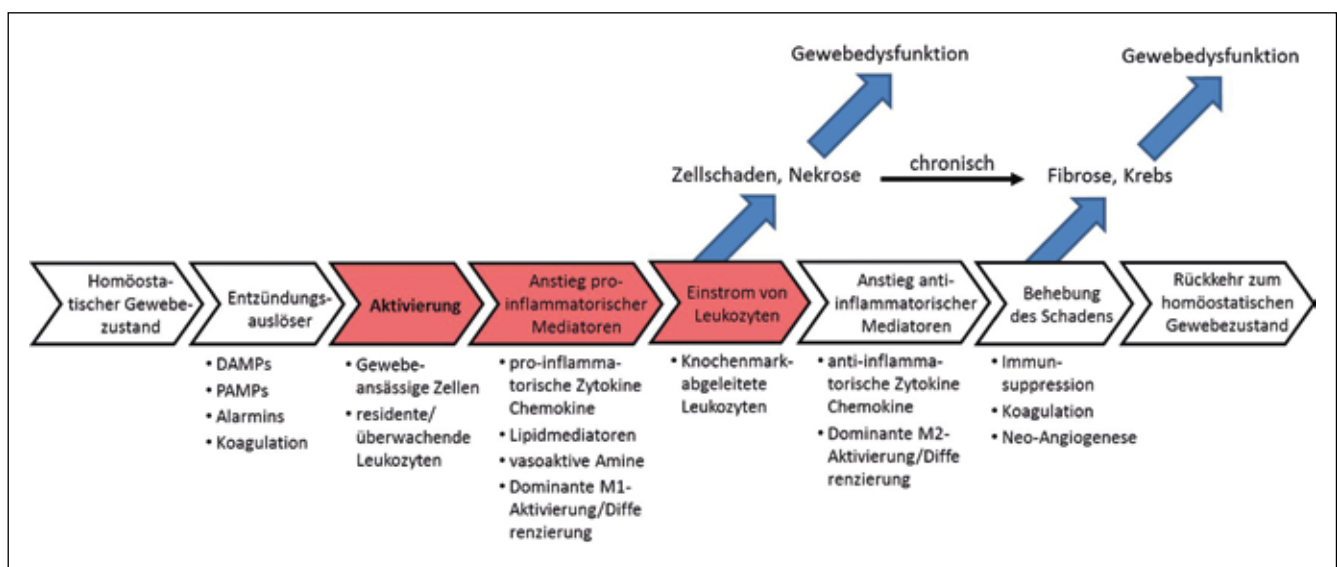
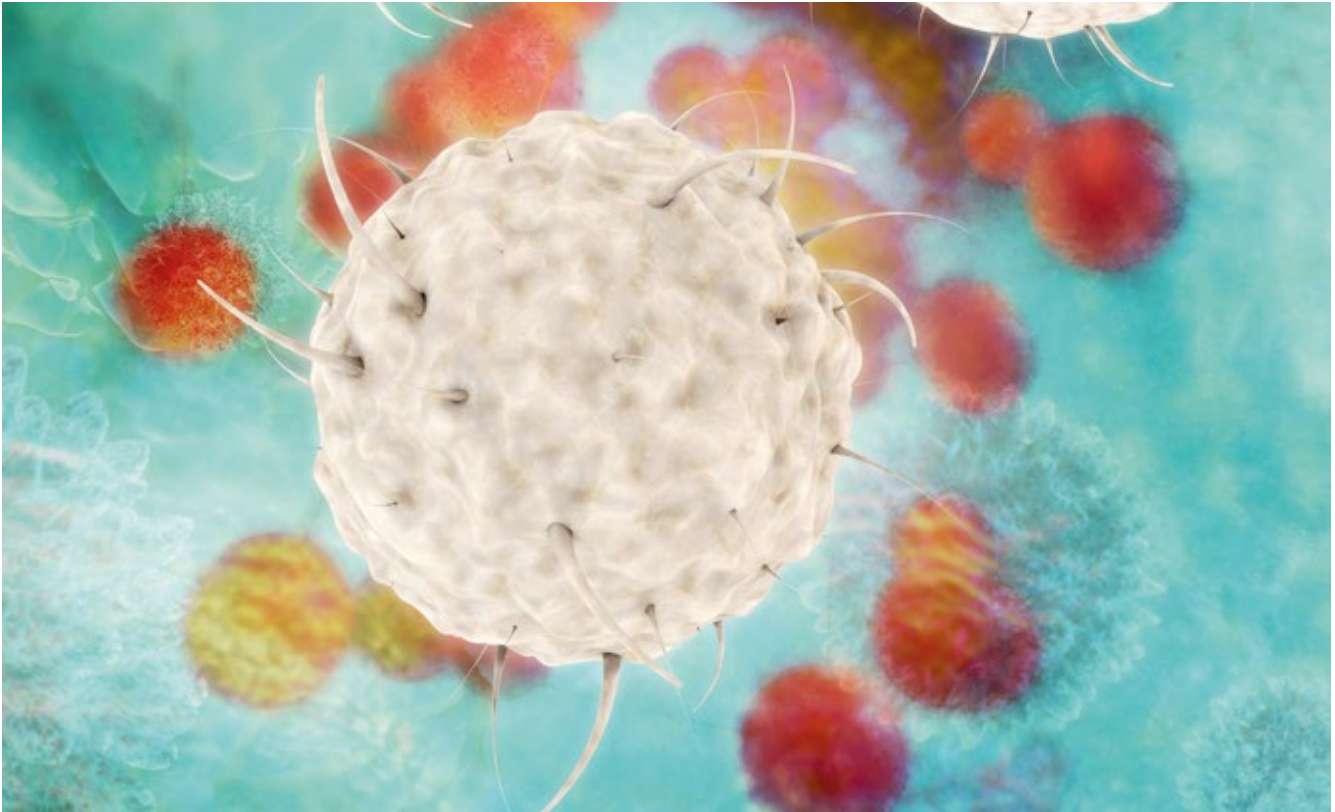


Abbildung 1: Allgemeines und vereinfachtes Schema der sequenziellen Schritte des Entzündungsprozesses im Gewebe. Die Abfolge der Sparren (Cherons) kennzeichnet die vorgegebene adaptive/schützende Antwort induziert durch Entzündungsauslöser bis hin zur Wiederherstellung der Homöostase. Die Pfeile geben Abweichungen in Richtung Gewebeschädigung und Adversität an. DAMPs = Damage-assoziierte molekulare Muster, PAMPs = Pathogen-assoziierte molekulare Muster (adaptiert nach Villeneuve et al. 2018).



von Entzündungszellen in die Lunge (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) ein zuverlässiger Endpunkt (Schremmer et al. 2016). Im IPA wurde ein Zellkulturtest entwickelt, der die Einwanderung (Migration) von Entzündungszellen und die Freisetzung von Botenstoffen der Entzündung als Reaktion auf Stäube, Fasern und spezifisch auch Nanomaterialien *in vitro* abbildet (Westphal et al. 2015).

Relevanz

Beispiele für Expositionen, bei denen die entzündliche Wirkung (mit)entscheidend für die Grenzwertsetzung ist, gibt es viele. Genannt seien hier Quarz, Dieselmotor-Emissionen, Bitumen, granuläre biobeständige Stäube, Ethylacrylat, Formaldehyd und Zinkoxid. Die Bedeutung des Themas lässt sich daran ermessen, dass bereits auf nationaler Ebene eine Experten-Arbeitsgruppe zum Thema „Bewertung von Entzündungsparametern/-markern“ eingerichtet wird. Sie wird sich mit Beteiligung des IPA dieses Themas unter besonderer Berücksichtigung der für die Grenzwertsetzung wichtigen Aspekte annehmen.

Das IPA beschäftigt sich im Rahmen einer interdisziplinären Forschungsplattform intensiver mit der Frage, inwieweit erste entzündliche Prozesse als physiologische (Abwehr-) Reaktion ohne weitere Konsequenzen oder bereits als erste Hinweise auf gesundheitlich schädliche Prozesse zu bewerten sind. Hier werden nicht nur die am IPA gewonnenen Erkenntnisse, sondern im Sinne eines integrativen Ansatzes auch andere – bereits publizierte – Forschungsergebnisse berücksichtigt.

Perspektive

Ziel der Forschung des IPA im Bereich entzündlicher Prozesse ist die (Weiter-)Entwicklung von Methoden, die eine sensitive

und standardisierte Erfassung einzelner Entzündungsmarker beziehungsweise deren Spektren umfassen. In einem weiteren Schritt sollen die Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Entzündung und der Adversität entzündlicher Vorgänge im Krankheitsgeschehen besser eingeschätzt werden. Dies soll auf Basis der Bestimmung von Entzündungsmarkern sowohl auf zellulärer als auch auf humoraler Ebene und anderen, auch heute schon beurteilbaren Veränderungen, erfolgen. Dies ermöglicht dann Kausalzusammenhänge, beginnend mit frühen entzündlichen Vorgängen über permanente Zell- und Gewebeveränderungen bis hin zu klinisch manifesten Effekten, abzubilden. Diese Untersuchungen beinhalten auch die Untersuchung zur Kinetik einzelner Entzündungsmarker (inkl. deren Reversibilität) sowie die Ermittlung des jeweiligen Referenzbereichs (Normbereichs) innerhalb der Allgemeinbevölkerung, um damit arbeitsplatzbedingte Abweichungen und beruflich induzierte entzündliche Prozesse besser erfassen und beurteilen zu können. Hierfür können kontrollierte Untersuchungen im Expositionslabor, Feldstudien sowie *In-vitro*-Testungen am IPA durchgeführt werden, um die biologische Plausibilität der jeweiligen Marker wie auch deren Validität zu überprüfen.

Dieser Beitrag wurde bereits in der Zeitschrift DGUV Forum 04/2018 in ähnlicher Form publiziert.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger,
Dr. Heiko Käfferlein, Prof. Dr. Rolf Merget,
Dr. Dirk Pallapies, Prof. Dr. Monika Raulf**
IPA

Literatur

- Casjens S, Henry J, Rihs HP, Lehnert M, Raulf-Heimsoth M, Welge P, Lotz A, Gelder RV, Hahn JU, Stiegler H, Eisele L, Weiss T, Hartwig A, Brüning T, Pesch B. Influence of welding fume on systemic iron status. *Ann Occup Hyg.* 2014; 58:1143-54
- Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Lehnert M, Kendzia B, Bernard S, Berresheim H, Düser M, Henry J, Weiss T, Koch HM, Pesch B, Brüning T; Weldox Group. Impact of different welding techniques on biological effect markers in exhaled breath condensate of 58 mild steel welders. *J Toxicol Environ Health A.* 2012; 75: 525-32
- Hoffmeyer F, van Kampen V, Deckert A, Neumann HD, Buxtrup M, Willer E, Felten C, Brüning T, Raulf M, Bünger J. Evaluation of airway inflammation in compost workers exposed to bioaerosols using exhaled breath condensate and fractional exhaled nitric oxide. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 858: 57-67
- Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, Monsé C, Jettkant B, Beine A, Raulf M, Bünger J, Brüning T. Impact of internal and external factors on EBC-pH and FeNO changes in humans following challenge with ethyl acrylate. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1020: 7-16
- Kendzia B, Pesch B, Marczyński B, Lotz A, Welge P, Rihs HP, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Pre- and postshift levels of inflammatory biomarkers and DNA damage in non-bitumen-exposed construction workers-subpopulation of the German Human Bitumen Study. *J Toxicol Environ Health A.* 2012; 75: 533-43
- Monsé C, Hagemeyer O, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Kappert G, Weiss T, Ulrich N, Marek EM, Bünger J, Brüning T, Merget R. Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Part Fibre Toxicol.* 2018; 15: 8
- Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Spickenheuer A, Brauer R, Marczyński B, Merget R, Brüning T. Irritative effects of vapours and aerosols of bitumen on the airways assessed by non-invasive methods. *Arch Toxicol.* 2011; 85: S41-52
- Raulf M, Hoffmeyer F, van Kampen V, Deckert A, Brüning T, Bünger J. Cellular and soluble inflammatory markers in induced sputum of composting plant workers. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 858: 19-29
- Raulf M, Weiß T, Lotz A, Lehnert M, Hoffmeyer F, Liebers V, Van Gelder R, Käfferlein HU, Hartwig A, Pesch B, Brüning T. Analysis of inflammatory markers and metals in nasal lavage fluid of welders. *J Toxicol Environ Health A.* 2016; 79: 1144-1157
- Raulf M, van Kampen V, Neumann HD, Liebers V, Deckert A, Brüning T, Bünger J, Hoffmeyer F. Airway and blood inflammatory markers in waste collectors. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1021: 1-14
- Schremmer I, Birk A, Weber DG, Rosenkranz N, Rostek A, Loza K, Brüning T, Johnen G, Eppler M, Bünger J, Westphal GA. Kinetics of chemotaxis, cytokine, and chemokine release of NR8383 macrophages after exposure to inflammatory and inert granular insoluble particles. *Toxicol Lett.* 2016; 263: 68-75
- van Kampen V, Hoffmeyer F, Deckert A, Kendzia B, Casjens S, Neumann HD, Buxtrup M, Willer E, Felten C, Schöneich R, Brüning T, Raulf M, Bünger J. Effects of bioaerosol exposure on respiratory health in compost workers: a 13-year follow-up study. *Occup Environ Med.* 2016; 73: 829-837
- Villeneuve DL, Landesmann B, Allavena P, Ashley N, Bal-Price A, Corsini E, Halappanavar S, Hussell T, Laskin D, Lawrence T, Nikolic-Paterson D, Pallardy M, Paine A, Pieters R, Roth R, Tschudi-Monnet F. Representing the process of inflammation as key events in adverse outcome pathways. *Toxicol Sci* 2018; 163: 346-352
- Westphal GA, Schremmer I, Rostek A, Loza K, Rosenkranz N, Brüning T, Eppler M, Bünger J. Particle-induced cell migration assay (PICMA): A new *in vitro* assay for inflammatory particle effects based on permanent cell lines. *Toxicol In Vitro.* 2015; 29: 997-1005

Wieso sind Expositionsstudien am Menschen in der Forschung unverzichtbar?

Interview mit Dr. Hillel Koren, Experte für umweltbedingte Atemwegserkrankungen und Allergien



Dr. Hillel Koren ist Experte für umweltbedingte Atemwegserkrankungen und Allergien. Er war Direktor der Abteilung für Humanstudien bei der US-amerikanischen Umweltbehörde und als Berater verschiedener Umweltorganisationen unter anderem für die Weltgesundheitsorganisation zu Fragen rund um den Themenkomplex Asthma und andere Erkrankungen infolge von Umwelteinflüssen tätig. In Deutschland wurden die Bedeutung und der Nutzen von Expositionsstudien am Menschen im Zusammenhang mit dem Dieselskandal verstärkt auch öffentlich diskutiert. Wir wollen im Interview mit Herrn Koren über die Bedeutung solcher Studien für die Forschung sprechen.

Brauchen wir in der Forschung kontrollierte Expositionsstudien am Menschen?

Ja, wir benötigen Expositionsstudien am Menschen – natürlich nach entsprechender Prüfung durch eine Ethik-Kommission. Es gibt zwar eine Reihe von Tiermodellen zu verschiedenen Arten von Erkrankungen und Expositionsszenarien, dennoch können diese gerade im Hinblick auf physiologische und genetische Unterschiede nicht immer die Vorgänge im menschlichen Körper abbilden. Tiere reagieren häufig anders und epidemiologische Studien werden stark durch weitere Faktoren wie persönliche Suszeptibilitäten und zwischenmenschliche Interaktionen beeinflusst. Deshalb sind für Instituti-

onen des öffentlichen Gesundheitswesens, wie die Umweltbehörde in den USA (EPA), Humandaten von größter Bedeutung und Daten aus Tier- oder *In-vitro*-Versuchen vorzuziehen. Ein gutes Beispiel ist der Schutz von Personen mit Asthma (s.u.).

Welche Bedeutung hat die Forschung am Menschen im Hinblick auf Atemwegserkrankungen und Allergien?

Kontrollierte Expositionsstudien am Menschen sind von großer Bedeutung, wenn sie unter ethischen und sicheren Bedingungen erfolgen. Zum Beispiel werden auf Basis des Luftreinhaltungsgesetzes (CAA, Clean Air Act) durch die US-Umweltbehörde sogenannte Nationale Luftqualitätsstandards in den Ver-

einigten Staaten festgelegt (NAAQS, National Ambient Air Quality Standards) – das sind die zulässigen Richtwerte für bestimmte Schadstoffe in der Luft. Für sechs Umweltschadstoffe, zu denen Kohlenmonoxid, Blei, Stickstoffdioxid, Feinstaub, Schwefeloxide und bodennahes Ozon gehören, gibt es solche Werte. Diese stellen das Mindestmaß an Luftqualität dar, das erforderlich ist, um eine Erkrankung der Menschen zu verhindern und die Öffentlichkeit zu schützen. Zu dieser gehören auch empfindliche Personen wie Asthmatiker, ältere Menschen und Kinder.

Obwohl in der Epidemiologie, in Tiermodellen und in *In-vitro*-Studien hochwertige Arbeit geleistet wurde, beruhen

die meisten dieser Umweltstandards auf Daten, die man aus kontrollierten humanen Expositionsstudien gewonnen hat.

Wo liegt der Unterschied zwischen Expositionsstudien am Menschen und epidemiologischen Studien?

Die Vorteile und die Bedeutung von kontrollierten Expositionsstudien am Menschen habe ich ja bereits ausgeführt. Deshalb will ich mich bei der Beantwortung dieser Frage vor allem auf die Einschränkungen bei epidemiologischen Studien fokussieren. Epidemiologische Studien konzentrieren sich auf „reale“ Situationen und versuchen herauszufinden, ob es eine Verbindung zwischen einem bestimmten Faktor und der beobachteten Wirkung gibt. In der Regel werden bei diesen Studien zwei Personengruppen verglichen. Sie liefern oft keine Informationen, aus denen ein eindeutiger und spezifischer Ursachen-Wirkungszusammenhang hergestellt werden kann. Stattdessen deuten die Ergebnisse oft auf einen einfachen Zusammenhang zwischen mehreren Faktoren und dem beobachteten Effekt hin. Informationen aus epidemiologischen Studien, die versuchen, Daten zu Expositionen aus der Vergangenheit zu berücksichtigen, können unvollständig und ungenau sein. Der Vorteil der epidemiologischen Studien liegt auf der Hand: Die Expositionen sind real, die Effekte werden beim Menschen gemessen, und die ganze Bandbreite an unterschiedlich empfindlichen Menschen wird berücksichtigt. Jedoch gibt es auch etliche Nachteile. Dazu gehört die unvollständige Erfassung der Exposition, weitere Einflussfaktoren können häufig nicht vollständig identifiziert oder kontrolliert werden. Oft können nur schwache bis mäßige Assoziationen zwischen Erkrankungen und Ursachen hergestellt werden. Nicht zu vernachlässigen sind auch die höheren Kosten, da die Studien über einen längeren Zeitraum (oftmals Jahre) stattfinden.

Welche Aussagekraft haben die Ergebnisse aus Humanstudien im Vergleich zu tierexperimentellen Untersuchungen?

Humanstudien sollen eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen einer spezifischen Substanz und einer gemessenen Reaktion aufzeigen. Zu den Vorteilen dieser Studien zählen: genau kontrollierte Expositionsbedingungen, die Möglichkeit, verschiedene Reaktionen zu messen sowie spezifische Charakteristika wie Geschlecht, Alter, genetische Dispositionen und andere effektmodifizierende Faktoren wie Ernährung zu berücksichtigen. Außerdem besteht die Möglichkeit, Mechanismen zu identifizieren, die mit der Entwicklung der Symptome einhergehen. Da die meisten Umgebungsvariablen kontrolliert werden, ist es auch einfacher, einen direkten Ursachen-Wirkungs-Zusammenhang herzustellen. Alle diese Dinge werden zwar auch in tierexperimentellen Studien kontrolliert aber es fehlt der „Faktor Mensch“. Aufgrund unterschiedlicher Reaktionen, Ernährung sowie der oftmals eingesetzten höheren Expositionen und vieler anderer Faktoren kann man Ergebnisse tierexperimenteller Studien nicht 1:1 auf den Menschen übertragen. Auch die vorsorgliche Anwendung von Sicherheitsfaktoren ist unbefriedigend

Wie sieht es mit In-vitro-Studien aus?

Die grundlegenden Methoden sind etabliert. Der labortechnische Aufwand ist relativ gering, was zu niedrigen Kosten und hohen Versuchszahlen führt sowie zusätzlich eine Miniaturisierung und den Einsatz von Hoch-Durchsatz-Verfahren erlaubt. Es entwickeln sich immer neue Verfahren, die sowohl die bildgebenden Verfahren als auch die „omics“-Technologien umfassen. Für eine gute Laborpraxis wurden Leitlinien im Hinblick auf In-vitro-Studien entwickelt, die auf den Leitlinien für gute Zellkultur-Praxis (GCCP) basieren, aber auch hier ist die Anwendung

in der Praxis noch nicht klar. Es gibt einige grundlegende Probleme hinsichtlich der künstlichen, nicht-physiologischen Bedingungen, unter denen die Zellen gehalten werden. Die meisten Zellsysteme repräsentieren nur einen Zelltyp, sind oftmals monoklonalen Ursprungs und degenerieren während der Haltung. Alle Aufzuchtbedingungen sind in der Regel für ein schnelles Wachstum der Zellen optimiert, um möglichst viele Experimente durchführen zu können. Zusätzlich stammen viele Zellen von Krebszellen ab, was zu weiteren Problemen führen kann. So hat sich gezeigt, dass Krebszellen teilweise bis zu zehntausend Mutationen aufweisen, dazu kann der teilweise oder vollständige Verlust von Chromosomen gehören. Die Authentizität von Zelllinien ist ein weiteres, weitgehend unterschätztes Problem, da selbst in Zellbanken ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Zelllinien kontaminiert oder falsch ist.

Welche ethischen Prinzipien und Rahmenbedingungen müssen Ihrer Meinung nach bei Studien am Menschen beachtet werden?

Hier gibt es drei Grundprinzipien für die Durchführung von Humanstudien: Respekt für die Person, deren Wohlergehen und Rechtsstaatlichkeit. Respekt für die Person bedeutet dabei, dass deren Entscheidungen respektiert werden müssen. Personen, die dazu nicht in der Lage sind, müssen geschützt werden. Personen müssen darüber hinaus ausreichende Informationen erhalten, die sie in die Lage versetzen, eine Entscheidung zu treffen.

Wohlergehen bezogen auf eine Teilnahme an einer Studie bedeutet, dass das Nutzen-Risikoverhältnis deutlich auf Seiten des Nutzens liegen muss. Das Auftreten möglicher gesundheitlicher Nachteile muss ausgeschlossen beziehungsweise auf das geringstmögliche Maß reduziert werden. Sollte ein signifikantes Risiko verbleiben, muss mit



besonderer Sorgfalt überprüft werden, ob eine solche Studie gerechtfertigt ist. Das Wohlergehen aller Teilnehmenden steht dabei stets im Vordergrund.

Schutzbedürftige Personen dürfen dabei weder ausgenutzt aber auch nicht ohne triftigen Grund ausgeschlossen werden, wenn sie von diesen Untersuchungen profitieren könnten.

Diese Punkte führen uns automatisch zur Rechtsstaatlichkeit. Das dritte wesentliche Prinzip ist, dass eine unabhängige Ethik-Kommission die geplanten Untersuchungen bewerten und genehmigen muss. Dies ist in der Zwischenzeit in nahezu allen Ländern gesetzlich verankert. Eine unabhängige Institution wie eine Ethik-Kommission dient damit nicht nur dem Schutz der freiwillig Teilnehmenden an Humanstudien sondern auch dem Schutz derjenigen, die diese Studien durchführen möchten, zum Beispiel aus Gründen des Gesundheitsschutzes.

Sollten an solchen Studien auch empfindliche Personen, wie Asthmatikerinnen und Asthmatiker teilnehmen dürfen?

Unbedingt! Um Grenzwerte für die Luftbelastung etc. festlegen zu können, müssen Regulierungsbehörden nicht nur wissen, wie gesunde Personen auf eine Testsubstanz reagieren, sondern vor allem auch, wie sensible Personengruppen hierauf reagieren,

um so Grenzwerte festzulegen, die alle Personengruppen schützen.

Für welche Substanzen sind Humanstudien besonders, für welche weniger sinnvoll?

Grundsätzlich gilt, dass Substanzen, bei denen bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen eine Kanzerogenität nachgewiesen wurde, nicht in Humanstudien eingesetzt werden dürfen. Die Luftschadstoffe, die wir bereits vorher angesprochen haben, zum Beispiel Ozon, sind im Gegensatz dazu gute Beispiele. Sie stellen zwar eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar, aber sie sind nicht krebserregend und können daher in kontrollierten Humanstudien verwendet werden. Eine gute ethische Praxis sollte immer das Leitprinzip bei der Beurteilung der Frage sein, ob Personen gegenüber spezifischen Substanzen exponiert werden können oder nicht.

Unter welchen Bedingungen halten Sie eine Exposition gegenüber atemwegsensibilisierenden Substanzen in Expositionsstudien am Menschen für möglich beziehungsweise ethisch vertretbar?

Gesundheitliche Effekte infolge einer Exposition gegenüber Stoffen, die sensibilisierend auf die Atemwege wirken, können heikel sein. Sensibilisierung ist eine Immunantwort. Ein sensibilisierender Stoff kann bei einer erstmaligen Exposition entweder wenig oder gar keine Reaktion hervorrufen. Zum Problem können dann allerdings die nachfolgen-

den Expositionen werden, wenn eine ausgeprägte immunologische Antwort in Form einer verstopften Nase, eines trockenen oder schmerzenden Halses, Erkältungssymptome, Husten, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Enge in der Brust auftreten. Eine Vorhersage treffen zu können, welche chemischen Allergene selektiv eine Sensibilisierung der Atemwege hervorrufen können, bleibt ein wichtiges Ziel, ist aber weiterhin eine große Herausforderung. Bis heute ist unser Verständnis der notwendigen physikochemischen und biologischen Eigenschaften von Chemikalien lückenhaft, die mit einem allergisierenden Potenzial der Atemwege einhergehen. Ich denke, es ist ethisch nicht vertretbar, möglicherweise eine Sensibilisierung bei einer Person hervorzurufen, wenn diese nicht bereits zuvor gegen den Stoff sensibilisiert ist.

Herr Koren, für welche Bereiche der Forschung halten Sie Expositionsstudien am Menschen für notwendig. Wird es Ihrer Meinung in absehbarer Zukunft Alternativen hierzu geben?

Expositionsstudien am Menschen sind zur Untersuchung der Wirkung bestimmter Stoffe auf die Atemwege sicher besonders geeignet. Die Dermatologie und Neurobiologie stellen ebenfalls Bereiche dar, wo sie hilfreich sein können. Ich kann mir nur sehr schwer vorstellen, dass jemals Alternativen entwickelt werden, die Humanstudien in den von uns diskutierten Bereichen ersetzen könnten. Zumindest nicht wenn wir die Vor- und Nachteile von epidemiologischen Studien, tierexperimentellen und *In-vitro*-Untersuchungen abwägen. Idealerweise sollte eine ganzheitliche Bewertung der Effekte verschiedener Stoffe auf den Menschen mittels eines interdisziplinären Ansatzes durchgeführt werden. Das heißt die Daten verschiedener Untersuchungsverfahren aus Versuchen am Menschen, am Tier und *in vitro* werden gemeinsam interpretiert.

Gesundheitliche Belastungen von Schweißern

Abschätzung der Exposition von Schweißern für die Berechnung von Dosis-Risiko-Beziehungen in epidemiologischen Studien



Benjamin Kendzia, Beate Pesch, Wolfgang Zschiesche, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Schweißen ist ein sehr verbreitetes und nicht zu ersetzendes Verfahren in der industriellen Verarbeitung von Metallen und wird von vielen Erwerbstätigen angewandt (IARC, 2018). Schweißen kann allerdings mit verschiedenen gesundheitsgefährdenden Expositionen verbunden sein.

Zu den Schadstoffen, die beim Schweißen frei werden können, gehören unter anderem Schweißrauch, hexavalentes Chrom (Cr(VI)) und Nickel-Verbindungen. Alle drei wurden von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) als krebserzeugend für den Menschen eingestuft. Mangan (Mn), ein weiterer beim Schweißen von Stählen auftretender Gefahrstoff, ist zudem bekanntermaßen neurotoxisch. Sollen gesundheitliche Auswirkungen von Schweißarbeiten im Rahmen von epidemiologischen Studien untersucht werden, sind zuverlässige quantitative Abschätzungen der Belastung von Schweißern erforderlich. Da in solchen Studien meist individuelle personenbezogene Messdaten fehlen, werden mithilfe von „Job-Expositions-Matrizen“ (JEMs) berufliche Belastungen von Schweißern aus Sekundärdaten (s. Info-Kasten) hergeleitet (Taeger, 2017). Diese Expositionsabschätzungen können anschließend mit den Berufsbiographien von Schweißern aus einer epidemiologischen Studie verknüpft werden, um Erkrankungsrisiken zu schätzen.

Umfangreiche Auswertung personenbezogener Messdaten

Umfangreiche Messdaten zu Expositionen am Arbeitsplatz werden im Messsystem Gefährdungsermittlung der Un-

fallversicherungsträger (MGU) qualitätsgesichert ermittelt und in der Expositionsdatenbank MEGA am Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) dokumentiert (Gabriel et al. 2010). In enger Zusammenarbeit mit dem IFA haben wir Daten zu personengetragenen Messungen aus MEGA im Hinblick auf Schweißrauch, Cr(VI), Ni und Mn ausgewertet. Dazu wurden schweißtechnische Informationen (Verfahren, Material, insbesondere Art und Zusammensetzung von Zusatzwerkstoffen) und messtechnische Daten (Kalenderjahr, Messgerät, Messdauer), verbunden mit aufwändigen Recherchen von Freitextinformationen zusammengestellt. Insgesamt konnten 15.473 Messwerte für die einatembare (E-Fraktion) und 9.161 für alveolengängige Partikelfraktion (A-Fraktion) des Schweißrauchs, 1.898 für Cr(VI), 3.055 für Ni und 3.985 für Mn ausgewertet werden. Mit geeigneten statistischen Verfahren wurde die Exposition als modellbasierte geometrische Mittelwerte (GM) für gängige Schweißverfahren und unter Berücksichtigung von Daten unterhalb der Nachweis- beziehungsweise Bestimmungsgrenze und messtechnischer Faktoren geschätzt (Lotz et al., 2013). Die Ergebnisse sind in vier internationalen Publikationen zusammengefasst: Schweißrauch (Kendzia et

Kurz gefasst

- Bei der industriellen Verarbeitung von Metallen ist das Schweißen ein nicht zu ersetzendes Verfahren.
- Beim Schweißen werden verschiedene krebserzeugende Schadstoffe wie Schweißrauch, Nickel-Verbindungen und hexavalentes Chrom freigesetzt.
- Um die berufliche Belastung von Schweißern auch retrospektiv zuverlässig abschätzen zu können, wurde am IPA eine sogenannte Job Expositions Matrix für das Schweißen – WEM genannt – anhand von quantitativen Abschätzungen aus internationalen Publikationen entwickelt.

Als GM wurden $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Cr(VI) und $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Ni in der E-Fraktion beim Schweißen von niedriglegierten Stählen ermittelt. Wurde Edelstahl mit MAG/MIG geschweißt, waren die Schweißrauchkonzentrationen (E-Fraktion) bei Verwendung von Massivdraht deutlich geringer ($2 \text{ mg}/\text{m}^3$) und die Metallkonzentrationen höher (Cr(VI) $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Ni $24 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Beim WIG-Schweißen waren die mittleren Expositionen gegenüber Schweißrauch mit $0,7 \text{ mg}/\text{m}^3$, Cr(VI) mit $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und Ni mit $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ niedriger. Auch unterschiedliche Cr- beziehungsweise Ni-Gehalte in den Zusatzwerkstoffen waren mit unterschiedlich hohen Expositionen verbunden: Bei einem hohen Ni-Anteil in der Elektrode (>30%) waren die mittleren Ni-Konzentrationen bei MAG/MIG um das 10-fache höher.

al. under review), Cr(VI) (Pesch et al. 2015), Ni (Kendzia et al. 2017a) und Mn (Kendzia et al. 2017b).

Schweißverfahren und verarbeitete Zusatzwerkstoffe

Die Höhe der Belastung gegenüber Schweißrauchen und den darin enthaltenen Metallen wie Cr(VI), Ni und Mn ist stark von dem angewandten Schweißverfahren und den eingesetzten Zusatzwerkstoffen abhängig. Besonders bei emissionsstarken Verfahren wie dem Metallaktivgas- und -inertgasschweißen (MAG/MIG) von niedrig legiertem Stahl waren Schweißer höheren Belastungen gegenüber Schweißrauch und Mn im Vergleich zu Wolframinertgasschweißen (WIG) ausgesetzt. In der E-Fraktion betrug die GM bei MAG/MIG-Schweißern für Schweißrauch $4 \text{ mg}/\text{m}^3$ und $95 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Mn, dagegen bei WIG $0,9 \text{ mg}/\text{m}^3$ für Schweißrauch und $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Mn. Der Grenzwert für Mn in der E-Fraktion ($200 \text{ mg}/\text{m}^3$) war bei 20 Prozent der Messungen überschritten.

Je nach Schweißverfahren und Zusatzwerkstoff kann die mittlere Belastung (GM) durch Cr(VI) um den Faktor 150 schwanken ($2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ über alle Schweißverfahren; $0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Laserschweißen und $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Lichtbogenhandschweißen). Die Annahme einer über alle Schweißverfahren gemittelten Cr(VI)-Exposition kann daher zu einer erheblichen Über- beziehungsweise Unterbewertung des Expositionsniveaus führen, wenn das Schweißverfahren bei der Berechnung von Dosis-Risiko-Beziehungen nicht berücksichtigt wird. Aus diesem Grund haben wir die quantitativen Abschätzungen aus den internationalen Publikationen zu einer spezifischen JEM für Schweißarbeiten (WEM), stratifiziert nach Schweißverfahren und verwendeten Zusatzwerkstoffen für Schweißrauch, Cr(VI), Ni und Mn zusammengefasst. Diese soll in unseren weiteren epidemiologischen Studien eingesetzt werden. So wurde unter Federführung des IPA die WEM be-



reits für zwei Publikationen im DGUV-geförderten Projekt AEKO in der Heinz Nixdorf Recall Study (www.uni-due.de/recall-studie/) verwendet. Hierbei wurde der Einfluss einer früheren beruflichen Belastung von Mn auf den Geruchssinn sowie der Feinmotorik von Männern untersucht (Casjens et al. 2016, Pesch et al. 2017). Im Rahmen des Verbundprojektes SYNERGY (<https://synergy.iarc.fr>) verknüpfen wir derzeit die von uns entwickelte WEM mit Berufsbiographien inklusive Zusatzfragebögen zum Schweißen von zwei deutschen Fall-Kontroll-Studien, um Lungenkrebsrisiken in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition gegenüber Schweißrauch, Cr(VI) und Ni quantitativ abzuschätzen.

Fazit

Seit vielen Jahren beschäftigt sich das IPA gemeinsam mit den Unfallversicherungsträgern in verschiedenen Projekten mit möglichen Gesundheitsgefährdungen durch Schweißen. Mithilfe der nun entstandenen WEM ist es möglich, auch aus retrospektiven Studien quantitative und valide Risikoschätzer zu berechnen. Basierend auf diesen Ergebnissen können gezielte Präventionsansätze aufgestellt werden.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning,
Benjamin Kendzia, PD Dr. Beate Pesch,
PD Dr. Wolfgang Zschiesche**
IPA

Glossar

Sekundärdaten

Sekundärdaten sind Daten, die nicht direkt erhoben werden können. Sie werden teilweise aus Primärdaten, die bei einer Datenerhebung unmittelbar gewonnen werden wie Alter Geschlecht etc., und/oder durch bereits durchgeführte statistische Modelle hergeleitet.

Zusatzwerkstoffe

Unter einem Zusatzwerkstoff versteht man den zugeführten und abschmelzenden Werkstoff, der mit dem Grundwerkstoff eine Verbindung eingeht (vgl. TRGS 528)

Modellbasierte geometrische Mittelwerte (GM)

Modellbasierte geometrische Mittelwerte (GM) sind nach Störgrößen (z.B. Alter, Rauchstatus, etc.) adjustierte Mittelwerte, die aus Ergebnissen von Regressionsanalysen gewonnen werden.

Literatur

Casjens S, Pesch B, Robens S, Kendzia B, Behrens T, Weiß T, Ulrich N, Arendt M, Eisele L, Pundt N, Marr A, van Thriel C, van Gelder R, Aschne M, Moebus S, Draganon, Jöckel KH, Brüning T. Associations between former exposure to manganese and olfaction in an elderly population: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Neurotoxicology* 2016; 58: 58–65. DOI 10.1016/j.neuro.2016.11.005

Gabriel S, Koppisch D, Range D, 2010. The MGU - a monitoring system for the collection and documentation of valid workplace exposure data. *Gefahrstoffe - Reinhalt Luft* 2010; 70: 43–49

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2018; Vol. 118: Welding, Molybdenum Trioxide, and Indium Tin Oxide. IARC, Lyon

Kendzia B, Pesch B, Koppisch D, van Gelder R, Pitzke K, Zschiesche W, Behrens T, Weiß T, Siemiatycki J, Lavoue J, Jöckel K-H, Stamm R, Brüning T. Modelling of occupational exposure to inhalable nickel compounds. *J Expos Sci Environ Epidemiol.* 2017a; 27: 427-433 . DOI 10.1038/jes.2016.80

Kendzia B, Van Gelder R, Schwank T, Hagemann C, Zschiesche W, Behrens T, Weiß T, Brüning T, Pesch B, Occupational exposure to inhalable manganese at German workplaces. *Ann Work Expo Health.* 2017b. 61: 1108–1117 DOI 10.1093/annweh/wxx080

Lotz A, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Brüning T, Pesch B. Statistical methods for the analysis of left-censored variables. *GMS Med Inform Biom Epidemiol.* 2013; 9: 10.3205/mibe000133

Pesch B, Casjens S, Weiß T, Kendzia B, Arend M, Eisele L, Behrens T, Ulrich N, Pundt N, Marr A, Robens S, van Thriel C, van Gelder R, Aschner M, Moebus S, Draganon N, Brüning T, Jöckel KH. Occupational exposure to manganese and fine motor skills in elderly men: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Ann Work Expo Health.* 2017; 61: 1118–1131. DOI 10.1093/annweh/wxx076

Pesch B, Kendzia B, Hauptmann K, Van Gelder R, Stamm R, Hahn J-U, Zschiesche W, Behrens T, Weiß T, Siemiatycki J, Lavoué J, Jöckel KH, Brüning T. Airborne exposure to inhalable hexavalent chromium in welders and other occupations: Estimates from the German MEGA database. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 280: 500–506. DOI 10.1016/j.ijheh.2015.04.004

Taeger D. Grundlagen einer Job-Expositions-Matrix. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie.* 2017; 67: 143–150. DOI 10.1007/s40664-017-0183-3

Neue Diagnostika zum Nachweis berufsbedingter Allergien

IPA erweitert Allergenpalette für die *In-vitro*-Diagnostik



Monika Raulf

Beruflich bedingte Allergien gehören schon seit Jahren zu den häufigsten angezeigten Berufskrankheiten. Weit über 400 Arbeitsstoffe konnten mittlerweile als potenzielle Allergieauslöser identifiziert werden. Durch Veränderungen von Arbeitsprozessen und der Einführung neuer Substanzen an Arbeitsplätzen steigt die Zahl der Arbeitsplatzstoffe mit sensibilisierendem Potenzial ständig an.

Obwohl der Nachweis einer Typ 1-Sensibilisierung gegenüber einem Berufsallergen der erste wichtige Baustein in der Argumentationskette für eine BK 4301 „Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“ ist, kann die Diagnostik häufig schwierig sein, da für Berufsallergene nur ein sehr eingeschränktes Repertoire an kommerziellen Testlösungen zur Verfügung steht. Im Falle von fehlenden oder unzureichenden kommerziellen Allergietestungen können am IPA im Rahmen von Begutachtungen individuelle Diagnostika für die Testung mit Materialien vom Arbeitsplatz angefertigt und angewendet werden. Der Einsatz dieser speziellen Diagnostika kann auch für vergleichbare Begutachtungsfälle zielführend sein.

Um diesen Entwicklungen Rechnung zu tragen und auch der zunehmenden Einschränkung der *In-vitro*-Diagnostik entgegenzuwirken, hat das IPA die Palette der Berufsallergene, die für die Diagnostik berufsbedingter allergischer Typ 1-Reaktionen zur Verfügung steht, erweitert. Mit dem aktualisierten und online erhältlichen Anforderungsbogen können diese serologischen allergen- beziehungsweise antigen-spezifischen IgE- und IgG-Antikörperbestimmungen im Rahmen von gutachterlichen Untersuchungen veranlasst durch Unfallkassen und Berufsgenossenschaften angefordert werden. (www.ipa-dguv.de Webcode: d1034124).

Allergenspektrum von A wie Abachi bis X wie Xylanasen

Obwohl Weizen-, Roggen- und Gerstenmehl dominante auslösende Allergene des Bäckerasthmas sind, führte die Erweiterung der Backwarenpalette zur Einführung neuer, zum Teil alternativer Rohstoffe, so dass sich das Allergenspek-

Kurz gefasst

- Beruflich bedingte Allergien sind weiter auf dem Vormarsch.
- Die Diagnostik für eine BK 4301 kann schwierig sein, da für Berufsallergene nur ein sehr eingeschränktes Repertoire an kommerziellen Testlösungen zur Verfügung steht.
- Am IPA wurde die Palette von Berufsallergenen für die Diagnostik erweitert und Antikörperbestimmungen können im Rahmen von gutachterlichen Aufträgen angefordert werden.

trum für exponierte Bäcker erweiterte. Auch Buchweizen, Lupinensamen, Sojamehle und Quinoa können bei entsprechender Exposition als Allergene im Bereich der Teig- und Backwarenherstellung wirken. Daher können spezifische IgE-Bestimmungen gegen diese Allergene bei entsprechendem Verdacht angefordert werden.

An zahlreichen Arbeitsplätzen, unter anderem in Bäckereien, bei der Nahrungs-/und Futtermittelherstellung, in der Waschmittelindustrie sowie Textil- und Papierverarbeitung und in der pharmazeutischen Industrie, werden industriell hergestellte Enzyme eingesetzt, wobei die inhalative Belastung ein hohes Risiko für allergische Atemwegserkrankungen darstellt. Es empfiehlt sich für die Allergiediagnostik, die tatsächlich am Arbeitsplatz verwendeten Enzyme einzusetzen. Kenntnisse über die Zusammensetzung und/oder Aminosäuresequenzen können bei der Auswahl des geeigneten Diagnostikums hilfreich sein. So können Enzyme, wie zum Beispiel Xylanasen, aus verschiedenen Organismen stammen (*A. niger* oder *Bacillus subtilis*) und in unterschiedlichen Bereichen eingesetzt werden. Neben den kommerziell für die Allergiediagnostik verfügbaren Enzymen (u.a. α -Amylase aus *Aspergillus oryzae*, Glucoamylase aus *A. niger*, Maxatase, Savinase, Pankreatin) bietet das IPA im aktuellen Anforderungsbogen zehn weitere Enzyme als Eigenkopplungen an, die durch Fallberichte als berufliche Enzymallergene entdeckt wurden. Dabei handelt es sich zum Beispiel um Phytase aus *A. niger* (bg96) oder um Transglutaminase aus *Streptomyces mobaraensis* (bg420). Hinweise zum Ursprung und zu den Anwendungsbereichen der einzelnen Enzyme sind im Anforderungsbogen vermerkt.

Umfangreich ist auch das Angebot der Milben-/Insekten-(Arthropoden-)Allergene, das durch Eigenkopplungen von Allergenen, die durch Fallberichte als Berufsallergene detektiert wurden (z.B. die Heuschreckenhaut (bg269) oder die Stubenfliege (bg258)), ergänzt wird.

Für den Nachweis einer Sensibilisierung gegen Holzstäube bietet das IPA neben dem einzigen kommerziell verfügbaren Abachi-Holzallergen 21 weitere Holzallergene (von „Ahorn bis Teak“) an, die für die spezifische IgE-Bestimmung bereits validiert und standardisiert wurden.

Weiterhin kann die Bestimmung von IgE-Antikörpern gegen Isocyanate, Säureanhydride und Allergene wie Naturseide, Kaffeebohne, alpha-Gal angefordert werden (siehe „Sons-tige Berufsallergene“).

Sowohl für einige Tier- und Schimmelpilzallergene als auch für Latex ist die Bestimmung von Einzelallergenen und damit eine molekulare Allergiediagnostik möglich.

Nicht nur für die spezifische IgE-Diagnostik, sondern auch für den Nachweis von antigenspezifischen IgG-Antikörpern, der einen Baustein in der Diagnostik einer exogen-allergischen Alveolitis (EAA) darstellt, hat sich die Palette der angebotenen Antigene erweitert. So sind vier Eigenkopplungen von bakteriellen Antigenen (*Pseudomonas oleovorans*, *P. alcaliphilia*, *P. spec.* und *Paenibacillus glucanolyticus*; bg453-bg455 und bg457), die aus mikrobiell belasteten Kühlschmierstoffen (KSS) isoliert wurden, verfügbar und können hilfreich für die Diagnostik beim Verdacht einer durch KSS-verursachten EAA sein.

Weitere Bestimmungen möglich

Nach Absprache sind bei speziellen Fragestellungen im Zusammenhang mit beruflichen Expositionen weitere Bestimmungen möglich und können nach Einsendung von relevanten Arbeitsplatzmaterialien vorgenommen werden.

Der entsprechende Anforderungsbogen ist als PDF auf der Internetseite des IPA erhältlich und online ausfüllbar:

www.ipa-dguv.de Webcode: d1034124

Für fachliche Fragen im Zusammenhang mit der Allergiediagnostik steht Prof. Dr. Monika Raulf (raulf@ipa-dguv.de) gerne zur Verfügung.

Die Autorin:
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Schichtarbeit und Vitamin D

Untersuchungen zur Auswirkung von Schichtarbeit auf den Vitamin-D-Spiegel bei Krankenschwestern



Martin Lehnert, Dirk Pallapies, Thomas Behrens, Thomas Brüning, Sylvia Rabstein

Vitamin D fördert die Aufnahme von Calcium und Phosphat im Darm. Beide Mineralien werden für gesunde Knochen, Zähne und Muskulatur benötigt. In diesem Beitrag stellen wir die grundsätzliche Bedeutung des Vitamin D für unseren Körper und die Ergebnisse der IPA-Studie zum Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Vitamin-D-Versorgung im Gesundheitsdienst vor.

Die meisten Berufstätigen haben tägliche Arbeitszeiten zwischen 6 Uhr morgens und 6 Uhr abends. Manche Branchen und Betriebe fordern jedoch darüberhinausgehende Einsatzzeiten – mitunter sogar rund um die Uhr. Schichtarbeit greift jedoch nicht nur tief in das soziale Leben der Beschäftigten ein, sondern auch in physiologische Prozesse, die einer inneren biologischen Uhr folgen. Diese Eingriffe können direkte oder indirekte Beeinträchtigungen der Gesundheit zur Folge haben – insbesondere wenn nachts gearbeitet werden muss. Die durch den Schichtplan forcierten Änderungen von Schlaf- und Wachzeiten beanspruchen den Einzelnen sehr unterschiedlich und können mit Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Depressionen oder Stoffwechselerkrankungen einhergehen und möglicherweise sogar die Entstehung von Krebserkrankungen begünstigen. Obwohl die Mechanismen weitgehend ungeklärt sind, wird einer unphysiologischen

Exposition gegenüber Kunst- und Tageslicht eine wichtige Rolle zugeschrieben. Im Zentrum möglicher Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und gesundheitlichen Auswirkungen stand bisher der durch Lichteinwirkung beeinflusste Botenstoff Melatonin. Aber auch eine andere Substanz im Körper wird durch Lichtexpositionen beeinflusst: So wird in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert, dass mangelndes Sonnenlicht möglicherweise besonders bei Schichtarbeit dazu führen könnte, dass Vitamin D nur unzureichend gebildet werden kann.

Ist Vitamin D wirklich ein Vitamin?

Typischerweise sind Vitamine organische Verbindungen, die vom Körper benötigt, aber nicht gebildet werden können. Bei seiner Entdeckung wurde das auch für Vitamin D angenommen. Jedoch fand man später heraus, dass es sehr

Kurz gefasst

wohl und zwar in ausreichender Menge in der Haut unter der Einwirkung von Sonnenlicht synthetisiert wird. Heute würde man Vitamin D deshalb eher als Hormon bezeichnen. Da die Bildung in ausreichender Menge ein bestimmtes Quantum an Sonnenlicht eines bestimmten Frequenzbereichs auf der Haut voraussetzt, liegt es nahe, dass Personen, die sich selten Sonnenlicht aussetzen, bevorzugt von Mangelzuständen betroffen sind. In den beiden vergangenen Jahrzehnten wurde über vielfältige Funktionen des Vitamin D spekuliert. Die erhebliche Popularität schlug sich in wissenschaftlichen Forschungsaktivitäten nieder. So waren auch berufliche Einflussfaktoren auf die Versorgungssituation des Organismus von Interesse.

Welche Funktion hat Vitamin D im menschlichen Körper?

Lange bekannt ist die regulierende Rolle des Vitamin D im Zusammenspiel mit Parathormon aus der Nebenschilddrüse auf den Calcium- und Phosphat-Haushalt des Körpers. Hauptfunktion des Parathormons ist die Regulation des Calcium-Blutspiegels. Dafür kann das Parathormon sowohl die Mobilisierung von Calcium aus den Knochen fördern als auch die Ausscheidung von Calcium und Phosphat durch die Nieren beeinflussen. Vitamin D fördert die Resorption beider Mineralien im Darm, die für gesunde Knochen, Zähne und Muskulatur benötigt werden. Es kann zwar durch den Verzehr von bestimmten Fischarten und einigen Milchprodukten in begrenzter Menge mit der Nahrung aufgenommen werden, die bedeutendere Rolle für eine ausreichende Versorgung des Organismus spielt jedoch die Produktion im Körper selbst. Unter Einwirkung von UVB-Licht wird in der Haut Vitamin D₃ gebildet. Aus dieser als Cholecalciferol bezeichneten Vorstufe entsteht unter Mitwirkung von Leber und Niere in weiteren Schritten das wirksame Calcitriol, als Derivat des Vitamin D. Wieviel Vitamin D auf diesem Weg gebildet wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab. So wird in unseren geographischen Breiten eine wirksame Sonnenbestrahlung hauptsächlich zwischen März und Oktober erreicht. Eine dunkle Hautfarbe oder ein hoher Bräunungsgrad beeinträchtigen die Bildung ebenso wie die Anwendung von Sonnencreme. Dabei wird nur zu Beginn der UVB-Einwirkung effektiv Calciferol gebildet. Sind die Transportkapazitäten in den Blutkreislauf ausgeschöpft, wird der Überschuss in der Haut wiederum unter Lichteinfluss zersetzt. Durch diesen Mechanismus wird eine Überproduktion vermieden.

Welche Auswirkungen hat ein Mangel an Vitamin D?

Aufgrund seiner Funktion bei der Mineralisation der Knochen können ausgeprägte Mangelzustände bei Kindern zu Rachitis („Englische Krankheit“) oder bei Erwachsenen zu Knochen-erweichung (Osteomalazie) führen. Auch wird Vitamin D in

- Vitamin D kann unter Einwirkung von Sonnenlicht vom Menschen selbst synthetisiert.
- Welche Auswirkung Schichtarbeit auf den Vitamin-D-Spiegel bei Krankenschwestern hat, untersuchte das IPA in einer Studie.
- Es zeigte sich, dass Schichtarbeit im Krankenhaus mit gelegentlicher Nacharbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Vitamin-D-Versorgung hat.

Verbindung mit einer ausreichenden Calciumzufuhr zur Behandlung des altersbedingten Knochenschwunds (Osteoporose) empfohlen. Jenseits des bekannten Mechanismus im Knochenstoffwechsel werden jedoch auch in der medizinischen Fachliteratur weitere Einflüsse des Vitamin D im Organismus diskutiert. So wurden mehrfach Assoziationen des Vitamin-D-Spiegels mit unterschiedlichen Erkrankungen beobachtet. In einer australischen Fall-Kontroll-Studie war ein höherer Vitamin-D-Serumspiegel mit einem niedrigeren Risiko für Altersdiabetes assoziiert (Heath et al. 2018). Mehrfach wurden Zusammenhänge des Vitamins-D-Status mit dem Auftreten von Depressionen beobachtet. Eine Metaanalyse randomisierter Blindstudien zur Infektprophylaxe zeigte eine um 12 Prozent geringere Häufigkeit von Atemwegsinfekten bei Probanden, denen regelmäßig Vitamin D verabreicht wurde (Martineau et al. 2017). Untersuchungen eines Zusammenhangs mit dem Auftreten von Krebserkrankungen erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Eine Untersuchung von Kohorten der dänischen Bevölkerung zeigte für die häufigsten Krebsarten keinen Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Blutspiegel (Skaaby et al. 2014). Eine Metaanalyse des Cochrane-Centers von randomisierten Studien dazu konnte keine Senkung des Erkrankungsrisikos an Krebs durch die Einnahme von Vitamin D nachweisen (Bjelakovic 2014). Allerdings war die Sterblichkeit an Krebs in den Gruppen, die im Mittel über sechs Jahre mit Vitamin D behandelt worden waren, um 12 Prozent geringer als bei den unbehandelten Kontrollen. Auch weil bisher kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen wurde, sehen unabhängige Forscher in einem niedrigen Vitamin D-Spiegel gegenwärtig eher einen Indikator für einen schlechten Gesundheitszustand als die Ursache dafür (Schöttker et al. 2014; Autier 2016).

Zur Bestimmung des Versorgungsstatus kann 25-Hydroxy-Vitamin-D im Blutserum bestimmt werden. Im Hinblick auf einen gesunden Knochenstoffwechsel wird eine Konzentration von mindestens 50 nmol/l je Liter empfohlen (=20 ng/ml)

Sonne oder Tabletten?

Bei Säuglingen (bis zum 18. Lebensmonat) empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. generell die ergänzende Gabe eines Vitamin D-Präparates zur Rachitisprophylaxe (www.dge.de). Allen übrigen Personengruppen wird empfohlen, die gewünschte Versorgung (50 nmol/L Serum) zunächst durch geeignete Ernährung und die endogene Synthese durch häufigere Sonnenbäder zu erreichen. Die ergänzende Einnahme eines Präparates kann jedoch beispielsweise für ältere Personen sinnvoll sein, die wegen Mobilitätseinschränkungen das Haus nur noch selten verlassen können. Darüber hinaus nimmt die Syntheseleistung im höheren Alter ab. Besondere Aufmerksamkeit sollte auch Personen gelten, die wegen einer chronischen Erkrankung Vitamin D nicht ausreichend bilden oder aufnehmen können. Zu beachten ist, dass eine andauernde Überdosierung zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Nierensteinen oder Nierenverkalkungen führen kann. Da übermäßige UV-Bestrahlung und Sonnenbrände das Hautkrebsrisiko erhöhen und die Hautalterung fördern, sind bei Sonnenbädern unbedingt der individuelle Hauttyp und die zu erwartende Strahlungsintensität zu beachten, diese wird als „UV-Index“ vom Wetterdienst vorhergesagt. Ohnehin ist die Vitamin-D-Bildung nur zu Beginn eines Sonnenbades wirksam, so dass längere Expositionszeiten keinen zusätzlichen Nutzen bringen. Je nach Hauttyp, UV-Intensität und der Größe des beschriebenen Hautareals können schon wenige Minuten am Tag ausreichen.

(DGE 2012). Ob höhere Blutspiegel von beispielsweise 75 nmol/L (=30 ng/ml) andere Körperfunktionen positiv beeinflussen, ist umstritten.

Vitamin-D-Spiegel und Lebensumstände

Bemerkenswerterweise wird der Wert von 50 nmol/L nicht einmal bei der Hälfte der Bevölkerung erreicht – mit starken jahreszeitlichen Schwankungen. Dies könnte mit dem heutigen Lebensstil zusammenhängen. Wenn Arbeit und Freizeit in Innenräumen dauerhaft zu Lasten des Aufenthalts im Freien stattfinden, könnte dies eine unzureichende Vitamin-D-Synthese bedingen.

Ein dänisches Forschungsteam suchte nach Determinanten für die Vitamin-D-Versorgung von 425 berufstätigen Frauen und Männern (Daugaard et al. 2018). Dabei zeigte sich eine statistisch signifikant schlechtere Versorgung lediglich für die Gruppe von Personen, die ständig nachts arbeitete. Diese Gruppe hatte ein vierfach erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Die Vermutung der Autoren war, dass wer dauernd nachts arbeitet und tagsüber schläft, durch mangelnde UV-Exposition vermutlich nicht ausreichend Vitamin D bilden kann. Personen, die überwiegend in Gebäuden arbeiteten, unterschieden sich hinsichtlich der Vitamin-D-Spiegel jedoch nicht von Personen, die überwiegend im Freien arbeiteten. Ebenso waren in Wechselschicht Tätige nicht signifikant schlechter versorgt als regulär am Tage Arbeitende.



Studie des IPA

Eine multivariable Analyse von Daten einer IPA-Studie zu den gesundheitlichen Auswirkungen von Schichtarbeit bei Krankenschwestern kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Lehnert et al. 2018). Im Vergleich zwischen weiblichen Beschäftigten, die entweder nur im Tagdienst oder im Schichtdienst mit Nachtschichten arbeiten, wurde keine schlechtere Vitamin-D-Versorgung bei Frauen im Schichtdienst beobachtet. Unabhängig vom Tätigkeitsmodus lag bei jeder zweiten untersuchten Probandin der Serumspiegel unterhalb des empfohlenen Schwellenwertes von 50nmol/L. Dies überrascht allerdings nicht, da dies auch den Beobachtungen in der Allgemeinbevölkerung entspricht. Beeinflusst wurde die Höhe der Serumkonzentration lediglich durch die Jahreszeit, in der die Blutprobe entnommen worden war. Im Winter und Frühling wurden durchschnittlich niedrigere Serumkonzentrationen von 25-Hydroxycholecalciferol gemessen als in Sommer und Herbst. Hier spiegelt sich der unterschiedliche „Füllstand“ der Vitamin-D-Speicher wider. Während die Produktion erst im Mai anläuft, werden die Speicher in der „dunklen Jahreszeit“ entleert. Auch die von uns beobachteten durchschnittlich niedrigeren Spiegel bei Übergewichtigen mit einem Body-Mass-Index von mindestens 30 wurde bereits beschrieben und hängt möglicherweise mit der Speicherung des Vitamin D im Unterhautfettgewebe zusammen (Wortsman et al. 2000).

Fazit

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand lässt sich eine für die Knochengesundheit ausreichende Vitamin-D-Versorgung im Allgemeinen auf natürlichem Weg durch eine kontrollierte regelmäßige Sonnenexposition – weit unterhalb einer Exposition mit relevantem Hautkrebsrisiko – in Kombination mit einer ausgewogenen Ernährung erreichen. Die kontrollierte Einnahme eines Vitamin-D-Präparates kann nur besonders gefährdeten Gruppen empfohlen werden. Dazu können außer Säuglingen, immobilisierten Senioren und Personen mit bestimmten chronischen Erkrankungen (z.B. Vit-D-Malabsorption) auch Personen gehören, die permanent nachts arbeiten und sich kaum Sonnenlicht aussetzen. Schichtarbeit im Krankenhaus mit gelegentlicher Nachtarbeit hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Vitamin-D-Versorgung von weiblichen Beschäftigten.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Behrens,
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Martin Lehnert,
Dr. Dirk Pallapies, Dr. Sylvia Rabstein**
IPA

Literatur

- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2014; 2: 76–89
- Bjelaković G, Glud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Weterslev J et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults – Cochrane Center Review. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 6: CD007469
- Daugaard S, Garde AH, Hansen ÅM, Vistisen HT, Rejnmark L, Kolstad HA. Indoor, outdoor, and night work and blood concentrations of vitamin D and parathyroid hormone. *Scand J Work Environ Health* 2018 Epub ahead of print
- Heath AK, Williamson EJ, Hodge AM, Ebeling PR, Eyles DW, Kvaskoff D et al. Vitamin D status and the risk of type 2 diabetes. *The Melbourne Collaborative Cohort Study. Diabetes research and clinical practice.* 2018 (accepted manuscript)
- Lehnert M, Beine A, Burek K, Putzke S, Schlösser S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T, Rabstein S. Vitamin D supply in shift working nurses. *Chronobiology international* 2018; 35: 724–9
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections. *Systematic review and meta-analysis of individual participant data.* *BMJ* 2018; 356: i6583
- Rabenberg M, Mensink GBM. Vitamins D status of adults in Germany. *Journal of Health Monitoring.* 1(2): 34-40 DOI 10.17886/RKI-GBE-2016-042
- Scharla SH. Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European countries. *Osteoporos Int* 1998; Suppl. 8: 7-12
- Schöttker B, Saum K-U, Perna L, Ordonez-Mena JM, Hollecsek B, Brenner H. Is vitamin D deficiency a cause of increased morbidity and mortality at older age or simply an indicator of poor health? *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 199–210
- Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Roswall N et al. Prospective population-based study of the association between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and the incidence of specific types of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1220–9
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3



Allergiehäufigkeit bei Beschäftigten in Tierarztpraxen

AllergoMed untersucht tiermedizinische Fachangestellte

Vicki Marschall

Allergien rücken immer mehr in den Fokus der Öffentlichkeit: Inzwischen leiden rund 20 Prozent der Bevölkerung an allergischen Beschwerden. Allergiequellen können auch im beruflichen Bereich auftreten und hier zu manifesten Allergien führen. Das IPA beschäftigt sich in verschiedenen Forschungsprojekten unter anderem damit, welchen Einfluss Allergenexpositionen am Arbeitsplatz auf die Allergientstehung haben. Die aktuelle Studie AllergoMed untersucht Beschäftigte aus tiermedizinischen Praxen.

Die beste Prävention ist, Expositionen am Arbeitsplatz zu vermeiden. Was aber, wenn das grundsätzlich nicht möglich ist und ein direkter Umgang mit der „Allergenquelle“ Teil der beruflichen Tätigkeit ist? Beim Umgang mit Tieren lässt sich der direkte Kontakt zu Allergenen nicht vermeiden. Klar ist, dass der berufliche Umgang mit felltragenden Tieren, wie Mäusen, Ratten, Katzen, Hunden, Meerschweinchen, Hamster und Kaninchen, aber auch mit Rindern und Pferden, zu allergischen Reaktionen führen kann. Besonders betroffen sind dabei die Berufsgruppen aus den Bereichen Forschung, die Tierversuche durchführen, und Beschäftigte aus der Veterinärmedizin.

Allergien sind komplexe Erkrankungen, an denen etwa 20 Prozent der Bevölkerung leiden – Tendenz steigend. „Die Prognosen gehen inzwischen davon aus, dass zukünftig jeder Zweite von einer allergischen Erkrankung betroffen sein wird“, erklärt Prof. Monika Raulf, Leiterin des Kompetenzzentrums Allergologie/Immunologie am IPA. „Obwohl wir das wissen, besitzen wir noch zu wenige belastbare Daten – unter anderem über die Qualität und Quantität von Expositionen am Arbeitsplatz.“ Die Zahl der Beschäftigten, die am Arbeits-

platz mit Allergenen in Kontakt kommen, ist hoch: Alleine mehr als 50.000 Versicherte der Berufsgenossenschaft für Gesundheit und Wohlfahrtspflege (BGW) aus rund 14.000 Unternehmen kommen regelmäßig mit Tierallergenen in Berührung. Über 20 Prozent der angezeigten Berufskrankheiten bei der BGW sind durch tierische Allergene verursacht.

„Tierhaarallergie“ irreführender Begriff

„Präventionsmaßnahmen sind unverzichtbar. Aber um die richtige Strategie zu entwickeln, müssen wir verstehen, wie die Allergien bei den Exponierten entstehen: Warum beispielsweise die einen Beschäftigten eine Tierhaarallergie entwickeln und die anderen nicht“, so Prof. Raulf. Deshalb hat das IPA gemeinsam mit der BGW und dem Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei Pflegeberufen (CVcare) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) eine Studie für die Zielgruppe der tiermedizinischen Fachangestellten (TFA), kurz AllergoMed, entwickelt: Sie soll untersuchen, wie hoch Beschäftigte in Tierarztpraxen von Tierhaarallergien betroffen sind. „Der Begriff ‚Tierhaarallergie‘ ist eigentlich irreführend, denn die Haare selbst lösen keine allergischen Symptome aus“, erklärt die Bochumer

Wissenschaftlerin, „verantwortlich dafür sind aber bestimmte Proteine, die in Hautschuppen, Speichel oder Urin der Tiere enthalten sind und die Tierhaare spielen bei deren Verbreitung eine zentrale Rolle.“ Durch die Fellpflege der Tiere bleiben die Proteine an den Haaren hängen und gelangen so sehr effizient sowie weiträumig in die Umgebung. Außerdem können sich die Allergene an kleine Staubpartikel binden und so größere Distanzen durch die Luft zurücklegen. Nehmen die Schleimhäute von Augen, Nase oder Bronchien diese Partikel auf, können Sensibilisierungen und letztlich allergische Symptome entstehen: Augenbrennen, Niesen, Fließschnupfen, Husten oder Asthma bronchiale.

Mit der im Juni 2017 gestarteten Studie „AllergoMed“ sollen nun mehrere Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig sind Sensibilisierungen und allergische Beschwerden unter aktuell Beschäftigten von Tierarztpraxen überhaupt?
2. Wie hoch ist die Exposition an den jeweiligen Arbeitsplätzen und bei bestimmten Tätigkeiten bzw. Arbeitsabläufen?
3. Werden Allergene aus der Tierarztpraxis in den Privatbereich „verschleppt“? Wie hoch ist die Belastung im häuslichen Bereich der Beschäftigten?

Hauptzielgruppe: Tiermedizinische Angestellte

Ziel der Studie ist es, mindestens 100 Tiermedizinische Fachangestellte (TFA) zu untersuchen. Auch die Tierärztinnen und Tierärzte selbst sowie die anderen Beschäftigten der Praxen können an der Studie teilnehmen. Dafür schrieb die BGW 2017 im Großraum Ruhrgebiet alle dort ansässigen Praxen an und warb um die Teilnahme an der Studie. Der Studienbeginn wurde zusätzlich von einer Kick-Off-Veranstaltung und gezielter Öffentlichkeitsarbeit im Verband medizinischer

Fachberufe e.V. von der Arbeitsgruppe TFA begleitet. Um die Studie überhaupt durchführen zu können, wurde ein Datenschutzkonzept erstellt und die Studie mit allen erforderlichen Dokumenten durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität geprüft.

Für den direkten Kontakt zu den teilnehmenden Praxen ist Olaf Kleinmüller vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) zuständig. Als Studienkoordinator informiert er interessierte tierärztliche Praxen über den Ablauf von AllergoMed, besucht diese, vereinbart Untersuchungstermine für die Studienteilnehmer und koordiniert die Expositionsmessungen vor Ort. Im Gesundheitsbereich kennt er sich bestens aus: Er ist gelernter Krankenpfleger, hat Kliniken und ambulanten medizinischen Einrichtungen, danach einige Jahre im klinischen Forschungsbereich einer Pharmafirma gearbeitet. Seit 2013 ist er beim UKE beschäftigt. „Ich habe viele verschiedene Einblicke in den Gesundheitsberuf bekommen“, meint Olaf Kleinmüller, „daher weiß ich auch, wo die Sorgen der Praxen und ihrer Beschäftigten liegen.“

Mehrere Abschnitte im Ablauf der Studienteilnahme

Sagt eine Tierarztpraxis der Studienteilnahme zu, kommt der Studienkoordinator zur ersten Praxisvisite. Im Gepäck hat er zahlreiche Informationen und die Studienunterlagen. „Häufig gibt es noch Fragen und Unsicherheiten, die ich im persönlichen Gespräch kläre.“ Der Studienablauf für die teilnehmenden Praxen unterteilt sich in mehrere Abschnitte: Zum einen werden die Beschäftigten zu einem Untersuchungstermin ins IPA nach Bochum eingeladen. Mithilfe eines standardisierten Fragebogens werden mögliche, bereits bestehende gesundheitliche Beschwerden, insbesondere zu allergischen Haut- und Atemwegserkrankungen,



erhoben und in direkten Gesprächen mit den Studienärzten offene Punkte geklärt. Danach folgen verschiedene Untersuchungen: So wird die Lungenfunktion gemessen sowie der Stickstoffmonoxidgehalt (FeNO) der Ausatemluft. Mit dieser Methode kann festgestellt werden, ob bereits entzündliche Prozesse an den Atemwegen vorliegen. „Beide Untersuchungsmethoden sind bewährt und nicht-invasiv, sind also für die Probanden nicht mit zusätzlichen Belastungen und Risiken verbunden“, erklärt Prof. Monika Raulf. Zusätzlich wird eine Blutprobe auf Antikörper gegen Umwelt- und Tierallergene untersucht. Eine spezielle Fotodokumentation der Hände ermöglicht eine Beurteilung des Hautzustands, der ebenfalls auf allergische aber auch auf nicht-allergische Befunde hindeuten kann. Selbstverständlich werden die Daten pseudonymisiert verarbeitet. Allerdings können die Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen auf Wunsch über ihre Untersuchungsergebnisse informiert werden. „Sie bekommen ihre Lungenfunktionsbefunde und ihr Sensibilisierungsprofil. Der Befund ist erst einmal nur für die persönliche Information bestimmt. Ob diese Ergebnisse an Dritte, z. B. die Hausärztin oder den Hausarzt weitergegeben werden, bestimmen die Studienteilnehmenden dann selbst.“

Der zweite Teil der Studie beschäftigt sich mit der Allergenbelastung in den Praxisräumen und bei den Studienteilnehmenden zu Hause. In den Praxen werden sogenannte Passivsammler ausgelegt: Sie ermöglichen eine geräuschlose Sammlung von Staubproben, da es sich um elektrostatische Tücher handelt, die den Staub binden. Der Arbeitsablauf in der Praxis wird durch diese zweiwöchige Staubsammlung nicht gestört. Je nach räumlicher Ausstattung werden pro Praxis mehrere der Passivsammler ausgelegt. Außerdem werden die Studienteilnehmenden gebeten, auch zu Hause einen Passivsammler auszulegen, um abzugleichen, ob und welche Mengen der Tierhaarallergene in den Privatbereich gelangen. „Damit können wir die Belastung mit typischen Allergenen am jeweiligen Arbeitsplatz des Studienteilnehmenden ermitteln und sie mit den Ergebnissen der Untersuchung im häuslichen Bereich vergleichen“, sagt die Allergologin.

Einzugsgebiet der Rekrutierung erweitert

Aktuell wurden bereits mehr als 75 Prozent der geplanten Teilnehmerzahl und Praxen rekrutiert. „Wir sind noch dabei, weitere Studienteilnehmer zu finden“, sagt Olaf Kleinmüller, „obwohl eine große Zahl an Praxen angeschrieben wurde, meldet sich nur ein geringer Prozentsatz zurück.“ Der Umkreis ist deshalb auf 100 Kilometer erweitert worden. Meist geht die Initiative weniger von den Tierärzten aus als mehr von den Fachangestellten selber. „Vielleicht ist das Thema Allergien noch zu wenig in den Köpfen angekommen“, glaubt

der Studienkoordinator, „solange es keine erkennbaren Erkrankungen gibt, sehen vielleicht viele Menschen die Notwendigkeit nicht.“

Allerdings bestätigen auch bei AllergoMed Ausnahmen die Regel: Rüdiger Hesemann, Tierarzt in Löhne bei Bielefeld. Er hat sich, kurz nachdem er von der Studie erfahren hat, als Teilnehmer gemeldet. „Ich weiß, wie wichtig das Thema Forschung ist, denn ich war selbst einige Jahre als Fachkraft für Arbeitssicherheit im Auftrag der BGW tätig“, sagt der Tierarzt, „ich war für etwa 250 Tierarztpraxen und -kliniken zuständig.“ Damals hat Rüdiger Hesemann für ihn wertvolle Einblicke bekommen und findet es wichtig, Forschungsprojekte zu unterstützen, die neue Erkenntnisse für Sicherheit und Gesundheit in der Praxis liefern können.

Teilnehmende Praxen gesucht

Tierärztliche Praxen können noch bis zum November an der Studie teilnehmen. Weitere Informationen erhalten Sie entweder direkt bei Prof. Monika Raulf (E-Mail: raulf@ipa-dguv.de) oder im Internet unter www.ipa-dguv.de Webcode: d1140817

Auch Jennifer Rohloff hatte sich umgehend für die Studie gemeldet. Sie wurde von der BGW über die Studie informiert und hat außerdem davon in einer Fachzeitschrift gelesen. „Allergien greifen immer mehr um sich“, meint die Tierärztin aus Lüdenscheid im Sauerland, „zwar ist bisher keine meiner Angestellten an einer Tierhaarallergie erkrankt, allerdings habe ich früher im Klinikbereich gearbeitet und dort einige Erkrankungen von Kollegen mitbekommen.“ Der Tierärztin ist die Gesundheit ihrer Angestellten enorm wichtig. Durch die Staubsammlungen im Rahmen der Studie erhofft sie sich Aussagen über die Wirksamkeit von bereits installierten Schutzmaßnahmen. „Es geht um die Gesundheit meiner Mitarbeiterinnen und natürlich um meine eigene. Mit der Teilnahme an dieser Studie kann ich einen wichtigen Beitrag zur Prävention leisten.“

Die Autorin:
Vicki Marschall
3satz Verlag

Interdisziplinärer Austausch zu aktuellen Themen der Schichtarbeitsforschung

“Working Time Workshop” am IPA in Bochum

Zu einem internationalen „Working Time Workshop“ trafen sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am 12. April 2018 in Bochum, um über aktuelle Forschungsergebnisse und wichtige Fragestellungen zum Thema Schichtarbeit zu diskutieren. Das von der Arbeitsgruppe „Epidemiologie in der Arbeitswelt“ in Zusammenarbeit mit dem IPA veranstaltete Symposium brachte die Fachdisziplinen Epidemiologie, Arbeitsmedizin, Psychologie und Chronobiologie zusammen, um drängende Fragen für die zukünftige Forschung zu diskutieren und sich über neue Ideen auszutauschen.

Zu Beginn des Treffens hielt **Prof. Kristan Aronson** vom Queen’s Cancer Research Institut in Kingston (Ontario, Kanada) die Keynote Lecture zum Thema Schichtarbeit. Die als Krebs-Epidemiologin an verschiedenen Monographien der Internationalen Krebsagentur beteiligte Expertin, erforscht seit einigen Jahren die Rolle von Umwelt und genetischen Risikofaktoren für die Krebsentstehung und hat zahlreiche Veröffentlichungen zum Thema Schichtarbeit und Gesundheit publiziert. Sie stellte verschiedene neue Forschungsergebnisse zu Schichtarbeit und Brustkrebs sowie Biomarkern vor. In diesem Zusammenhang wurde auch die Rolle von epidemiologischen Maßzahlen – wie das populationsattributable Risiko, welches den Anteil zusätzlicher Erkrankungen in einer Population aufgrund einer bestimmten Exposition angibt – und deren Bedeutung für die Kommunikation zwischen Wissenschaft und Praxis diskutiert.

In zwei Vortrags-Sessions wurden sowohl aktuelle Ergebnisse aus abgeschlossenen Projekten diskutiert als auch zukünftige Forschungsansätze und Konzepte von noch laufenden Studien vorgestellt. Welche Möglichkeiten zur umfassenderen Erhebung circadianer Störungen durch Einbindung des Chronotyps es gibt, wurden von **Dr. Valerie Groß** und **Prof. Thomas Erren** vorgestellt. Valerie Groß fokussierte sich dabei insbesondere auf die Möglichkeiten und Herausforderungen den Chronotyp mit kurzen Fragen auch in epidemiologischen Studien zu erheben. Thomas Erren gab zu bedenken, dass circadiane Störungen nicht nur an Arbeitstagen sondern auch an freien Tagen relevant sein könnten. Er stellte Möglichkeiten zur Diskussion, wie dies zukünftig in Studien gelöst werden könne. **Dr. Grit Müller** stellte eine aktuell in Zusammenarbeit mit dem IPA laufende Studie zu Dauernachtschicht vor. In diesem Kontext wurde insbesondere auch die Notwendigkeit der geeigneten Kommunikation mit den betroffenen Beschäftigten bei Schichtumstellungen diskutiert. Positiv aufgenommen und diskutiert wurde eine von **Dr. Janice Hegewald** präsentierte Forschungsidee zum



Thema „Schichtarbeit und Blaulicht“. **Prof. Thomas Kantermann** erläuterte mögliche Ansätze für die Untersuchung der individuellen Schichtarbeits-Toleranz in zukünftigen Studien.

Gleich zwei Vorträge beinhalteten neueste Ergebnisse aus der IPA Feldstudie zu Schichtarbeit am BG Klinikum Bergmannsheil in Bochum. Dazu gehörte die kürzlich von **Dr. Martin Lehnert** veröffentlichte Studie zum Vitamin-D-Level bei Schichtarbeiterinnen. **Dr. Sylvia Rabstein** zeigte aktuelle Ergebnisse zu 24-Stunden-Blaulichprofilen und möglichen Beeinträchtigungen der Melatonin-Freisetzung in der Nacht und erläuterte die inhaltlichen Kernfragen für die Analyse von biologisch wirksamen Lichtexpositionen. **Katharina Wichert** präsentierte erste Ergebnisse einer IPA-Studie zu potenziellen Assoziationen zwischen genetischen Polymorphismen in Genen der Melatonin-Biosynthese und -Signalwege und Brustkrebs. Dieses anhand der umfangreichen Datensammlung des Internationalen Brustkrebs Konsortiums (BCAC) durchgeführte Projekt hat zum Ziel, die potenzielle Rolle von Melatonin in der Brustkrebsentstehung eingehender zu untersuchen.

Fazit:

Das Programm des Workshops war durch eine angeregte und konstruktive Diskussion zwischen den verschiedenen Fachgebieten Arbeitsmedizin, Epidemiologie, Psychologie und Chronobiologie geprägt. Die potenziellen Auswirkungen von arbeitszeitbezogenen Faktoren auf die Gesundheit, insbesondere für Nachtarbeiterinnen und Nachtarbeiter, können sehr vielfältig sein. Eine Vertiefung der Untersuchungsverfahren wie beispielsweise bei der Erhebung der circadianen Störungen oder auch der Lichtexpositionen in den nächsten Jahren sind notwendig, um für die Praxis umsetzbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Autorin:
Dr. Sylvia Rabstein
IPA

findlichkeitsreaktion (Sensibilisierung) führen. Bei erneutem Kontakt kann sich bei den sensibilisierten Personen eine Allergie entwickeln. Eine Quantifizierung der Allergene an Arbeitsplätzen und in öffentlichen Einrichtungen ist immer dann sinnvoll, wenn einerseits ein Zusammenhang zwischen der Exposition und den allergischen Erkrankungen der Beschäftigten bzw. Betroffenen aufgedeckt werden soll und andererseits zum Beispiel Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung der Allergenbelastung zu überwachen sind. Dabei ist das Allergenmonitoring ein stufenweiser Prozess. Die Ausgangssituation beziehungsweise Fragestellung ist entscheidend für die Messstrategie und die Auswahl des Probenahmeverfahrens. Da Allergene in Mikro- beziehungsweise Nanogrammkonzentrationen vorkommen und gesammelt werden, sind sehr sensitive immunologische Methoden erforderlich. Daher muss für jedes Allergen, das quantifiziert werden soll, ein spezieller Immunoassay aufgebaut und validiert werden. Da es keine verbindlichen Schwellen- oder gesundheitlich abgeleiteten Grenzwerte für Allergene gibt, kann eine Bewertung von Allergenwerten unter anderem anhand von Vergleichswerten, die mit der identischen Methode in unbelasteten Bereichen oder in Haushalten genommen wurden, erfolgen. Dazu ist der Aufbau einer Allergenmessdatenbank sinnvoll.

Allergenquantifizierung in Innenräumen

Diese Immunassays, speziell zum Nachweis von Hausmilben (domestic mite) und anderen typischen Innenallergenen wie Hund und Katze, kamen auch in der sogenannten KiTa-Studie zum Einsatz, über die **Dr. Heinz-Dieter Neumann** und **Martin Buxtrup** von der Unfallkasse NRW und **Dr. Ingrid Sander** (IPA) berichteten. Da Kinder und Erzieher täglich mit Allergenen in Kindertageseinrichtungen (KiTas) in Kontakt kommen, wurde untersucht, ob in KiTas eine über das normale Maß hinausgehende Allergenbelastung vorliegt. In 20 KiTas aus Nordrhein-Westfalen wurden von Fußböden und anderen Oberflächen viermal im Jahr Proben genommen. Außerdem wurden in den KiTa-Räumen und parallel dazu in den Wohnungen der Kinder und Erzieher für jeweils zwei Wochen Passivsammler ausgelegt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Allergenexpositionen in KiTas höher waren als in den beprobten Wohnungen und auch ein deutlicher Fremdeintrag von Katzen- und Hundeallergenen in die KiTas nachgewiesen werden konnte. Aus diesen Ergebnissen konnten dann für die Praxis Vorschläge zur Reduktion der Allergenbelastung in den KiTas entwickelt werden: häufigeres Wischen der Fußböden, regelmäßiges Absaugen der Möbeloberflächen, häufigeres Waschen des Bettzeugs sowie eine Renovierung.

Gemeinsam mit dem IPA führte die Verwaltungs-Berufsgenossenschaft (VBG) eine Studie zu Innenraumallergenen an

Büroarbeitsplätzen durch. **Ulrich Sauke-Gensow** (VBG) und **Dr. Ingrid Sander** (IPA) berichteten über Untersuchungen in 67 Büros und 145 Haushalten aus Hamburg und Berlin. Es zeigte sich, dass in den Büros signifikant weniger Hausmilbenallergene nachweisbar waren als in den Haushalten. Weiterhin war die Belastung mit Hunde- und Katzenallergenen in Büros mit Beschäftigten, die ein Haustier halten, höher als in Büros von Personen ohne Haustiere. In Büros ohne Kundenkontakt und ebenso in Büros mit neuen Fußböden konnten weniger Milbenallergene nachgewiesen werden.

Staubende Tätigkeiten

Staubende Tätigkeiten und Allergenbelastungen gibt es auch in holzverarbeitenden Betrieben. **Marnix Poppe** (Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM)) und **Dr. Sabine Kesphol** (IPA) berichteten über ein gemeinsames Projekt der BGHM und des IPA zur Bestimmung von Staub- und Allergenexpositionen bei der Holzverarbeitung. In der TRGS 553 „Holzstaub“ ist aufgrund des Expositionsbegrenzungswertes geregelt, dass bei der überwiegenden Anzahl der Arbeitsplätze als Schichtmittelwert eine Konzentration für Holzstaub in der Luft von 2 mg/m^3 oder weniger eingehalten werden kann. Entsprechende Arbeitsbereiche gelten als staubgemindert. Um neben dem Staubgehalt auch den Allergengehalt in der Holzverarbeitung zu quantifizieren, wurden am IPA sensitive Immunoassays zur Quantifizierung von Abachi- und Weichholzallergenen entwickelt. Der Immunoassay zu Weichholzallergenen wurde inzwischen in sechs holzverarbeitenden Betrieben eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten zum einen, dass die Weichholzallergene quantifiziert werden können. Zum anderen konnte dabei auch nachgewiesen werden, dass es Verschleppungseffekte in nicht-exponierte Bereiche hinein gab.

Beruflicher Umgang mit Tieren

Der zweite Tag des Fachgesprächs begann mit dem Themenkreis der Allergenexposition beim beruflichen Umgang mit Tieren. **Dr. Rolf Rupp** von der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BGRCI) und **Eva Zahradnik** (IPA) erläuterten die Labortierallergenmessungen in versicherten Betrieben der BGRCI und die aus den Messungen abgeleiteten Maßnahmen. Die Ergebnisse ergaben, dass durch geschlossene Käfige, die individuell ventiliert sind (IVC), und auch durch die Verwendung von Vorhangsystemen, die Raumbelastung mit Maus- beziehungsweise Rattenallergenen deutlich reduziert werden kann. Es zeigte sich auch, dass die Allergenbelastungen bei Tätigkeiten mit aktiven Tieren deutlich höher waren als bei anästhesierten Tieren. Auch im Rahmen dieser Untersuchungsreihen konnten Maus- bzw. Rattenallergene in Räumen nachgewiesen werden, in



Teilnehmerinnen und Teilnehmer des 1. DGUV Fachgesprächs Allergien am 5. und 6. Juni 2018 im IPA

denen keine Tiere vorhanden waren. Eine Allergenverschleppung über die Kleidung in die Büros hinein erscheint hier ebenfalls wahrscheinlich. In den Untersuchungen, die von der Unfallkasse Nord gemeinsam mit dem IPA in einer universitären Labortierhaltung durchgeführt wurden, konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. **Dr. Arnd Geilenkirchen** (Unfallkasse Nord), der die Messung vor Ort durchgeführt hat, resümierte am Ende seiner Präsentation, dass auf Grund der Messung alle Tiere in IVC gehalten werden sollten. Die Universität habe bereits die entsprechenden Umbaumaßnahmen eingeleitet.

Auch im Bereich der Veterinärmedizin gibt es viele Arbeitsplätze mit beruflicher Tierallergenexposition. Über die gemeinsamen Projekte des IPA mit der Unfallkasse Hessen bzw. Berufsgenossenschaft Gesundheitswesen und Wohlfahrtspflege (BGW) und CVcare zu diesem Themenkomplex berichteten **Ingrid Thullner** (Unfallkasse Hessen), **Olaf Kleinmüller** (CVcare) sowie **Eva Zahradnik** (IPA) und **Prof. Monika Raulf** (IPA). Im Vordergrund standen jeweils die Allergenexpositionsmessungen. Mit der Unfallkasse Hessen führt das IPA die AllergoVet-Studie, eine Längsschnittstudie zum Einfluss von Expositionen auf die Entwicklung von Sensibilisierung und allergischen Beschwerden bei Studienanfängern in der Veterinärmedizin, durch. Staubsammlungen zur Allergen- und Endotoxin- beziehungsweise β -Glucanquantifizierung wurden auf dem Campus des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie auf dem Versuchsgut durchgeführt. **Ingrid Thullner** zeigte in ihrer Ergebnispräsentation, dass erwartungsgemäß die höchsten Konzentrationen der Hauptallergene von Katzen, Hunden, Pferden und Rindern dort gemessen werden, wo die entsprechenden Tiere behandelt werden beziehungsweise in den Ställen, in denen sie untergebracht sind. Die

jeweiligen Hauptallergene der Tiere – allerdings in deutlich geringerer Konzentration – ließen sich unter anderem auch in Sozialräumen nachweisen, so dass eine Verschleppung der Allergene, zum Beispiel durch Kleidung, vermutet werden kann. Endotoxinaktivität und auch β -Glucan konnten in allen Luftstaubproben quantifiziert werden, mit den höchsten Konzentrationen im Geflügel-, Schaf- bzw. Rinderstall. Ergänzend erhalten die Studienteilnehmer bei jeder jährlichen Untersuchung einen Passivsammler ausgehändigt, so dass die häusliche Allergenbelastung und auch -verschleppung beurteilt werden kann.

Über den aktuellen Stand der laufenden Pilotstudie AllergoMed zur Allergieprävalenz und Allergenexposition unter tiermedizinischen Fachangestellten (TFA), und über die Erfahrungen mit der Akquise der Tierarztpraxen und den teilnehmenden TFAs berichtete **Olaf Kleinmüller**. Insgesamt sollen 100 TFAs medizinisch untersucht werden und die Allergenexposition in ihren jeweiligen Praxisräumen und auch im häuslichen Bereich erfasst werden (s.S. xy)

Allergene und spezielle Arbeitsstoffe

Ein zweiter Themenblock an diesem Tag waren die Allergenexpositionen mit speziellen Arbeitsplatzstoffen. **Dr. Annette Kolk** vom Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) erläuterte das Allergenmessprojekt AllMePro und die Versuche der Allergensammlung mit einem speziellen Equipment (AS 100) und stellte unter anderem die Untersuchungen zur Bestimmung der physikalischen Sammeleffizienz und Charakterisierung des Abscheideverfahrens dar.

Der Einsatz von Enzymen als hochmolekulare, biochemische Katalysatoren hat in den letzten Jahren in der Lebensmittel-, Reinigungsmittel-, Textil- und pharmazeutischen Indus-

trie enorm zugenommen, so dass es in der Produktion und Veredelung von Enzymen zu entsprechenden inhalativen Expositionen an Arbeitsplätzen kommen kann. Da Enzyme Proteine sind, stellen sie potenzielle Quellen für Inhalationsallergene dar. Über die Untersuchungen an Arbeitsplätzen und die Expositionserfassung mittels speziell entwickelter beziehungsweise angepasster Immunoassays zur Allergenquantifizierung berichteten **Thomas Körner** (BG RCI) und **Dr. Ingrid Sander** (IPA).

Aerogene Enzymbelastungen kommen nicht nur bei der Herstellung der Enzymprodukte vor, sondern spielen in Anwendungsbereichen wie dem Backbereich eine als Allergenquelle zu beachtende Rolle. **Bettina Simonis** (Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe (BGN)) aus Mannheim stellte die umfangreichen Untersuchungen zur Sensibilisierungshäufigkeit gegen α -Amylase, Glucoamylase und Cellulase unter erkrankten Bäckern, die am Präventionsprogramm „Bäckerasthma“ der BGN teilnahmen, dar. Der Vergleich der Untersuchungsergebnisse aus den beiden Zeiträumen 2000 und 2010 zeigte, dass in der Gruppe der erkrankten Bäcker, die 2000 untersucht wurden, doppelt so viele gegen α -Amylase sensibilisiert waren als in der Gruppe der 2010 untersuchten. In der Gruppe der 2010 untersuchten Bäcker traten signifikante Sensibilisierungsraten gegen Glucoamylase und Cellulase auf.

Eckart Willer (BG Verkehr) informierte über die Bioaerosol- und Allergenbestimmungen in der Abfallwirtschaft. Auch hier hat die BG Verkehr intensiv mit dem IPA im Rahmen der Kompostwerker-Studie, an der auch die Unfallkasse NRW und die BAuA beteiligt waren, zusammengearbeitet. Im Vordergrund dieser Längsschnittstudie stand die Erfassung des Gesundheitszustandes der Beschäftigten über einen Zeitraum von 13 Jahren. **Herr Willer** berichtete darüber hinaus auch über verschiedene Methoden zur Quantifizierung von Schimmelpilzen und Aktinomyzeten (Bakterien) in Luftstaubproben aus Kompostierungsanlagen. Er resümierte, dass die Allergenbestimmungen im Bereich der Abfallwirtschaft auch für BK-Fragestellungen nützlich sein können.

Dr. Stefan Mayer (Berufsgenossenschaft Handel und Warenlogistik (BGHW)) aus Mannheim stellte seine Erfahrungen mit dem Allquant-Angebot des IPAs vor. Im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren durch Tätigkeiten mit Getreide- und Futtermittelstäuben, die als sensibilisierend eingestuft werden, tauchten immer wieder Hinweise auf eine Milbensensibilisierung auf. Allerdings fehlten Messverfahren zur Bestimmung der luftgetragenen Milbenallergenexposition und gesundheitsbasierte Beurteilungsmaßstäbe für luftge-

tragene Milbenallergene. Daher wurde am IPA ein geeignetes Messverfahren entwickelt, das Allergene von Hausstaubmilben und Vorratsmilben gleichzeitig erfasst und eine Quantifizierung erleichtert sowie zusätzlich genügend sensitiv ist, auch in Luftstaubproben Milbenallergene zu erfassen. **Dr. Mayer** betonte, dass es zukünftig wichtig wäre, wenn man Allergenexpositionsdaten, Sensibilisierungsdaten und/oder gesundheitliche Beschwerden der Beschäftigten zusammenbringen könnte. Damit wurde der wichtige Aspekt angesprochen, dass es erforderlich ist, den Zusammenhang zwischen arbeitsplatzbezogenen gesundheitlichen Beschwerden beziehungsweise Sensibilisierungen und den Expositionen zu erkennen und nachzuweisen.

Fazit

Das Fachgespräch machte anhand der sehr praxisnahen Vorträge deutlich, dass ein breites Spektrum der Allergenexpositionen existiert und eine Vielzahl unterschiedlicher Arbeitsbereiche betroffen ist. Hier sind Arbeitsbereiche und Tätigkeiten mit einem direkten Umgang mit der Allergenquelle (wie zum Beispiel im Bereich der Veterinärmedizin und der Labortierhaltung) und einer indirekten Exposition (wie zum Beispiel einer Milbenallergenexposition im Bereich der Atkleidersortierung) zu unterscheiden. Dabei sollte die Verschleppung von Allergenen in nicht primär betroffene Bereiche besonders beachtet werden, da dadurch auch Angehörige exponiert werden können. Die Innenraum-Studien geben Hinweise, wie die Allergenbelastung zu reduzieren ist. Handlungsbedarf besteht hier in der Umsetzung der Ergebnisse in die Praxis. Es wurde auch deutlich, dass die Einführung neuer Substanzen und neuer Arbeitsprozesse/Technologien neue Allergenexpositionen bedeuten kann. In allen Fällen hat sich gezeigt, dass eine Allergenquantifizierung sinnvoll und zielführend ist, allerdings müssen weiterhin Allergendaten mit standardisierten Verfahren aus unterschiedlichen Expositionsszenarien erhoben werden, um eine Einordnung und Bewertung einzelner Messdaten vornehmen zu können. Der Aufbau einer Allergen-Expositionsdatenbank wurde daher von den Teilnehmenden begrüßt und unterstützt.

Das Echo aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer zur Veranstaltung war sehr positiv und man verabschiedet sich mit den Worten „wir sehen uns hoffentlich beim 2.DGUV Fachgespräch Allergien im IPA recht bald wieder“!

Die Autorin
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Internationale Arbeitsmedizin tagt in Dublin

32. International Congress on Occupational Health (ICOH)

In diesem Jahr fand in Dublin zum 32. Mal der „International Congress on Occupational Health“ der International Commission on Occupational Health (ICOH) statt. Mit über 2.000 Teilnehmenden ist dies die größte regelmäßig stattfindende Veranstaltung der Arbeitsmedizin.

Die Eröffnungsk keynote zur Rolle der IARC-Monographien und aktuellen Bedeutung von beruflichen Krebserkrankungen wurde von **Kurt Straif** von der Internationalen Krebsagentur (IARC) aus Lyon gehalten.

Zu den potenziellen Gefahren von Nanomaterialien stellte **Paul Schulte** vom National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in einem Übersichtsvortrag neue Humanstudien vor, bei denen Effekte auf verschiedene Biomarker gefunden wurden, deren gesundheitliche Relevanz zurzeit aber noch unklar ist. Die Forschungsgruppe um **Asmus Meyer-Plath** von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) konnte zeigen, dass für die Risikobewertung von freigesetzten Fasern deren Biegesteifigkeit eine wichtige Rolle spielt.

In der Session zu Gefahren durch Schichtarbeit Belastungen, Widerstanden vor allem psychosoziale Belastungen, Vi-dergrund. **Lin Fritsch** von der australischen Curtin University gab hier einen guten Überblick über alle relevanten Parameter der Schichtarbeits-Exposition.

In der MEDICHEM Session „Wie die Epidemiologie zur Aufklärung von nicht-linearen Dosis-Wirkungsbeziehungen für Karzinogene beitragen kann“ referierte unter anderem **Dirk Pallapies** aus dem

IPA. Thema seines Vortrags waren die epidemiologische Ableitung von Dosis-Wirkungsbeziehungen von Lungenkrebs und Silikose nach beruflicher Exposition gegenüber Quarzfeinstaub und den Implikationen für die Regulation. Weitere Themen waren unter anderem Prävention von beruflich bedingten Erkrankungen und Unfällen, psychosoziale Risiken am Arbeitsplatz sowie die Krankheitslast von Krebs und anderen Erkrankungen im internationalen Vergleich.

Thomas Behrens, ebenfalls vom IPA berichtete zum Thema „Beruflicher Sozialstatus und Lungenkrebsrisiko“ aus der SYNERGY-Studie, die auch Gegenstand einer weiteren Session war und von **Ann Olsson** von der IARC geleitet wurde.

Der nächste Kongress der ICOH findet 2021 in Melbourne statt (www.icoh.org).

Autoren
Prof. Dr. Thomas Behrens, Dr. Dirk Pallapies

IPA



Für Sie gelesen

Aus dem IPA

Krebsneuerkrankungen bei dänischen und schwedischen Feuerwehreinsatzkräften

Kullberg C, Andersson T, Gustavsson P, Selander J, Tornling G, Gustavsson A, Bigert C. Cancer incidence in Stockholm firefighters 1958-2012: an updated cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91: 285-291

Kirstine Ugelvig Petersen K, Pedersen JE, Bonde JP, Ebbehøj NE, Hansen J. Long-term follow-up for cancer incidence in a cohort of Danish firefighters. *Occup Environ Med*. 2018;75:263-269

Zum Thema Krebsneuerkrankungen bei Feuerwehreinsatzkräften wurden in den letzten Jahren vor allem Studien aus Nordamerika und Australien publiziert. Vor Kurzem sind zwei skandinavische Studien dazugekommen. In der Untersuchung von Petersen et al. wurden über neuntausend männliche dänische Feuerwehreinsatzkräfte sowohl freiwillige wie auch Berufsfeuerwehrleute – eingeschlossen. Diese Kohorte wurde von 1968 bis 2014 hinsichtlich des Neuaufretens von Erkrankungen verfolgt. In Schweden untersuchten Kullberg et al. mehr als eintausend männliche Feuerwehreinsatzkräfte der Stadt Stockholm, die zwischen 1931 und 1983 mindestens ein Jahr als Einsatzkraft gearbeitet hatten. In dieser Gruppe wurden alle von 1958 bis 2012 aufgetretenen Krebsneuerkrankungen analysiert.

Die dänischen Berufsfeuerwehrleute haben ein zur Allgemeinbevölkerung vergleichbares Krebsrisiko. Kolonkrebs ist statistisch signifikant erniedrigt. Die Risiken an Magen-, Prostatakrebs oder an einem Malignen Melanom zu erkranken, sind zwar leicht erhöht, weisen jedoch keine statistische Signifikanz auf. Einzig auffällig ist das signifikant erhöhte Risiko an einer Neubildung des Herzens oder des Mediastinums zu erkranken. Dies ist vermutlich ein Zufallsbefund, da es sich hierbei um seltene Erkrankungen handelt, die nur die Lokalisation im Brustkorb gemeinsam haben und insgesamt nur drei Fälle aufgetreten sind.

In der schwedischen Kohorte wurde im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein signifikant erniedrigtes allgemeines Krebsrisiko gefunden. Dies ist womöglich dem sogenannten healthy worker effect geschuldet. Denn gerade aktive Feuerwehreinsatzkräfte sind gesünder als die Allgemeinbevölkerung und weisen daher ein erniedrigtes Risiko auf. Mit der Dauer der Beschäftigung steigt in der Kohorte jedoch

wieder das Krebsrisiko, liegt allerdings auch nach mehr als 30 Jahren Einsatzdienst um 16 Prozent niedriger als das der Bevölkerung. Auch sind die Risiken für Prostatakrebs und Malignes Melanom signifikant erniedrigt. Allein auffällig ist das statistisch signifikant um 89 Prozent erhöhte Risiko an Magenkrebs zu erkranken.



Insgesamt zeichnet sich, durch diese beiden skandinavischen Studien, das heterogene Bild der bisherigen Studien zu Krebserkrankungen bei Feuerwehreinsatzkräften weiter fort. Beobachtete erhöhte Risiken einzelner Kohorten finden sich nicht konsistent in anderen Studien wieder. Um ein mögliches Krebsrisiko, verursacht durch den Feuerwehreinsatzdienst weiter aufzuklären, sollten diese klassischen epidemiologischen Studien durch moderne Ansätze, wie dem Biomonitoring, ergänzt werden. Dies ermöglicht es die Gefahrstoffe, die während des Brandeinsatzes vom Körper aufgenommen werden, zu quantifizieren. Sollten relevante Belastungen gefunden werden, können auf dieser Grundlage Strategien und Verhaltensweisen entwickelt beziehungsweise auf den Bereich der Feuerwehr übertragen werden, wie eine wirksame Expositionsvermeidung im Einsatzalltag erreicht werden kann.

Derzeit wird vom Fachbereich Feuerwehren, Hilfeleistungen, Brandschutz der DGUV im Zusammenarbeit mit dem IFA und verschiedenen Unfallkassen unter der Projektleitung des IPA eine entsprechende Studie durchgeführt. In dieser wird untersucht, ob und wenn ja, wie viel von krebserzeugenden polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffen im Feuerwehreinsatz bei der Brandbekämpfung von Feuerwehreinsatzkräften aufgenommen werden.

Dr. Dirk Taeger

Für Sie gelesen

Mesotheliome bei Frauen nach Asbest-Exposition in Italien

The epidemiology of malignant mesothelioma in women: gender differences and modalities of asbestos exposure. Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, et al. *Occup Environ Med* Published Online First: [July 8, 2018]. doi: 10.1136/oemed-2016-104119

Eine Arbeitsgruppe am Nationalen Institut der Arbeiterunfallversicherung in Italien (INAIL) hat eine weitere Auswertung des Nationalen Mesotheliom-Register (ReNaM) vorgenommen und berichtet in der aktuellen Publikation über eine Analyse geschlechtsspezifischer Faktoren bei 21.463 Erkrankungsfällen, die zwischen 1993 und 2012 aufgetreten sind, darunter bei 6.087 Frauen. Das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen in der italienischen Bevölkerung betrug demnach 2,5 zu 1. Dies variierte aber regional zwischen 2 zu 1 und 10 zu 1. Auswertungen des IPA von Krebsregisterdaten hatte in der deutschen Bevölkerung ein Verhältnis von 4,5 zu 1 gezeigt.

Obwohl in Italien der Anteil von Erkrankungen, die als berufsbedingt angesehen wurden, bei Frauen deutlich geringer war als bei Männern (33% vs. 83%), wird die regionale Erkrankungsrate der Frauen durch Standorte bestimmter Industriezweige mit überwiegend weiblicher Belegschaft beeinflusst. So war die Hälfte der Frauen mit einem berufsbedingten Mesotheliom früher in einer Weberei oder Textilfabrik beschäftigt. Expositionen entstanden hier nicht nur bei der Herstellung von asbesthaltigen Produkten. Auch in der

übrigen Textilproduktion kam es durch den Einsatz asbesthaltiger Reib- und Bremsbeläge bei den Maschinenantrieben und von asbesthaltigen Isolierungen an Heißdampfanlagen zu entsprechenden Expositionen der oft von Frauen dominierten Belegschaft.

Außerberufliche Ursachen differenzierten Marinaccio und sein Team in Umweltexpositionen, Expositionen durch Freizeitaktivitäten und familiäre Expositionen. Letztere wurden bei 55 Prozent der nicht beruflich exponierten Frauen festgestellt und immer dann angenommen, wenn andere im selben Haushalt lebende Personen an einem belasteten Arbeitsplatz tätig gewesen waren und so beispielsweise Kontakt zu asbestkontaminierter Arbeitskleidung hatten.

Der Anteil von Erkrankungen des Bauchfells war bei Frauen größer (9,5%) als bei Männern (5,3%), nicht jedoch so groß wie in der Auswertung der deutschen Krebsregisterdaten, wonach Mesotheliome bei Frauen in 14,9 Prozent der Fälle ihren Ausgang vom Bauchfell nahmen jedoch bei Männern nur in 5,1 Prozent der Fälle. Allerdings ist die diagnostische Abgrenzung des Peritonealmesothelioms insbesondere zu einem Ovarialkarzinom schwierig und kann zu Fehlklassifikationen führen.

Auf Basis ihrer Ergebnisse fordern die Autoren den Einsatz geeigneter Anamneseinstrumente, um komplexe Expositionshistorien mit beruflichen und nichtberuflichen Komponenten besser zu erfassen und so Frauen den Zugang zu Kompensationsleistungen zu erleichtern.

Dr. Martin Lehnert



Schadstoffe im Innenraum – aktuelle Handlungsfelder

Birmili W, Kolossa-Gehring M, Valtanen K, Debiak M, Salthammer T. Schadstoffe im Innenraum – aktuelle Handlungsfelder. Bundesgesundheitsbl 2018, 61: 656-666

Einen Großteil unserer Zeit verbringen wir in Innenräumen wie Wohnungen, Büros oder öffentlichen Gebäuden. Daher ist die Qualität der Innenraumluft für alle Menschen ein hohes Schutzgut. Schadstoffbelastungen im Innenraum können vom Menschen selbst verursacht bzw. beeinflusst werden, zum Beispiel in Form von ausgeatmetem Kohlendioxid, aus Bauprodukten wie Teppichböden stammen oder Folge eines Schimmelbefalls sein.



Die Publikation von Birmili et al. gibt einen Überblick zu den Handlungsfeldern, die derzeit in der Öffentlichkeit, in Fachgremien und in der Wissenschaft diskutiert werden. Dazu gehören unter anderem die Gebäudelüftung, die Wirkung flüchtiger organischer Verbindungen, auch VOCs genannt, und Partikel wie Feinstaub, die Erkennung und Prävention von Schimmel sowie die Bewertung der Innenraumluft durch Richtwerte und der inneren Belastung durch Humanbiomonitoring.

Zur Gebäudelüftung führen Birmili et al. aus, dass regelmäßiges und richtiges Lüften nach wie vor zu den wirksamsten Maßnahmen gehört, um die Luftqualität zu verbessern. So wird vom Arbeitskreis Lüftung am Umweltbundesamt beim Neubau von Bildungseinrichtungen seit 2017 eine Grundlüftung über eine mechanische Lüftungseinrichtung, bevorzugt mit Wärmerückgewinnung, mit zusätzlicher Fensterlüftung in den Pausen empfohlen. Aktuelle Messungen haben gezeigt, dass in diesen oft sehr dicht belegten Räumen eine Fensterlüftung alleine nicht mehr ausreicht. Nach wie vor wird darüber diskutiert, wie viel Frischluft ein Raum abhängig von seiner Nutzung benötigt.

Schimmel, Feinstaub, VOCs: Der in 2017 aktualisierte Schimmelleitfaden des Umweltbundesamtes zeigt zahlreiche Optionen auf, um einen Schimmelbefall fachgerecht zu erfassen und nachhaltig zu sanieren. Eine neue Quelle für Partikel in der Innenraumluft sind Ethanolöfen. Diese Geräte setzen große Mengen an ultrafeinen Partikeln frei, so dass ihre Verwendung nicht empfohlen wird. Asbestfasern sind nach wie vor ein Problem, das wieder vermehrt bei der Sanierung älterer Gebäude auftritt. Der nationale Asbest-Dialog befasst sich mit dem Schutz vor entsprechenden Faserfreisetzungen im Hand- und Heimwerkerbereich.

Bewertung der Innenraumluft: In Deutschland unterstützt der Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten (AgBB) die Entwicklung besonders emissionsarmer Produkte, wie zum Beispiel Bodenbeläge, Klebstoffe oder Tapeten. Derzeit wird diskutiert, inwiefern dieser Ansatz mit der europäischen Bauproduktenverordnung vereinbar ist und ob dabei das deutsche Schutzniveau erhalten bleibt.

Für Birmili et al. stellt die Ermittlung, Bewertung und Beseitigung von Schadstoffen in Innenräumen ein dynamisches Handlungsfeld dar, das durch die Einführung neuer Stoffe und Stoffgruppen zusammen mit den tendenziell geringer werdenden Luftwechseln in Gebäuden immer komplexer wird.

Dr. Kirsten Sucker

Neue Publikationen aus dem IPA

1. Aguilar-Madrid G, Pesch B, Calderón-Aranda ES, Burek K, ..., Taeger D, Weber DG, Casjens S, Raiko I, Brüning T, Johnen G. Biomarkers for Predicting Malignant Pleural Mesothelioma in a Mexican Population. *Int J Med Sci* 2018; 15: 883–891 doi: 10.7150/ijms.23939
2. Behrens T, Pesch B, Brüning T. Herausforderungen bei der Bewertung synergistischer Effekte aus bevölkerungsbezogenen Studien. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 2018; 53: 526–529
3. Behrens T, Taeger D, Pallapies D, Brüning T. Synergistische Effekte nach Mehrfachexposition – Bewertung für die Regulation. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 2018; 53: 452–458
4. Bertoncillo Souza M, Passoni MT, Pälme C, ..., Koch HM, Martino-Andrade AJ. Unexpected, ubiquitous exposure of pregnant Brazilian women to diisopentyl phthalate, one of the most potent antiandrogenic phthalates. *Environ Int* 2018; 119: 447–454 doi: 10.1016/j.envint.2018.06.042
5. Bornehag C-G, ..., Koch HM, Swan SH. Reply to. Shukla et al., Commentary on: Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *Eur Psychiatry* 2018; 51: 86 doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.03.004
6. Brüning T. Nachruf Professor Dr. med. Elisabeth Stollenz. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 2018; 53: 344
7. Casjens S, Pesch B, van Thriel C, Zschiesche W, Behrens T, Weiß T, Pallapies D, Arendt M, Dragano N, Moebus S, Jöckel K-H, Brüning T. Associations between blood lead, olfaction and fine-motor skills in elderly men. Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Neurotoxicology* 2018; 68: 66-72 doi: 10.1016/j.neuro.2018.06.013
8. Correia-Sá L, Kasper-Sonnenberg M, Pälme C, ..., Koch HM. Obesity or diet? Levels and determinants of phthalate body burden - A case study on Portuguese children. *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221: 519–530 doi: 10.1016/j.ijheh.2018.02.001
9. Decuyper II, Faber MA, Lapeere H, Mertens C, Rihs H-P, van Gasse AL, Hagendorens M, Sabato V, Bridts CH, Clerck L de, Ebo DG. Cannabis allergy. A diagnostic challenge. *Allergy* 2018; 73: 1911-1914 doi: 10.1111/all.13491
10. Elsner P, Bauer A, Diepgen T, Drexler H, Fartasch M, John SM, Schliemann S, Wehrmann W, Tittelbach J. Position paper: Telemedicine in occupational dermatology - current status and perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 969–974 doi: 10.1111/ddg.13605
11. Engel J, van Kampen V, Lotz A, Abramowski J, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. An increase of fractional exhaled nitric oxide after specific inhalation challenge is highly predictive of occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1007/s00420-018-1325-4
12. Fartasch M, Brüning T. Das Kontaktekzem. *DGUV Forum* 2018: 15–16
13. Ghousaini M, Edwards SL, Michailidou K, Nord S, ..., Brauch H, Brüning T, ..., Pharoah PDP, Chenevix-Trench G, French JD, Easton DF, Dunning AM. Publisher Correction. Evidence that breast cancer risk at the 2q35 locus is mediated through IGFBP5 regulation. *Nat Commun* 2018; 9: 16193 doi: 10.1038/ncomms16193
14. Gonzalez TL, Moos RK, Gersch CL, Johnson MD, Richardson RJ, Koch HM, Rae JM. Metabolites of n-Butylparaben and iso-Butylparaben Exhibit Estrogenic Properties in MCF-7 and T47D Human Breast Cancer Cell Lines. *Toxicol Sci* 2018; 164: 50–59 doi: 10.1093/toxsci/kfy063
15. Hertel J, Rotter M, Frenzel S, Zacharias HU, Krumsiek J, Rathkolb B, Hrabe de Angelis M, Rabstein S, Pallapies D, Brüning T, Grabe HJ, Wang-Sattler R. Dilution correction for dynamically influenced urinary analyte data. *Anal Chim Acta*. 2018 Nov 22;1032:18-31 doi: 10.1016/j.aca.2018.07.068
16. Johnen G, Behrens T, Brüning T. Biomarker für die nachgehende Vorsorge. *DGUV Forum* 2018: 19–21
17. Kim S, Lee S, ..., Moos RK, Koch HM, Kim S, Choi K. Urinary parabens and triclosan concentrations and associated exposure characteristics in a Korean population-A comparison between night-time and first-morning urine. *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221: 632–641 doi: 10.1016/j.ijheh.2018.03.009
18. Lehnert M, Beine A, Burek K, Putzke S, Schlösser S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T, Rabstein S. Vitamin D supply in shift working nurses. *Chronobiol Int* 2018; 35: 724–729 doi: 10.1080/07420528.2018.1424719

Neue Publikationen aus dem IPA

19. Liebers V, Kendzia B, Stubel H, Borowitzki G, Gering V, Monsé C, Hagemeyer O, Merget R, Brüning T, Raulf M. Cell Activation and Cytokine Release Ex Vivo. Estimation of Reproducibility of the Whole-Blood Assay with Fresh Human Blood. *Adv Exp Med Biol* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1007/5584_2018_225
20. Pomés A, Davies JM, ..., Raulf M, Goodman RE. WHO/IUIS Allergen Nomenclature. Providing a common language. *Molecular immunology* 2018; 100: 3–13 doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.003
21. Raulf M. Allergen component analysis as a tool in the diagnosis and management of occupational allergy. *Molecular immunology* 2018; 100: 21–27 doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.013
22. Raulf M. Molds, mites and co. When and where do they have a medical impact? *Allergologie* 2018; 41: 160–162 doi: 10.5414/ALX2005
23. Raulf M, Brüning T. Berufliche Atemwegsallergien *DGUV Forum* 2018: 17–18
24. Raulf M, Quirce S, Vandenplas O. Addressing Molecular Diagnosis of Occupational Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18 doi: 10.1007/s11882-018-0759-9
25. Reinert D, Jahn F, Brüning T, Herrmann J. Forschung zu Prävention und Berufskrankheiten durch die DGUV. *DGUV Forum* 2018: 9–11
26. Rosenberger A, Hung RJ, Christiani DC, ..., Pesch B, Johnen G, Brüning T, Bickeböller H, Gomolka M. Genetic modifiers of radon-induced lung cancer risk. A genome-wide interaction study in former uranium miners. *Int Arch Occup Environ Health* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1007/s00420-018-1334-3
27. Rotter M, Brandmaier S, Covic M, Burek K, Hertel J, Troll M, Bader E, Adam J, Prehn C, Rathkolb B, Hrabe de Angelis M, Grabe HJ, Daniel H, Kantermann T, Harth V, Illig T, Pallapies D, Behrens T, Brüning T, Adamski J, Lickert H, Rabstein S, Wang-Sattler R. Night shift work affects urine metabolite profile of nurses with early chronotype. *Metabolites* 2018; 8: pii: E45 doi: 10.3390/metabo8030045
28. 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; Epub ahead of Print doi: 10.1002/anie.201711023
29. Samadi S, Heederik DJJ, Zahradnik E, Rietbroek NNJ, van Eerdenburg F, Sander I, Raulf M, Wouters IM. Bovine Allergens in a Ruminant Clinic and Dairy Barns. Exposure Levels, Determinants, and Variability. *Annals of Work Exposures and Health* 2018; 62: 663–673 doi: 10.1093/annweh/wxy028
30. Schaedlich K, Gebauer S, Hunger L, Beier LS, Koch HM, Wabitsch M, Fischer B, Ernst J. DEHP deregulates adipokine levels and impairs fatty acid storage in human SGBS-adipocytes. *Sci Rep* 2018; 8: 3447 doi: 10.1038/s41598-018-21800-4
31. van Kampen V. Enzyme als inhalative Allergene am Arbeitsplatz. *JATROS Pneumologie & HNO* 2018: 10–12
32. Vandenplas O, Godet J, ..., Merget R, ..., investigators EnftPoOA. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1111/all.13542
33. Walter RFH, Rozynek P, Casjens S, Werner R, Mairinger FD, Speel EJM, Zur Hausen A, Meier S, Wohlschlaeger J, Theegarten D, Behrens T, Schmid KW, Brüning T, Johnen G. Methylation of L1RE1, RARB, and RASSF1 function as possible biomarkers for the differential diagnosis of lung cancer. *PLoS ONE* 2018; 13: e0195716 doi: 10.1371/journal.pone.0195716
34. Weiß T, Koch HM, Käfferlein HU, Brüning T. Die Aufnahme von Gefahrstoffen über Atemluft, Haut und Mund. *DGUV Forum* 2018: 22–23
35. Weiß T, Hagmann M, Heibisch R, Wolf T, Brüning T. TRGS 910 führt zum Präventionserfolg auch in kleinen Betrieben. *DGUV Forum* 2018: 34–35
36. Zschiesche W, Brüning T, Bünger J. Zum Beitrag von A. Wendt et al „Schweiß- bzw. Metallrauch am Arbeitsplatz, Pneumonie und invasive Pneumokokkeninfektion“. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin*; 53: 334

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

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

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 24. Oktober 2018

TErrA - Präventive Gestaltung von Erwerbsverläufen

Christof Schmidt, Dortmund

Mittwoch, 28. November 2018

Mundgesundheit im Betrieb - Update

Oliver Schneider, Wuppertal

Mittwoch, 19. Dezember 2018

Gewalt und Aggression in der Arbeitswelt

Ulla Vogt, Hamburg

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

59. DGAUM-Jahrestagung

Erfurt, 20. bis 22. März 2019

Im kommenden Jahr findet die 59. wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in Erfurt statt. Schwerpunkte der Tagung sind: Aus der Wissenschaft für die Praxis: Gesund arbeiten in Thüringen und in Deutschland, Prävention und Gesundheitsförderung sowie Digitalisierung und Arbeitsmedizin. Abstracts können zu den Themenschwerpunkten ab sofort über die Homepage der DGAUM ausschließlich elektronisch eingereicht werden. Die Deadline ist der 7. Oktober 2018 www.dgaum.de

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

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

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: Mo. 19.11. - Mi. 28.11.18	Abschnitt B1: Mo. 07.01. - Mi. 16.01.19	Abschnitt C1: Mo. 04.02. - Mi. 13.02.19
Abschnitt A2: Mo. 03.12. - Mi. 12.12.18	Abschnitt B2: Mo. 21.01. - Mi. 30.01.19	Abschnitt C2: Mo. 18.02. - Mi. 27.02.19
Zeiten: jeweils von 9.00 - 16.30 Uhr		
Teilnehmergebühren pro Kursteil:		
Mitglieder der Akademie: Euro 775,00	Nichtmitglieder: Euro 850,00	Arbeitslose Ärzte/ Ärztinnen: Euro 697,00

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

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

A+A 2019 Der Mensch zählt

Düsseldorf, 05. bis 08. November 2019

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

#kommittensch in die Arbeitswelt 4.0

Dresden, 13. bis 14. November 2018

Arbeiten 4.0 wird durch die rasant fortschreitende Informationstechnologie bestimmt. Die Kampagne „Kommittensch“ will den Wert von Sicherheit und Gesundheit in den Focus betrieblichen Handelns stellen. Unter dem Schlagwort „Kultur der Prävention“ soll über wichtige Stellschrauben für die Entwicklung der Arbeitswelt 4.0 diskutiert werden. <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/195>



Florian von Tschammer,
Geschäftsführer
Elbtischler GmbH

**» Ich bin
kommmitmensch. «**

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

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

Telefon: +49 (0)30 13001-4001
Fax: +49 (0)30 13001-4003
E-Mail: ipa@ipa-dguv.de
Internet: www.ipa-dguv.de