

IPA-Journal 01/2015



Allergene im Beruf

DNA-Methylierung und Krebs
Früherkennung mittels modernster
Plattformtechnologie am IPA

Prävention von berufsbedingten Handekzemen
Neuaufgabe der S1-AWMF-Leitlinie „Berufliche Hautmittel:
Hautschutz, Hautpflege und Hautreinigung“

IPA-Journal als PDF



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Allergien sind weltweit auf dem Vormarsch nicht nur im privaten sondern auch im beruflichen Umfeld. Allergien sind deshalb für die gesetzliche Unfallversicherung ein wichtiges Thema und stellen daher auch einen Schwerpunkt arbeitsmedizinischer Forschung im IPA dar. In dieser Ausgabe des IPA-Journals stellen wir Ihnen unter anderem verschiedene Forschungsprojekte und Angebote des Instituts für Unfallversicherungsträger vor, die sich mit dem Problem beruflicher Allergien beschäftigen.

So kann zum Beispiel der berufliche Umgang mit Labortieren zu allergischen Reaktionen führen. Betroffen sind hier Beschäftigte in Forschungslaboren der Industrie und an Universitäten. Ziel eines gemeinsamen Forschungsprojektes des IPA mit der Berufsgenossenschaft Rohstoffe chemische Industrie (BG RCI) ist es Allergenbelastungen durch Labortiere messtechnisch zu erfassen und geeignete Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung der Allergenbelastung zu ergreifen (► S. 33).

Darüber hinaus hat das IPA spezielle quantitative Allergennachweise entwickelt, die schnell und zuverlässig am Arbeitsplatz eingesetzt werden können, zum Beispiel zur Überprüfung von Präventionsmaßnahmen und im Rahmen von Begutachtungsverfahren. In unserem IPA-Journal-Beitrag erfahren Sie, wie es geht und welche Allergene gemessen werden können (► S. 30).

Nicht nur bei allergischen Atemwegserkrankungen sondern ganz generell kommt seit je her der Pneumologie in der Arbeitsmedizin eine bedeutende Rolle zu. Im Interview mit Dr. Jörg Walther sprechen wir darüber, welche Auswirkungen zum Beispiel die neuen Lungenfunktionsollwerte auf die arbeitsmedizinische Praxis haben und wie nicht invasive Methoden sinnvoll bei der Prävention von berufsbedingten Atemwegserkrankungen eingesetzt werden können (► S. 18).

Mehrere Jahrzehnte lang wurden zur Beurteilung der Lungenfunktion die Referenzwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) verwendet. Ihre Ablösung wird nun diskutiert. Was dies für die Diagnostik bedeuten kann, legen wir Ihnen anhand einer vergleichenden Bewertung der Spirometriewerte von Schweißern der WELDOX-Studie dar (► S. 14).

Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflegemittel gehören zu den sogenannten beruflichen Hautmitteln. Sie haben einen festen Platz in der Prävention von Handekzemen. Wir stellen in der aktuellen Ausgabe die aktualisierte S1-AWMF-Leitlinie „Berufliche Hautmittel“ vor (► S. 10).

Ein hochaktuelles Forschungsgebiet mit zukunftsorientiertem praktischem Nutzen, ist die Entwicklung und Nutzung von Biomarkern, die spezifische Veränderungen im Muster der DNA-Methylierung erfassen können. Da solche Veränderungen mit der Krebsentstehung assoziiert werden. Hier hat das IPA im Rahmen des europäischen Forschungszentrums PURE eine vielversprechende Methode etabliert, um solche Methylierungsmuster zu identifizieren. Diese Ergebnisse können in Zukunft Einzug in die arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung finden (► S. 21).

Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende Lektüre!

Ihr

Thomas Brüning



[Beitrag als PDF](#)





Neues Werkzeug für die Diagnose von Berufssasthma ▶ Seite 6



Prävention von berufsbedingten Handekzemen ▶ Seite 10



Interview zur Bedeutung der Pneumologie in der Arbeitsmedizin ▶ Seite 18

- 3 Editorial
- 5 Neues aus der Regulation
- 6 Arbeitsmedizinischer Fall

Serielle Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten: Ein neues Werkzeug für die Diagnose von Berufssasthma

10 Arbeitsmedizin aktuell

Prävention von berufsbedingten Handekzemen: Neuauflage der S1-AWMF-Leitlinie „Berufliche Hautmittel: Hautschutz, Hautpflege und Hautreinigung“

14 Forschung

- 14 Neue Referenzwerte für die Lungenfunktion: Anwendung auf die Schweißer der WELDOX-Studie
- 21 DNA-Methylierung und Krebs: Früherkennung mittels modernster Plattformtechnologie am IPA
- 24 Eisenhaushalt und genotoxische Effekte bei Schweißern: Ergebnisse der WELDOX-Studie
- 27 Quantifizierung von Inhalationsallergenen in Beruf und Umwelt – EAACI Positionspapier: Gemeinsam erstellt von den EAACI Interessensgruppen Occupational Allergy und Aerobiology & Air Pollution
- 33 Labortier-Allergene am Arbeitsplatz: Eine unterschätzte Gefährdung?

18 Interview

Pneumologie im Dialog: Dr. Jörg Walther im Interview zur Bedeutung der Pneumologie in der Arbeitsmedizin

30 Aus der Praxis

Allergenquantifizierungen für die Praxis: IPA quantifiziert Allergene in Arbeitsplatzproben für Berufsgenossenschaften und Unfallkassen

36 Kongresse

- 36 55. Jahrestagung der DGAUM in München
- 38 Schlema VIII - Symposium für Gefahrstoffe der BG RCI / COST Action IS1002 Modernet in Bologna

39 Für Sie gelesen

41 Meldungen

42 Publikationen

45 Termine

46 Impressum

Neues aus der Regulation

TRGS 517 / 519 – Asbest AfAMed konstituiert sich neu

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL) vom März 2015 Ergänzung und Änderungen der TRGS 517 „Tätigkeiten mit potenziell asbesthaltigen mineralischen Rohstoffen und daraus hergestellten Gemischen und Erzeugnissen“ und der TRGS 519 „Asbest: Abbruch-, Sanierungs- oder Instandhaltungsarbeiten“ veröffentlicht. In der bestehenden TRGS 517 und 519 wurden die jeweiligen Passagen zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge neu gefasst. Beide Passagen wurden federführend vom Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) bearbeitet.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode 142

Ausschuss für Gefahrstoffe neu konstituiert

Professor Dr. Thomas Brüning wurde für weitere vier Jahre in den Ausschuss für Gefahrstoffe be-



rufen (AGS). Der AGS berät das Bundesministerium für Arbeit und Soziales in allen Fragen des Arbeitsschutzes zu Gefahrstoffen einschließlich Einstufung

und Kennzeichnung. Die Aufgaben des AGS sind unter anderem die Konkretisierungen der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) und Hilfen für die Praxis in Form von Technischen Regeln (TRGS). Drei Unterausschüsse (UA) bereiten die Arbeit fachlich vor: UA I „Gefahrstoffmanagement“, UA II „Schutzmaßnahmen“ und der UA III „Gefahrstoffbewertung“.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode 143

Beitrag als PDF



Anfang Februar fand die konstituierende Sitzung des Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) für die 2. Berufenungsperiode statt. Als Vorsitzender des Ausschuss wurde erneut Prof. Dr. Stephan Letzel gewählt. Aufgabe des AfAMed ist es unter anderem das Bundesministerium für Arbeit und Soziales in allen Fragen der arbeitsmedizinischen Vorsorge sowie zu sonstigen Fragen des medizinischen Arbeitsschutzes zu beraten. Die Arbeiten des AfAMed werden fachlich durch zwei Unterausschüsse (UA) und zwei Projektgruppen (PG) gesteuert: UA I „Expositionsbezogene arbeitsmedizinische Präventionsmaßnahmen“, UA II „Allgemeine betriebliche Gesundheitsvorsorge“, PG I „Konkretisierung der ArbMedVV“, PG III „Impfmanagement im Rahmen der ArbMedVV“. Themen, die aktuell im AfAMed bearbeitet und diskutiert werden, werden seit kurzem online auf der Homepage der Bundesanstalt für Arbeit und Soziales unter dem Stichwort „Informationen aus dem AfAMed“ der Öffentlichkeit bekannt gemacht.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode 141

Arbeitsmedizinische Regeln veröffentlicht

Im gemeinsamen Ministerialblatt vom 23. Dezember 2014 wurden aufgrund § 9 Abs. 4 der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) zwei neue arbeitsmedizinische Regeln (AMR) bekannt gegeben. Arbeitsmedizinische Regeln geben den Stand der Arbeitsmedizin und sonstige gesicherte arbeitsmedizinische Erkenntnisse wieder. Wird die AMR eingehalten, kann der Arbeitgeber davon ausgehen, dass die in der AMR konkretisierten Anforderungen der ArbMedVV erfüllt sind. In der AMR Nr. 6.5 „Impfungen als Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen“ wird konkretisiert, wie der Arbeitgeber seine Verpflichtung für eine angemessene arbeitsmedizinische Vorsorge zu sorgen, erfüllen kann, wenn bei der Gefährdungsbeurteilung festgestellt wird, dass Tätigkeiten mit impfpräventablen Erregern durchgeführt werden und aus diesem Grund Impfungen anzubieten sind. Die AMR 13.2 „Tätigkeiten mit wesentlich erhöhten körperlichen Belastungen mit Gesundheitsgefährdungen für das Muskel-Skelett-System“ konkretisiert, wie der Arbeitgeber seine Verpflichtung zum Angebot arbeitsmedizinischer Vorsorge bei Tätigkeiten mit wesentlich erhöhten körperlichen Belastungen, die mit Gesundheitsgefährdungen für das Muskel-Skelett verbunden sind, umsetzen kann.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode 144

TRGS 529 für Tätigkeiten bei der Herstellung von Biogas

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales Bek. hat im GMBL 2015 S. 190-207 v. 13.4.2015 [Nr. 11] die vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) beschlossene neue Technische Regel für Gefahrstoffe 529 für Tätigkeiten bei der Herstellung von Biogas bekannt gemacht:

Diese Technische Regel gilt für alle Tätigkeiten zur Herstellung von Biogas und den Betrieb von Biogasanlagen. Unter Biogas wird dabei ein brennbares Gas aus dem anaeroben mikrobiologischen Abbau von organischem Material verstanden. Die Hauptbestandteile sind Methan und Kohlendioxid; in unterschiedlichen Konzentrationen sind Schwefelwasserstoff, Ammoniak und andere gasförmige oder verdampfbare Bestandteile enthalten. Schwerpunkte der TRGS sind die ausführliche Darstellung technischer (insbesondere Explosions-) sowie organisatorischer Schutzmaßnahmen bei der Herstellung von Biogas. In den Anlagen sind unter anderem Beispiele für spezifische Gefahrstoffe und Tätigkeiten auf einer Biogasanlage aufgeführt.

www.ipa-dguv.de/links Linkcode 145



Serielle Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten

Ein neues Werkzeug für die Diagnose von Berufsasthma



Rolf Merget, Ingrid Sander, Vera van Kampen, Monika Raulf, Olaf Hagemeyer, Eike Marek, Thomas Brüning

Bei der Diagnose eines Berufsasthmas werden verschiedene Diagnoseschritte durchgeführt, an deren Ende inhalative Expositionstests stehen können. Hierbei ist im Einzelfall im Rahmen der Begutachtung zu entscheiden, ob eine inhalative Expositionstestung erforderlich ist, um die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung mit der geforderten Wahrscheinlichkeit beruflichen Ursachen zuordnen zu können. Im hier vorgestellten „Arbeitsmedizinischen Fall“ wird die Kasuistik eines Versicherten geschildert, bei dem eine inhalative Expositionstestung im Labor kontraindiziert war. Mit seriellen Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO's) wird eine diagnostische Methode vorgestellt, die im IPA seit etwa drei Jahren verwendet wird. Bislang sind die Erfahrungen positiv, die Methode zeigt eine hohe Sensitivität bei allergischem Asthma und kann auch als Bestätigungstest bei unsicherer Diagnose eingesetzt werden.

Diagnose des beruflich verursachten Asthmas

Eines der Hauptkriterien, um ein beruflich verursachtes Asthma von einem nicht-beruflich verursachten Asthma zu unterscheiden, ist der Nachweis eines Arbeitsbezugs der Atemwegsobstruktion (1). Von besonderer Bedeutung ist dieses Kriterium, wenn eine Sensibilisierung nicht nachgewiesen werden kann, ein Expositionstest im Labor (z.B. wegen zu schwerer Atemwegsobstruktion) nicht möglich ist oder beim Vorliegen komplexer Expositionen bei der Arbeit, die im Labor nicht simuliert werden können. Der Arbeitsbezug der Atemwegsobstruktion wird dabei vergleichend während der Arbeitsbeziehungsweise Urlaubszeiten beurteilt. Üblicherweise werden Beschwerden aufgezeichnet und der Peak Expiratory Flow (PEF)

oder die Einsekundenkapazität (FEV₁) im Rahmen dieser Testung seriell gemessen. Ein großer Nachteil dieser Effektparameter ist deren Abhängigkeit von der Atemtechnik (2), sogar Fälschungen wurden berichtet (3). Es gibt zunehmend Informationen zum Einsatz serieller Messungen von Parametern im induzierten Sputum oder Atemexhalat, serieller Methacholintests oder serieller Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) vor und nach Expositionstests im Labor (4). Es gibt jedoch kaum Erfahrungen hinsichtlich der Messungen bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten. Entsprechend werden diese seriellen Messungen in der Reichenhaller Empfehlung bislang nur eingeschränkt empfohlen. Hier heißt es: „Die Bestimmung serieller eNO-Messungen oder

Methacholintests bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten können ergänzend zu seriellen FEV₁- oder Peak-Flow-Messungen hilfreich sein, sollten aber begründet werden.“

Bäcker mit Atemwegsbeschwerden

Der hier vorgestellte 51jährige Versicherte war seit seiner Jugend als Bäcker beschäftigt und arbeitete seit drei Jahren in der Teigmacherei eines Großbetriebs. Er beschrieb seinen Arbeitsplatz als staubig. Staubmessungen lagen jedoch nicht vor. Er berichtete über chronischen Fließschnupfen nach einem Hirntrauma im 17. Lebensjahr. Seit einigen Jahren bestand ein mit CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) behandeltes Schlafapnoesyndrom. Etwa ein Jahr nach Beginn der Tätigkeit in der Teigmacherei klagte er über bronchitische Beschwerden und Belastungsdyspnoe. Ein eindeutiger Arbeitsbezug der Beschwerden wurde nicht berichtet. Der Versicherte gab aber eine generelle Unverträglichkeit von Staubeinwirkungen an. Die Beschwerden besserten sich an Wochenenden und in Urlauben. Der behandelnde Lungenarzt beschrieb erhöhte spezifische IgE-Antikörper der CAP-Klasse 2 gegenüber Roggen- und Weizenmehl bei komplett negativem Pricktest.

Ergebnisse der Untersuchungen

Der Versicherte stellte sich am IPA in einer stabilen Phase seiner Erkrankung vor. Er hatte die Tätigkeit noch nicht aufgegeben. Die antiobstruktive Medikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta-Mimetika bei Bedarf (SABA) sowie regelmäßig angewendeten langwirksamen Beta-Mimetika (LABA) und topischen Steroiden (ICS)

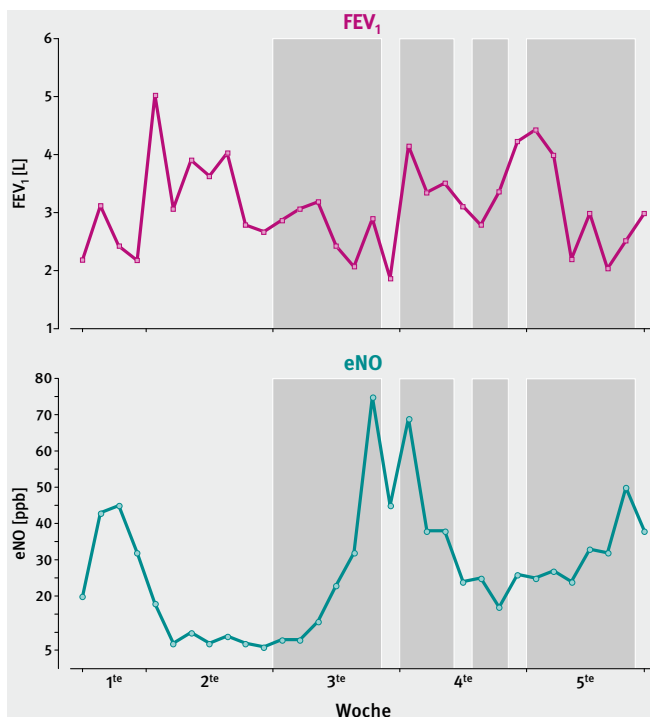


Abb. 1: Zeit-Wirkungskurve serieller täglicher Messungen des FEV₁ (oberer Teil) und des exhaliierten Stickstoffmonoxids (eNO) (unterer Teil) während eines Urlaubs und einer Arbeitsperiode (grau gekennzeichnet). Die Medikation wurde während des gesamten Zeitraums nicht verändert.

war am Tag der Basis-Untersuchung nicht eingenommen worden. Angegeben wurde ein Konsum von etwa zehn Zigaretten pro Tag. Bei der Auskultation der Lungen zeigte sich beidseitiges Giemen, ansonsten war die körperliche Untersuchung normal. Die Lungenfunktion ergab eine etwa mittelgradige obstruktive Ventilationsstörung, bei mehrfachen Messungen am ersten Tag schwankte die Einsekundenkapazität (FEV₁) zwischen 58 und 65 Prozent des Sollwerts. Unter submaximaler Belastung auf dem Fahrradergometer kam es zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks von 91 mmHg auf 98 mmHg. Pricktests mit Umwelt- und Bäckerallergenen waren mit Ausnahme von Weizen- und Roggenmehl (4 und 3 mm Quaddel-durchmesser; Bencard Allergie, München) negativ. Das Gesamt-IgE betrug 96 kU/L (ImmunoCAP, ThermoFisher Scientific, Freiburg). Erhöhte spezifische IgE-Antikörper der CAP-Klasse 3 gegenüber Weizen- und Roggenmehl wurden gemessen (ImmunoCAP).

Ein mehrstufiger arbeitsbezogener inhalativer Test mit dem Placebo Puderzucker (Diamant, Köln) wurde wegen Atembeschwerden und einem Abfall des FEV₁ von 17 Prozent der Basisuntersuchung in der zweiten Stufe nach 25 Minuten bei einer Luftstaubkonzentration von etwa 50 mg/m³ abgebrochen. Aufgrund der Placeboreaktion und der bereits mittelgradigen obstruktiven Ventilationsstörung konnte ein inhalativer Test mit dem Allergen (Mehl) nicht erfolgen. Es wurde die Indikation zu seriellen Messungen des eNO's und des FEV₁ bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten gestellt.

Serielle Messungen des FEV₁ und des eNO's

Die Messungen der Spirometrie erfolgten mit einem elektronischen Mini-Spirometer (Spiro Pro, CareFusion, Würzburg), eNO wurde mit NioxMino (Aerocrine, Solna, Schweden) einmal täglich während eines zweiwöchigen Urlaubs zu Hause und einer dreiwöchigen Arbeitsphase gemessen. Beide Geräte sind transportabel und können zum Beispiel auch auf Urlaubsreisen mitgeführt werden. Alle Messungen erfolgten etwa um 13 Uhr. Die Geräte speichern die Messungen, die später im Labor ausgelesen werden können. Die Atemtechnik war bei allen elektronisch vorliegenden Messungen ausgezeichnet. Der Beste aus jeweils vier spirometrischen Versuchen wurde als Versuch mit dem besten FEV₁ definiert. Die Medikation wurde während der gesamten Messdauer konstant gehalten (SABA, LABA, ICS). Während das FEV₁ eine deutliche aber nicht gerichtete Variabilität aufwies (s. Abbildung 1, oberer Teil), zeigte eNO einen Anstieg von normalen zu eindeutig pathologischen Werten (> 25 ppb) kurz nach Beginn der Arbeitsphase (s. Abbildung 1, unterer Teil).

Somit waren die medizinischen Voraussetzungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit 4301 gegeben. Die Aufgabe der Tätigkeit als Bäcker und des Zigarettenrauchens sowie eine weitere Medikation wurden empfohlen.

Nachuntersuchungen

Eine erneute Begutachtung zur Festlegung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) erfolgte etwa 10 Monate nach Aufgabe der Tätigkeit beziehungsweise etwa ein Jahr nach der Erstuntersuchung

im IPA. Der Versicherte war als Wachmann nicht mehr gegenüber den auslösenden Allergenen oder chemisch-irritativ wirkenden Substanzen exponiert. Er berichtete über eine deutliche Besserung seiner Beschwerden. Die Medikation war unverändert und er rauchte weiterhin etwa zehn Zigaretten pro Tag. Das FEV₁ betrug jetzt 73 Prozent des Sollwerts bei einem Postbronchodilatations-FEV₁ von 80 Prozent des Sollwerts. Die Spiroergometrie zeigte eine geringe pulmonale Limitierung mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 58 Prozent des Sollwerts und einem gering erhöhten Atemäquivalent für Sauerstoff (VE/VO₂) am Ende der Belastung von 39 (normal bis etwa 35). Die Sensibilisierungen gegen Mehle waren im Pricktest etwas ausgeprägter (Weizenmehl 5 mm, Roggenmehl 9 mm Quaddeldurchmesser), im ImmunoCAP etwas geringer als bei der Erstuntersuchung (CAP-Klasse 2 mit beiden Mehlen). Das Gesamt-IgE war auf 58 kU/L gefallen. Es wurde eine Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) von 30 Prozent seit Tätigkeitsaufgabe empfohlen.

Bei einer weiteren Vorstellung zwei Jahre später stellte sich der Versicherte mit unveränderten Beschwerden und Medikation vor. Er war weiterhin als Wachmann beschäftigt und berichtete einen Zigarettenkonsum von zehn Zigaretten pro Tag. Das FEV₁ betrug 70 Prozent des Sollwerts (Postbronchodilatations-FEV₁ 83 % des Sollwerts). Die spezifischen IgE-Konzentrationen gegenüber Mehlen waren weitgehend unverändert (CAP-Klasse 1 gegenüber Roggenmehl, CAP-Klasse 2 gegenüber Weizenmehl), im Pricktest fanden sich Quaddelgrößen von 5 mm (Roggenmehl) und 4 mm (Weizenmehl). Spiroergometrisch war die pulmonale Limitierung geringer (maximale Sauerstoffaufnahme 74 Prozent des Sollwerts; grenzwertiges Atemäquivalent für Sauerstoff (VE/VO₂) am Ende der Belastung 35). Die MdE wurde unverändert beurteilt.

Diskussion

Der Versicherte berichtete nicht über eine eindeutig arbeitsbezogene Symptomatik. Sein dominantes Symptom war die Belastungsdyspnoe. Da auch Begleitsymptome im Sinne einer Rhinokonjunktivitis nicht angegeben wurden und der Versicherte langjähriger Raucher war, lag es nahe, eine COPD anzunehmen. Bereits bei früheren Untersuchungen am IPA konnte gezeigt werden, dass eine deutliche Sensibilisierung gegenüber Mehlen einen hohen prädiktiven Wert für einen positiven inhalativen Test hat (5), so dass ein Berufsasthma wahrscheinlich war. Es wurde kürzlich in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst, dass die komplette Expositionskenzrenz beim allergischen Berufsasthma der Expositionsreduktion hinsichtlich einer guten Prognose überlegen ist (6), insofern war im Fall des Versicherten angesichts der beachtlichen sozialen Konsequenzen eine hohe diagnostische Sicherheit erforderlich. Um die Diagnose zu untermauern wurden deshalb weitere Testungen für notwendig erachtet. Eine inhalative Testung im Labor war aufgrund der Schwere der Erkrankung formal nicht mehr möglich und aufgrund der Placeboreaktion kontraindiziert. Insofern bestand eine Indikation für die seriellen Messungen in Arbeitszeiten und arbeitsfreien Zeiten. Zwar konnte auch hier eine Gefährdung des Versicherten nicht ausgeschlossen werden, angesichts der anamnestischen Angaben über bislang fehlende höhergradige asthmatische Beschwerden schien dieses Vorgehen aber vertretbar.

Die Variabilität der FEV₁-Messungen sprach gegen eine COPD, allerdings war eine Verschlechterung des FEV₁ während der Arbeitsphase nicht eindeutig nachweisbar. Der eNO-Anstieg war eindeutig sichtbar, weshalb auf eine Berechnung der areas under the curve (AUCs), die eine Quantifizierung ermöglichen, verzichtet wurde. Die zu Beginn der Urlaubsphase etwas erhöhten eNO-Werte wurden als



Serielle eNO-Messungen sind besonders dann sinnvoll, wenn die Tätigkeit noch nicht aufgegeben wurde, eine Expositionstestung nicht durchführbar ist oder komplexe Expositionen bei der Arbeit im Labor nicht simuliert werden können.

Folge der vorangegangenen beruflichen Exposition gewertet, denn die eosinophile Entzündung folgt der Allergenexposition mit einer Latenz von etwa zwei Tagen (7). Ein Arbeitsbezug der Atemwegs-entzündung konnte somit nachgewiesen werden. Raucher weisen niedrige eNO-Werte auf, diese Kasuistik zeigt jedoch, dass auch bei Rauchern eine Testung sinnvoll ist. Die Nachuntersuchungen nach etwa einem Jahr und drei Jahren bestätigten die Diagnose eines Berufsasthmas, die Beschwerden und die Funktionseinschränkungen verbesserten sich nachweislich.

Serielle Messungen des eNOs als Werkzeug für die Diagnose eines Berufsasthmas wurden bisher nur selten in der Literatur beschrieben. Bei einem Arbeiter mit Labortierallergie wurde ein Anstieg des eNO in Arbeitsphasen gezeigt, hier war die Beobachtungsdauer kürzer und es erfolgten zwei Messungen pro Tag (8). Weitere Studien müssen zeigen, welche Beobachtungsdauer und Frequenz der Messungen für die Diagnostik optimal sind.

Fazit für die Praxis

- Ein Berufsasthma kann auch ohne direkt erkennbaren zeitlichen Arbeitsbezug der Beschwerden bestehen.
- Eine höhergradige Mehlsensibilisierung hat einen hohen prädiktiven Wert für Berufsasthma (5).
- Serielle eNO-Messungen sind besonders dann sinnvoll, wenn die Tätigkeit noch nicht aufgegeben wurde, eine Expositionstestung nicht durchführbar ist oder komplexe Expositionen bei der Arbeit im Labor nicht simuliert werden können.
- Serielle Messungen des eNO sind auch bei Rauchern sinnvoll.

Die Autorinnen und Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer, Eike Marek,
Prof. Dr. Rolf Merget, Prof. Dr. Monika Raulf,
Dr. Ingrid Sander, Dr. Vera van Kampen
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

01. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on ‚Occupational Allergy‘ of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Clin Exp Allergy 1992; 22: 103-108
02. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Eur Respir J 1995; 8: 1605-1610
03. Malo JL, Trudeau C, Ghezzi H, L'Archevêque J, Cartier A. Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results? J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 601-607
04. Quirce S, Lemière C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storaas T, Moscato G. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. Allergy 2010; 65: 445-458
05. van Kampen V, Rabstein S, Sander I, Merget R, Brüning T, Broding HC, Keller C, Müsken H, Overlack A, Schultze-Werninghaus G, Walusiak J, Raulf-Heimsoth M. Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. Allergy 2008; 63: 897-902
06. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, Jamart J, Heederik D, Maestrelli P, Sigsgaard T, Henneberger P, Baur X. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. Eur Respir J 2011; 38: 804-811
07. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. Chest 2009; 136: 155-162
08. Hewitt RS, Smith AD, Cowan JO, Schofield JC, Herbison GP, Taylor DR. Serial exhaled nitric oxide measurements in the assessment of laboratory animal allergy. J Asthma 2008; 45: 101-107

Prävention von berufsbedingten Handekzemen

Neuaufgabe der S1-AWMF-Leitlinie
„Berufliche Hautmittel:
Hautschutz, Hautpflege
und Hautreinigung“



Manigé Fartasch

Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflegemittel gehören zu den sogenannten beruflichen Hautmitteln. Sie haben einen festen Platz in der Prävention von Handekzemen. In der hier angesprochenen aktualisierten S1-AWMF-Leitlinie „Berufliche Hautmittel“ 2015 wird der heutige Forschungsstand zu dieser Thematik dargelegt.

Beruflich bedingte Handekzeme stehen an der Spitze der angezeigten Berufskrankheiten. Der Prävention kommt somit eine große Bedeutung zu. Dabei entfallen 80 Prozent der beruflichen Handekzeme auf nur sieben Berufsgruppen. Hierbei handelt es sich um die Friseur-, die metallverarbeitende und die Nahrungsmittelbranche, sowie um Gesundheitsberufe, das Baugewerbe, Maler und Reinigungsberufe. „Berufliche Hautmittel“ haben einen festen Platz in der Prävention von Handekzemen. Im Sinne einer evidenzbasierten Medizin sollten vorzugsweise berufliche Hautmittel verwendet werden, deren Einsatzmöglichkeiten und Wirksamkeit wissenschaftlich untermauert werden können.

Die Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin- und Umweltmedizin (DGAUM) haben nun gemeinsam die Leitlinie zu Hautschutz, Hautpflege und Hautreinigung aktualisiert. Die S1-AWMF Nr. 013-056 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) Leitlinie basiert auf dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, wie er sich derzeit aus der nationalen und internationalen Literatur ergibt, sowie auf einer Expertenempfehlung. Die Kurz- und Langversion sind bereits auf den Internetseiten der AWMF unter www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-056.html und auf der Homepage der ABD (www.abd.dermis.net) abrufbar. Um alle beteiligten Fachgruppen zu erreichen, wird die Kurzversion sowohl im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft als auch in der Zeitschrift „Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin“ veröffentlicht.

Definition von beruflichen Hautmitteln

Unter beruflichen Hautmitteln werden in der Leitlinie Hautschutz-, Hautpflege- und Hautreinigungsprodukte für den beruflichen Einsatz zur Prävention von irritativen Kontaktekzemen (synonym: subtoxikumulative oder degenerativ-toxische Kontaktekzeme) verstanden und zusammengefasst (sogenanntes integratives Hautmodell beziehungsweise „3 Säulen-Modell“). Sie werden den Beschäftigten insbesondere im Rahmen eines integrativen Hautschutzkonzepts zur Prävention beruflich bedingter Hauterkrankungen vom Arbeitgeber zur Verfügung gestellt. Berufliche Hautmittel sind zwar als Kosmetika reguliert, aber sie lassen sich auch den sogenannten Persönlichen Schutzausrüstungen (PSA) am Arbeitsplatz zuordnen.

Unter Persönlichen Schutzausrüstungen versteht man hierbei das Tragen von Schutzhandschuhen, die Anwendung von Hautschutzmitteln vor und während der Arbeit, die Durchführung einer adäquaten schonenden Hautreinigung sowie die Verwendung von Hautpflegemitteln.

Aus berufsdermatologischer Sicht schützt oder vermindert das Hautschutzprodukt vor allem die irritativen Einwirkungen (Protektion). Aus Sicht der hautschutzmittelherstellenden Industrie werden unter dem Begriff „Hautschutzmittel“ auch Produkte subsumiert, die zum Beispiel eine erleichterte Reinigung der Haut durch die vorherige Anwendung eines Hautschutzmittels ermöglichen oder die eine Verminderung der durch übermäßige Schweißbildung verursachten Hornschichtquellung bewirken sollen und über diesen Weg indirekt den Zustand der Haut positiv beeinflussen sollen.

Weder zur erleichterten Reinigung noch zur Schweißreduktion gibt es bis dato vergleichende wissenschaftliche und insbesondere standardisierte Untersuchungen, die eine Unterscheidung verschiedener Produkte und Empfehlungen zu den Anwendungsbereichen dokumentieren könnten. Eine ähnliche Problematik stellte sich bis vor kurzen auch bei den ausgelobten Produkten, die unter Handschuhen (Okklusion) eingesetzt werden sollen, um eine Stabilisierung der Barriere und eine geringere Schweißbildung zu unterstützen [1, 2].

In der folgenden Übersicht werden praktisch relevante Empfehlungen zusammengefasst, die bei der Wahl der Komponenten des integrativen Hautschutzkonzepts relevant sind.

Die Wirksamkeit eines beruflichen Hautschutzmittels ist in der Regel an die Gesamtformulierung und nicht an einzelne Inhaltsstoffe geknüpft. Der wissenschaftliche Erkenntnisstand erlaubt für die Formulierung beruflicher Hautschutzmittel grundsätzlich unterschiedliche galenische Systeme [3].

Lange Zeit nahm man an, dass zum Schutz gegen wassermischbare Noxen und bei Hautbelastung durch Feuchtarbeit ausschließlich auf lipophile Formulierungen wie Wasser in Öl-Emulsionen zurückzugreifen sei, und dass umgekehrt bei Hautkontakt zu nichtwassermischbaren Arbeitsstoffen nur hydrophile Formulierungen wie zum Beispiel Öl in Wasser-Emulsionen wirksam seien. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Wirksamkeit eines Hautschutzmittels nicht aufgrund einer theoretischen Betrachtung des jeweiligen galenischen Systems beurteilt werden kann [4]. Des Weiteren ist es zum Beispiel auch nicht möglich, eine mögliche irritative Potenz anhand des pH-Wertes von Hautschutz- und Hautpflegemitteln (Leave-on-Produkte) zu erkennen beziehungsweise vorherzusagen.

Indikationen von Hautschutzpräparaten

Im Rahmen von Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz sind generell folgende Punkte zu Hautmitteln zu berücksichtigen:

- Wahl des Hautmittels entsprechend der Arbeitsstoffe oder des Hautzustandes
- Zeitpunkt der Applikation (vor oder nach der hautbelastenden Tätigkeit)
- Zielgruppe (Fokussierung auf Hautgesunde oder auf Arbeitnehmer mit Minimalläsionen der Haut)

Der überwiegende Anwendungsbereich beruflicher Hautmittel liegt in der Verhinderung irritativer Kontaktekzeme. Diese entstehen vor allem an Arbeitsplätzen mit wiederholter (kumulativer) Exposition gegenüber potenziellen Irritantien und Feuchtarbeit (insbesondere bei Arbeiten im feuchten Milieu (Feuchtarbeit nach TRGS 401)), während beim Umgang mit korrosiven, toxischen, mutagenen oder kanzerogenen Substanzen technische und organisatorische Maßnahmen sowie chemikaliendichte Schutzhandschuhe unverzichtbar sind [5]. Dies gilt auch für bereits bestehende Sensibilisierungen. Hier ist der Nutzen von Hautschutz in der Prävention des allergischen Kontaktekzems als kritisch zu betrachten. Eine sorgfältige



Berufliche Hautmittel haben einen festen Platz in der Prävention von Handekzemen.

Analyse der Hautbelastung am Arbeitsplatz ist im Einzelfall Voraussetzung für die richtige Auswahl von Hautschutzmaßnahmen.

Wirksamkeitsnachweise von Hautmitteln

Bei den auf dem Markt erhältlichen Hautschutz-, Hautpflege- und Hautreinigungsmitteln stellt sich primär die Frage nach deren Wirksamkeit. Es gibt verschiedene Methoden einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

a) Epidemiologische Erkenntnisse zur Wirksamkeit

Goldstandard für den Wirksamkeitsnachweis beruflicher Hautschutz- und Hautpflegemittel sind Kohorten- und Interventionsstudien unter Berücksichtigung der tatsächlichen Arbeitsplatzsituation. Aktuell gibt es eine vierarmige, randomisierte prospektive Interventionsstudie aus der metallverarbeitenden Industrie, in die eine Vielzahl von Betrieben mit Verwendung unterschiedlicher Hautschutz- und Hautpflegeprodukte einbezogen wurden. Es zeigte sich dabei eine signifikante Überlegenheit der Kombination von Hautschutz und Hautpflege, gefolgt von der alleinigen Anwendung von Hautschutz, um den Hautzustand zu verbessern [6]. In einer ebenfalls vierarmigen Interventionsstudie an Beschäftigten im Baugewerbe zeigte die Kombination von Hautschutz und Hautpflege

ge ebenfalls das beste Ergebnis [7]. Im Rahmen einer dänischen prospektiven Interventionsstudie bei Krankenschwestern [3], die bereits Handekzeme aufwiesen, wurde eine Intervention durchgeführt. Es konnte die Wirksamkeit eines Hautschutzprogramms dokumentiert werden. Als Externum wurde vor, während und nach der Arbeit ein duftstofffreier Moisturizer eingesetzt. Diese epidemiologischen/klinischen Studien bestätigen die Wirksamkeit der Anwendung von beruflichen Hautmitteln generell, aber auch die Bedeutung von gesundheitspädagogischen Anwenderschulungen.

b) *In-vitro*-/ *Ex-vivo*-Verfahren versus *In-vivo*-Verfahren zum Wirksamkeitsnachweis von Hautschutz- und Hautreinigung

Als Ersatz für Interventionsstudien kann die Wirksamkeit von einzelnen Präparaten in Modellexperimenten unter idealisierten und standardisierten Bedingungen geprüft werden. Bei diesen Methoden sind prinzipiell *In-vitro*-, *Ex-vivo*- und *In-vivo*-Verfahren zu unterscheiden, die einzeln oder in Kombination eingesetzt werden. Bezüglich der *In-vitro*-Methoden können diese nur Teilaspekte einer möglichen Schutzwirkung aufzeigen, da die physiologischen Effekte *in vivo* wesentlich komplexer sind. Dies gilt auch für die *Ex-vivo*-Modelle (hornsichtausbildende Keratinozytenkulturen, dreidimensionale Humanhautmodelle, perfundiertes Kuheuter-Modell). Diese Modelle können nur indirekt Aufschluss über die

zu erwartende Wirksamkeit geben, da sie hier wichtige dermale Komponenten, wie die dermale Entzündungsreaktion mit Weitstellung der Gefäße und Einwanderung von Entzündungszellen, nicht simulieren können. Es handelt sich zudem ausschließlich um Verfahren mit meist kurzzeitiger/einmaliger Noxenexposition. Die hierbei erzielten Resultate sind daher nicht dazu geeignet, Rückschlüsse auf eine praktisch relevante Schutzwirkung nach kumulativer Irritanzenexpositionen zu ziehen.

Für eine effektivere Wirksamkeitsprüfung von Hautschutzmitteln wurden daher spezielle *In-vivo*-Irritationsmodelle am Menschen entwickelt. Bei der Methodenauswahl ist den repetitiven Irritationsmodellen aufgrund ihrer größeren Praxisnähe, Vorrang vor Modellen mit nur einmaliger Applikation einzuräumen. In den vergangenen Jahren wurden repetitive Irritationstests vielerorts bereits als Standard etabliert, jedoch mit unterschiedlichen Protokollen.

Vor dem Hintergrund einer bis dahin nicht erfolgten Methodenstandardisierung wurde im Rahmen eines von der DGUV finanzierten Verbund-Forschungsprojektes von universitären Zentren, die Entwicklung eines standardisierten Testverfahrens für Testungen gegen hydrophile Irritantien in einer multizentrischen Studie durchgeführt. In der 2013 abgeschlossenen Studie konnte die Transferfähigkeit der Methoden und die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen in den Zentren belegt werden. Mit den Ergebnissen aus diesem Forschungsprojekt ist nunmehr ein Vergleich zwischen Produkten und den bekannten Wirksamkeiten der Hautschutzreferenzmuster möglich.

Eine ähnliche Standardisierung hat für den Wirksamkeitsnachweis und die Verträglichkeit von Reinigungsprodukten stattgefunden. Die irritative Wirkung von Hautreinigungsmitteln ist einerseits davon abhängig, wie intensiv beziehungsweise wie lange das Reinigungsmittel auf die Haut einwirken muss, um die Haut in gewünschter Weise zu reinigen. Andererseits ist die irritative Potenz vom eingesetzten chemischen Detergenztyp (anionisch, kationisch, amphoter, nonionisch) beziehungsweise von deren kombiniertem Einsatz [8–10] abhängig. Welche Rolle im Verhältnis dazu der pH-Wert für die Hautverträglichkeit von Hautreinigungsmitteln spielt, ist nicht bekannt. Frühere Studien haben gezeigt, dass ein alkalischer pH-Wert zu einer stärkeren Hautschädigung über eine stärkere Hornschichtquellung führt als ein neutraler oder saurer pH-Wert [8, 11–15]. Die Irritabilität des Reinigungsvorgangs mit einem Hautreiniger ist somit eine Funktion aus der Verträglichkeit der Inhaltsstoffe, speziell der gewählten Detergenzien und Abrasiva, (vielleicht) des pH-Wertes, der Dauer und mechanischen Intensität des Reinigungsvorgangs als solchem und möglicher anderer unbekannter (z.B. konstitutioneller) Faktoren. Im Rahmen einer weiteren DGUV finanzierten Multicenterstudie „*In-vivo*-Evaluierung von Hautreinigungsmitteln“ wurden deswegen Testverfahren entwickelt, die sowohl der Intensität der Reinigung als auch der Verträglichkeit Rechnung tragen www.ipa-dguv.de/links Linkcode 130.

Allgemein gilt: Bei der Produktauswahl für Hautreinigungsmittel sollte auf einen Nachweis der Wirksamkeit und der Hautverträglichkeit

Kriterien zur Auswahl beziehungsweise Anwendung von Hautmitteln (aus der aktualisierten S1-AWMF-Leitlinie „Berufliche Hautmittel: Hautschutz, Hautpflege und Hautreinigung“)

- Bei der Auswahl sollten solche Produkte bevorzugt werden, deren Sicherheitsbewertung nicht nur auf Basis der Kenntnisse der Toxizität seiner Bestandteile, sondern des gesamten Fertigprodukts durchgeführt wurde.
- Die Nachweisverfahren zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit sollten aus den Produktinformationen zu ersehen sein. Wirksamkeitsnachweise sollten vorzugsweise durch *In-vivo*-Verfahren (repetitives Irritationsmodell) überprüft werden.
- Es sollten dezidierte Anwendungsinformationen für die Einsatzgebiete des Produktes vorhanden sein.
- Bei beruflichen Hautmitteln ist auf eine auch an allergologischen Gesichtspunkten orientierte Auswahl der Inhaltsstoffe zu achten. Bei Verwendung von Duftstoffen und Konservierungsmitteln sollte auf Substanzen mit bekanntem geringem Sensibilisierungspotenzial zurückgegriffen werden. Da nur bestimmte Duftstoffe in der EU deklarationspflichtig sind, können nicht deklarationspflichtige Duftstoffe enthalten sein, deren allergologische Risiken noch weitgehend unbekannt sind. Wünschenswert wäre hier zum Beispiel eine freiwillige Deklaration durch den Hersteller.

lichkeit geachtet werden. Art und Weise der durchgeführten Produktprüfung sollte aus der Produktinformation nachvollziehbar erkennbar sein.

Sicherheitsbewertung und unerwünschte Wirkungen

Berufliche Hautmittel im Sinne der Leitlinie Berufliche Hautmittel: Hautschutz, Hautpflege und Hautreinigung“ sind in Deutschland rechtlich als Kosmetika reguliert. Anders als Arzneimittel werden Kosmetika nicht in einem Zulassungsverfahren geprüft. Sie können vom Hersteller frei in den Verkehr gebracht werden, soweit die gesetzlichen Rahmenbedingungen eingehalten werden. Die Bewertung der Sicherheit des Fertigerzeugnisses für die menschliche Gesundheit ist dabei mittlerweile detailliert vorgeschrieben. Im Allgemeinen kann nach Ansicht des Wissenschaftlichen Ausschuss für Verbrauchersicherheit (SCCS) die Sicherheitsbewertung eines kosmetischen Fertigproduktes auf der Basis der Kenntnisse der Toxizität seiner Bestandteile durchgeführt werden. Bei beruflichen Hautmitteln ist aber nach Ansicht der Autoren der Leitlinie eine besondere Sicherheitsbewertung für das Endprodukt zu fordern, da hier zum Beispiel eine vorirritierte Haut vorliegen kann. Im Rahmen dieser Bewertung sind die Hautpenetration und die Hautirritation bei typischer Belastung an Arbeitsplätzen und die Verwendung der Produkte durch Personen mit empfindlicher oder vorgeschädigter Haut zu überprüfen.

Sensibilisierungen durch Inhaltsstoffe beruflicher Hautmittel

Aktuell beobachtet man einen deutlichen Anstieg der Sensibilisierungen gegen die – auch in Kosmetika vorhandenen – Konservierungsstoffe Chlormethylisothiazolinon/Methylisothiazolinon (CMI/MI) [16]. Aufgrund der sensibilisierenden Wirkung ist die Verwendung dieser Substanzen in Hautmitteln nicht empfehlenswert. Dies gilt auch für den alleinigen Einsatz des gemeinhin als weniger allergen eingestuften MI. Bei der Auswahl der Duftstoffe für berufliche Hautmittel durch die Hersteller sollten Duftstoffe mit hohem Sensibilisierungspotenzial beziehungsweise mit hohen Sensibilisierungsraten generell vermieden [17] werden. Mittlerweile unterliegen 26 Duftstoffe in der EU der Deklarationspflicht, was jedoch nicht zwingend zu einer Verbesserung des Verbraucherschutzes geführt hat. Die Hersteller können auf bisher nicht deklarationspflichtige Duftstoffe ausweichen, deren allergologische Risiken noch weitgehend unbekannt sind und die bisher in Testbatterien nicht erfasst werden [17, 18]. Insbesondere bei vorgeschädigter Haut muss der Einsatz von Duftstoffen in Hautschutzmitteln kritisch gesehen werden.

Beeinflussung der Penetration von Fremdstoffen

Untersuchungsergebnisse zur Beeinflussung der Penetration von Fremdstoffen durch Hautschutzmittel zeigen, dass Hautschutzmittel nur zum Schutz der Haut und nicht etwa zum Schutz vor der perkutanen Aufnahme systemtoxischer Arbeitsstoffe verwendet werden sollten. Die Gefahr einer möglichen Penetrationsbeschleunigung von Fremdstoffen durch Hautschutzmittel ist bei deren Einsatz und Auswahl zu berücksichtigen. Soweit Schutzmaßnahmen gegen haut- und/oder systemtoxische Arbeitsstoffe angezeigt sind,



Bei der Auswahl von Hautreinigungsmitteln sollte auf einen Nachweis der Wirksamkeit und der Hautverträglichkeit geachtet werden.

sollten diese nicht durch die Verwendung von Hautschutzmitteln, sondern durch organisatorische und technische Veränderungen der Arbeitsabläufe oder das Tragen geeigneter Schutzkleidung realisiert werden. Von der DGAUM liegt eine überarbeitete Fassung einer Leitlinie zur Hautresorption dazu vor (AWMF- Leitlinie: Toxische Gefährdung durch Hautresorption <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/002-037.html>).

Ausblick

Folgende Fragestellungen sollten in den nächsten Jahren mit Priorität durch entsprechende wissenschaftliche Studien bearbeitet werden:

- Zur Hautpflege: fehlende Unterscheidung von Hautschutz- und Hautpflegemitteln. Abgrenzung der Einzelkomponenten, die die bisher ausgelobte Anwendung nach der Arbeit rechtfertigen.
- Überprüfung, ob die als Okklusionseffekte propagierten Hautveränderungen durch Hautschutzmaßnahmen entsprechend verbessert werden könnten.
- Überprüfung des durch die Hersteller verwendeten Claims (Auslobung) einer erleichterten Hautreinigung durch Hautschutzmittel in standardisierten *In-vivo*-Verfahren, die zu entwickeln sind.

Alle im Text genannten Referenzen sind in der Online-Version des Artikels abrufbar (Webcode: 605184)

Die Autorin
Prof. Dr. Manigé Fartasch
IPA

Beitrag als PDF



Neue Referenzwerte für die Lungenfunktion

Anwendung auf die Schweißer der WELDOX-Studie



Martin Lehnert, Frank Hoffmeyer, Jörg W. Walther, Rolf Merget, Jürgen Bünger, Thomas Brüning

Mehrere Jahrzehnte lang wurden zur Beurteilung der Lungenfunktion die Referenzwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) verwendet. Diese stehen jetzt vor der Ablösung. Ergebnisse von 97.759 Untersuchungen an 72 Zentren in 33 Ländern – zusammengetragen von der Global Lung Function Initiative (GLI) dienen als Grundlage neuer Referenzwerte. Die Einführung der neuen GLI-Referenzwerte betrifft die Arbeitsmedizin insbesondere bei der Auswertung von Studien, der Bewertung von Lungenfunktionsdaten im Bereich der Vorsorge und der Begutachtung berufsbedingter Erkrankungen. Um exemplarisch Unterschiede bei der Beschreibung von Forschungskollektiven auszumachen, wurden die bisherigen EGKS-Sollwerte und die neuen GLI-Referenzwerte auf Spirometriedaten von Schweißern der WELDOX-Studie angewendet.

Die Funktionsuntersuchung der Lungen bildet eine tragende Säule in der arbeitsmedizinischen Diagnostik – insbesondere wenn am Arbeitsplatz mit Expositionen gegenüber inhalativen Noxen zu rechnen ist. Allein auf Basis des mobilisierbaren Lungenvolumens (Vitalkapazität) und dem Atemstoßtest (1-Sekunden-Volumen) lassen sich am Spirometer eine Verengung der Atemwege (Obstruktion) sowie Hinweise auf Erkrankungen mit Verlust der Elastizität des Lungengewebes erkennen (Restriktion).

Die Funktionsparameter der Lunge sind allerdings von der Größe und vom Geschlecht der untersuchten Personen abhängig und verändern sich mit dem Alter. Erst Vergleiche der individuellen Messwerte mit gesunden Personen gleichen Alters und gleicher Körpergröße ermöglichen eine Interpretation. Deutliche Abweichungen signalisieren entsprechende Funktionseinschränkungen der Lunge, die wiederum Rückschlüsse auf krankhafte Veränderungen im Bereich der Atemwege oder des Lungengewebes zulassen. Wiederholte Messungen bei einer Person ermöglichen die Beurteilung des Verlaufs, um eventuelle Veränderungen – wenn möglich bereits vor dem Auftreten von Symptomen – zu erfassen oder um die Wirksamkeit einer Therapie zu bewerten.

Um eine aussagekräftige Flussvolumenkurve am Spirometer zu erzeugen (Abbildung 2), ist gut geschultes Personal sowie die motivierte Mitarbeit der untersuchten Person notwendig. Bestimmte Qualitätskriterien müssen ebenfalls beachtet werden. Üblicherweise werden mindestens drei Atemmanöver hintereinander durchgeführt, die den Qualitätskriterien der American Thoracic Society entsprechen (ATS 1995). Der beste Versuch wird beurteilt.

Da die Spirometrie mit geringem Aufwand überall durchgeführt werden kann, ist sie die weltweit am meisten verbreitete Methode zur Untersuchung der Lungenfunktion und wesentlicher Bestandteil medizinischer Leitlinien in der Pneumologie.

Referenzpopulation und Erwartungswerte

Für die Beurteilung der Lungenfunktion werden seit den 1970er Jahren verbreitet die Referenzwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) verwendet (Quanjer et al. 1983). Um Sollwerte für jeden Einzelfall berechnen zu können, wurde aus einer Vielzahl von heterogenen Messwerten für jeden Schlüsselparameter der Lungenfunktion eine Berechnungsformel abgeleitet.

Die verwendeten Messwerte entstammen Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen. Die gesunden, überwiegend nicht-rauchenden Kollektive waren kaum repräsentativ und die Dokumentation biometrischer Daten teilweise lückenhaft. Bereits zum damaligen Zeitpunkt wurde auf Unzulänglichkeiten hingewiesen und ergänzende Validierungen gefordert. Der Bedarf an neuen Referenzwerten wurde noch deutlicher nachdem die Zunahme der Körpergröße und die steigende Lebenserwartung die zuverlässige Übertragbarkeit weiter einschränkten (Degens & Merget 2008, Marek & Marek 2009).

Die European Respiratory Society (ERS) gründete die Global Lung Function Initiative (GLI), um neue Referenzwerte zur Lungenfunktion zu erstellen und zu etablieren. In einer Datenbank befinden sich qualitätsgeprüfte Messdaten von annähernd 100.000 gesunden, nicht-rauchenden Personen im Alter zwischen 2,5 und 95 Jahren (<http://www.lungfunction.org>). Damit wird ein viel breiterer Altersbereich abgedeckt als von den EGKS-Daten. Außer einem deutlich höheren Anteil von Frauen (55,3 %) im Vergleich zu den EGKS-Daten wurden neben der kaukasischen Bevölkerung auch andere ethnische Gruppen berücksichtigt. Auf Basis einer großen Anzahl von Messdaten wurden Formeln entwickelt, mit denen sich individuelle Erwartungswerte für die unterschiedlichen Funktionsparameter berechnen lassen (Quanjer et al. 2012).

Noch gesund oder schon krank?

Zur Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung wird jeweils ein individueller Sollmittelwert für den FEV₁/FVC-Quotient der untersuchten Person abgeleitet. Liegt der Quotient der spirometrisch ermittelten Parameter FEV₁ und FVC unterhalb eines Lower-Limit-of-Normal (LLN), so wird der Befund als klinisch auffällig oder pathologisch eingestuft und gibt Anlass zu weiterer Diagnostik. Als Entscheidungskriterium in Reihenuntersuchungen empfiehlt die GLI

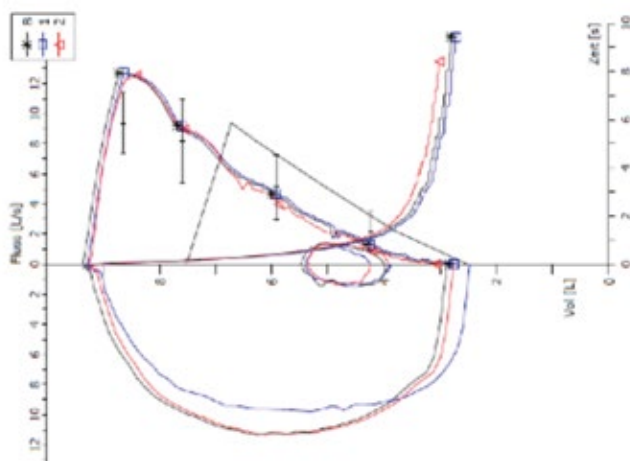


Abbildung 2: Fluss-Volumen-Kurve eines gesunden Probanden

Spirometrie

Bereits im 18. Jahrhundert wurden erste Versuche zur Messung des menschlichen Gasstoffwechsels vorgenommen. Es galt Erkrankungen der Atmungsorgane zu diagnostizieren und deren Schweregrad zu bewerten. Anfangs wurde das Lungenvolumen gemessen, indem die eingeblasene Luft einen Kolben in einem Zylinder bewegte oder eine Glocke aus einem Wasserbad hob. Heute wird meistens mit einem kalibrierten Pneumotachographen die Luftströmung am Mund gemessen und daraus die entsprechenden Volumina berechnet (Abb. 1).



Abbildung 1: Spirometrie am aufrecht sitzenden Probanden mit einem Pneumotachograph

Die WELDOX-Studie

Die WELDOX-Studie – „Metallbelastungen beim Schweißen und deren gesundheitliche Auswirkungen – ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle“ ist eine der umfangreichsten Schweißstudien weltweit. Im Rahmen des interdisziplinären Projektes wurden Expositions- und Gesundheitsdaten von Schweißern mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) und der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) umfassend ermittelt. Dabei wurden auch die verschiedenen Schweißtechniken und Arbeitsplatzfaktoren als Determinanten der Schweißrauchexposition genauer untersucht. Zudem wurden Präventionsmaßnahmen hinsichtlich Ihres Einflusses auf die Schweißrauchkonzentration im Atembereich bewertet (s. IPA-Journal 02/2011).

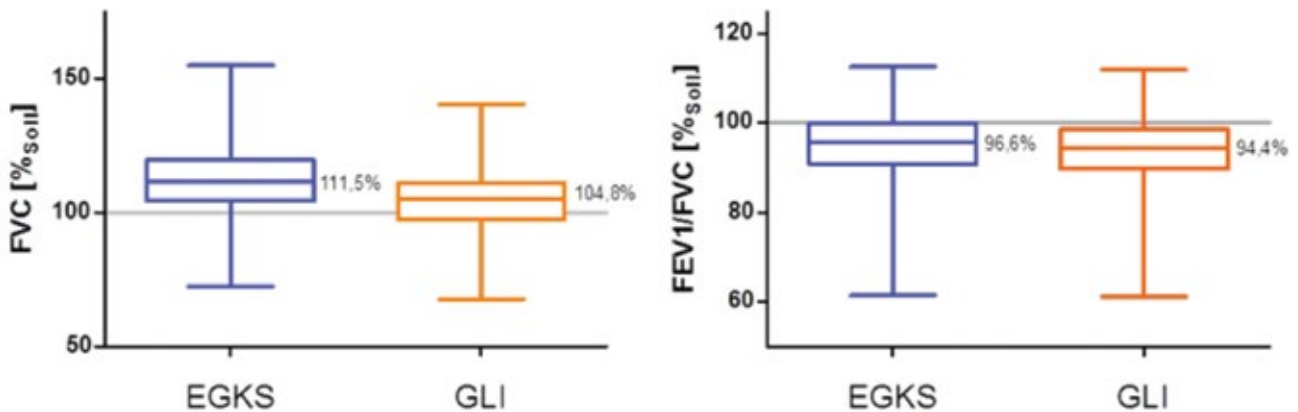


Abbildung 4: Auf EGKS- und GLI-Sollwerte bezogene forcierte Vitalkapazität (FVC) und Tiffenau-Index (FEV₁/FVC) bei 219 Schweißern der WELDOX-Studie unter Angabe der Mediane, der Bereiche zwischen dem 25. und dem 75. Quartil (Box) sowie der Spanne zwischen Maximal- und Minimalwert.

Schweißrauch und Lungenfunktion

Ab welcher Expositionshöhe Schweißrauch die Lungenfunktion beeinträchtigt, ist nicht eindeutig geklärt. Eine aktuelle Metaanalyse legt eine Abnahme des FEV₁ nahe – allerdings in erster Linie bei Rauchern (Szram et al. 2013). Einschränkungen der Lungenfunktion wurden auch in Längsschnittstudien im Sinne eines abnehmenden FEV₁ beschrieben (Thaon et al. 2012). Cosgrove fordert als Resümee seiner aktuellen Übersicht präzisere interdisziplinäre Forschung und verstärkt die Forderung nach einer Minimierung der Schweißrauchexposition am Arbeitsplatz durch die Ausschöpfung aller möglichen Präventionsmaßnahmen (Cosgrove 2015).

- Ersatz von Schweißverfahren mit hoher Emission durch Verfahren mit geringer Emission
- Vermeidung von Schweißarbeiten in engen Räumen
- Absaugung von Schweißrauch an der Entstehungsstelle
- Adäquate Belüftung des Arbeitsbereichs
- Verwendung persönlicher Schutzausrüstung evtl. Anwendung fremdbelüfteter Schweißhelme
- Nicht Essen und nicht Rauchen am Arbeitsplatz

als LLN das 2,5. Perzentil. Als Kriterium zur klinischen Beurteilung von Erkrankten wird das 5. Perzentil als LLN für akzeptabel gehalten.

Der Gebrauch des LLN als Entscheidungskriterium unterscheidet sich von der bislang gängigen Praxis, in der beispielsweise eine obstruktive Ventilationsstörung festgestellt wurde, wenn der FEV₁/FVC-Quotienten kleiner als 0,7 war. Ein fixes Limit von 0,7 lässt die deutliche physiologische Abhängigkeit des FEV₁/FVC-Quotienten vom Alter des Untersuchten unberücksichtigt. Besonders bei jungen und alten Personen sind erhebliche Unterschiede bei der klinischen Beurteilung zu erwarten (Abbildung 3).

Anwendung der Referenzwerte in der WELDOX-Studie

Die bisherigen EGKS-Sollwerte und die neuen GLI-Referenzwerte wurden auf Spirometriedaten der Schweißer der WELDOX-Studie angewendet, um exemplarisch Unterschiede bei der Beschreibung von Forschungskollektiven auszumachen (siehe Infokasten WELDOX-Studie).

Als flankierende Fragestellung wurde in der WELDOX-Studie der Einfluss der Lebenszeit-Exposition gegenüber Schweißrauch auf die Lungenfunktion untersucht. Die Schweißer waren zwischen 19 und 61 Jahren alt und zwischen 1,51 m und 1,99 m groß. Von insgesamt 219 Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt 115 Raucher, 52 hatten nie geraucht.

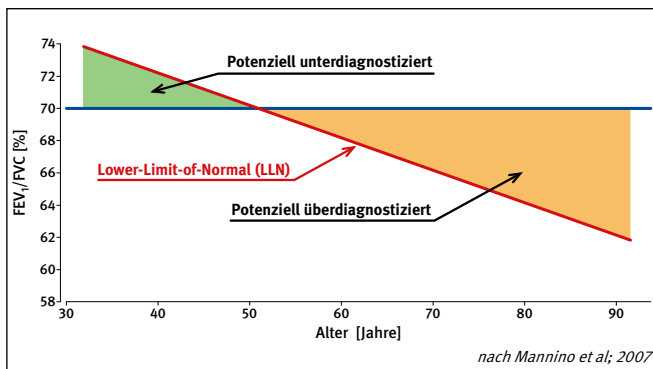


Abbildung 3: Vergleich der Diagnose einer Obstruktion durch eine starre FEV₁/FVC-Ratio (blaue Linie) im Vergleich zur Verwendung einer altersjustierten Solluntergrenze (LLN, rote Linie) (Quelle: Mannino et al. 2007).

Die Diagnose einer Obstruktion der Atemwege erfolgte bei entsprechender Verminderung des FEV₁/FVC-Quotienten. Für die Bewertung der Ergebnisse wurde vergleichend für jeden Probanden der Quotient aus Messwert und Sollwert jeweils auf EGKS- und GLI-Basis gebildet (Abb. 4). Da die Sollwerte nach GLI durchgängig etwas höher liegen als nach EGKS, sind die Ist-Soll-Quotienten entsprechend kleiner. Unabhängig von der Wahl der Referenzwerte ließen Verteilungsmuster und Korrelationskoeffizient keinen Zusammenhang der kumulativen Exposition gegenüber Schweißrauch und den Funktionsparametern der Lunge erkennen. Diese Beobachtung wurde durch statistische Analysen mit mehreren Einflussgrößen bestätigt (Lehnert et al. 2015). Hier zeigte sich zwar eine Obstruktion der Atemwege durch das Zigarettenrauchen, nicht jedoch durch eine Schweißrauchexposition. Allerdings kann damit eine Schädigung

der Lunge durch Schweißrauch nicht ausgeschlossen werden. So ist es möglich, dass einige Schweißer ihren Beruf aufgrund von Lungenproblemen frühzeitig aufgeben mussten und damit an der Querschnittstudie WELDOX nur besonders widerstandsfähige Probanden teilgenommen haben könnten („Healthy-worker-Effekt“). Bei Langzeitbeobachtungen anderer Arbeitsgruppen ging die Atmungsleistung mit zunehmender Expositionsdauer zurück, dies war allerdings selten besonders ausgeprägt (s. Infokasten).

GLI setzt sich durch

Datenbasis und Methodik veröffentlichte die GLI-Arbeitsgruppe in einer Kick-off-Publikation im *European Respiratory Journal* (Quanjer et al. 2012). Angesichts der größeren und aktuelleren Datenbasis, der Einbeziehung eines breiteren Kollektives im Hinblick auf Alter und ethnische Herkunft ist zu erwarten, dass sich die aktuellen Sollwerte und Empfehlungen der GLI in Wissenschaft und Diagnostik durchsetzen werden. Verschiedene kostenfreie Softwareanwendungen sollen die Verbreitung und Implementierung der komplexen Berechnungsalgorithmen unterstützen. Außer einer eigenen Desktop-Software werden dem Anwender auch ein SAS-Macro und ein Excel-Modul zur kostenfreien Nutzung ange-

boten. In Deutschland wurde zu Beginn des Jahres eine entsprechende Leitlinie zur Spirometrie veröffentlicht (Criée et al. 2015). Wo noch nicht geschehen, werden die neuen GLI-Grenzwerte auf diese Weise schnell den klinischen Alltag erobern und die EGKS-Referenzwerte verdrängen.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Büniger,
Dr. Frank Hoffmeyer, Dr. Martin Lehnert,
Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Jörg W. Walther
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

- American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J of Resp Crit Care Medicine* 1995; 152: 1107-1136
- Cosgrove M. Arc welding and airway disease. *Weld World* 2015; 59: 1-7
- Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D et al. Leitlinie zur Spirometrie Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie* 2015; 69: 147-164
- Degens P, Merget R. Reference values for spirometry of the European Coal and Steel Community: Time for change. *Eur Resp J* 2008; 31: 687-688
- Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van Gelder R, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stücker I, Guida F, Tardón A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabein H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, Manette A, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schüz J, Straif K, Pesch B, Brüning T. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-1525
- Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K, Heinze E, VanGelder R, Punkenburg E, Weiß T, Mattenklott M, Hahn JU, Möhlmann C, Berges M, Hartwig A, Brüning T. Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 557-567
- Lehnert M, Hoffmeyer F, Gawrych K, Lotz A, Heinze E, Berresheim H, Merget R, Harth V, Van Gelder R, Hahn JU, Hartwig A, Weiß T, Pesch B, Brüning T. Effects of Exposure to Welding Fume on Lung Function: Results from the German WELDOX Study. *Adv Exp Med Biol* 2015; 834: 1-13
- Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: What defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62: 237-241
- Marek W, Marek E, Mückenhoff K, Smith HJ, Kotschy-Lang N, Kohlhäufel M. Lungenfunktion im Alter - Brauchen wir neue Referenzwerte? *Pneumologie* 2009, 63: 235-243
- Quanjer PH (ed.). Summary Equations of Reference values. In: *Standardized Lung Function Testing Bull. europ. de Physiopath. resp.* 1983; 19: 7-10
- Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Resp J* 2012; 40 (suppl): 1324-1343
- Szram J, Schofield SJ, Cosgrove MP, Cullinan P: Welding, longitudinal lung function decline and chronic respiratory symptoms: a systematic review of cohort studies. *European Respiratory Journal* 2013; 42: 1186-1193
- Thaon I, Demange V, Herin F, Touranchet A, Paris C. Increased lung function decline in blue-collar workers exposed to welding fumes. *Chest* 2012; 142: 192-199



Pneumologie im Dialog

Dr. Jörg Walther im Interview zur Bedeutung der Pneumologie in der Arbeitsmedizin

In der Statistik der Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit nehmen Atemwegserkrankungen hinter den Verdachtsanzeigen zu Muskel-Skelett- und Hauterkrankungen aktuell den 3. Platz ein. Im Interview sprechen wir mit Dr. Jörg Walther, Pneumologe am IPA, über die Bedeutung berufsbedingter Atemwegserkrankungen.

Dr. Jörg Walther, eine provokative Frage gleich zu Beginn: Brauchen wir die Pneumologie in Zukunft überhaupt noch in der Arbeitsmedizin? Mit dem Begriff berufsbedingter Lungenerkrankungen assoziieren doch heute viele nur noch die Steinstaublunge des Bergarbeiters.

Im Gegenteil – die Pneumologie in der Arbeitsmedizin hat nicht nur aktuell ihre Daseinsberechtigung und ihren Stellenwert, sondern wird auch zukünftig sicherlich nicht an Bedeutung verlieren. Die Silikose und auch die chronische Bronchitis mit Emphysem der Bergleute (CB-E) haben das Bild von der pneumologischen Arbeitsmedizin in den letzten Jahrzehnten sicherlich maßgeblich geprägt. Über das Verschwinden der letzten Zechen hinaus werden diese beiden Krankheitsbilder aber weiterhin noch von Bedeutung sein. Aber auch in Deutschland verbirgt sich hinter der Pneumologie in der Arbeitsmedizin heute viel mehr als nur die Steinstaublunge.

Welche weiteren Krankheitsbilder beschäftigen Pneumologen aktuell und wo liegen die zukünftigen Herausforderungen?

Das *Asthma bronchiale* und die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) stellen Volkskrankheiten dar. In der pneumologischen Arbeitsmedizin kennen wir diese als Erkrankungen der Atemwege durch allergisierende sowie chemisch-irritative beziehungsweise toxische Stoffe, also im Wesentlichen die Berufskrankheiten Nr. 4301 und 4302. Betroffene arbeiten oft in Bäckereien, im Friseurhandwerk oder in Malerbetrieben. Aber auch beruflich bedingte bösartige Krebserkrankungen der Lunge und der Pleura haben sowohl zahlenmäßig als auch besonders in Bezug auf die Schwere der Erkrankung und das damit verbundene Leid der Betroffenen eine große Bedeutung. Alleine die asbestbedingten Erkrankungen werden uns trotz des deutschlandweiten Verbotes im Jahre 1993 auch noch über den erwarteten Häufigkeitsspitzen 2020 hinaus lange beschäftigen. Und nicht zuletzt

sind auch andere krebserzeugende Stoffe wie Chrom-Verbindungen wieder ganz aktuell im Fokus. Im Sinne des Präventionsgedankens ist es Aufgabe der Pneumologie, berufliche Einflüsse gezielt zu erkennen und wirkungsvolle Maßnahmen zu ergreifen – an erster Stelle im Bereich der Primärprävention und dort, wo dies nicht mehr möglich ist, im Bereich der Sekundär- oder Tertiärprävention.

Was kann die Pneumologie für die Prävention leisten?

Die „Königsdisziplin“ der Prävention ist unzweifelhaft die Primärprävention. Hier sind Pneumologen und Arbeitsmediziner gefordert, Gefährdungen idealerweise schon vor ihrer Entstehung zu identifizieren und entsprechende Präventionsmaßnahmen einzuleiten. Hierbei sollte man dem sogenannten S-T-O-P-Prinzip folgen, das die Hierarchie der Schutzmaßnahmen festlegt und diese gruppiert (s. Kasten). Für eine wirkungsvolle Prävention sind daher zum einen genaue

Kenntnisse über die Expositionen notwendig. Zum anderen müssen wir die Aufnahme von Gefahrstoffen über die Atemwege und die hierdurch hervorgerufenen Kurz- und Langzeiteffekte verstehen.

Wo sehen Sie dabei den aktuellen Forschungsbedarf in der Pneumologie?

Die Erforschung der Mechanismen der Inflammation, also der Atemwegsentszündung, ist gegenwärtig eines der spannendsten Themen. Die Atemwegsentszündung ist die gemeinsame Endstrecke vieler verschiedener inhalativer Expositionen am Arbeitsplatz, beispielsweise in Form von Reizstoffen, Partikeln oder Allergenen. Forschungsbedarf besteht hier zum einen sowohl hinsichtlich der Wirkmechanismen und der Entstehung aber auch im Hinblick auf die besondere Empfänglichkeit von Exponierten, solche Entzündungen zu entwickeln. Letzteres wirft auch die Frage nach der Ermittlung einer gesundheitsbasierten Dosis-Wirkung-Beziehung auf. Auch der Zusammenhang zwischen chronischer In-

flammation und Krebsentstehung ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Welches Instrumentarium steht der Pneumologie im IPA für Diagnostik und Prävention von arbeitsbedingten Lungenerkrankungen zur Verfügung?

Die diagnostische Palette im IPA ist schon in der so genannten Routinediagnostik sehr breit aufgestellt. Neben sämtlichen gängigen Lungenfunktionsuntersuchungen finden auch Ruhe- und Belastungsuntersuchungen bis hin zur Spiroergometrie statt. Eine Besonderheit stellen die ausführlichen allergologischen Testungen mit Möglichkeit zur spezifischen inhalativen Provokation oder Simulation von Arbeitsbedingungen als arbeitsplatzbezogener Inhalationstest (AIT) dar. Mit diesen Verfahren werden in der Regel aber erst Erkrankungen nachgewiesen, wenn sie bereits eingetreten sind. Daher entwickeln wir im IPA Methoden, um mit nicht-invasiven Verfahren Entzündungen der Atemwege bereits im Anfangsstadium zu erfassen. Im Rahmen experimentell angelegter Humanstudien besteht darüber hinaus im Expositionslabor des IPA (ExpoLab) die Möglichkeit zur Untersuchung gesundheitlicher Effekte von Stoffen in ihrer reinen Form. Hier können unter Ausschluss von konkurrierenden Ko-Faktoren gezielte Testungen erfolgen. Neben der Untersuchung von gasförmigen Reizstoffen lassen sich im ExpoLab natürlich auch Partikeleffekte untersuchen.

Welche weiteren diagnostischen Instrumente können Arbeits- und Betriebsmedizinern bei der Prävention von berufsbedingten Atemwegserkrankungen helfen?

Was Laborbedingungen allerdings nicht leisten können, sind Real-Life-Szenarien. Die Erforschung von grundlegenden Mechanismen der Atemwegsentszündung muss begleitet werden von in der Praxis anwendbaren nicht-invasiven Monitorsystemen (NIM). Wir müssen den praktisch tätigen Arbeits- und Betriebsmedizinern in der Vorsorgeuntersuchung geeignete Instrumente für die Früherkennung von Atemwegsentszündungen an die Hand geben. Präventionsmaßnahmen müssen implementiert und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen in der beruflichen Realität überprüft werden.



Dr. Jörg Walther

Was ist der besondere Vorteil von nicht-invasiven Verfahren?

Zunächst einmal natürlich – so simpel das klingt – die fehlende Invasivität. Der klinisch tätige Pneumologe sieht die höchste Aussagekraft über die aktuelle Atemwegsentszündung sicher in der Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL). Aus naheliegenden Gründen ist aber dieses invasive und aufwändige Verfahren für Vorsorgeuntersuchungen denkbar ungeeignet. Daher suchen wir nach geeigneten nicht-invasiven Verfahren wie beispielsweise die Untersuchung von Entzündungsmarkern im induzierten Sputum oder im Atemkondensat. Auch die serielle Messung von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft, dem eNO, stellt ein nicht-invasives Verfahren dar, das bei entsprechender Nachweiskraft in der arbeitsmedizinischen Vorsorge niederschwellig angeboten werden kann. Entscheidend ist aber auch: Nicht-invasive Verfahren erhöhen die Akzeptanz der Versicherten für die Teilnahme an der Vorsorge.

Das S-T-O-P-Prinzip

Das in der Prävention eingesetzte STOP-Prinzip legt die Hierarchie der Schutzmaßnahmen fest und gruppiert diese.

Laut dem S-T-O-P-Prinzip sollte die Rangfolge der Arbeitsschutzmaßnahmen wie folgt sein:

01. Substitution von Gefahrstoffen ist die erste Wahl an Maßnahmen, um Beschäftigte zu schützen.
02. Es folgen Technische Arbeitsschutzmaßnahmen.
03. Organisatorischen Arbeitsschutzmaßnahmen sollten erst danach ergriffen werden.
04. Persönliche Schutzmaßnahmen, beispielsweise das Tragen von persönlicher Schutzausrüstung (PSA), sollten das letzte Mittel sein und befreien den Arbeitgeber nicht davon, Maßnahmen zu ergreifen, die in der Hierarchie vor der PSA stehen.



Die Erforschung von grundlegenden Mechanismen der Atemwegsentzündung muss begleitet werden von in der Praxis anwendbaren nicht-invasiven Monitorsystemen

Was kann die Pneumologie noch zur Prävention in der arbeitsmedizinischen Vorsorge beisteuern?

Prävention heißt für mich auch, über den Tellerrand der beruflichen Einflüsse hinaus zu schauen: Welchen anderen schädlichen Einflüssen sind die Beschäftigten ausgesetzt, welche ungünstigen Voraussetzungen bringen Beschäftigte als Disposition mit? Konkurrierende oder synergistische Einflüsse können zu einer Verschlimmerung von Lungenkrankheiten führen. So haben viele Beschäftigte oft unerkannte oder unbehan-

deltete Atemwegsallergien. Auch das Erkennen von nicht beruflich bedingten Allergien kann den Beschäftigten eine große Hilfe in ihrem täglichen Arbeitsleben und ihrer Leistungsfähigkeit sein. Und leider ist das Rauchen mit großem Abstand immer noch der wichtigste Kausalfaktor für die Entstehung von Atemwegserkrankungen, insbesondere natürlich für die Entstehung von Lungenkrebs und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Hier ist als wichtiger Aspekt der Primärprävention die Raucherentwöhnung zu nennen.

Kann Raucherentwöhnungen auch in Unternehmen erfolgreich durchgeführt werden?

Ich beschäftige mich schon seit über zehn Jahren auf verschiedenen Ebenen mit der Raucherentwöhnung. Angefangen mit der praktischen Durchführung von zertifizierten Raucherentwöhnungskursen über die studentische Lehre an der Ruhr-Universität bis hin zur Mitwirkung an der aktuellen S3-Leitlinie über Tabakentwöhnung bei COPD der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Aus meiner Erfahrung kann ich daher sagen, dass auch hier Arbeits- und Betriebsmediziner im Rahmen ihrer arbeitsmedizinischen Vorsorge mit relativ einfachen Mitteln große Erfolge erzielen können. Eine Maßnahme wie die strukturierte Raucherentwöhnung im Betrieb stellt ein sehr einfaches aber auch sehr wirkungsvolles Instrument der Primärprävention dar.

Wie sehen Sie künftige Entwicklungen?

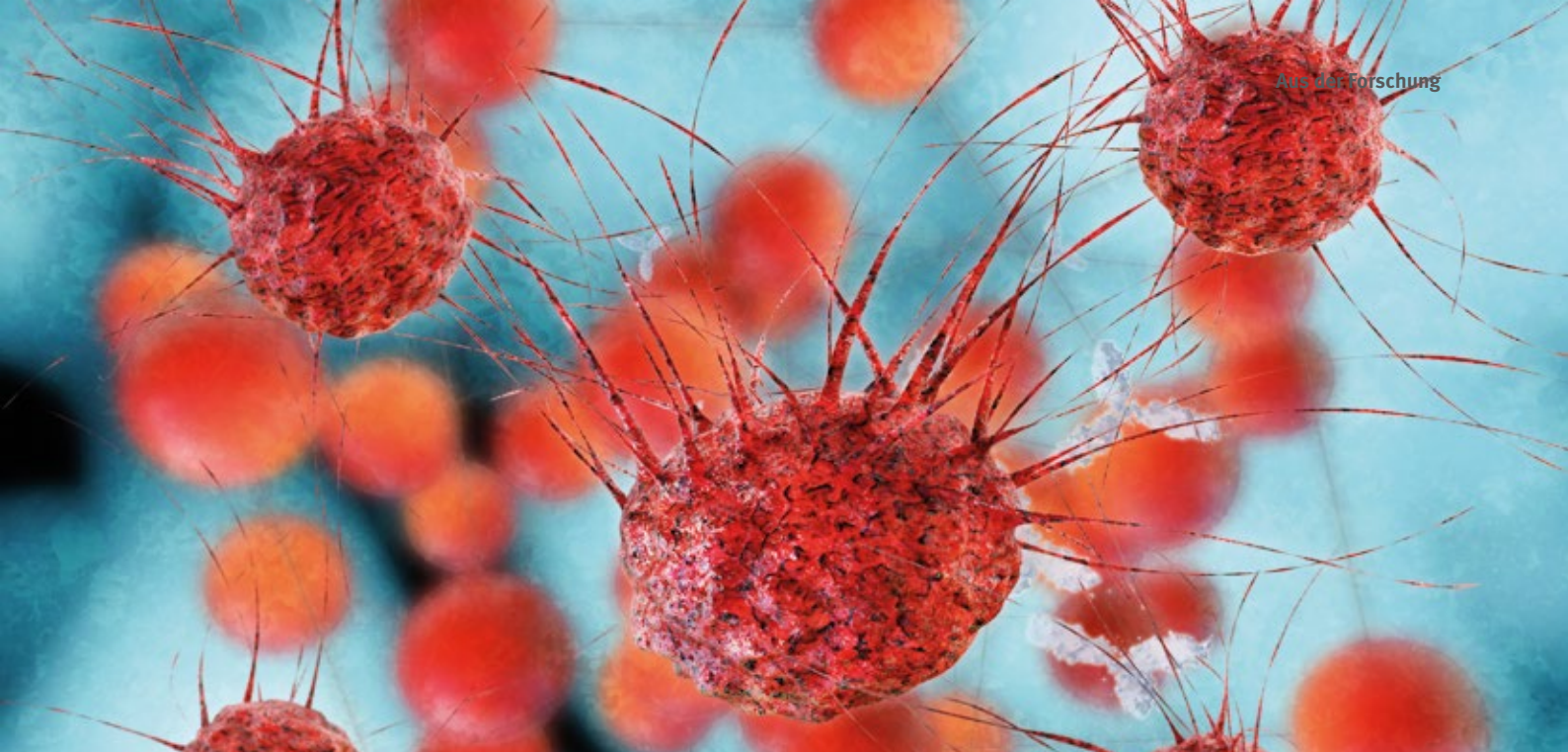
Die Arbeitswelt befindet sich im Wandel. Auch die Implementierung der neuen Sollwerte der Global Lung Function Initiative, die so genannten GLI-Werte (s. S. 14), in der Lungenfunktion trägt einer veränderten Arbeitswelt Rechnung. Neben einer veränderten Lebensarbeitszeit tragen diese Sollwerte sowohl dem zunehmenden Frauenanteil als auch den unterschiedlichen Ethnien Rechnung. Infolge der Technisierung sind völlig neue Berufe und Berufsgruppen entstanden, während andere Bereiche zumindest in Deutschland immer mehr an Bedeutung verlieren. Expositionen verändern sich, andere Kofaktoren kommen hinzu und auch der demografische Wandel sowie Genderaspekte müssen berücksichtigt werden. Wir müssen diesen Wandel in der modernen Arbeitswelt als Pneumologen und Arbeitsmediziner mitvollziehen.

Lebenslauf Jörg Walther

1991-1998	Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
1998	Dissertation am damaligen BGFA: Latex-Soforttyp-Allergie bei Medizinischem Personal: Die Bedeutung von Exposition und Prädisposition
2004	Facharzt für Innere Medizin
2006	Schwerpunktbezeichnung Pneumologie
Seit 2006	Leiter der Tabakentwöhnung im Bergmannsheil
2008	Zusatzbezeichnung Schlafmedizin, Zusatzbezeichnung Allergologie
2004 bis 04/2014	Tätigkeit im Bergmannsheil zuletzt als leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik III
Seit 05/2014	Leitender Oberarzt im Kompetenz-Zentrum Medizin des IPA

Beitrag als PDF





DNA-Methylierung und Krebs

Früherkennung mittels modernster Plattformtechnologie am IPA

Heiko U. Käfferlein, Christina U. Köhler, Thomas Brüning

Die Entstehung von beruflich bedingten Krebserkrankungen zu vermeiden und, wo dies nicht mehr möglich ist, letztere frühzeitig zu erkennen, sind große Herausforderungen für die gesetzliche Unfallversicherung. Sowohl die Identifizierung und Validierung von Biomarkern zur Krebsfrüherkennung als auch deren Implementierung zur Sekundärprävention in die arbeitsmedizinische Vorsorge, zum Beispiel als freiwilliges Angebot für Beschäftigte in risikobehafteten Berufen, sind dabei zentrale Aufgaben, an denen auch das IPA mitarbeitet. Ein hochaktuelles Forschungsgebiet ist die Entwicklung und Nutzung von Biomarkern, die spezifische Veränderungen im Muster der DNA-Methylierung erfassen können, da solche Veränderungen mit der Krebsentstehung assoziiert werden.

Vier unterschiedliche Basen (Adenin, Cytosin, Thymin und Guanin) und deren Abfolge in der menschlichen Desoxyribonukleinsäure (DNA) kodieren sämtliche Abläufe in jeder einzelnen Zelle des Körpers und entscheiden letztendlich über ihren „Gesundheitszustand“. Die ausführenden „Organe“ der DNA sind die Proteine, deren Vorhandensein und Konzentration in der Zelle unter anderem auf Basis der DNA-Basenabfolge reguliert wird. Sowohl die DNA als Trägerin der kodierenden Information als auch die Proteine als „ausführende Organe“ entscheiden damit letztendlich über „Leben und Tod“. In einem ausgewachsenen und gesunden Organismus steht die Bildung von Zellen und deren Absterben im Gleichgewicht, das heißt pro Zeiteinheit sterben in einem beliebigen Organ wie zum Beispiel der Lunge genauso viele Zellen ab wie auch wieder neu gebildet werden. Durch endogene oder exogene Einflüsse verursachte Veränderungen in der Abfolge der DNA-Basen, aber auch Veränderungen an den DNA-Basen selbst können dieses sensible Gleichgewicht empfindlich stören und damit zur Krebsentstehung beitragen.

DNA-Methylierung und Krebs

Die DNA-Methylierung ist einer von mehreren Prozessen, die die Bildung von Proteinen beeinflussen können, ohne dass dabei die DNA-Basenabfolge geändert werden muss. Am häufigsten erfolgt die DNA-Methylierung am Cytosin von Cytosin-Phosphat-Guanin (CpG)-Einheiten der DNA. Regionen mit erhöhter CpG-Dichte treten dabei vornehmlich an Promotorstellen der DNA auf, also denjeni-

gen Abschnitten, die die Genexpression und damit letztlich die Bildung eines Proteins steuern.

In der Regel gilt, dass bei Vorliegen eines (weitgehend) unmethylierten Promotorbereichs die Genexpression und damit die Bildung des entsprechenden Proteins frei geschaltet wird. Im Gegensatz dazu werden bei Vorliegen eines (größtenteils) methylierten Promotorbereichs die Genexpression und die Proteinbildung unterdrückt. Expressionsrelevante Veränderungen der DNA-Methylierung, die zur Krebsentstehung beitragen können, sind damit also die Hypo- und die Hypermethylierung, das heißt ein zu geringer oder ein zu hoher Methylierungsanteil im Promotorbereich (Baylin und Ohm 2006; Eden et al. 2003). So fördert im Falle von Onkogenen eine lokale Hypomethylierung die Freischaltung der Genexpression und damit die Bildung krebsfördernder Proteine, während eine lokale Hypermethylierung im Falle von Tumorsuppressorgenen die Bildung von an sich krebshemmenden Proteinen unterdrückt (s. Abb. 1).

Genomweite Identifizierung potenzieller Marker

Die heutzutage vorliegenden Screening-Technologien auf Mikro-Array-Basis (siehe Infokasten) ermöglichen in einem ersten Schritt die genomweite Identifizierung hypo- und hypermethylierter CpG-Regionen. Um DNA-Abschnitte mit im Krankheitsfall stärkerer beziehungsweise geringerer DNA-Methylierung zu identifizieren, werden die Ergebnisse dieser Analysen von an Krebs erkrankten Patienten sowie gesunden Personen miteinander verglichen. Oftmals liegen

hierbei zwischen Kranken und Gesunden in hunderten CpG-Stellen Methylierungsunterschiede vor.

Verifizierung ist „erste Pflicht“

Da Methylierungs-Arrays schnell und simultan Messergebnisse (im beschriebenen Fall zum Beispiel Methylierungswerte) für tausende von Nukleinsäure-Stellen liefern, eignen sie sich hervorragend, um einen Überblick über das „Methylierungsprofil“ einer Probe zu erhalten und damit solche Stellen auszuwählen, die für eine weitere Analyse interessant sein könnten. Die Vergangenheit zeigte jedoch, dass bei diesen eher auf Quantität angelegten Profilanalysen gelegentlich für einzelne Stellen Fehler auftreten können (Zhang et al. 2012). Daher ist es mittlerweile wissenschaftliche Praxis, interessante Array-Ergebnisse – wie zum Beispiel Methylierungsunterschiede von Gesunden und Krebskranken – für individuelle DNA-Stellen mit einem unabhängigen und quantitativen Verfahren zu verifizieren. Im Hinblick auf die DNA-Methylierung bieten sich hier aufgrund der hohen Sensitivität und Massenauflösung Verfahren auf Basis der Flugzeit-Massenspektrometrie (TOF-MS) an, mit denen die DNA-Methylierung absolut und Einzel-CpG aufgelöst im Hochdurchsatz quantifiziert werden kann (siehe Abbildung 2). Neben geringeren Kosten ist dabei ein wesentlicher Vorteil im Vergleich zur Verifizierung durch DNA-Sequenzierungstechnologien, dass die Auswertung und Interpretation der massenspektrometrischen Daten keine besondere Ausbildung in Statistik oder Bioinformatik erfordern.

Modernste Plattformtechnologie am IPA

Für die genannte Verifizierung von Marker Kandidaten und deren Analyse in Patientenproben wurde ein hochmodernes TOF-MS-System am IPA zur Analyse von DNA-Probenmaterial etabliert. Mit Hilfe dieser Technik ist es möglich, potenzielle Methylierungsmarker nicht nur zu verifizieren, sondern die einmal verifizierten Marker auch im Rahmen molekular-epidemiologischer Studien an unabhängigen Probandenkollektiven zu validieren. Das System arbeitet im Hochdurchsatz in einem 384er-Plattenformat und ermöglicht somit die Analyse mehrerer hundert Proben in wenigen Tagen.

Mikro-Array

Der generelle Begriff „Mikro-Array“ bezeichnet Technologien, mit denen unter Verwendung meist sehr kleiner „Biochips“ das Vorliegen von DNA-Abschnitten oder Proteinen nachgewiesen beziehungsweise die Häufigkeiten bestimmter Veränderungen an der DNA (z.B. Mutationen, CpG-Methylierungen) erfasst werden können. Auf einem einzigen Biochip können dabei in einer Messung Tausende von DNA-Regionen oder Proteinen analysiert werden. In der Regel sind Biochips gerade einmal fingernagelgroß und – je nach untersuchten Zielmolekül – spricht man von DNA-Mikroarrays, DNA-Methylierungsarrays oder auch Protein-Mikroarrays.

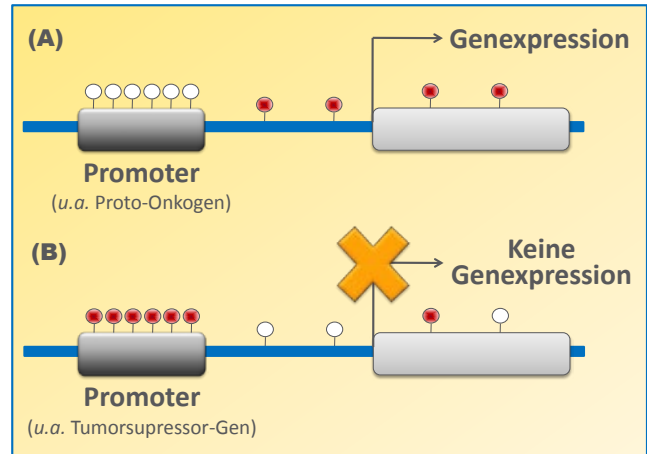


Abbildung 1: Vereinfachter Zusammenhang zwischen DNA-Methylierung und der Entstehung von Krebs. (A) Ist der Promotorbereich krebsfördernder Gene (Proto-Onkogene) größtenteils unmethyliert ist die Genexpression und damit die Bildung krebsfördernder Proteine frei geschaltet. (B) Ist der Promotorbereich krebshemmender Gene (Tumorsuppressorgene) größtenteils methyliert, ist deren Genexpression reduziert (teilweise vollständig blockiert) und damit werden auch nur vermindert (bzw. keine) keine krebshemmenden Proteine gebildet.

Zur Analyse spezifischer DNA-Regionen bis zu einer Länge von circa 500 Basenpaaren können jederzeit maßgeschneiderte Assays entwickelt und angewendet werden. Die durch den Hochdurchsatz mögliche Analyse mehrerer DNA-Abschnitte beim gleichen Probanden erhöht dabei oft die Aussagekraft im Hinblick auf die Detektion einer Erkrankung.

Neue Methylierungsmarker für Harnblasenkrebs

Am IPA wurden in Zusammenarbeit mit dem durch das Wissenschaftsministerium des Landes Nordrhein-Westfalen geförderten Projektes PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe) neue nicht-invasive DNA-Methylierungsmarker im Urin zur Erkennung von Harnblasenkrebs verifiziert, welche zuvor in genomweiten Analysen mittels Mikroarrays als Marker Kandidaten identifiziert worden waren (Köhler et al. 2014). Harnblasenkrebs stellt neben Pleura-, Lungen- und Hautkrebs eine der wichtigsten berufsbedingten Krebsformen dar; unter anderem kann Harnblasenkrebs durch eine Exposition gegen aromatische Amine am Arbeitsplatz verursacht werden. Der Nachweis von Harnblasenkrebs mittels spezifischer DNA-Methylierungsmuster erwies sich in den Untersuchungen am IPA als sehr stabil. Das am IPA identifizierte DNA-Methylierungsmuster wird derzeit in weiteren, unabhängigen Kollektiven auf seine Eignung zur Harnblasenkrebsfrüherkennung getestet. Zukünftig ist geplant, das Verfahren sowohl bei der Rezidiv-Überwachung von Harnblasenkrebspatienten als auch in prospektiven Studien bei zu Studienbeginn gesunden Probanden einzusetzen, unter anderem in Risikokollektiven wie vormals beruflich gegenüber krebs erzeugenden Gefahrstoffen exponierten Beschäftigten.

Anwendungsmöglichkeiten auch in (prä)klinischer Forschung

Der Einsatz des Systems ist selbstverständlich nicht auf den Nachweis von Methylierungsmustern zur nicht-invasiven Früherkennung

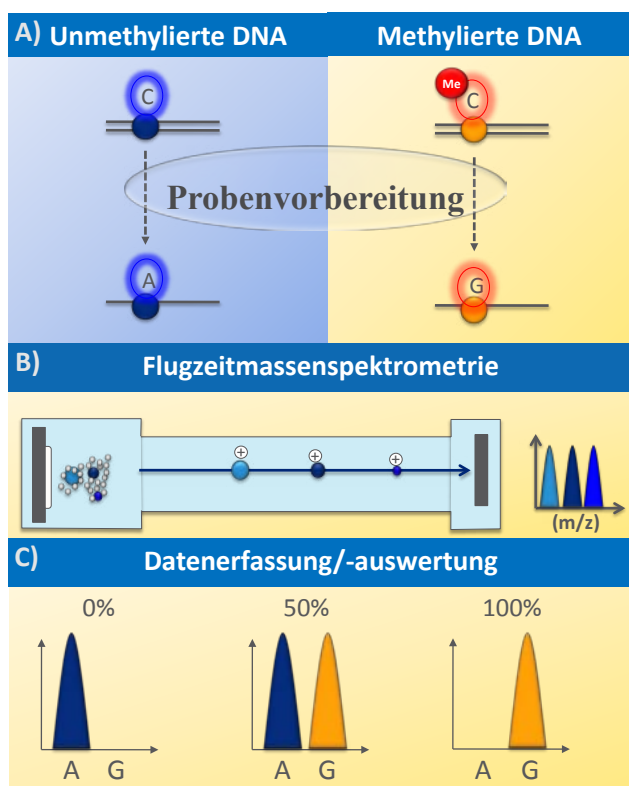


Abbildung 2: Analyseprinzip der DNA-Methylierung mittels Massenspektrometrie. (A) Im Rahmen der Probenvorbereitung werden die Cytosinbasen (C) bei unmethylierter DNA zu Adenin (A), bei methylierter DNA zu Guanin (G) umgewandelt. (B) Nach Spaltung der am Ende der „Umwandlung“ vorliegenden Nukleinsäure werden die Fragmente aufgrund ihres unterschiedlichen Massen/Ladungsverhältnisses (m/z) mittels Flugzeit-Massenspektrometrie aufgetrennt. (C) Das auf diese Weise quantitativ erfassbare A/G-Verhältnis lässt dabei einen Rückschluss auf den ursprünglich vorliegenden Anteil methylierter Cytosinbasen in der Probe zu.

von Harnblasenkrebs in Urinproben beschränkt. Hiermit können jederzeit auch Methylierungsmarker bei anderen Krebserkrankungen verifiziert und auch auf andere Matrizes, wie etwa DNA aus Blut und Gewebe angewendet werden. Da der Einsatz nicht auf Humanproben beschränkt ist, ist das Verfahren auch für Fragestellungen im Bereich der präklinischen Forschung von hohem Interesse, unter anderem in Zellkultur- oder tierexperimentellen Untersuchungen bei der zielgerichteten Entwicklung von Medikamenten oder der Analyse von deren Nebenwirkungen (Pharmazie) beziehungsweise gesundheitsschädlicher Effekte von Gefahrstoffen (Toxikologie). Insgesamt steht dem IPA eines der derzeit modernsten Verfahren zum Nachweis der DNA-Methylierung zur Verfügung, welches auf Wunsch allen Unfallversicherungsträgern sowie deren Mitgliedsunternehmen aber auch externen Kooperationspartnern zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt werden kann.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Heiko U. Käfferlein, Dr. Christina U. Köhler
 IPA

Literatur

01. Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol* 2005; 2: 4-11.
02. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 107-116.
03. Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Science* 2003; 300: 455.
04. Köhler CU, Ahrens M, Behrens B, Eisenacher M, Braun K, Jöckel KH, Erbel R, Tannapfel A, Brüning T, Käfferlein HU. Identification of a specific and sensitive urinary DNA hypermethylation signature for bladder cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2014; 50: S105.
05. Laird PW. Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis. *Nature Reviews Genetics* 2010; 11:191-203
06. Zhang X, Mu, W, Zhang W. On the analysis of the illumina 450k array data: probes ambiguously mapped to the human genome. *Frontiers in Genetics* 2012; 3: 73

Beitrag als PDF



Eisenhaushalt und genotoxische Effekte bei Schweißern

Ergebnisse der WELDOX-Studie



Beate Pesch, Holger M. Koch, Tobias Weiß, Heiko-Udo Käfferlein, Andrea Hartwig, Thomas Brüning

Im Jahr 1990 stufte die International Agency for Research on Cancer (IARC) Schweißrauch als möglicherweise kanzerogen für den Menschen (Kat. 2B) ein. Verschiedene neuere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Schweißer ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufweisen, ohne eine verlässliche Zuordnung zu Bestandteilen von Schweißrauch geben zu können. Eisen und Mangan sind die Hauptbestandteile beim Schweißen von Stahl und eng mit der Partikelkonzentration korreliert. Im Rahmen der Querschnittstudie „Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen - ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle – WELDOX“ wurden genotoxische Effekte im Blut und Urin von Schweißern untersucht. Oxidative Veränderungen der Nukleinsäuren können eine Exposition gegenüber redoxaktiven Stoffen wie Eisen charakterisieren, sind aber nicht hinreichend für eine spätere Entstehung von Krebs.

Schweißen ist ein verbreitetes und kaum zu ersetzendes Verfahren in der industriellen und handwerklichen Verarbeitung von Metallen. Beim Schweißen wird der Werkstoff an der Verbindungsstelle zum Schmelzen gebracht. Die dabei entstehenden Emissionen bestehen aus einem Gemisch aus Partikeln und Gasen. Die Höhe der Exposition gegenüber Schweißrauchen und deren Zusammensetzung hängt wesentlich von den eingesetzten Materialien und Verfahren sowie den Lüftungstechnischen Maßnahmen ab. Bereits 1990 stufte die IARC Schweißrauch als möglicherweise kanzerogen für den Menschen ein (Kat. 2B). Verschiedene neuere Studien, darunter eine Auswertung am IPA im Rahmen von SYNERGY, haben erhöhte Lungenkrebsrisiken gezeigt (Kendzia et al 2013). Schweißrauch hat eine hohe Priorität zur wissenschaftlichen Abklärung der krebserzeugenden Wirkung (Ward et al. 2010). Um einen Beitrag zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos für Schweißer zu leisten, wurden in einer der bisher umfangreichsten Querschnittstudien „Metallbelastungen bei Schweißverfahren und deren gesundheitliche Auswirkungen - ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle – WELDOX“ verschiedene gesundheitliche Effekte von Schweißrau-

chexpositionen untersucht, darunter auch genotoxische Effekte. In Humanstudien wie WELDOX können nur mit nicht-invasiven oder minimal-invasiven Methoden Körperflüssigkeiten wie Blut und Urin gewonnen werden. Hier wurde ein neues Testsystem etabliert, um die Ausscheidung oxidativ veränderter Nukleinsäurebausteine im Urin zu ermitteln.

Eisenhaushalt bei Schweißern

Obwohl eine große Zahl von Schweißern inhalativ gegenüber Eisen belastet ist, ist relativ wenig über den Eisenhaushalt von Schweißern bekannt. Eisen ist ein essentielles Spurenelement und Bestandteil wichtiger Enzyme. Die Lungen sind – im Gegensatz zum Darm – jedoch nicht der normale Eintrittspfad von Eisen in den Körper. Eisen ist sehr reaktiv und unterliegt einer strengen biologischen Regulation, wobei Ferritin als sogenanntes Speichereisen im Körper das freie Eisen bindet. Makrophagen, die in der Lunge Partikel aufnehmen und abtransportieren, sind besonders reich an Ferritin (Wang et al. 2013). Eisen wird für grundlegende biologische Prozesse benötigt, zum Beispiel für die Energieversorgung und die Zellvermehrung. Gleichzeitig ist es aber auch an Redox-

reaktionen beteiligt und an der Bildung von freien Radikalen, die bei Überlastung der biologischen Homöostase des Eisenhaushalts sowohl zur Tumorentstehung beitragen können als auch für das Tumorwachstum verantwortlich gemacht werden (zum Beispiel Torti and Torti 2013).

Bei Schweißern stellt sich daher die Frage, ob der systemische Eisenhaushalt durch inhalative Aufnahme von Eisen im Schweißrauch insbesondere bei emissionsstarken Verfahren überlastet wird. Eisen kann dabei über die Fenton-Reaktion oxidativen Stress erzeugen. Aber auch Partikel können zum oxidativen Stress beitragen, zum Beispiel durch den sogenannten „oxidative burst“, bei dem Makrophagen reaktive Sauerstoffspezies freisetzen. Bislang wurden oxidative DNA-Schäden überwiegend in weißen Blutzellen gemessen, wobei jedoch Leukozyten wenig Ferritin enthalten und die Desoxyribonukleinsäure (DNA) aufwändig aufbereitet werden muss. Bei der Aufbereitung selbst können ebenfalls oxidative Schäden entstehen, die die Interpretation genotoxischer Messgrößen erschweren (Collins et al. 2004; Collins et al. 2008; Pesch et al. 2007). Es gibt zwischenzeitlich jedoch neue Testsysteme, die relativ „robust“ sind, da nicht die empfindliche DNA selbst untersucht wird, sondern ihre oxidativ veränderten Bausteine.

Was wurde in WELDOX untersucht?

In der Querschnittstudie „WELDOX“ wurde eingehend untersucht, ob bei Schweißern unter typischen Arbeitsplatzsituationen eine Überlastung des Eisenhaushalts möglich ist und ob genotoxische Effekte in Abhängigkeit von der Exposition gegenüber Schweißrauch beobachtet werden (Pesch et al. 2014). Insgesamt wurden 243 Schweißer in 23 Betrieben aus verschiedenen Branchen mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) und der Berufsgenossenschaft Energie, Textil Elektro Medienerzeugnisse (BGEM) rekrutiert (Lehnert et al. 2012). Während der Schicht fand eine Messung der einatembaren (E) und alveolengängigen (A) Schweißrauchpartikel direkt im Atembereich der Schweißer statt. Metalle wurden in beiden Partikelfractionen bestimmt. Nach der Schicht wurden Urin- und Blutproben gewonnen, um die innere Exposition gegenüber Eisen unter anderem bestimmt anhand der Konzentration an Serumferritin (Pesch et al. 2012; Casjens et al. 2014), und weiteren Metallen (Weiß et al. 2013) zu ermitteln.

Erhöhtes Serumferritin bei hoher Eisenbelastung

Die Ergebnisse von WELDOX zeigen, dass Schweißer, abhängig vom Schweißverfahren und den verwendeten Materialien, inhalativ gegenüber Schweißrauchen in sehr unterschiedlicher Ausprägung exponiert sind. Schweißverfahren und Zusatzwerkstoffe prägen dabei sowohl die Metall- beziehungsweise Metalloxydzusammensetzung als auch die Partikelgrößenverteilung im Schweißrauch. Beim Schweißen von niedrig legiertem Stahl ist Eisen (in Form verschiedener oxidischer Verbindungen) dabei Hauptmetallbestandteil im Schweißrauch (Pesch et al. 2012). So wurde in WELDOX beim Schweißen mit umhüllten Stabelektroden (FCAW) im Durchschnitt 1,2 mg/m³ Eisen in der alveolengängigen Partikelfraktion des Schweißrauchs

(A-Fraktion) gemessen, beim Wolfram inertgasschweißen (WIG) dagegen nur 0,02 mg/m³ Eisen.

Auch im Blut war die Konzentration vom Serumferritin bei WIG-Schweißern am niedrigsten (103 µg/L), gefolgt von Trägern fremdbelüfteter Helme (125 µg/L), im Vergleich zu den anderen Schweißern (161 µg/L). Insgesamt konnte für das inhalativ aufgenommene Eisen ein signifikanter Einfluss auf die Konzentration von Serumferritin ermittelt werden (Casjens et al. 2014). So hatten Schweißer mit einer hohen Eisen-Exposition über 1,8 mg/m³ (A-Fraktion) eine durchschnittlich höhere Serumferritinkonzentration von 241 µg/L.

Schädigung von DNA und RNA

Als klassische Parameter zur Quantifizierung des oxidativen Stresses wurden DNA-Strangbrüche in Lymphozyten mit dem Comet-Assay und 8-oxodGuo-Addukte in DNA aus Leukozyten mittels HPLC/ECD bestimmt. Diese Verfahren wurden bereits in vorausgegangenen Studien des IPA eingesetzt, um genotoxische Effekte zu untersuchen (zum Beispiel Marczynski et al. 2006; Marczynski et al. 2009). Bereits in diesen Studien erwies es sich als schwierig, Effekte von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen auf die Schädigung der DNA in weißen Blutzellen nachzuweisen. Auch in WELDOX fanden sich keine klaren Effekte einer DNA-Schädigung in weißen Blutzellen von Schweißern.

Als neue Parameter wurden im Rahmen von WELDOX jetzt zusätzlich oxidativ veränderte Bausteine der Nukleinsäuren, nämlich modifiziertes Guanin (aus RNA) und Guanosin (aus DNA) im Urin bestimmt. Dabei spiegeln die modifizierten DNA- und RNA-Basen im Urin die systemische Belastung mit reaktiven Sauerstoffspezies im gesamten Körper wider. Für die quantitative Analyse dieser Parameter wurde am IPA eine massenselektive Methode mit Stabilisotopen-Verdünnung entwickelt. Die Quantifizierung der modifizierten Basen im Urin umgeht vielschichtige Probleme, die bei dem klassischen, in der Fraktion der weißen Blutzellen (WBC) bestimmten Parameter bestehen. Hierzu zählen zum Beispiel die unterschiedliche Lebensdauer und Ferritin-Gehalte der verschiedenen weißen Blutzellen oder die Oxidationsanfälligkeit der aus den weißen Blutzellen zu isolierenden und zu verdauenden DNA (Pesch et al. 2014). Mit der im Vergleich zu den klassischen Parametern nicht-invasiven und sehr robusten neuen Methode konnte ein enger Zusammenhang zwischen der Serumferritinkonzentration und der Ausscheidung oxidativ geschädigter Bausteine der RNA und DNA im Urin nachgewiesen werden. Auch hier wiesen WIG-Schweißer niedrigere Urinkonzentrationen an den neuen Parametern auf als Schweißer, die emissionsstärkere Verfahren eingesetzt hatten.

Bei hoher Exposition gegenüber Eisen im Schweißrauch kann die Serumferritinkonzentration bei Schweißern erhöht sein. Dabei können in Einzelfällen auch klinisch erhöhte Werte auftreten. Eine Überprüfung auf Hämochromatose ergab keine Hinweise auf eine Eisenspeicherkrankheit. Die Konzentration von Ferritin im Serum war eng mit der Ausscheidung oxidativ geschädigter Bausteine der Nukleinsäuren im Urin assoziiert.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Für die Praxis sind Maßnahmen, die die inhalative Aufnahme von Schweißrauch begrenzen, zu empfehlen. Neben einer besseren Absaugung ist bei emissionsstarken Verfahren das Tragen von fremdbelüfteten Helmen eine Möglichkeit, deutlich niedrigere Konzentrationen von Schweißrauch im Atembereich der Schweißer zu erreichen. So können genotoxische Effekte, aber auch andere Wirkungen zukünftig besser begrenzt werden.

Die Autorinnen und Autoren

Prof. Thomas Brüning

Dr. Heiko-Udo Käfferlein, Dr. Holger M. Koch,

PD Dr. Beate Pesch, Dr. Tobias Weiß

IPA

Prof. Dr. Andrea Hartwig

Karlsruher Institut für Technologie

Beitrag als PDF



Literatur

01. Casjens S, Henry J, Rihs HP, Lehnert M, Raulf M, Welge P, Lotz A, Gelder RV, Hahn JU, Stiegler H, Eisele L, Weiss T, Hartwig A, Bruning T, Pesch B. Influence of Welding Fume on Systemic Iron Status. *Ann Occup Hyg* 2014; Epub ahead of Print
02. Collins AR, Cadet J, Moller L, Poulsen HE, Vina J (1-3-2004) Are we sure we know how to measure 8-oxo-7,8-dihydroguanine in DNA from human cells? *Arch Biochem Biophys* 423: 57-65
03. Collins AR, Osoz AA, Brunborg G, Gaivao I, Giovannelli L, Kruszewski M, Smith CC, Stetina R (2008) The comet assay: topical issues. *Mutagenesis* 23: 143-151
04. Kędzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiątycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van Gelder R., Olsson A, Bruske I, Wichmann HE, Stucker I, Guida F, Tardon A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, t MA, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schuz J, Straif K, Pesch B, Bruning T (2013) Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 178: 1513-1525
05. Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kędzia B, Gawrych K, Heinze E, Van Gelder R., Punkenburg E, Weiss T, Mattenklott M, Hahn JU, Mohlmann C, Berges M, Hartwig A, Bruning T (2012) Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 56: 557-567
06. Marczyński B, Pesch B, Wilhelm M, Rossbach B, Preuss R, Hahn JU, Rabstein S, Raulf-Heimsoth M, Seidel A, Rihs HP, Adams A, Scherenberg M, Erkes A, Engelhardt B, Straif K, Käfferlein HU, Angerer J, Bruning T (2009) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol* 83: 947-957
07. Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Preuss R, Kappler M, Schott K, Pesch B, Zoubek G, Hahn JU, Mensing T, Angerer J, Käfferlein HU, Brüning T (2006) Assessment of DNA damage in WBCs of workers occupationally exposed to fumes and aerosols of bitumen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 645-651
08. Pesch B, Kappler M, Straif K, Marczyński B, Preuss R, Rossbach B, Rihs HP, Weiss T, Rabstein S, Pierl C, Scherenberg M, Adams A, Käfferlein HU, Angerer J, Wilhelm M, Seidel A, Brüning T (2007) Dose-response modeling of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with biomarkers of exposure and effect. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 1863-1873
09. Pesch B, Lotz A, Koch HM, Marczyński B, Casjens S, Käfferlein HU, Welge P, Lehnert M, Heinze E, Van GR, Hahn JU, Behrens T, Raulf M, Hartwig A, Weiss T, Bruning T (9-8-2014) Oxidatively damaged guanosine in white blood cells and in urine of welders: associations with exposure to welding fumes and body iron stores. *Arch Toxicol*
10. Pesch B, Weiss T, Kędzia B, Henry J, Lehnert M, Lotz A, Heinze E, Käfferlein HU, Van Gelder R., Berges M, Hahn JU, Mattenklott M, Punkenburg E, Hartwig A, Bruning T (2012) Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22: 291-298
11. Torti SV, Torti FM (2013) Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 13: 342-355
12. Wang W, Grier DD, Woo J, Ward M, Sui G, Torti SV, Torti FM, Beaty MW (2013) Ferritin H is a novel marker of early erythroid precursors and macrophages. *Histopathology* 62: 931-940
13. Ward EM, Schulte PA, Straif K, Hopf NB, Caldwell JC, Carreon T, DeMarini DM, Fowler BA, Goldstein BD, Hemminki K, Hines CJ, Pursiainen KH, Kuempel E, Lewtas J, Lunn RM, Lyng E, McElvenny DM, Muhle H, Nakajima T, Robertson LW, Rothman N, Ruder AM, Schubauer-Berigan MK, Siemiątycki J, Silverman D, Smith MT, Sorahan T, Steenland K, Stevens RG, Vineis P, Zahm SH, Zeise L, Coglianò VJ (2010) Research recommendations for selected IARC-classified agents. *Environ Health Perspect* 118: 1355-1362



Quantifizierung von Inhalationsallergenen in Beruf und Umwelt – EAACI Positionspapier

Gemeinsam erstellt von den EAACI Interessengruppen Occupational Allergy und Aerobiology & Air Pollution

Monika Raulf

Für Umwelt- und Berufsallergene liegen nur wenige Informationen vor, in welchen Konzentrationen sie eine Sensibilisierung beziehungsweise allergische Symptome auslösen. Für die Prävention ist die qualitative und quantitative Untersuchung von Allergenen von entscheidender Bedeutung. Hierfür müssen standardisierte Untersuchungsverfahren etabliert werden. Das von den zwei Interessengruppen der Europäischen Allergiegesellschaft (EAACI) erstellte Positionspapier soll Forschern und Fachleuten im Bereich Berufs- und Umwelthygiene, die solche Methoden anwenden (oder planen dies zu tun), als Referenz und Leitfaden dienen, um die Qualität der Expositionsbewertung gegenüber Allergenen sowie das Verständnis für den Zusammenhang zwischen Allergenexposition und allergischer Reaktion zu verbessern.

Die Exposition gegenüber Inhalationsallergenen aus natürlichen Umweltquellen, aber auch von unterschiedlichen Arbeitsplätzen, ist ein Risikofaktor für die Entstehung von allergischer Rhinitis und allergischem Asthma. Die meisten ursächlichen Allergene wurden auf Grundlage ihrer Reagibilität mit IgE-Antikörpern definiert und in vielen Fällen wurde auch die Struktur und Funktionsweise der entsprechenden Allergene beschrieben. Allerdings liegen nur für wenige Umwelt- und Berufsallergene Informationen darüber vor, in welchen Konzentrationen sie eine Sensibilisierung beziehungsweise allergische Symptome auslösen. Die qualitative und quantitative Untersuchung von hochmolekularen Allergenen und Allergenträgern ist für den präventiven Arbeits- und Gesundheitsschutz, aber auch für die Begutachtungspraxis sowie für die Therapie allergischer Atemwegserkrankungen entscheidend. Sie erfordert standardisierte Methoden zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der Allergenexposition am Arbeitsplatz und in der Umwelt.

Die Initiative der Europäischen Allergiegesellschaft (EAACI) setzte sich aus Mitgliedern der beiden EAACI Interest Groups „Occupational Allergy“ und „Aerobiology and Pollution“ zusammen und wurde vom IPA geleitet. Die Mitglieder der EAACI-Task-Force-Gruppe kamen

aus zehn Ländern aus den Bereichen Allergologie, Arbeitshygiene und Arbeitsmedizin sowie der Methodenentwicklung zur Expositionsbewertung. Ziel war es, eine Übersicht über die wichtigsten Punkte bei der qualitativen und quantitativen Bestimmung der Allergenexposition in Umwelt und Beruf zu erstellen. Dies beinhaltet Methoden und Strategien der Probengewinnung, die Verarbeitung von Staubproben, die Analyse der Allergene sowie die Quantifizierung. In dem Positionspapier werden verschiedene Methoden der Probengewinnung und Quantifizierung von Allergenen vorgestellt, die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden in verschiedenen Expositionsszenarien aufgezählt und für die jeweiligen Szenarien Empfehlungen ausgesprochen. Das erstellte Positionspapier soll Forschern und Fachleuten im Bereich Arbeitsplatz- und Umwelthygiene, die solche Methoden anwenden (oder planen dies zu tun), als Referenz dienen und die Qualität der Expositionsbewertung sowie das Verständnis des Zusammenhangs zwischen Allergenexposition und allergischer Reaktion verbessern.

Aerodynamische Größe und Form der ‚Allergenpartikel‘

Am häufigsten entstehen Atemwegsallergien wenn eingeatmete Allergene mit dem Atmungsorgan in Kontakt kommen. Inhala-

tionsallergene sind nicht als einzelne Moleküle in der Gasphase vorhanden sondern sind Komponenten bestimmter Partikel, wie Pollen (10 – 60 µm) oder Schimmelpilzsporen (2 – 100 µm). Wenn sie absorbiert werden, befinden sie sich mit weniger leicht charakterisierbaren und heterogenen anorganischen oder organischen Staubpartikeln im Gesamtstaub. Da es entscheidend ist, an welcher Stelle der Atemwege sie sich absetzen, ist die aerodynamische Größe und Form des jeweiligen Partikels von großer Bedeutung. Definitionen für einatembare, thorax- und alveolengängige Anteile für das berufliche Umfeld sowie für Innenräume und die Außenluft liegen vor; diese sollten je nach Fragestellung und Ziel der Untersuchung gemessen werden, empfiehlt die EAACI-Initiative (siehe Abbildung 1).

Expositions-Reaktions-Zusammenhänge für Allergene

Das Wissen über allergene Moleküle ist in den letzten Jahren stetig angewachsen. Infolgedessen wurden für einige Allergene Expositions-Reaktions-Zusammenhänge im Hinblick auf die Entwicklung einer allergischen Reaktion (Sensibilisierung, allergische Rhinitis, allergisches Asthma etc.) beschrieben. Für viele Allergene gibt es aber nach wie vor nur wenige Informationen darüber, welcher Grad der Exposition zu einer Sensibilisierung und zu allergischen Symptomen führt. Ein Grund dafür ist die Komplexität der Messung von Inhalationsallergenen: Es sind dazu viele verschiedene Schritte und Techniken notwendig, die sich je nach strategischer Herangehensweise der Untersuchung unterscheiden (siehe Abbildung 2). Die einzelnen Prozessschritte werden im EAACI Positionspapier detailliert dargestellt.



Abbildung 2: Allergenmonitoring ist ein schrittweiser Prozess.

Kernaussagen des Positionspapiers

Die Messung von Inhalationsallergenen ist ein stufenweiser Prozess und beinhaltet die Auswahl von geeigneten Strategien zur Bestimmung der Exposition, Probennahme, Extraktion, Allergenmessung und Datenanalyse.

- Die Wahl der optimalen Vorgehensweise hängt von der Umgebung und dem anvisierten Ziel der Allergenmessung ab. Dabei unterscheidet man – je nach Ziel der Untersuchung – zwischen epidemiologischen (Populations-) Studien zum Zusammenhang von Exposition und Reaktion, Interventionsstudien; Diagnose und Nachsorge in der ärztlichen Praxis, Gefahrenkennzeichnung für Orte, an denen häufig Allergene auftreten, Identifizierung von Fällen einer „neuen Allergie“ und routinemäßigen Überwachung oder Programmen zur Gesundheitskontrolle.

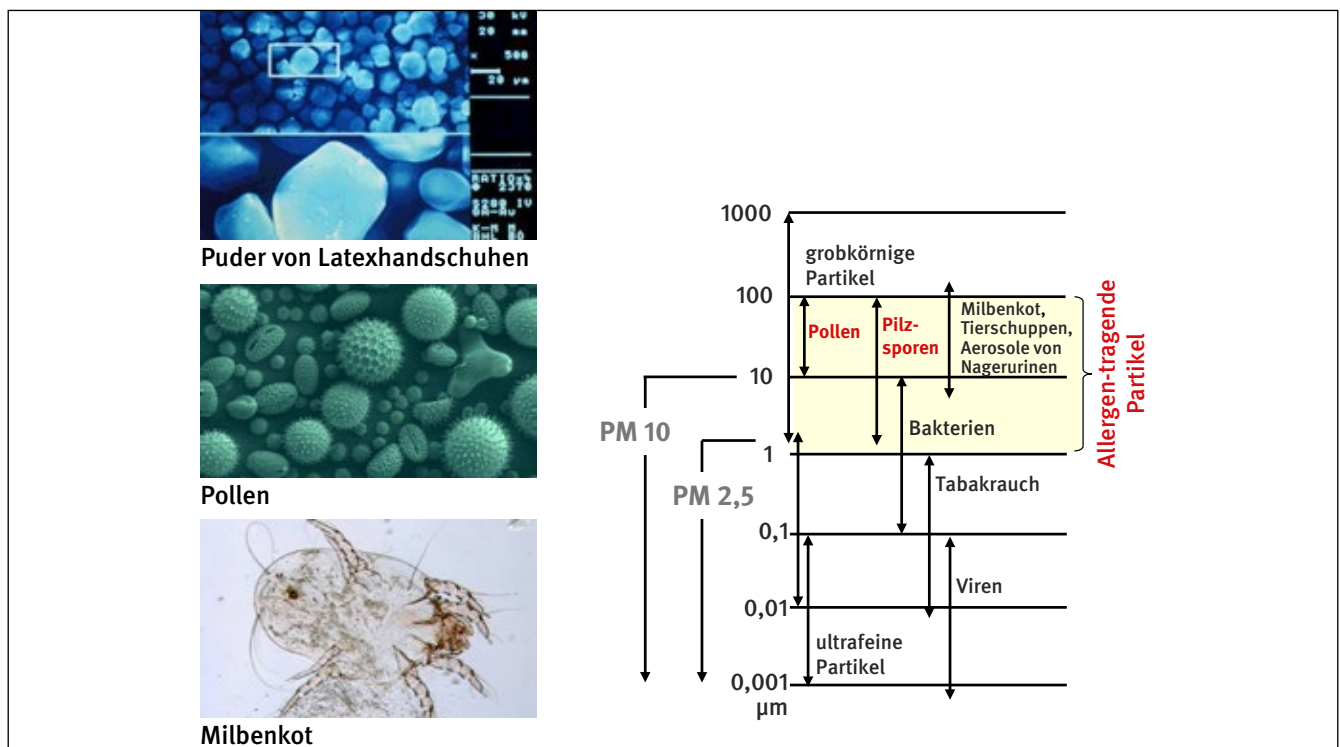
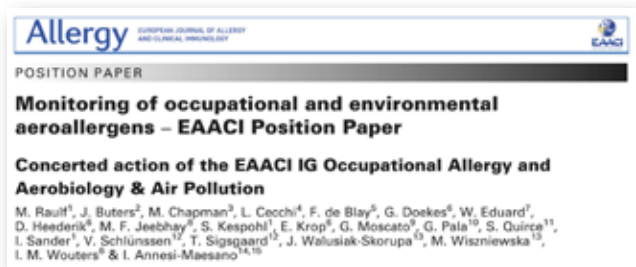


Abbildung 1: Die meisten Inhalationsallergene sind Komponenten von Partikeln oder haften sich an Partikel mit einem Durchmesser von 1 - 100 µm.



Allergy 2014; 69: 1280–1299.

Abbildung 3: Veröffentlichung des EAACI Positionspapiers der Task-force-Gruppe in der Zeitschrift ‚Allergy‘.

- Idealerweise sollte die Bestimmung der Allergenexposition auf Grundlage einer (aktiven) Messung der Konzentrationen in der Luft erfolgen. Für Untersuchungen am Arbeitsplatz ist das empfohlene Standardverfahren die Probenahme mit geringem Durchfluss in der Atemzone der zu untersuchenden Person. Für Messungen im Außenbereich, vor allem für Pollen und Schimmelpilzsporen, erfolgt die Probenahme üblicherweise stationär und bei hohem Durchfluss. In Innenräumen (Wohnbereich) dient der Allergengehalt im abgesetzten Staub oder in Staubbehältern zur Einschätzung des Grads der Exposition.
- Expositionsmessungen für Einzelpersonen beziehungsweise für einen bestimmten Ort erfordern wiederholte Messungen, um den zeitlichen und örtlichen Unterschieden der Allergene in der Luft Rechnung zu tragen. Bei Populationsstudien mit einer größeren Probandenzahl in verschiedenen Expositions-kategorien wird empfohlen, wiederholte Messungen bei einer vorher festgelegten Subpopulation durchzuführen, um die Reproduzierbarkeit und die intraindividuelle Variabilität der Exposition zu dokumentieren. Bei der Diagnostik einzelner Patienten muss die Anamnese auch die Quelle und die Höhe der möglichen Expositionen abdecken. Reichen Anamnese und diagnostische Tests (zum Beispiel Pricktest, spezifisches IgE, Provokationstest) für eine Diagnose aus, so kann die weitere Behandlung des Patienten sich vorwiegend auf die Allergen-karenz konzentrieren. Weitere Messungen sind dann nicht mehr notwendig.
- Die Verfahren zur Expositionsmessung sollten adäquat validiert sein, und auch ein optimales Protokoll für die Extraktion und die Aufbewahrung der Allergene ist von Bedeutung.
- Zur Allergenquantifizierung sind Immunoassays auf Grundlage monoklonaler oder polyklonaler Antikörper das Mittel der Wahl.
- Ergebnisse aus verschiedenen Immunoassays sind nicht direkt vergleichbar und sollten gegen bekannte nationale oder internationale Standards überprüft werden.
- Die Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen zur Verringerung der Allergenexposition kann nur evaluiert werden, wenn die Allergenmessung in geeigneter Weise durchgeführt wird.
- Die Verfahren zur Messung der Exposition müssen besser harmonisiert und validiert werden, um die Zusammenhänge zwischen allergiespezifischen Ergebnissen (Sensibilisierung, Erkrankung, Wirksamkeit der Behandlung und Präventionsmaßnahmen) und einer Allergenexposition bewerten zu können.
- Die Entwicklung von Konsens-Protokollen auf Grundlage validierter Studien und ihre Verwendung in Studien, bei denen die Exposition bestimmt wird, sind erforderlich. Sie werden zukünftig von Nutzen sein, wenn es darum geht, Daten aus verschiedenen Studien, in denen der Zusammenhang zwischen Exposition, Sensibilisierung und allergischen Symptomen untersucht wird, zu vergleichen.

Fazit für die Praxis

Für die Quantifizierung von Allergenen am Arbeitsplatz wird als Standardverfahren die aktive Probenahme mit geringem Durchfluss in der Atemzone des Beschäftigten empfohlen. Im Rahmen des AllQuant-Projektes (siehe Artikel „Aus der Praxis“, ► Seite 30) bietet das IPA dieses Standardverfahren für eine Reihe von Arbeitsplatz-relevanten Allergenen an.

Expositionsmessungen für den einzelnen Beschäftigten beziehungsweise für einen bestimmten Ort erfordern wiederholte Probenahmen, um den zeitlichen und örtlichen Unterschieden der Allergenverteilung in der Luft Rechnung tragen zu können.

In Innenräumen (Arbeitsplätze und Wohnbereich) kann die Bestimmung des Allergengehalts im abgesetzten Staub oder in Staubbehältern zur Einschätzung der Allergenexposition dienen. Diese Probenahme-Strategie hat sich für unter anderem in epidemiologischen Studien als geeignet erwiesen.

Die Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen zur Verringerung der Allergenexposition kann nur evaluiert werden, wenn die Quantifizierung der Allergene in geeigneter Weise durchgeführt wird.

Die Autorin
Prof. Dr. Monika Raulf
 IPA

Beitrag als PDF



Allergenquantifizierungen für die Praxis

IPA quantifiziert Allergene in Arbeitsplatzproben für Berufsgenossenschaften und Unfallkassen



Allergien sind weltweit auf dem Vormarsch und auch für die gesetzliche Unfallversicherung ein wichtiges Thema. Einerseits gibt es Allergene, die ausschließlich oder vorwiegend am Arbeitsplatz vorkommen. Andererseits können Umweltallergene wie Milben oder Tierhaare auch am Arbeitsplatz vorkommen und bei sensibilisierten Beschäftigten Beschwerden auslösen oder verschlimmern. Das IPA hat spezielle quantitative Allergennachweise entwickelt, die schnell und zuverlässig am Arbeitsplatz eingesetzt werden können – sowohl für die Überprüfung und Optimierung von Präventionsmaßnahmen als auch für Begutachtungsverfahren. Dies erfolgt im Rahmen des IPA-Projektes Allquant.

Allergene sind winzige Moleküle, die in der Regel harmlos sind, aber bei sensibilisierten allergischen Personen auch in sehr geringer Konzentration zu überschießenden Reaktionen des Immunsystems führen können. In der Sensibilisierungsphase kommt es zur Bildung von speziellen Antikörpern: Immunglobuline der Typ-Klasse E, welche die Allergenmoleküle bei erneutem Kontakt wiedererkennen und über Botenstoffe wie Histamin allergische Reaktionen auslösen.

So wie die IgE-Antikörper des menschlichen Immunsystems ihre Allergene spezifisch erkennen, können auch in der Messtechnik Antikörper eingesetzt werden, um Allergene in Proben spezifisch nachzuweisen und zu quantifizieren. In diesem Fall werden allerdings in der Regel tierische Antikörper aus Mäusen, Kaninchen oder Schafen eingesetzt, mit denen Immunoassays zur Allergenquantifizierung entwickelt werden.

Die Nachweisempfindlichkeit der zur Allergenquantifizierung eingesetzten Immunoassays sollte idealerweise ebenso groß wie die des menschlichen Immunsystems sein. Das bedeutet, dass schon Allergene im Nano- und Picogramm Bereich – also milliardstel und

billionstel Gramm – nachweisbar sein sollten. Besonders empfindlich sind zweiseitige Immunoassays, die nach dem so genannten „Sandwich-Prinzip“ das nachzuweisende Allergen mit einem Fangantikörper festhalten und mit einem markierten Nachweisantikörper messbar machen (Abbildung 1).

Welche Allergene können am Arbeitsplatz quantifiziert werden?

Das IPA beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Entwicklung von Immunoassays für Arbeitsplatz-relevante Allergene. „Der Klassiker ist unser Milbentest“, erklärt Dr. Ingrid Sander vom Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie des IPA, „aber auch der Nachweis von Maus- und Rattenallergenen am Arbeitsplatz wird häufig angefragt.“

Es gibt zwar mittlerweile einige Immunoassays von kommerziellen Anbietern, die prinzipiell eine Allergenquantifizierung am Arbeitsplatz ermöglichen. Allerdings müssen diese Sandwich-Immunoassays für die am Arbeitsplatz eingesetzten Staubsammelmethoden vielfach bezüglich Sensitivität und Probenaufbereitung im IPA angepasst und validiert werden. Nicht jeder kommerzielle Immunoassay

ist geeignet, in Arbeitsplatzproben Allergene nachzuweisen. Wie auch im aktuellen Positionspapier der europäischen Fachgesellschaft der Allergologen (EAACI) zum Monitoring von Umwelt- und Berufsallergenen empfohlen (siehe Beitrag „MOCEA“ ▶ Seite 27), sollten Arbeitsplatzmessungen im Optimalfall personenbezogen erfolgen. Dabei werden portable Pumpen mit Flussraten zwischen 3,5 und 10 Liter pro Minute eingesetzt. Damit sind während einer Probenahme dem sammelbaren Luftvolumen und auch der Allergenmenge auf dem Probenträger Grenzen gesetzt. So lag zum Beispiel die Bestimmung von Einzelallergenen der Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* mit einem kommerziellen Immunoassay regelmäßig unter der Nachweisgrenze dieses Verfahrens. Deshalb wurde am IPA ein Milbentest entwickelt, der viele Allergene von Hausstaub- und Vorratsmilben gleichzeitig erfasst und damit eine Quantifizierung auch in Arbeitsplatzproben ermöglicht. „Für andere Allergene haben wir kommerziell verfügbare Immunoassays durch geeignete Substrate und Enzymkonjugate optimiert, um die notwendige Messempfindlichkeit zu erreichen und die Tests für den Einsatz am Arbeitsplatz praxistauglich zu machen“, so die Wissenschaftlerin des IPA.

Für zahlreiche Allergene, insbesondere für typische Berufsallergene, wurden beginnend mit dem Immunoassay zur Quantifizierung des Bäckerallergens Alpha-Amylase in den vergangenen 20 Jahren am IPA Immunoassays entwickelt und im Erfahrungsaustausch mit europäischen Kooperationspartnern verbessert und standardisiert. Für jeden Assay musste dabei auch die Probenvorbereitung optimiert werden. Für elf arbeitsplatz-relevante Allergene gibt es nun eine Standardvorschrift für das Messprotokoll von der Probensammlung bis einschließlich der Messung. (Tabelle 1). Eine Quantifizierung

Name des Immunoassays	Nachweisbare Allergene
Domestic mites	Allergene aus Hausstaubmilben und Vorratsmilben
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	Allergene der Vorratsmilbe <i>Tyrophagus putrescentiae</i>
<i>Acarus siro</i>	Allergene der Vorratsmilbe <i>Acarus siro</i>
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Allergene der Vorratsmilben <i>Lepidoglyphus destructor</i> u. <i>Glycyphagus domesticus</i>
Weizenmehl	Allergene des Weizenmehls
Roggenmehl	Allergene des Roggenmehls
α-Amylase	α-Amylase aus <i>Aspergillus oryzae</i>
Xylanase	Xylanase aus <i>Aspergillus niger</i>
Maus (Mus m 1)	Hauptallergen aus Mausurin
Ratte (Rat n 1)	Hauptallergen aus Rattenurin
Abachiholz	Allergene aus Abachiholz

Tabelle 1: Am IPA etablierte Tests für Allergene am Arbeitsplatz.

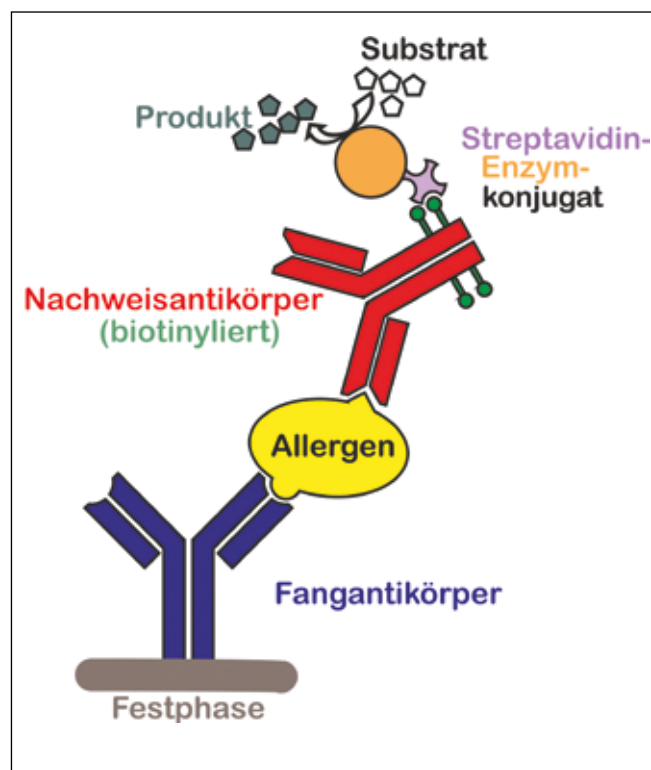


Abbildung 1: Schema eines zweiseitigen („Sandwich“) Immunoassays zur Allergenquantifizierung.

dieser Allergene am Arbeitsplatz wird den Unfallversicherungsträgern im Projekt „IPA-111-Allquant“ zur Verfügung gestellt.

Bei all diesen Tests hängen die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit bei der Allergenquantifizierung von der gesamten Verfahrenskette ab: Angefangen von der Probenahme über die Probenvorbereitung, also der Elution der Allergene vom Probenträger, bis hin zur Sensitivität und der Spezifität des Tests selbst. Die Verfahrenskette muss dabei für jedes Allergen einzeln optimiert werden, bevor Allergene am Arbeitsplatz routinemäßig quantifiziert werden können. „Diese Vorarbeit haben wir erfolgreich abgeschlossen und bieten die Tests als Dienstleistung für Berufsgenossenschaften, Unfallkassen und deren Mitgliedsunternehmen an“, sagt Ingrid Sander.

Die Tests können unterschiedlich eingesetzt werden zum einen zur Beurteilung von Präventionsmaßnahmen. Werden Präventionsmaßnahmen neu eingeführt oder modifiziert, kann mit den Allergentests der Erfolg oder auch Misserfolg zeitnah nachgewiesen werden. Daneben werden die Tests zunehmend auch in Begutachtungsfällen genutzt, um nachzuweisen, welche Allergenbelastung am Arbeitsplatz der betroffenen Mitarbeiter herrscht.

Allergenquantifizierung anfordern

Möchte eine Berufsgenossenschaft oder eine Unfallkasse die Allergenquantifizierung für ihre Mitglieder nutzen, kann die Anforderung von Probenträgern über die Homepage des IPA erfolgen. „In jedem Einzelfall ist die individuelle Beratung sehr wichtig. Bereits

Anforderung Probenträger beim IPA

Auf der Homepage des IPA unter der Rubrik „Angebote“ kann die Anforderung für die entsprechenden Probenträger über ein am Bildschirm ausfüllbares Formular heruntergeladen und gespeichert werden: www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/pdf/Anforderung_Allergenquantifizierung_Formular.pdf.

Als Ansprechpartnerin für Fragen steht im IPA Dr. Ingrid Sander (sander@ipa-dguv.de) Tel: 0234 302 4606 zur Verfügung.

das Verfahren zur Probennahme muss genau eingehalten werden, um ein belastbares Ergebnis zu bekommen. Ist die Anforderung im IPA eingegangen, dauert es maximal eine Woche bis die speziellen Probenträger inklusive Anleitung und einseitigem Datenblatt zur Dokumentation für die Probennahme zur Verfügung gestellt werden“, so Ingrid Sander.

Vor Ort wird als Sammelsystem für den einatembaren Luftstaub das etablierte GSP-System vom Institut für Arbeitsschutz (IFA) eingesetzt. In der Regel übernehmen Messtechniker der Berufsgenossenschaft oder Unfallkasse die Probenahme.

Die Proben werden anschließend am IPA analysiert und die Datenblätter ausgewertet. Dabei wird neben den gewünschten Allerge-

nen auch grundsätzlich der E-Staub bestimmt. Je nach Anzahl der Proben und der zu bestimmenden Allergene dauern die Analysen und die Berichterstellung zwischen zwei und acht Wochen. Auf Wunsch können die Daten auch in die MEGA-Datenbank des IFA integriert werden. Das Flussdiagramm zum Ablauf einer Allergenquantifizierung zeigt Abbildung 2.

Erste Erfahrungen aus der Praxis

Verschiedene Berufsgenossenschaften und Unfallkassen haben bereits die Dienstleistung des IPA genutzt. Thomas Rothe von der Berufsgenossenschaft Handel und Warenlogistik (BGHW) hat gute Erfahrungen mit der Allergenquantifizierungen gemacht. „Die Staubprobensammlung vor Ort stellt für einen erfahrenen Messtechniker kein Problem dar“, meint der Mitarbeiter im messtechnischen Dienst für den Standort Gera, „Natürlich ist wie auch bei anderen biologischen Arbeitsstoffen beim Handling der Probenträger auf Hygiene zu achten. Das erfordert manchmal kreative Lösungen, aber das haben wir bisher immer geschafft.“ Der Referent für biologische Einwirkungen bei der BGHW, Dr. Stefan Mayer schätzt an der Dienstleistung des IPA den Gewinn für die Praxis: „Die Allergenquantifizierung spiegelt die tatsächliche Gefährdung für Allergien besser wider als herkömmliche Messungen.“

Beitrag als PDF

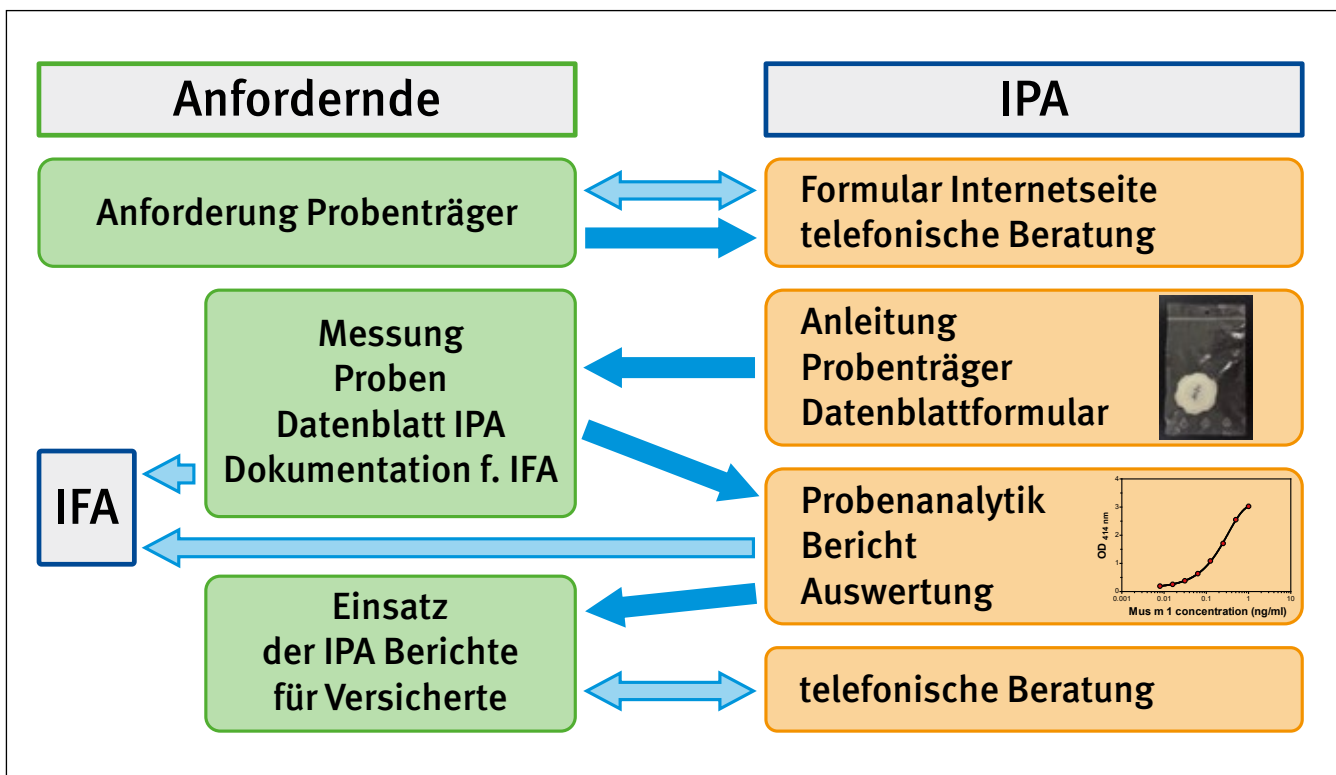


Abbildung 2: Flussdiagramm zum Ablauf einer Allergenquantifizierung

Labortier-Allergene am Arbeitsplatz

Eine unterschätzte Gefährdung?



Oswald Losert, Harald Wellhäußer, Monika Raulf

Der berufliche Umgang mit Labortieren, meist Ratten und Mäuse, seltener Meerschweinchen, Hamster, Kaninchen, Katzen und Hunde, kann zu allergischen Reaktionen führen. Zu den betroffenen Berufsgruppen gehören beispielsweise Beschäftigte in Forschungslaboratorien der pharmazeutischen Industrie und in Universitäten. Studien zeigten, dass ungefähr ein Drittel der exponierten Personen Symptome einer Labortierallergie entwickelten, am häufigsten sind Rhinitis (Schnupfen), Konjunktivitis (Bindehautentzündung), seltener eine Kontakturtikaria (Hautreaktion durch direkten Kontakt), bei etwa zehn Prozent der Fälle tritt ein *Asthma bronchiale* (chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege) auf.

Alleine im Bereich der BG RCI haben schätzungsweise rund 1.000 Versicherte, meist im Bereich der forschenden pharmazeutischen oder chemischen Industrie regelmäßig direkten Umgang mit Labortieren. Vergleichbare Expositionen bestehen aber auch im Zuständigkeitsbereich anderer Unfallversicherungsträger, zum Beispiel in Großforschungseinrichtungen oder Universitäten.

Eine Sensibilisierung gegenüber Labortier-Allergenen erfolgt meistens in den ersten drei Jahren der Beschäftigung, also vielfach bereits in der Ausbildung. Die für diese Reaktion ursächlichen Proteine findet man in Haaren, Hautschuppen, Urin, Speichel und Serum der Versuchstiere. Von besonderer Bedeutung bei der Entwicklung einer Labortierallergie sind häufig in Ratten- und Mäuserin enthaltenen Proteine. Diese binden sich an kleine Partikel, die sehr gute Schwebefähigkeiten besitzen. Auf diese Weise können sie leicht durch die Luft übertragen und eingeatmet werden und damit auch in Bereichen auftauchen, wo kein unmittelbarer Umgang mit Tieren besteht.

Die Allergenkonzentration in der Luft ist von vielen Faktoren abhängig. Dabei spielen sowohl Zahl, Alter und Geschlecht der Tiere als auch Art und Weise des Umgangs mit diesen Tieren sowie Lüftung des Raumes eine Rolle. Studien zur Allergenexposition und zur Entwicklung einer Labortierallergie ergaben, dass das Erkrankungsrisiko mit der zunehmenden Intensität der Exposition steigt, wobei diese Dosis-Wirkungsbeziehung aber nicht linear zu sein scheint.

Wesentliche Voraussetzung für die Prävention von Labortier-Allergien ist die messtechnische Erfassung der Allergenbelastung. So können einerseits der Zusammenhang zwischen der Exposition und den berufsbezogenen allergischen Erkrankungen beziehungsweise Beschwerden untersucht und andererseits geeignete Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung der Allergenbelastung etabliert und auch überwacht werden. Zusätzlich können Bereiche mit hoher Allergenbelastung identifiziert und Verschleppungen in andere Bereiche ermittelt werden, damit diese auch durch geeignete Verhaltensprävention vermieden werden können.

Forschungsprojekt zur Primärprävention

Hat sich erst einmal eine Labortierallergie entwickelt, kann in der Regel der erlernte Beruf in der Tierpflege oder im Laborbereich nicht mehr ausgeübt werden. Für die Unternehmen und wissenschaftlichen Institutionen, die Einrichtungen mit Labortieren betreiben, stellt sich daher die Frage nach geeigneten Schutzmaßnahmen sowohl auf Grund der Fürsorgepflicht als auch durch das Eigeninteresse, qualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nicht durch die Allergie zu verlieren. Für die Unfallversicherungsträger mit ihrer gesetzlichen Aufgabe zur Prävention besteht ebenfalls eine hohe Motivation, die Zusammenhänge zwischen Arbeiten mit Labortieren unter unterschiedlichen Randbedingungen und dem Auftreten von beruflich bedingten Allergien zu untersuchen und wirksame und praktikable Schutzmaßnahmen zu finden.

Ziel eines gemeinsamen Forschungsprojektes des IPAs mit der BG RCI ist es, in den versicherten Betrieben und Institutionen der Unfallversicherungsträger die mögliche Allergenbelastung durch Labortiere messtechnisch zu erfassen und geeignete Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung der Allergenbelastung zu ergreifen. Gemeinsam mit den betroffenen Betrieben sollen Arbeitsschutz- und Organisationsmaßnahmen erarbeitet werden, um zukünftig entsprechende Allergien zu vermeiden. Dabei geht es unter anderem darum, optimale Bedingungen in Hinsicht „Allergieprävention“ für geplante Umbauten mit Erweiterung der bestehenden Einrichtungen herauszuarbeiten.

Die im Rahmen des Projektes durchgeführten Messungen eignen sich dazu, die Sinnhaftigkeit von technischen Veränderungen, wie Umbaumaßnahmen oder der Einsatz anderer Techniken bei der Versuchstierhaltung, zu überprüfen. Wird die Umsetzung durch Folgemessungen begleitet, kann so eine Wirksamkeitskontrolle erfolgen und gegebenenfalls eine Optimierung der Maßnahmen vorgenommen werden. Auch die Motivation zur Verhaltensänderung, um ein Verschleppen der Allergene in eigentlich unbelastete Bereiche, wie Flure, Aufenthaltsräume und Kantine, zu vermeiden, wird erleichtert, wenn über objektive Messwerte Belastungen „sichtbar“ gemacht werden und bei einem „Vorher-Nachher-Vergleich“ Verbesserungen nachzuweisen sind.

Planung der Messstrategie

Weil jede Messkampagne mit Aufwand verbunden ist, muss gemeinsam mit den betroffenen Einrichtungen vor den eigentlichen Messungen die Messstrategie geplant werden. Zuerst muss Klarheit über die Zielstellung der Messung bestehen, dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Soll die Belastung tätigkeitsbezogen also z.B. nur beim Umsetzen von Tieren, ermittelt werden?
- Soll die Allergenbelastung raum- oder bereichsbezogen gemessen werden?
- Soll eine Verschleppungsproblematik in andere Räume und Bereiche untersucht werden?

Angebot für Mitgliedsunternehmen der BG RCI

Mitgliedsunternehmen der BG RCI können sich bei Interesse an einem gemeinsamen Forschungsprojekt des IPA und der BG RCI beteiligen, um im eigenen Unternehmen die mögliche Allergenbelastung durch Labortiere zu erfassen und Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung der Allergenbelastung zu ergreifen.

Entsprechend der Zielstellung müssen geeignete Mess- und Probennahmeprotokolle festgelegt werden. In Frage kommen dabei vor Ort in den Einrichtungen

- personen- oder ortsbezogene Messungen mit aktiven Systemen, die die Umgebungsluft über Pumpen einsaugen,
- Passivsammler, die nur Partikel aufnehmen, die über die Umgebungsluft aufgetragen werden und eine Erfassung der Allergenkonzentrationen über einen längeren Zeitraum von beispielsweise 14 Tagen erlauben,
- Wischproben an Einrichtungsgegenständen, auf Arbeitstischen, etc. wie sie für mikrobiologische Untersuchungen nach GMP-Vorgaben bekannt sind. Insbesondere Verschleppungen können mit Wischproben effektiv und effizient nachgewiesen werden.

Die Allergenquantifizierung wird zentral im Labor des IPA in Bochum durchgeführt. Zum Einsatz kommen hier immunologische Nachweisverfahren, die empfindlich genug sind, auch geringste Allergenmengen in luftgetragenen Proben oder Wischproben zu erfassen.

Ergebnisse führen zu Handlungsanweisungen

Die Auswertungen erster Untersuchungen in Tierlaboratorien eines forschenden pharmazeutischen Unternehmens und einer Großforschungsanlage bestätigten, dass die Allergenexposition in Räumen beziehungsweise beim Arbeiten mit aktiven, sich bewegenden Tieren grundsätzlich höher ist. Die Allergenkonzentration steigt dabei erwartungsgemäß mit der Anzahl der Tiere. Die Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Käfighaltungssysteme auf die Mausallergenmenge in der Atemluft ergaben, dass dichte individuell ventilierte Käfige (IVCs) und die Verwendung von Käfigwechselstationen zu signifikant niedrigeren Expositionen führen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden bereits erste Handlungsanweisungen erarbeitet, die in die Planungen zum Umbau einer Versuchstieranlage einfließen. Die bisher gesammelten Ergebnisse sind wichtig und vielversprechend und liefern Erkenntnisse, die durch Anwendung der Messstrategien und Allergenanalysen auf weitere Praxissettings noch erweitert werden.

Längsschnittuntersuchung ermittelt gesundheitliche Effekte

In einem weiteren Projekt untersucht das IPA zusammen mit der BG RCI jetzt über die Expositionsmessung hinaus auch den Zusam-



menhang zwischen der Labortierallergenbelastung an den Arbeitsplätzen und der Entwicklung von allergischen Sensibilisierungen und allergischen Beschwerden. Im Rahmen dieser Längsschnittuntersuchung werden Berufseinsteigerinnen und Berufseinsteiger beziehungsweise Auszubildende aus dem Bereich Tierpflege beziehungsweise Tierhaltung vor Beginn ihrer Ausbildung und jährlich während ihrer Ausbildung medizinisch untersucht. Neben der Expositionscharakterisierung am Arbeitsplatz werden mit einem umfangreichen Fragebogen Vorerkrankungen und (Vor-) Exposition im häuslichen und privaten Bereich erhoben. Es erfolgt eine Messung der Lungenfunktion sowie des fraktionierten exhaliierten Stickstoffmonoxids (FeNO), ein Biomarker für entzündliche Prozesse in den Atemwegen, der auch zur Diagnose und Verlaufskontrolle von *Asthma bronchiale* eingesetzt wird. Darüber hinaus wird die Sensibilisierung mittels spezifischer IgE-Antikörperbestimmungen im Serum gegen ubiquitäre Inhalationsallergene sowie gegen relevante Tierallergene erhoben. Dieser prospektive Studienansatz erlaubt die Beurteilung des Einflusses von individuellen Charakteristika der Berufsanfänger, noch bevor sie am Arbeitsplatz mit dem mutmaßlichen Allergen in Kontakt treten sowie die sehr frühe Entdeckung von arbeitsplatzspezifischen Sensibilisierungen.

Unternehmen zur aktiven Teilnahme aufgerufen

Für Mitgliedsunternehmen der BG RCI beispielsweise aus dem Bereich der forschenden pharmazeutischen Industrie besteht die Möglichkeit, sich an diesen Untersuchungen zur Expositionserfassung sowie dem Projekt zur Erfassung von Sensibilisierungen bei Berufsanfängerinnen und Berufsanfängern aktiv zu beteiligen,

um auf diese Weise Antworten zur Allergenproblematik im eigenen Unternehmen zu erhalten. Interessierte Unternehmen können sich an die zuständige Aufsichtsperson oder direkt an das IPA wenden (Prof. Dr. Monika Raulf, Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV Telefon 0234 302-4582; E-Mail raulf@ipa-dguv.de).

Die Autorin und der Autor
Prof. Dr. Monika Raulf

IPA

Dr. Oswald Losert, Dr. Harald Wellhäußer
Berufsgenossenschaft Rohstoffe und Chemische Industrie

[Beitrag als PDF](#)



Dieser Artikel ist auch im BGRCI.magazin 9/10 2014,
S. 8-9 erschienen.

55. Jahrestagung der DGAUM in München

Leitthemen Versorgung und Vorsorge sowie psychische Gesundheit



Monika Zaghow

Die 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) fand in diesem Jahr vom 18. März bis zum 20. März im Klinikum Großhadern der Universität München statt. Leitthemen waren: Versorgung und Vorsorge an der Schnittstelle zwischen kurativer und präventiver Medizin und Herausforderung psychische Gesundheit.

Die Schirmherrschaft für die 55. Jahrestagung hatte die Bundesministerin für Arbeit und Soziales Andrea Nahles übernommen. Sie thematisierte in ihrem Grußwort den Wandel der Arbeitswelt durch neue Technologien und demografische Veränderungen. Diese stellen neue Anforderungen an Arbeit und Arbeitsorganisation. Dennoch bleiben die Fragen die gleichen: Welche Auswirkungen hat die Arbeit auf die Gesundheit und wie können Beschäftigte vor arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren geschützt werden. Erstmals gab

es in diesem Jahr auch ein gesondertes Symposium der BAuA zum Thema „Arbeit, Alter und Erwerbsteilhabe“.

Mehr als 800 Teilnehmerinnen und Teilnehmer

besuchten an den drei kompakt gestalteten Kongresstagen eine Vielzahl interessanter Vortrags- und Postersession zu ganz unterschiedlichen Themenbereichen der Arbeits- und Umweltmedizin. Auch die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter IPA waren mit insgesamt 30 Beiträgen aus aktuellen Forschungsprojekten auf der Jahrestagung vertreten, darunter unter anderem Beiträge zur Hautpenetration von aromatischen Aminen sowie zur Früherkennung asbestbedingter Lungentumoren mittels Biomarkern und der besonderen Bedeutung von Biobanken. Auch beim diesjährigen Nachwuchssymposium war das IPA vertreten. Hier berichtete Agnes Schantorra über arbeitsplatzbezogene Rhinokonjunktivitis und Atemwegsbeschwerden bei Beschäftigten in der Abfallsammlung und Isabell Schremmer stellte ihre Arbeiten zur Etablierung einer

neuen Methode zur Beurteilung der entzündlichen Wirkung von Partikeln in der Lunge vor. Im Rahmen des Forums Gefahrstoffe, referierte Prof. Dr. Thomas Brüning über Bitumen und den aktuellen Stand der Grenzwertfestsetzung und Kanzerogenitätsbewertung.

Im Rahmen der Jahrestagung wurde auch der neue Vorstand für die kommenden drei Jahre der DGAUM gewählt: Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Hans Drexler, Prof. Dr. Thomas Kraus, Prof. Dr. Gabriele Leng, Prof. Dr. Stephan Letzel, Prof. Dr. Dennis Nowak, Prof. Dr. Elke Ochsmann, PD Dr. Christoph Oberlinner, Prof. Dr. Monika Rieger, Dr. Andreas Tautz, PD Dr. Stephan Weiler. Auf der konstituierenden Sitzung des Vorstands wurde Prof. Dr. Hans Drexler für weitere drei Jahre im Amt des Präsidenten bestätigt, Prof. Dr. Stephan Letzel übernimmt weiterhin das Amt des Vizepräsidenten.

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV

Dr. Matthias Kluckert von der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie stellte einleitend zunächst fest, dass das Thema Eignung die Arbeitsmedizin seit Jahrzehnten begleitet und seit dem Inkrafttreten der Novelle der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) die Debatte über den Einsatz von Eignungsuntersuchungen an Aktualität gewonnen hat. In seinem Beitrag hinterfragte er die in der ArbMedVV apodiktisch formulierte Trennung von Vorsorge und Eignung in der Praxis. Bei der Frage, ob Eignung ein Thema der DGUV sei, verwies Matthias Kluckert darauf, dass es sich hierbei primär um ein Thema des Arbeitsrechts handle. Zum Schluss führte er noch einmal aus, dass in der jetzt geführten Diskussion auf gar keinen Fall aus den Augen verloren werden dürfte, dass der Schutz der Beschäftigten vor Arbeitsunfällen, ar-



Deutsche Gesellschaft für
Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.



Das Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV war auch in diesem Jahr gut besucht.

beitsbedingten Gesundheitsgefahren und Berufskrankheiten im Fokus aller Anstrengungen der Arbeitsmedizin stehen müsse.

Prof. Dr. Joachim Heilmann beleuchtete in seinem Beitrag die Unterschiede zwischen Arbeitsmedizinischer Vorsorge und Eignungsuntersuchungen aus juristischer Sicht. Dazu führte er aus, dass Arbeitsmedizinische Vorsorge und Eignungsuntersuchung deutlich unterschiedlich zu bewerten sind und die Unterschiede auch deutlich dem Untersuchten kommuniziert werden müssen. Für regelmäßige Eignungsuntersuchungen im Betrieb fehlen meist normative Grundlagen. Aus diesem Grund gibt es erhebliche Unsicherheiten in der betriebsärztlichen Praxis, wie erforderliche Eignungsuntersuchungen im Betrieb rechtlich sicher veranlasst werden können. Bestehen beispielsweise im Einzelfall konkrete Zweifel an der Eignung eines Beschäftigten, bestimmte Tätigkeiten auszuführen zu können, kann sich die Duldung einer Untersuchung aus § 241 II BGB (vertragliche „Nebenpflicht auf Rücksichtnahme“) ergeben. Professor Heilmann führte aus, dass unter bestimmten strengen Voraussetzungen Kollektiv- und individualrechtliche Vereinbarungen als Rechtsgrundlagen genügen können, wenn die so begründeten Untersuchungen geeig-

net, erforderlich, hinreichend bestimmt und verhältnismäßig sind.

Derzeit fehlt eine klare datenschutzrechtliche Klärung der EU und des BDSG-Gesetzgebers bezüglich der regelmäßigen Eignungsuntersuchungen im Betrieb.

Prof. Dr. Bernd Schubert, Westfälische Hochschule Recklinghausen, zeigte auf, welche Arbeitsstandards in einem internationalen Konzern einzuhalten sind und wie man mit den Themen Eignung und Vorsorge im internationalen Rahmen umgeht.

In den jeweiligen Diskussionen war man sich einig, dass Eignung und Vorsorge nicht klar zu trennen sind.

War der erste Themenblock mehr praktisch ausgelegt, so stellte sich im Rahmen des zweiten Themas „Was ist gesichert in der Arbeitsmedizin“ zunächst die Frage nach der Rolle und Bedeutung von epidemiologischen Studien. Hier referierte Prof. Thomas Brüning einleitend zunächst zu den Möglichkeiten und Grenzen epidemiologischer Studien.

Prof. Dr. Uwe Heinrich vom Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin aus Hannover ging in seinem Bei-

trag auf die Prävention von staubbedingten Erkrankungen durch wirkungsmechanistische Erkenntnisse ein. Staubbedingte Erkrankungen sind in der Arbeitsmedizin schon seit vielen Jahrzehnten ein zentrales Thema, dabei sind die chronische Entzündung, Fibrose und Tumorbildung die vorherrschenden Krankheitsbilder in der Lunge. Mithilfe der in der Wissenschaft zu entwickelnden validierten Marker für chronische Entzündungen ergibt sich die Möglichkeit Arbeitsplatzgrenzwerte für staubexponierte Beschäftigte schon zum Zeitpunkt der Entzündung und der Partikelelimination abzuleiten.

Dr. Dirk Pallapies aus dem IPA gab in seinem abschließenden Beitrag einen Überblick zum aktuellen wissenschaftlichen Sachstand auf dem Themenkomplex „Risikofaktor Nacht- und Schichtarbeit“. Die bisher veröffentlichten Forschungsarbeiten lassen darauf schließen, dass Schichtarbeit zu einer Beeinträchtigung der zirkadianen Rhythmik führt, mit einer hohen psychosozialen Belastung einhergeht und möglicherweise gastrointestinale Probleme sowie Diabetes und Herz-Kreislauferkrankungen begünstigt. Bezüglich der Einstufung von Nachtschichtarbeit durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) als wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen (Kat. 2A) wies er darauf hin, dass die bisherigen Studienergebnisse derzeit mit vielen Unsicherheiten belegt sind.

Rutenfranz-Medaille

Die von der DGAUM gestiftete Rutenfranz-Medaille wurde in diesem Jahr an PD Dr. Christoph van Thriel aus dem Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfADo) für seine besonderen Verdienste um die Neurophysiologie verliehen.

Die nächste Jahrestagung findet vom 9. bis 11. März 2016 ebenfalls wieder in München statt. Weitere Informationen unter www.dgaum.de

Die Autorin
Dr. Monika Zaghow
IPA

Beitrag als PDF



Kongresse

Schlema VIII – Symposium für Gefahrstoffe der BG RCI

Beim diesjährigen Symposium Gefahrstoffe der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie („Schlema VIII“) unter Leitung von Dr. Dirk Dahmann vom Institut für Gefahrstoff-Forschung informierten sich im Ständehaus der Stadt Merseburg mehr als 200 Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Sinne eines integrativen Ansatzes zu den neuesten Erkenntnissen im Gefahrstoffsektor. Die Reihe der traditionsreichen Gefahrstoff-Symposien ist nach deren ersten Veranstaltungsort – Schlema im Erzgebirge – benannt. Ziel ist es, dass die verschiedenen Branchen die neuesten Erkenntnisse im Gefahrstoffsektor gewinnbringend umsetzen können. Insbesondere wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer über Neuerungen aus dem Regelwerk zur Prävention gefahrstoffverursachter Erkrankungen sowie zu den Themen Staub, staubgebundene Gefahrstoffe und insbesondere dem Allgemeinen Staubgrenzwert informiert. Im Bereich des rechtlichen Rahmens wurden Neuerungen der Gefahrstoff-Verordnung sowie Aktuelles aus der Verordnung Arbeitsmedizinische Vorsorge vorgestellt. Zusätzlich gab es Vorträge zu den sozio-ökonomischen Aspekten angesichts niedriger Toleranz- und Akzeptanzkonzentrationen von krebserzeugenden Gefahrstoffen wie auch abgesenkter Grenzwerte bei anderen Arbeitsstoffen generell. Weitere Beiträge betrafen die kürzlich neu eingeführte zentrale Expositionsdatenbank (ZED), ein modernes Instrument zur Dokumentation der Exposition. Im Bereich aktueller Aspekte der Arbeitsmedizin wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer zum aktuellen Stand der Durchführung von Eignungsuntersuchungen sowie der 6. Auflage der DGUV Grundsätze für arbeitsmedizinische Untersuchungen informiert. Neben den übergeordneten Beiträgen gab es zusätzlich spezifische Präsentationen aus der Gefahrstoffpraxis, unter anderem zu Stickoxiden, aromatischen Aminen und Reizstoffen. So berichtete Professor Dr. Thomas Brüning aus dem IPA über die Grenzwertableitung bei Gefahrstoffen mit lokal reizenden Effekten. Dr. Heiko Käfferlein aus dem IPA stellte die neuesten Forschungsergebnisse zur Beurteilung der Hautgängigkeit von aromatischen Aminen am Beispiel des Phenyl-2-naphthylamins vor. Der

erste Tag des Symposiums wurde mit einer Vortragsreihe zum allgemeinen Staubgrenzwert, der Expositionsentwicklung im internationalen Vergleich am Beispiel Quarz sowie zu Dieselabgasen, krebserzeugenden Metallen, dem Staubungsverhalten nanoskaliger Produkte und den Möglichkeiten zur Gefährdungsbeurteilung bei Expositionen gegenüber Nanopartikeln abgeschlossen. Weitere Berichte aus der Praxis, unter anderem zur Wirkung von Schweißrauch, der Exposition von Beschäftigten gegenüber Pyrolyseprodukten organischer Materialien, Lösemittelbelastungen beim Befüllen von Kanistern und Fässern sowie Maßnahmen zur Staubbekämpfung im untertägigen Steinkohlenbergbau bildeten den Schwerpunkt am zweiten Tag des Symposiums. Insgesamt richtete sich das Symposium vornehmlich an betriebliche und überbetriebliche Gefahrstoffexperten, Arbeitsmediziner und Sicherheitsingenieure und -fachkräfte der verschiedenen Branchen der BG RCI sowie an Vertreter der Behörden und anderer Unfallversicherungsträger.

Dr. Heiko Käfferlein



COST Action IS1002 Modernet Meeting in Bologna

COST (European Cooperation in Science and Research) ist eine internationale Initiative zur Zusammenarbeit im Bereich der wissenschaftlichen und technischen Forschung auf europäischer Ebene, bei der nationale Forschungsarbeiten koordiniert werden. Im Rahmen des nun beendeten Projekts wurde „Modernet“ etabliert. Hierbei handelt es sich um ein ‘intelligence network’, das verschiedene Einrichtungen in nunmehr 19 Teilnehmerstaaten der EU verbindet. Es soll vor allem der Kommunikation über neue Techniken zur Identifikation von Trends bei arbeitsbezogenen

Erkrankungen, zur schnelleren Erkennung und Validierung neuer arbeitsbezogener Erkrankungen und zur besseren Information aller Stakeholder dienen. In einzelnen Ländern erfassen bereits spezifische Datenbanken über arbeitsbezogene Gesundheitsprobleme eine Vielzahl von Einträgen aus arbeitsmedizinischen Zentren. Es hat sich allerdings gezeigt, wie heterogen die Arbeitsmedizin hinsichtlich vieler verschiedener Aspekte in der EU ist. Dies betrifft zum Beispiel die arbeitsmedizinische Versorgung, die statistische Erfassung arbeitsbedingter Gesundheitsproble-

me beziehungsweise Erkrankungen oder die Anerkennungs- und Entschädigungspraxis für Berufskrankheiten. Dies erschwert in vielen Fällen die Übertragung und Vergleichbarkeit unter einzelnen EU-Mitgliedsstaaten. Die Ergebnisse der COST Modernet Initiative wurden auf dem abschließenden Kongress in Bologna „Aware, beware, take care! New insights in occupational health surveillance“ vorgestellt. Ein Dokumentationsband wird hierzu in Kürze veröffentlicht.

www.costmodernet.org

Dr. Dirk Pallapies

Für Sie gelesen

Lungenkrebsrisiko bei Köchinnen und Köchen unter Berücksichtigung des Rauchverhaltens – neue Erkenntnisse aus SYNERGY-Studie

Bigert M, Gustavsson P, Straif K, Pesch B, Brüning T, Kendzia B et al. Lung cancer risk among cooks when accounting for tobacco smoking – A pooled analysis of case-control studies from Europe, Canada, New Zealand, China. *J Occup Env Medicine* 2015; 2: 202-209

Küchenpersonal ist gegenüber verschiedenen Dämpfen während des Koch- und Bratvorgangs exponiert. Hierzu gehören neben Wasserdampf Aerosole des Speiseöls und organische Verbrennungsprodukte beziehungsweise gasförmige Schadstoffe. Emissionen infolge des Bratens bei hohen Temperaturen wurde von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als möglicherweise kanzerogen für den Menschen (Gruppe 2A) eingestuft. Von besonderem Interesse sind hierbei Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Aldehyde, heterozyklische Amine und andere flüchtige Bestandteile. Für die Fragestellung inwieweit die Tätigkeit als Köchin oder Koch mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden ist, wurden jetzt die Daten der gepoolten Studie SYNERGY ausgewertet. Dabei wurde das individuelle Rauchverhalten berücksichtigt. Die primäre Fragestellung des internationalen Verbundprojektes SYNERGY betrifft die synergistische Wirkung verschiedener Gefahrstoffe auf die Entwicklung von Lungenkrebskrankungen. SYNERGY wird seit 2007 unter der Leitung der IARC, dem Institute for Risk Assessment (IRAS) und dem IPA durchgeführt. Eine Vielzahl internationaler Studiengruppen hat Daten für diese bislang größte Forschungsplattform zu Beruf und Lungenkrebs bereit gestellt (www.synergy.iarc.fr). Gefördert wird das Projekt von der DGUV.

Für diese Risikoabschätzung wurden die Daten von 41.676 Personen aus 16 Fall-Kontroll-Studien in Europa, Kanada, Neuseeland und China ausgewertet. Insgesamt waren 1.142 Personen (670 Männer und 472 Frauen) jemals als Koch oder Köchin beschäftigt. Von diesen hatten 554 Personen ein Lungenkarzinom, 588 dienten als Kontrollen. Der Beruf wurde über die Internationale Standard-Klassifikation von Berufen (ISCO-68) identifiziert. Nachdem eine eingehende Adjustierung für das Rauchen erfolgte, konnte weder für Männer noch für Frauen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko festgestellt werden, auch nicht nach langjähriger Tätigkeit (OR für Männer nach > 22-jähriger Tätigkeit: 0,93; 95% CI 0,68-1,28). Auch eine Auswertung der unterschiedlichen histologischen Zelltypen des Lungenkarzinoms ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit einer Tätigkeit als Koch oder Köchin. Diese umfangreiche Auswertung ergab, dass das Lungenkrebsrisiko bei Köchinnen und Köchen unter Berücksichtigung des Rauchverhaltens nicht erhöht ist.

Dr. Monika Zaghow

Diagnose der Bäckerallergie

Sander I, Rihs HP, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, van Kampen V, Merget R, Meurer U, Brüning T, Raulf M. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Epub ahead of Print

Weizen (*Triticum aestivum*) ist für die Entstehung einer Reihe von IgE-vermittelten Allergien verantwortlich. Dabei hängt die Art der Allergie vom Aufnahmeweg ab: Oral aufgenommener Weizen kann zu einer Nahrungsmittelallergie führen, wohingegen das Einatmen von Weizen- und Roggenmehl die Hauptursache für das Bäckerasthma darstellen.



Das Wissen über die relevanten Allergenkomponenten kann helfen die Diagnostik zu verbessern, wie zum Beispiel bei den Hautpricktests oder den IgE-Antikörper Bestimmungen im Serum. Bei vorherigen Untersuchungen waren bei erkrankten Bäckern aus verschiedenen Ländern unterschiedliche Komponenten aus dem Weizenmehl als Allergene identifiziert worden.

Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass die wichtigsten Weizen- oder Roggenmehlallergene Länderspezifika aufweisen, die damit natürlich auch einen Einfluss auf die Diagnose hätten.

In der vorliegenden Arbeit wurden 19 rekombinante Weizenmehlproteine und zwei kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten bei

Für Sie gelesen

insgesamt 101 Bäckern mit einer Weizenmehlallergie (40 aus Deutschland, 37 aus Holland und 24 aus Spanien) untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 29 Pollensensibilisierte mit Weizenmehl-spezifischem IgE aber ohne berufsbedingte Exposition. Die Evaluation der diagnostischen Aussagekraft der IgE-Tests mit Einzelallergenen und Allergenkombinationen erfolgte anhand ihrer Fähigkeit zwischen Probanden mit einer Bäckerallergie und Kontrollprobanden zu unterscheiden.

80 Prozent der Bäcker hatten IgE-Spiegel von $>0,35$ kUA/L und bei 91 Prozent lag der IgE-Serum-Spiegel über 0,1 kUA/L gegen mindestens eines der 21 untersuchten Allergene.

Hinsichtlich des Allergenprofils zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden aus den verschiedenen Ländern. Die molekulare Diagnostik, über die allergenen Einzelkomponenten half zwischen Sensibilisierungen durch berufsbedingte Mehlexposition und einer Seropositivität aufgrund von Kreuzreaktionen gegenüber Graspollen zu unterscheiden. Dennoch bleibt der IgE-Test mit den gesamten Weizen- und Roggenmehlextrakten aufgrund seiner höheren diagnostischen Sensitivität verbindlich.

Dr. Monika Zaghow

Krankenschwestern und Nachtschicht

Gu F, Han J, Laden F, Pan A, Capraso NE, Stampfer MJ, Kawachi I, Rexrode KM, Willett WC, Hankinson SE, Speizer FE, Schernhammer ES. Total and Cause-Specific Mortality of U.S. Nurses Working Rotating Shifts. *American J Prev Medicine*, 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2014.10.018>

Eine Reihe von gesundheitlichen Endpunkten wurde in den letzten Jahren im Hinblick auf potenzielle Risiken durch Nachtschichtarbeit untersucht. Dazu gehören erhöhte Risiken für die Entstehung von Brustkrebs und von vaskulären Erkrankungen. Die Internationale Krebsagentur klassifizierte langjährige Nachtarbeit, die mit sogenannten circadianen Störungen – also Störungen im biologischen Tagesrhythmus einhergehen – als „wahrscheinlich krebs-erregend“. Hintergrund dieser Einstufung waren unter anderem auch die Ergebnisse zu Schichtarbeit und Brustkrebs der „Nurses Health Study“ (NHS), einer großen Kohorten-Studie von Krankenschwestern in den USA.

Anhand der Daten der NHS wurde nun eine Analyse der Assoziationen zwischen Nachtarbeit in Wechselschicht und Mortalität durchgeführt. Für diese Studie wurden die Daten von insgesamt 74.862 Frauen analysiert. Gu et al. beschreiben für Krankenschwestern mit rotierenden Nachtschichten, die mehr als fünf Jahre in Nachtschicht gearbeitet hatten, eine signifikant leicht erhöhte Gesamtmortalität und Mortalität infolge von kardiovaskulären Erkrankun-

gen. In statistischen Modellen, die nur nach dem Alter adjustiert wurden, konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Dauer der Nachtschicht-Tätigkeit der die Mortalitäts-Risiken anstiegen. Nach mindestens 15 Jahren Nachtschichtarbeit war das Mortalitäts-Risiko durch kardiovaskuläre Erkrankungen um 45 Prozent erhöht (Hazard Ratio 1,45; 95% CI 1,29-1,63), das durch Krebserkrankungen um 20 Prozent erhöht (HR 1,20; 95% CI 1,09-1,32). Die Lungenkrebsmortalität war nach über 15-jähriger Nachtschicht-Tätigkeit (nicht aber nach kürzerer) signifikant erhöht, die Brustkrebsmortalität nicht. Nach über 30-jähriger Nachtschicht-Tätigkeit (wegen der früheren Publikationen spezifisch hier untersucht) war die Brustkrebsmortalität auch um 47 Prozent, allerdings nicht signifikant, erhöht.

Für diese Studie wurde Schichtarbeit nur einmal, 1988, erhoben. Für die relevanten Einflussfaktoren der Mortalitäts-Endpunkte wurden Daten für 1998 verwendet und im Hinblick auf ihre Prävalenz mit zunehmender Tätigkeitsdauer in Wechselschicht mit Nachtschicht bis 2010 analysiert. Je länger die untersuchten Krankenschwestern tätig waren, umso höher war ihr Body Mass Index und Blutdruck und umso häufiger hatten sie Diabetes. Weiterhin rauchten Frauen mit längerer Nachtschicht-Tätigkeit häufiger, und tranken weniger Alkohol, außerdem hatten sie seltener eine Hormontherapie. Verheiratet waren sie häufiger mit einem Ehemann mit niedrigerem Sozialstatus.

Die Studie ist dadurch limitiert, dass die Nachtschicht-Tätigkeit und -dauer nur einmalig 1988 erfasst wurde. Das Lebensalter bei Nachtschicht-Tätigkeit – also beispielsweise zwischen dem 20. und 40. oder zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr – war nicht genau bekannt. Weiterhin waren die untersuchten Mortalitäts-Assoziationen nach Adjustierung für die oben genannten Risikofaktoren schwächer ausgeprägt. Ein wesentliches Problem ist, dass unbekannt ist, in welchem Ausmaß die Einflussfaktoren bereits zu Beginn der Nachtschicht-Tätigkeit vorlagen (z.B. Diabetes und Rauchen als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität). Ohne diese Information lassen sich keine belastbaren Aussagen darüber treffen, ob Schichtarbeit unabhängig von den Einflussfaktoren eine erhöhte Mortalität verursachen könnte.

Fazit: Die Aussagekraft dieser Studie muss als eher fragwürdig eingeschätzt werden. Ob bereits vor Beginn des Follow-up und der Schichtarbeits-Erhebung in 1988 eindeutige Assoziationen von langer Nachtschicht-Tätigkeit mit relevanten Risikofaktoren für die in 2010 gefundenen Mortalitätsendpunkte vorlagen, ist unklar. Deshalb sind anhand dieser Untersuchung aus unserer Sicht keine Aussagen über eine kausale Rolle der Nachtschicht-Tätigkeit an sich möglich.

Dr. Sylvia Rabstein/Dr. Dirk Pallapies

[Beitrag als PDF](#)



Meldungen aus dem IPA

Themenheft zu Innenraumallergenen

Im Fokus der Februarausgabe der Zeitschrift Allergologie stehen Milben und andere Innenraumallergene. Die Hausstaubmilbe ist eines der bedeutendsten Innenraumallergene. Die von Prof. Dr. Monika Raulf und Prof. Dr. Ludger Klimek zusammengestellten Beiträge verschiedener Forschergruppen beleuchten hierbei ganz unterschiedliche Aspekte: In einem Beitrag wird auf die Artenvielfalt der Milben eingegangen, eine andere Arbeit beschreibt die verschiedenen Einzelallergene. Wie die Milbenallergenexposition in Haushalten erfasst und gemessen werden kann, ist Thema eines weiteren Beitrags. Aber auch Haustiere sowie „unerwünschte Mitbewohner“ wie Schädlinge sowie Schimmelpilze als weitere Innenraumallergene sind Thema dieser Ausgabe der Zeitschrift „Allergologie“. (Heft Allergologie 2015; 35: 2).

Niederländische Schweißrauchexperten zu Gast

Im Rahmen eines deutsch-niederländischen Erfahrungsaustauschs über Modelle zu Faktoren, die die Belastungen mit Schweißrauchen abschätzen lassen, trafen sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem IPA, dem Institut für Arbeitsschutz (IFA) und den Niederlanden im niederländischen Nieuwegein. Bei dem Treffen stellten die Teilnehmer aus dem IPA Modelle zur Schweißrauchexposition aus der WELDOX-Studie vor. Analog zu dem WELDOX-Modell wurden die Expositionsdaten aus der MEGA-Datenbank statistisch ausgewertet. Das MEGA-Modell wurde vom IFA vorgestellt. Die niederländischen Kollegen, insbesondere Peter Kanters und Frans Jongeneelen, berichteten über die aktuelle Situation in der metallverarbeitenden Branche und die Modelle zur Exposition gegenüber Schweißrauch in den Niederlanden. Im Rahmen der Initiative „5XBETER“ soll versucht werden, Faktoren zu identifizieren, die expositionsreduzierend wirksam sein können. In den Niederlanden wurde speziell für Schweißrauch ein Grenzwert aufgestellt, er liegt aktuell bei 1 mg/m^3 . Bei der Vorstellung der Ergebnisse zeigte sich, dass die in den Niederlanden gemessenen mittleren Schichtkonzentrationen für Schweißrauch niedriger waren als die Messwerte aus der MEGA-Datenbank. Eine mögliche Ursache ist auch in der unterschiedlichen Messdauer zu sehen, da ein Schweißgerät meist nur 3-4 Stunden in Betrieb ist. In den Niederlanden werden Schweißrauch und „arc time“ während einer ganzen Arbeitsschicht gemessen. In Deutschland erfolgt eine Schweißrauchmessung in der Regel nur für zwei Stunden. In Zukunft soll es regelmäßige Treffen zwischen den beteiligten Wissenschaftlergruppen geben, um sich über weitere Fragestellungen bei der Exposition von Schweißern auszutauschen.

Kooperation mit Griechenland

Im IPA-Projekt MoMar werden molekulare Marker zur Früherkennung von Mesotheliomen und Lungenkrebs in einer prospektiven Kohortenstudie mit ehemals asbestexponierten Beschäftigten aus Deutschland entwickelt und validiert. Im Rahmen des Projektes wurde jetzt eine Zusammenarbeit mit der National School of Public Health (NSPH) an der Universität Athen (Direktor: Prof. Dr. Vassilios Makropoulos) vertraglich vereinbart. Im Rahmen des gemeinsamen Projektes „MoMar-Greece“ werden Biomarker in Blutproben von ehemals asbestexponierten Beschäftigten aus Griechenland im

Kompetenz-Zentrum Molekulare Medizin des IPA analysiert. Parallel erfolgt dabei ein Training griechischer

Wissenschaftler am IPA, um die neuen Nachweisverfahren nach ihrer Validierung auch direkt vor Ort in Griechenland anwenden zu können. In Griechenland besteht erst seit 2005 ein vollständiges Asbestverbot. Dort gibt es schätzungsweise bis zu 150.000

Asbestexponierte, die vor allem im Asbest-Bergbau, im Schiffsbau, bei der Asbestzement-Herstellung und in Kraftwerken beschäftigt waren. Auch in Griechenland werden steigende Zahlen an Mesotheliomen verzeichnet. In Zukunft sollen den Asbestexponierten regelmäßige Untersuchungen im Sinne einer nachgehenden Vorsorge angeboten werden. Ziel ist es, durch die Früherkennung die Therapiemöglichkeiten von Asbest-assoziierten Tumoren zu verbessern.



Besuch aus der Türkei



Ahmet Erden (li) überreicht Thomas Brüning das Gastgeschenk der türkischen Delegation.

Ahmet Erden, Staatssekretär und Kazim Özer, Generaldirektor für Gesundheit und Sicherheit bei der Arbeit des türkischen Ministeriums für Arbeit und soziale Sicherheit informierten sich im Rahmen eines Deutschland-Besuchs über die Aufgaben und Forschungsschwerpunkte des IPA. Zwischen der DGUV und dem türkischen Ministerium für Arbeit und Soziale Sicherheit besteht seit 2006 eine enge Kooperation unter anderem im Bereich der Aus- und Fortbildung von Zielgruppen in der Prävention.

Neue Publikationen aus dem IPA

01. Becker W, Klimek L, Raulf M: Allergen-Profil Almond (*Prunus dulcis* or *Amygdalus communis* L.). *Allergologie* 2014; 37: 333–337
02. Behrens T, Pesch B, Brüning T: Tumormarkerforschung für die klinische Praxis. *Onkologe* 2015; 21: 250–256
03. Berglund M, Larsson K, Grandér M, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Castaño A, Esteban M, Angerer J, Koch H, Schindler B et al. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
04. Bigert C, Gustavsson P, Straif K, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Schüz J, Stücker I, Guida F, Brüske I, Wichmann H, Pesatori A, Landi M, Caporaso N, Tse L, Yu I, Siemiatycki J, Pintos J, Merletti F, Mirabelli D, Simonato L, Jöckel K, Ahrens W, Pohlmann H, Tardón A, Zaridze D, Field J, Mannetje A, Pearce N et al. Lung cancer risk among cooks when accounting for tobacco smoking: a pooled analysis of case-control studies from Europe, Canada, New Zealand, and China. *J. Occup. Environ. Med.* 2015; 57: 202–209
05. Cerna M, Malý M, Rudnai P, Középesy S, Náray M, Halzlová K, Jajcaj M, Grafnetterová A, Krsková A, Antošová D, Forysová K, Hond E, Schoeters G, Joas R, Casteleyn L, Joas A, Biot P, Aerts D, Angerer J, Bloemen L, Castaño A, Esteban M, Koch HM, Kolossa-Gehring M, Gutleb A, Pavloušková J, Vrbík K: Case study: Possible differences in phthalates exposure among the Czech, Hungarian, and Slovak populations identified based on the DEMOCOPHES pilot study results. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
06. Covaci A, Hond E, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, Knudsen L, Mørck T, Gutleb A, Guignard C, Cocco E, Horvat M, Heath E, Kosjek T, Mazej D, Tratnik J, Castaño A, Esteban M, Cutanda F, Ramos J, Berglund M, Larsson K, Jönsson, Bo A G, Biot P, Casteleyn L, Joas R, Joas A, Bloemen L, Sepai O, Exley K, Schoeters G, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Aerts D, Koch HM: Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
07. Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Seiwert M, Fiddicke U, Castaño A, Esteban M, Angerer J, Koch H et al. First Steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: Demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 255–263
08. Diepgen T, Brandenburg S, Aberer W, Bauer A, Drexler H, Fartasch M, John S, Krohn S, Palfner S, Römer W, Schuhmacher-Stock U, Elsner P: Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational disease—requirements for its notification and recognition. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 1102–1106
09. Elsner P, Aberer W, Bauer A, Diepgen T, Drexler H, Fartasch M, John S, Schuhmacher-Stock U, Wehrmann W, Weisshaar E: Cooperation between the occupational health insurance and physicians practicing occupational dermatology: optimization potential in quality assurance. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 408–414
10. Esteban M, Schindler B, Jiménez-Guerrero J, Koch HM, Angerer J, Rivas T et al. Reference Laboratories: Mercury analysis in hair: Comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
11. Exley K, Cano N, Aerts D, Biot P, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Castaño A, Angerer J, Koch HM et al.: Communication in a Human biomonitoring study: Focus group work, public engagement and lessons learnt in 17 European countries. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
12. Fiddicke U, Becker K, Schwedler G, Seiwert M, Joas R, Joas A, Biot P, Aerts D, Casteleyn L, Dumez B, Castaño A, Esteban M, Angerer J, Koch HM et al.: Lessons learnt on recruitment and fieldwork from a pilot European human biomonitoring survey. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
13. Fucic A, Plavec D, Casteleyn L, Aerts D, ..., Koch HM, Lopez A, Joas A, Joas R: Gender differences in cadmium and cotinine levels in prepubertal children. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
14. Gerstner D, Walser S, Brenner B, Bünger J, Eikmann T, Raulf-Heimsoth M, Kolk A, Nowak D, Sagunski H, Sedlmaier N, Suchenwirth R, Wiesmüller G, Woln K, Tesseraux I, Herr C: Health relevance of exposure to bioaerosols. *Allergologie* 2014; 37: 190–197
15. Glubb D, Maranian M, Michailidou K, Pooley K, Meyer K, Kar S, Carlebur S, O'Reilly M, Betts J, Hillman K et al.: Fine-Scale Mapping of the 5q11.2 Breast Cancer Locus Reveals at Least Three Independent Risk Variants Regulating MAP3K1. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 96: 5–20
16. Hilger C, Zahradnik E: Hund, Katzen und Co - Haustiere als Allergenquellen in Innenräumen. *Allergologie* 2015; 38: 83–90
17. Hoffmeyer F, van Kampen V, Deckert A, Neumann H, 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, Epub ahead of Print
18. Hoffmeyer F, van Kampen V, Taeger D, Deckert A, Rosenkranz N, Kaßen M, Schantora A, Brüning T, Raulf M, Bünger J: Prevalence of and relationship between rhinoconjunctivitis and lower airway diseases in compost workers with current or former exposure to organic dust. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* 2014; 21: 705–711

19. Joas A, Knudsen L, Kolossa-Gehring M, Sepai O, Casteleyn L, Schoeters G, Angerer J, Castaño A, Aerts D, Biot P, Horvat M, Bloemen L, Reis M, Lupsa I, Katsonouri A, Cerna M, Berglund M, Crettaz P, Rudnai P, Halzlova K, Mulcahy M, Gutleb A, Fischer M, Becher G, Fréry N, Jensen G, van Vliet L, Koch H et al. Policy recommendations and cost implications for a more sustainable framework for European human biomonitoring surveys. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
20. Johnen G, Pesch B, Taeger D, Wiethage T, Brüning T 2014: Vom Wismut-Sektionsarchiv zur Wismut-Biobank. In: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) (Hg.): 40 Jahre nachgehende Vorsorge – Bilanz und Zukunft. Berlin: 275–281
21. Kabisch M, Lorenzo Bermejo J, ... , Brauch H, Brüning T, Ko Y-D, ... , Dünning AM, Easton DF, Hamann U: Inherited variants in the inner centromere protein (INCENP) gene of the chromosomal passenger complex contribute to the susceptibility of ER-negative breast cancer. *Carcinogenesis* 2015; 36: 256–271
22. Klimek L, Becker W, Raulf M: Common Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*). *Allergologie* 2014; 37: 34–47
23. Klimek L, Sperl A, Raulf M: Diagnostik und Therapie der Milbenallergie. *Allergologie* 2015; 38: 70–82
24. Liebers V, Bachmann D, Franke G, Freundt S, Stubel H, Düser M, Kendzia B, Böckler M, Brüning T, Raulf M: Determination of ATP-activity as a useful tool for monitoring microbial load in aqueous humidifier samples. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218: 246–253
25. Lilienthal H, Korkalainen M, Andersson P, Viluksela M: Developmental exposure to purity-controlled polychlorinated biphenyl congeners (PCB74 and PCB95) in rats: Effects on brainstem auditory evoked potentials and catalepsy. *Toxicology* 2014; 327C: 22–31
26. Mavaddat N, Pharoah, Paul D P, Michailidou K, Tyrer J, Brook M, Bolla M, Wang Q, Dennis J, Dunning A, Shah M, Luben R, Brown J, Bojesen S, Nordestgaard B, Nielsen S, Flyger H, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Dudbridge F, Johnson N, Schmidt M, Broeks A, Verhoef S et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *Journal of the National Cancer Institute* 2015; 107
27. Melgarejo M, Mendiola J, Koch HM, Moñino-García M, Noguera-Velasco J, Torres-Cantero A: Associations between urinary organophosphate pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an infertility clinic. *Environ. Res.* 2015; 137C: 292–298
28. Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, ... Brauch H, Hamann U, Brüning T, ... Dünning AM, Chenevix-Trench G, Hall P, Easton DF: Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat. Genet.* 2015
29. Monsé C, Hahn J, Assenmacher-Maiworm H, Keßler G, Bünger J, Brüning T, Merget R: Konzentrationsbestimmungen von Dii-socyanatmosphären während inhalativer Exposition. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2015; 75: 95–100
30. Mørck T, Nielsen F, Nielsen, Jeanette K S, Jensen J, Hansen P, Hansen A, Christoffersen L, Siersma V, Larsen I, Hohlmann L, Skaanild M, Frederiksen H, Biot P, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Castaño A, Angerer J, Koch H, Estet al.: The Danish contribution to the European DEMOCOPHES project: A description of cadmium, cotinine and mercury levels in Danish mother-child pairs and the perspectives of supplementary sampling and measurements. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
31. Orr N, Dudbridge F, Dryden N, Maguire S, ..., Brauch H, Justenhoven C, Brüning T, Ko Y, ..., Easton DF, dos Santos Silva I, Fletcher O, Peto J: Fine-mapping identifies two additional breast cancer susceptibility loci at 9q31.2. *Hum Mol Genet* 2015; Epub ahead of Print
32. Painter J, O'Mara T, Batra J, Cheng T, Lose F, Dennis J, Michailidou K, Tyrer J, Ahmed S, Ferguson K, Healey C, Kaufmann S, Hillman K, Walpole C, Moya L, Pollock P et al. Fine-mapping of the HNF1B multicancer locus identifies candidate variants that mediate endometrial cancer risk. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 1478–1492
33. Punsmann S, Liebers V, Brüning T, Raulf M: Kann sich eine Schimmelpilzexposition auf das angeborene Immunsystem auswirken? Zusammenfassung der Ergebnisse einer Pilotstudie. *Allergologie* 2015; 38: 103–108
34. 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
35. Raulf M, Klimek L: Milben und andere Innenraumallergene. *Allergologie* 2015; 38: 45–46
36. Raulf M, Sander I, Hilger C, Brüning T, Zahradnik E: Schädlinge und andere „unerwünschte Untermieter“ in Innenräumen – wie relevant sind sie als Allergenquellen? *Allergologie* 2015; 38: 91–102
37. Raulf M, Sander I, Kespohl S, van Kampen V, Brüning T: Seltene und neue berufliche Inhalationsallergene. In: D. Stiller und M. Worm (Hg.): Seltene und neue Allergene. 2014 Düstri Verlag Karl Feistle: 33–40
38. Rihs HP, Sander I, Heimann H, Meurer U, Brüning T, Raulf M: The new latex allergen Hev b 15: IgE-Binding properties of a recombinant serine protease inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 160-162

Neue Publikationen aus dem IPA

39. Sander I, Rihs HP, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, van Kampen V, Merget R, Meurer U, Brüning T, Raulf M: Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015; Epub ahead of Print
40. Sander I, Zahradnik E, Brüning T, Raulf M: Quantifizierung der Milbenallergenexposition in Haushalten mit verschiedenen Immunoassays und Luftstaubsammelmethoden. *Allergologie* 2015; 38: 64–69
41. Schlünssen V, Basinas I, Zahradnik E, Elholm G, Wouters I, Kromhout H, Heederik D, Bolund, A C S, Omland Ø, Raulf M, Sigsgaard T: Exposure levels, determinants and IgE mediated sensitization to bovine allergens among Danish farmers and non-farmers. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218: 265–272
42. Schütze A, Lorber M, Gawrych K, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch H: Development of a multi-compartment pharmacokinetic model to characterize the exposure to Hexamoll® DINCH®. *Chemosphere* 2015; 128: 216–224
43. Singer A, Schröder O, Pabst C, Munack A, Bünger J, Ruck W, Krahl J: Aging studies of biodiesel and HVO and their testing as neat fuel and blends for exhaust emissions in heavy-duty engines and passenger cars. *Fuel* 2015; 153: 595–603
44. Smolders R, Den Hond E, Koppen G, Govarts E, Willems H, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Castaño A, Koch H, Angerer J et al: Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries. *Environ. Res.* 2014; Epub ahead of Print
45. Sucker K, Westphal G, Bünger J, Brüning T: Odors at the workplace and in indoor spaces. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2014; 74: 426–430
46. Talaska G, Thoroman J, Schuman B, Käfferlein H: Biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in European coke oven workers. *Toxicol. Lett.* 2014; 231: 213–216
47. Teichert T, Vossoughi M, Vierkötter A, Sugiri D, Schikowski T, Hoffmann B, Schulte T, Roden M, Raulf-Heimsoth M, Luckhaus C, Krämer U, Herder C: Investigating the spill-over hypothesis: Analysis of the association between local inflammatory markers in sputum and systemic inflammatory mediators in plasma. *Environ. Res.* 2014; 134: 24–32
48. van Kampen V, Sander I, Quirce S, Brüning T, Merget R, Raulf M: IgE Sensitization to Lupine in Bakers - Cross-Reactivity or Co-Sensitization to Wheat Flour? *International archives of allergy and immunology* 2015; 166: 63–70
49. Weber D, Casjens S, Johnen G, Bryk O, Raiko I, Pesch B, Kollmeier J, Bauer T, Brüning T: Combination of MiR-103a-3p and Mesothelin Improves the Biomarker Performance of Malignant Mesothelioma Diagnosis. *PLoS ONE* 2014; 9: e114483
50. Weiß T, Schindler B, Schütze A, Koslitz S, Broding H, Bünger J, Brüning T: Reply to the letter of Anderson J entitled „Comment on Schindler, BK; Weiss, T; Schütze, A; et al. Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events, *Arch Toxicol* (2013) 87:645-648“. *Arch Toxicol* 2015; 89: 263–264
51. Westphal GA, Schremmer I, Rostek A, Rosenkranz N, Brüning T, Epple M, Bünger J: In vitro assay for inflammatory particle effects based on permanent cell lines. *Toxicol in Vitro* 2015; 29: 997-1005

Beitrag als PDF



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

IPA
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 Fax: 0234 / 302 4505
 sekretariat@ipa-dguv.de

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 06. Mai 2015

Wirksamer Lichtschutz in Außenberufen
Prof. Dr. phil. nat. Christian Surber, Zürich

Mittwoch, 10.06.2015

Präventionsgesetz - aktueller Stand
Maria Becker, Bonn

Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit jeweils 3 Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

Tag ohne Grenzen

Tag für die Inklusion – Tag für den Sport
All das soll sich verbinden in einem „Tag ohne Grenzen“. Unter diesem Titel wird es am 5. und 6. Juni 2015 auf dem Hamburger Rathausmarkt eine große Veranstaltung zum Thema Sport und Inklusion geben. Direkt



vor dem Hamburger Rathaus, zeigen paralympische Sportlerinnen und Sportler ihr Können und laden zum Mitmachen ein. Initiatoren sind die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), der Klinikverbund der gesetzlichen Unfallversicherung sowie die Berufsgenossenschaften und Unfallkassen. Organisiert wird der Tag vom Deutschen Rollstuhl-Sportverband.

www.tag-ohne-grenzen.de

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

Seit 2010 kann die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06. 2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch PD Dr. Horst Christoph Broding.

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1. Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249. Schriftliche Anmeldung erforderlich an:

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

Expertentreff Gefahrstoffe

5. Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“ vom 30. Juni. bis zum 1. Juli 2015

Der Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“ findet am 30. Juni und 1. Juli 2015 in Siegburg im Kranz Parkhotel statt. Veranstalter sind das Institut für Arbeitsschutz (IFA) die Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM), die Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU) und der Unfallkasse Post und Telekom (UK PT). Themen sind unter anderem: die aktuelle Gefahrstoffpolitik (Gefahrstoffverordnung 2015), das geplante Transatlantische Freihandelsabkommen, Umsetzung des Allgemeinen Staubgrenzwertes in der Praxis, Umsetzung TRGS 910, aus der Arbeit von IPA und IFA. Anmeldungen sind bis zum 15. Mai 2015 möglich.

www.dguv.de Webcode: d987318

Kursteil A

Abschnitt A1:
Mo. 21.09. - Mi. 30.09.2015

Abschnitt A2:
Mo. 26.10. - Mi. 04.11.2015

Kursteil B

Abschnitt B1:
Mo. 16.11. - Mi. 25.11.2015

Abschnitt B2:
Mo. 30.11. - Mi. 09.12.2015

Kursteil C

Abschnitt C1:
Mo. 11.01. - Mi. 20.01.2015

Abschnitt C2:
Mo. 25.01.-Mi. 03.02.2016

Teilnehmergebühren

pro Kursteil:
Euro 615,00
(Mitglieder der Akademie)
Euro 675,00
(Nichtmitglieder)
Euro 555,00
(Arbeitslose Ärzte/innen)

A + A 2015

27. – 30.10.2015 Messe Düsseldorf
Die Messe Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit findet in diesem Jahr vom 27. – 30.10.2015 zum 30. Mal in Düsseldorf statt. Veranstaltungsschwerpunkte sind Persönlicher Schutz, betriebliche Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit / Corporate Health. Partnerland in diesem Jahr ist die Republik Korea. Der gleichzeitig stattfindende Internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin ist der Treffpunkt für nationale und internationale Fachleute aus den Unternehmen, Politik, Verwaltung und Verbänden sowie Sozialpartner. Folgende Themenschwerpunkte gibt es: Green Jobs und Prävention, Berufskrankheiten, Persönliche Schutzausrüstungen, Ausbildung und Qualifikation.

www.aplusa.de

Beitrag als PDF



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 Wiethage, Dr. Monika Zaghow

Gestaltung: 3satz Verlag & Medienservice

Titelbild: Fotolia (Alliance, Click and Photo), M. Brielmeier/Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 14, 15, 19), Thorsten Wiethage (S.37, 41), Stephan Floss (S. 3), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S.6, 20, 30), Andreas Ren (S. 5), Institut für Pathologie (S. 28), Dartmouth College Electron Microscope Facility (S.28), M. Brielmeier/Helmholtz Zentrum München, Neuherberg (S. 33, 35), Fotolia: Aleksandarfilip (S. 10), Bananna (S. 13), Fotolia:render (S. 21), Goldencow Images (S. 24), JENS (S.41), Kadmy (S. 39), Kasto (S.5), Pixdesign123 (S. 18), Georg Muresam (S. 8) Gerhard Seybert (S. 11), Vitanovski (S. 27), Wong Siew Tung (S. 28), Thinkstock/ Meinzahn (S. 36), Grafiken: Bernd Naurath, Fa. Agena, Bioscience (S. 22, 23)

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2000 Exemplare

ISSN: ISSN 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: (0234) 302-4501

Fax: (0234) 302-4505

E-Mail: oeff@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

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](#)



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

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

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

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

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de