

IPA-Journal 02/2012



Arsenhaltige Holzimprägnierungsmittel

Ursache für Harnblasenkrebs?

Krebsfrüherkennung

Bedeutung der Low-Dose-Mehrzeilen-Volumen-
HRCT in der Lungenkrebsfrüherkennung

Kombination von Gefahrstoffen

Internationales Verbundprojekt SYNERGY untersucht
die Bedeutung für die Entstehung von Lungenkrebs

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Vicki Marschall

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

Gestaltung: IPA

Titelbild: Fotolia / Auremar

Bildnachweis: IPA (S. 20), Bernd Naurath (S. 35, 40), Stephan Floss (S. 3), Audi AG (S. 31, 32), BG BAU /Dr. Scherenberg (S.24) BG RCI (S. 40, 24), BG RCI / Andreas Enderlein (S. 24), Hoffmann Mineral GmbH (S. 9, 10, 11), Hochschule Coburg (S. 5), IfADo (S. 18), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 33), VBG (S. 24), Fotolia: Bendao (12), Ernsthermann (S. 17) Ferkelraggae (S. 28), Juan Gärtner (23), Gerisch (S.8), Illustrez-vous (S. 6), Kontrastwerkstatt (S. 38), NanoStock (S. 24), Picsfive(S. 13), Schlierner (S.19), Sigtrix (S. 24), Ymk (S. 24)

Grafiken: Bernd Naurath

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.000 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.

Zugunsten der besseren Lesbarkeit und einer einfachen Schreibweise werden in dieser Zeitschrift geschlechtsneutrale Personenbezeichnungen verwendet. Sie gelten gleichermaßen für Frauen und Männer.

IPA-Journal
als PDF



Prävention braucht ein breites Spektrum

Toxikologie ist zentrales Element

Aus der Prävention von arbeitsbedingten Erkrankungen und Gesundheitsgefahren ist die Toxikologie nicht mehr wegzudenken. Zu ihren Aufgaben gehört unter anderem die Risikobeurteilung und die Vorhersage von Schadwirkungen verschiedener Substanzen auf die Lebens- und Arbeitswelt des Menschen.

In der Arbeitsmedizin ist die Toxikologie ein unverzichtbares Element, wenn es beispielsweise um die Bewertung von Arbeitsstoffen geht. Am IPA wird ein breites Spektrum toxikologischer Untersuchungen durchgeführt, um die Arbeitsmedizin und die Präventionsansätze der Unfallversicherungsträger mit fundiertem Wissen zu unterstützen. Dazu gehören vor allem humanbezogene und *In-vitro*-Ansätze toxikologischer Fragestellungen. Prof. Dr. Jan G. Hengstler, Direktor des Leibniz-Instituts in Dortmund, setzt sich im Interview ausführlich mit der Bedeutung der Toxikologie für die Wissenschaft auseinander (► S. 17).



Die Herausforderungen der modernen Arbeitswelt nehmen an Komplexität zu und häufig ist detektivischer Spürsinn gefordert, um mögliche berufsbedingte Ursachen von Erkrankungen zu identifizieren. Beispiele dazu finden Sie in dieser Ausgabe des IPA-Journals. So befasst sich der Arbeitsmedizinische Fall mit einem Winzer, der an Harnblasenkrebs erkrankt war (► S. 6). Erst nach umfangreichen Recherchen konnte als berufliche Ursache der Kontakt zu arsenbehandelten Holzpfehlen festgestellt werden. Die Toxikologie beantwortet nicht nur, ob Stoffe im Körper eine Reaktion hervorrufen, sondern auch welchen Wirkmechanismus eine Substanz hat. Experimente an Zellkulturen können dazu wichtige Informationen liefern (► S. 24). Das Verständnis für die Wirkmechanismen ist auch für die Prävention essenziell, wenn es beispielsweise um die Entstehung von Krebserkrankungen aber auch um deren Therapie geht (► S. 26). Die Kombinationswirkungen von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Krebs sind noch unzureichend erforscht, hier soll das internationale Projekt SYNERGY weitere wissenschaftliche Erkenntnisse liefern (► S. 20).

Gerade neue industrielle Entwicklungen benötigen die wissenschaftliche Bewertung der Toxikologie. Das zeigt beispielsweise das Thema Biokraftstoffe. Sie sollten unter anderem den steigenden weltweiten Bedarf an Treibstoffen ergänzen, doch die gesundheitliche Wirkung von Emissionen aus Dieselmotoren löste nicht nur gesellschaftliche sondern auch wissenschaftliche Diskussionen aus (► S. 17). Großes Augenmerk wird auch auf die Weichmacher gelegt – sie sind aus der industriellen Produktion nicht wegzudenken. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der vergangenen Jahre haben – was die Wirkung von Phthalaten angeht – nicht nur die Aufmerksamkeit der Verbraucher erhöht, auch Beschäftigte und Arbeitgeber reagieren sensibel. In der Rubrik „Aus der Praxis“ berichten wir diesmal über einen mit Unterstützung des Humanbiomonitorings durchgeführten Präventionsansatz in der metallverarbeitenden Industrie (► S. 28).

Der enge Praxisbezug des IPA macht es möglich, dass Problemstellungen aus dem Alltag der Unfallversicherungsträger wissenschaftlich fundiert erforscht werden können und damit zum Präventionsauftrag der Unfallversicherungsträger beitragen. Die Wissenschaftler des Instituts finden neue toxikologische Zusammenhänge, entwickeln weitergehende Methoden und tauschen ihre Erkenntnisse auf wissenschaftlichen Kongressen, in Gremien und Ausschüssen aus. So diskutierten beim Mangansymposium im Mai am IPA rund 60 nationale und internationale Experten über den Stand und die Perspektive der Manganproblematik. Am Ende steht immer der gemeinsame Erkenntnisgewinn, der in die Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Berufskrankheiten einfließt und somit dem einzelnen Versicherten zu Gute kommt.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

Thomas Brüning

Inhalt



Die hochauflösende Computertomographie unterstützt die frühzeitige Diagnose von Lungenkrebs. ▶ Seite 12



Eine Literatursauswertung befasst sich mit Emissionen und biologischen Wirkungen beim Einsatz von Biokraftstoffen in Dieselmotoren. ▶ Seite 17



Das IPA untersuchte mittels Humanbiomonitoring die Phthalatbelastung am Arbeitsplatz in der metallverarbeitenden Industrie. ▶ Seite 28

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Unterschätzte Gefahr durch arsenhaltige Holzimprägnierungsmittel: Harnblasenkrebs bei einem Winzer

9 Forschung

9 Silikoseforschung aktuell: Projekt zu gesundheitlichen Effekten der „Neuburger Kieselerde“ abgeschlossen

12 Krebsfrüherkennung verspricht bessere Heilungschancen: Bedeutung der Low-Dose-Mehrzeilen-Volumen-HRCT in der Lungenkrebsfrüherkennung

20 Nutzen von Zellkulturen für die Bewertung von Gefahrstoffen: Wirkmechanismen von Substanzen und Gemischen gezielt erforschen

22 „Hanahan und Weinberg“ – Ein Leitfaden auch für toxikologische Forschung?

24 Internationales Verbundprojekt SYNERGY: Gepoolte Analyse zur Kombinationswirkung von Gefahrstoffen auf die Entstehung von Lungenkrebs

28 Emissionen und biologische Wirkungen durch Verbrennung von Biokraftstoffen in Dieselmotoren – ein Review

17 Interview

„Die Toxikologie begleitet die Spitze technologischer Entwicklungen“ – Prof. Dr. Jan G. Hengstler über die Zukunft der Toxikologie in Wissenschaft und Praxis

31 Aus der Praxis

Weichmacherbelastung bis zum Minimum: Audi versucht Phthalatexposition Stück für Stück zu senken

34 Kongresse

34 Arbeitsmediziner tagten in Göttingen: 52. Jahrestagung der DGAUM

35 Mangan-Symposium: Internationales Symposium „Exposure to Manganese and Neurotoxicity in Welders“

37 Für Sie gelesen

39 Termine

40 Aus dem IPA

41 Publikationen

Meldungen

Schimmelpilzprojekt mit BG Bau und IFA

Für das Forschungsprojekt „Schimmelpilze und Milben bei der Gebäudesanierung“ kooperiert das IPA mit der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU) und dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA). In dieser Studie sollen die bereits entwickelten neuen Messmethoden zur sensitiven Bestimmung von Schimmelpilzantigenen überprüft werden. Derzeit werden dafür luftgetragene Staubproben gesammelt, die während der Sanierungsarbeiten in Schimmelpilz-belasteten Räumen genommen werden. Zusätzliche Luftproben sollen in erster Linie personengetragen erfolgen und durch stationäre Messungen, aber auch durch Material- und Saugproben ergänzt werden. Die Studie läuft voraussichtlich bis Dezember 2012.

IPA ist von COPHES zertifiziertes Labor

Das IPA ist als Referenzlabor des europäischen Humanbiomonitoring-Programms COPHES (CONsortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale) ausgewählt worden. COPHES soll das Humanbiomonitoring in Europa harmonisieren und Expositionsdaten vergleichbar machen. Dafür wurden vier Ringversuche von Januar 2011 bis Februar 2012 durchgeführt. Das IPA hat für die Parameter Cotinin, Phthalat-Metabolite und Bisphenol A im Urin an allen Ringversuchen erfolgreich teilgenommen. Dabei waren die Anforderungen beispielsweise für Cotinin höher als in den üblichen Ringversuchen: Es wurden nicht nur zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterschieden, sondern auch deutlich geringere Belastungen überprüft, wie Passivrauchbelastung von Kindern. Im europäischen Vergleich bietet das IPA das größte Spektrum an Phthalat-Metaboliten an, was einen umfassenden Blick auf die Exposition durch Phthalate ermöglicht. Bei der Analyse von Bisphenol A im Urin belegte das IPA als eines von nur fünf europäischen Laboren seine Kompetenz im Humanbiomonitoring neuartiger Chemikalien.

Neue Forschergruppe zur Kraftstoff-Forschung



Prof. Jürgen Bünger (v.li), Prof. Jürgen Krahl, Prof. Peter Eilts und Prof. Axel Munack haben die interdisziplinäre Gruppe „Fuels Joint Research Group“ gegründet.

Vier Forscher haben sich zur interdisziplinären Gruppe „Fuels Joint Research Group“ zusammengeschlossen, um nicht nur den Kraftstoff selbst zu untersuchen, sondern auch die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Kraftstoff-Komponenten, dem Motor und dem Motorenöl sowie der Abgasnachbehandlung stärker in den Fokus zu rücken. Neben Prof. Dr. Jürgen Bünger, Leiter des Kompetenz-Zentrums Medizin am IPA, gehören der Gruppe Prof. Dr. Peter Eilts, Institut für Verbrennungskraftmaschinen der TU Braunschweig, Prof. Dr. Axel Munack, Institut für Agrartechnologie und Biosystemtechnik des Johann Heinrich von Thünen-Instituts, Braunschweig, sowie Prof. Dr. Jürgen Krahl, Technologietransferzentrum Automotive der Hochschule Coburg, TAC, an. Alle vier Professoren bringen umfassende Kompetenzen aus der Chemie, der Agrartechnologie, der Medizin und den Ingenieurwissenschaften mit: In dieser Kombination ist die Fuels Joint Research Group weltweit einzigartig. Zum Teil arbeiteten sie bereits in dem Forschungsprojekt „Diesel regenerativ“ zusammen. Hier wurde der Einsatz eines neuen Biokraftstoffs untersucht, der aus hydriertem, das heißt mit Wasserstoff behandeltem Rapsöl besteht, dem zwei beziehungsweise sieben Prozent Biodiesel beigemischt werden. Jetzt wollen sich die vier Forscher sowohl national als auch international in der Kraftstoff-Forschung noch stärker profilieren und weitere gemeinsame Forschungsprojekte initiieren.

Chrom und seine Verbindungen – Handbuch der Arbeitsmedizin erschienen

Aktuell ist die 25. Ergänzungslieferung zu dem von Prof. Letzel und Prof. Nowak herausgegebenem Standardwerk „Handbuch der Arbeitsmedizin“ erschienen. In dem vom IPA erstellten Kapitel ‚Chrom und seine Verbindungen‘ (Pesch et al. 2012) werden unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur neben den physikochemischen Eigenschaften, dem Vorkommen, der Gewinnung sowie der Verwendung von Chrom, insbesondere die berufliche Exposition, mögliche Wirkungsmechanismen der Krebsentstehung, beruflich bedingte Krebserkrankungen, irritative und allergische Reaktionen und beruflich bedingte Hauterkrankungen behandelt.



Unterschätzte Gefahr durch arsenhaltige Holzimprägnierungsmittel

Harnblasenkrebs bei einem Winzer



Jana Henry, Thomas Brüning

Vorgestellt wird der Fall eines Winzers, der an Harnblasenkrebs erkrankte. Eine berufliche Verursachung für diese Erkrankung konnte zunächst nicht ermittelt werden. Erst nach langen und umfangreichen Recherchen wurde festgestellt, dass der Winzer bei der Bewirtschaftung der Weinberge auch Kontakt zu arsenbehandelten Holzpfehlen hatte.

2009 stellte sich der damals 69-jährige Versicherte erstmals zur Untersuchung im IPA vor. 1987 trat Blut im Urin auf und es wurde rasch die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms gestellt. Aufgrund des ausgedehnten Befundes (T3 Nx M0 G3) wurde zunächst eine neoadjuvante Strahlentherapie und im Juni 1987 eine radikale Entfernung von Harnblase, Prostata, Samenbläschen (Zystoprostatovesikulektomie) und der Beckenlymphknoten (Lymphadenektomie) mit Anlage eines Sigma-Conduits (Ableitung des Urins nach außen durch eine operativ hergestellte Öffnung in der Bauchhaut) durchgeführt. Als postoperative Komplikation trat eine Lungenembolie auf. In den folgenden Jahren waren weitere 13 Operationen aufgrund von Problemen durch Harnleiter- oder Stomastenosen erforderlich. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestanden keine wesentlichen körperlichen krankheits- oder therapieassoziierten Beschwerden. Der Versicherte gab jedoch eine starke psychische Belastung durch das Stoma an – so werden zum Beispiel Festlichkeiten und öffentliche Verkehrsmittel aus Angst vor einem Lösen des Urostomiebeutel gemieden. Die Untersuchung ergab keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv. Der Versicherte berichtete, niemals geraucht zu haben und bis zum Auftreten der Krebserkrankung gesund gewesen zu sein. Medikamente wurden vor 1987 nicht eingenommen.

Ausbildung und beruflicher Werdegang

Nach seinem Schulabschluss 1953 trat der Versicherte mit 14 Jahren in den elterlichen Betrieb ein, den er 1972 übernahm. Hierbei handelt es sich um 4,5 ha Weinbau in Flachlagen und 15 ha Landwirtschaft (Getreide, Grünland, Futterrüben, Kartoffeln). Bis 1975 wurden Mastbullen gehalten, bis 1980 Zuchtsauen. Bis zu seiner Erkrankung war der Versicherte ausschließlich in der Landwirtschaft beziehungsweise dem Weinbau tätig, danach gab er den Betrieb auf.

Vom Versicherten wurde schon bei der Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit eine umfangreiche Liste verschiedener Düngemittel, Herbizide und Insektizide genannt, die beruflich eingesetzt wurden. Vom Präventionsdienst der zuständigen Berufsgenossenschaft wurden umfangreiche Ermittlungen eingeleitet, die jedoch keinen Hinweis auf eine Belastung durch krebserzeugende aromatische Amine oder Arsen ergaben. 1989

wurde ein arbeitsmedizinisches Gutachten erstattet, das zu dem Schluss kam, dass eine berufliche Verursachung nicht belegt werden könnte. Dieser Einschätzung stimmte der zuständige Gewerbearzt zu. Im Widerspruchverfahren wurde 1992 ein weiteres Gutachten erstattet, in dem der Gutachter zu dem gleichen Ergebnis kam. Die zuständige Berufsgenossenschaft prüfte im Folgenden in regelmäßigen Abständen, ob neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorlägen, die eine Neubewertung unter arbeitsmedizinischen Gesichtspunkten notwendig machen würden. 2009 wurde der Vorgang in diesem Zusammenhang erneut durch den Präventionsdienst aufgegriffen. Wieder konnte keine relevante Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen oder Arsen durch die verwandten Dünge- und Pflanzenschutzmittel belegt werden. Es ergab sich jedoch eine berufliche Exposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen durch den Umgang mit Weinbergpfählen.

Beruflicher Umgang mit imprägnierten Holzpfählen

Nach den Ermittlungen des Präventionsdienstes bestand bei dem Versicherten eine Exposition gegenüber CKA-Salzen, die bis in die 1980er Jahre zur Imprägnierung von Holzpfählen im Weinbau eingesetzt wurden. Bei CKA-Salzen handelt es sich um Holzschutzmittel-Wirkstoffe, die Chromverbindungen (Dichromate, Chromate, Chromoxid), Kupfersulfat und Arsenverbindungen (Arsenpentoxid, Arsenate, Arsensäure) enthalten. Später wurden die Weinbergpfähle geteert. Erst seit den 1990er Jahren werden Stahlpfähle verwendet. Der Versicherte erneuerte beziehungsweise legte pro Jahr ca. 0,75 ha Weinberg an, so dass ca. 400 Weinbergpfähle verarbeitet wurden. Die Pfähle wurden frisch imprägniert angeliefert und jeder Pfahl wurde vom Versicherten ca. 5- bis 6-mal in die Hand genommen, ehe er seinen Bestimmungsort im Weinberg erreichte. Persönliche Schutzausrüstung wurde nicht getragen. Die Imprägnierung der Pfähle war bei Bearbeitung häufig noch nicht abgetrocknet, so dass es regelmäßig zu einer Verschmutzung der Hände und einer entsprechenden oralen Aufnahme kam. Waschmöglichkeiten standen im Weinberg nicht zur Verfügung und somit wurde mit verschmutzten Händen gegessen. Zusätzlich war von einer inhalativen Belastung auszugehen.

Arsenhaltige Spritz- und Stäubemittel im Weinbau

Die gesundheitlichen Gefahren im Weinbau durch arsenhaltige Spritz- und Stäubemittel zur Rebschädlingsbekämpfung wurden in den 30er und 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts gut beschrieben. Der Symptomkomplex einer chronischen Arsenvergiftung mit Haut- und Schleimhautveränderungen, neurologischen Störungen und Leberschäden konnte auf die Aufnahme arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel und die Arsenaufnahme über belasteten Hastrunk beziehungsweise Wein zurückgeführt werden. Unter den Begriff der „Kaiserstühler Krankheit“ wurde ein Symptomkomplex bekannt, der auf eine kombinierte Arsen-Alkoholschädigung zurückgeführt wurde. Vereinzelt wurde auch über das Auftreten von Leberkrebs in dieser Personengruppe berichtet. Mit dem Verbot arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel im Weinbau 1942, verschwand auch das Krankheitsbild der chronischen Arsenintoxikation bei Winzern.

Wirkung von Arsen und seinen anorganischen Verbindungen

Die Aufnahme von Arsen und seinen anorganischen Verbindungen erfolgt sowohl inhalativ als auch oral. Die dermale Resorption ist von untergeordneter Bedeutung. Enteral aufgenommene Arsenverbindungen werden rasch resorbiert, gleiches gilt für die inhalative Aufnahme wasserlöslicher Arsenverbindungen. Die toxische Wirkung beruht im Wesentlichen auf der Blockade von Sulfhydrylgruppen, was zur Störung intrazellulärer Stoffwechselprozesse führt. Es kommt zu einer Anreicherung bevorzugt in Leber, Nieren, Lunge und Knochen. Bei akuter oraler Intoxikation stehen gastrointestinale Symptome wie Koliken, Diarrhoen und Brechreiz im Vordergrund, häufig mit der Folge eines Multiorganversagens. Beschrieben wurde auch das akute paralytische Syndrom mit kardiovaskulären Problemen wie Blutdruckabfall, Rhythmusstörungen, Schock und Atemlähmung. Bei inhalativer Intoxikation stehen zunächst lokale Reizwirkungen wie Husten, Luftnot und Brustschmerzen im Vordergrund. Die chronische Intoxikation führt zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schlafstörungen und Gewichtsverlust. Zusätzlich treten neurologische Symptome, Leberschäden und Hautbeziehungsweise Nagelveränderungen auf. Auch Gefäßschädigungen mit Nekrosen, kardialen Arrhythmien und Herzinsuffizienz sowie Diabetes mellitus-Erkrankungen wurden beschrieben.

Arsen von MAK-Kommission als krebserzeugend bewertet

Eine weitere Spätfolge ist das Auftreten von Karzinomen. Arsen wurde von der Deutschen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) als krebserzeugend für den Menschen bewertet und in die Kategorie 1 eingeordnet. Die IARC (International Agency for Research on Cancer) stufte Arsen erstmals 1980 als krebserzeugend beim Menschen ein (1), was im Weiteren mehrfach bestätigt und untermauert wurde (2, 3). Es wurde festgestellt, dass ausreichende Evidenz für die karzinogene Wirkung beim Menschen vorliegt („sufficient evidence in humans“). Anorganische Arsenverbindungen können Lungenkarzinome, Blasenkarzinome und Krebserkrankungen der Haut verursachen. Ebenso wurde eine Assoziation mit Nieren-, Leber und Prostatakarzinomen gesehen. Hierbei scheint der Aufnahmeweg mit der Tumoralisation in Zusammenhang zu stehen. So finden sich nach inhalativer Arsenexposition insbesondere Karzinome der Lunge, nach dermalen Exposition insbesondere Hautkarzinome, während nach oraler Aufnahme sowohl Haut- als auch Lungen- und Harnblasenkarzinome auftreten (4, 5).

Dermale und inhalative Arsenexposition nachweisbar

Nach umfangreichen Recherchen konnte bei dem Versicherten eine dermale und inhalative Exposition gegenüber Arsen durch den Umgang mit CKA-imprägnierten Holzpfählen zwischen 1972 und Mitte der 1980er Jahre ermittelt werden. Unter Kenntnis der Arbeitsumstände (keine persönliche Schutzausrüstung, umfangreiche Verschmutzung der Hände, keine Reinigungsmöglichkeit im Weinberg) war von einer erheblichen Belastung auszugehen. Auch wenn typische arsenassoziierte Hautveränderungen dem Versicherten nicht mehr erinnerlich waren, spricht das Fehlen nicht gegen einen Ursachenzusammenhang zwischen der Arsenexposition und



der Krebserkrankung des Versicherten. Außerberufliche Risiken lagen nicht vor. Auffallend war auch die deutliche Vorverlegung des Erkrankungsalters - der Versicherte erkrankte mit 47 Jahren, das mediane Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 73 Jahren (6). Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen wurde die Anerkennung der Harnblasenkrebserkrankung als BK 1108 empfohlen.

Fazit

Der vorliegende Fall belegt eindrücklich, wie durch intensive Recherche zunächst nicht vermutete berufliche Risiken – hier durch CKA-imprägnierte Weinbergpfähle – zu Tage treten und letztlich zur Anerkennung einer Berufskrankheit führen können.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Jana Henry
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some Metals and Metallic Compounds. Vol. 23. Lyon, France 1980.
2. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Vol. 84. Lyon, France 2004.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Vol. 100C Lyon, France 2012
4. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):453-4.
5. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhanani R, Campbell S, Rousseau MC, Boffetta P. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2004 Nov;112(15):1447-59.
6. Robert Koch Institut / Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland 2007 / 2008, 8. Ausgabe, Berlin 2012

Silikoseforschung aktuell

Projekt zu gesundheitlichen Effekten der „Neuburger Kieselerde“ abgeschlossen



Dirk Taeger, Christian Seeger, Roland Müller, Michael Koob, Rolf Merget, Dirk Dahmann

Seit vielen Jahrhunderten ist die Silikose als Staublungenerkrankung bekannt. Hervorgerufen wird sie durch kristalline Kieselsäuren – deren häufigste Art Quarz darstellt. Kristalline Kieselsäuren finden Verwendung in verschiedensten Industrieprozessen. Sie dienen zum Beispiel als Füllmaterial, werden in der Farbenherstellung, im Baugewerbe oder der Keramikindustrie verwendet. Nun können aber Beschäftigte auch dort gegenüber Quarz exponiert sein, wo es nicht unmittelbar der Herstellung oder Verarbeitung von Produkten dient, wie im Bergbau oder in der Landwirtschaft. Durch drastische Expositionsminderungen konnten in Deutschland in den letzten Jahrzehnten sehr gute Präventionserfolge erzielt werden. Da es sehr unterschiedliche Formen der Kieselsäure, nämlich amorph, kryptokristallin und kristallin gibt, sind Studien zu den gesundheitlichen Effekten der einzelnen Formen nicht immer übertragbar. Im Projekt KAFKA hat das IPA gemeinsam mit dem Institut für Gefahrstoff-Forschung (IGF) der BG RCI die Kieselsäure-Varietät „Neuburger Kieselerde“ in einer epidemiologischen Studie hinsichtlich ihrer gesundheitlichen Effekte untersucht. Das Projekt KAFKA liefert wichtige Erkenntnisse zur Einschätzung von Gesundheitsgefahren bei Tätigkeiten mit kristallinen Kieselsäuren und trägt dadurch zu einer verbesserten Prävention bei.

Der Beruf des Bergmannes war immer schon sehr gefährlich. Neben Unfallgefahren machten früher insbesondere Hitze und Staub den Bergleuten zu schaffen. Bereits aus dem Altertum wird über die Staublungenerkrankung, die sogenannte Silikose, berichtet. Im Jahr 1929 wurde die Silikose im damaligen Deutschen Reich in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen. Seitdem wurden viele präventive Maßnahmen ergriffen, wie z. B. das Nassbohren, so dass die Silikoseerkrankungen in den letzten Jahrzehnten massiv zurückgegangen sind. Heute firmiert die Silikose unter den Be-

rufskrankheiten 4101 als Quarzstaublungenerkrankung (Silikose) und 4102 als Quarzstaublungenerkrankung in Verbindung mit aktiver Lungentuberkulose (Siliko-Tuberkulose). Aber der Quarz birgt noch eine andere Gefahr: Es besteht die Möglichkeit, dass ein Lungenkrebs nach entwickelter Silikose entstehen kann. Dieses berücksichtigt der Gesetzgeber durch die Berufserkrankung 4112 „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO_2) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“.



Arbeiter in der Grube Pfaffengrund um 1950.

Betroffen von diesen Erkrankungen sind nicht nur Bergleute, denn Quarz findet Verwendung in vielen Industrieprozessen, wie zum Beispiel in der Keramikindustrie, im Baugewerbe und in Gießereien. Mit der Überarbeitung der Gefahrstoffverordnung im Jahr 2004 wurde der bis dahin gültige Grenzwert für Quarz (A-Staub) von $0,15 \text{ mg/m}^3$ ausgesetzt. Ein neuer Grenzwert wurde bisher noch nicht vom Verordnungsgeber beschlossen.

Verschiedene Varietäten von Quarz

Landläufig wird unter Siliziumdioxid Quarz verstanden. Allerdings ist Quarz nur eine Form des kristallinen Siliziumdioxids. Daneben kommen noch andere Varietäten wie Tridymit, Cristobalit sowie nicht kristallines Siliziumdioxid wie Diatomeen (Kieselgur) vor. Im beruflichen Kontext ist allerdings vornehmlich Quarz und im geringeren Maße Cristobalit von Interesse. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 1997 Quarz und Cristobalit als krebserzeugend beim Menschen eingestuft. Allerdings konnte das kanzerogene Potenzial nicht für jede Form der Quarzverarbeitung festgestellt werden. Ebenfalls konnte amorphes (also nicht kristallines) Siliziumdioxid nicht im Hinblick auf die Kanzerogenität beim Menschen eingestuft werden.

Gerade durch diese Nicht-Einstufung stellte sich für die Firma Hoffmann Mineral GmbH aus Neuburg an der Donau die Frage, ob dies auch für die von ihr abgebaute und verarbeitete „Neuburger Kieselerserde“ gilt. Die *Neuburger Kieselerserde*, die ausschließlich in Neuburg an der Donau abgebaut wird, ist ein weltweit einmaliges Naturprodukt und findet vielfältige Verwendung, unter anderem in der Automobilindustrie. Sie ist hinsichtlich ihrer Beschaffenheit nicht vergleichbar mit Quarz oder der Diatomeenerde. Die *Neuburger Kieselerserde* besteht aus Ablagerungen aus kryptokristalliner und amorpher Kieselsäure sowie Kaolinit (ein Tonmineral). Schon die Römer nutzten dieses Vorkommen, allerdings wurde erst im 19. Jahrhundert mit dem industriellen Abbau begonnen.

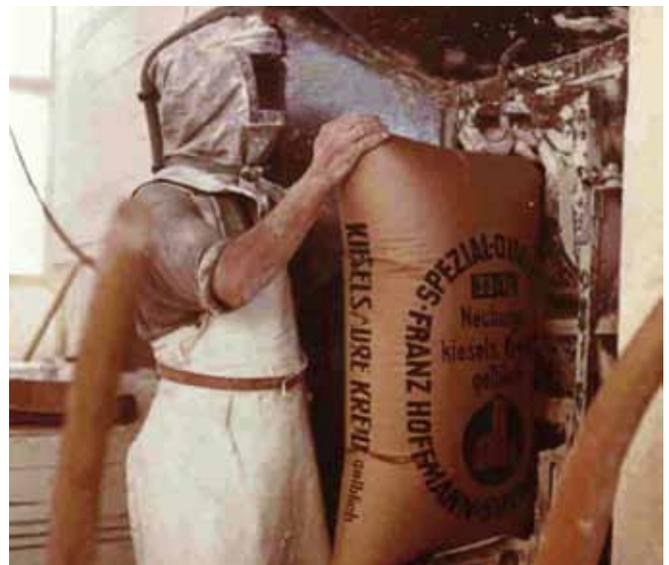
Ein Kooperationsprojekt

Die Firma Hoffmann Mineral GmbH, ein Mitgliedbetrieb der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), wandte sich an das Institut für Gefahrstoff-Forschung (IGF) der BG RCI und das IPA, um die gesundheitlichen Effekte, die durch Abbau und Verarbeitung der *Neuburger Kieselerserde* entstehen können, besser bewerten und daraus Präventionsmaßnahmen ableiten zu können. Insbesondere sollte untersucht werden, ob Beschäftigte, die *Neuburger Kieselerserde* abbauen oder verarbeiten, einem erhöhten Silikose- oder Lungenkrebsrisiko ausgesetzt sind. Die Studie wurde als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Hierbei werden alle Mitarbeiter des Betriebes ab einem bestimmten Zeitpunkt, der in der Vergangenheit liegt, in die Studie mit einbezogen und deren Gesundheitszustand im Zeitverlauf beobachtet.

Datenerhebung vor Ort

In einem ersten Schritt wurden vor Ort mehr als 600 ehemals in diesem Unternehmen Beschäftigte aus Archivunterlagen rekrutiert. Neben Name, Geburtsdatum, Einstellungs- und Austrittsdatum in den beziehungsweise aus dem Betrieb wurde auch deren hauptsächliche Tätigkeit erhoben. Personen, die weniger als ein Jahr beschäftigt waren, wurden nicht in die Kohorte aufgenommen, da bei diesen Personen davon auszugehen ist, dass es sich zum Beispiel um Saisonarbeiter handelte. Die Daten der aktuell Beschäftigten wurden von der Personalabteilung in die Studie eingebracht. Insgesamt konnten so 591 Männer und 84 Frauen in die Studie eingeschlossen werden.

Im nächsten Schritt wurden von der ehemaligen Bergbau-Berufsgenossenschaft (heute BG RCI) als zuständigem Unfallversicherungsträger die Teilnehmerdaten übermittelt. Hier wurde recherchiert, für welche dieser Mitarbeiter der Verdacht einer Berufskrankheit 4101, (Quarzstaublungerkrankung [Silikose]), 4102 (Quarzstaublungerkrankung in Verbindung mit einer Lungentuberkulose [Silikotuberkulose]) oder 4112 (Lungenkrebs durch die Einwirkung von



Absackung der „Neuburger kieselsauren Kreide“, um 1950

kristallinem Siliziumdioxid bei nachgewiesener Quarzstaublungenkrankung) angezeigt oder eine entsprechende Berufskrankheit anerkannt wurde. Die entsprechenden Angaben aus den Akten der angezeigten und anerkannten Fälle wurden pseudonymisiert und dem IPA zur weiteren Auswertung zur Verfügung gestellt. Aufgrund der von der Berufsgenossenschaft zurückgemeldeten Daten wurde von zwei erfahrenen Pneumologen des IPA eine Bewertung der Röntgenbefunde auf Basis der in den Gutachten dokumentierten radiologischen Befunde nach ILO 2000 vorgenommen. Personen mit einer ILO 2000 Klassifikation $\geq 1/1$ wurden als Silikotiker eingestuft.

Um die Quarzexposition abzuschätzen und eine Job-Expositionsmatrix für die Studie zu erstellen, wurden die vom IGF seit 1961 regelmäßig durchgeführten Quarzmessungen hinzugezogen. Zusammen mit den entsprechenden Mitarbeitern des Arbeitsschutzes wurde außerdem die Expositionsgeschichte des Betriebes (verfahrenstechnische Chronik der Tätigkeiten mit der *Neuburger Kieselerde*) aufgearbeitet. Messergebnisse, gewonnen durch ältere Messverfahren (z.B. Tyn-dalloskopie), wurden in gravimetrische Ergebnisse umgerechnet. Für Zeiträume, für die keine Messwerte vorhanden waren, wurden in Kenntnis der ausgeübten Tätigkeiten und der verwendeten Technologie entweder die Messwerte geeignet interpoliert oder mit Hilfe von Experten abgeschätzt. So wurde zum Beispiel berücksichtigt, dass 1979 der untertägige Abbau geschlossen wurde. Insgesamt konnte für jedes Tätigkeitsprofil über die gesamte Beobachtungszeit eine valide Abschätzung der vorhandenen Quarzexposition in mg/m^3 (A-Staubfraktion) vorgenommen werden.

Expositionsgeschichte umfassend aufgearbeitet

Die insgesamt 675 Studienteilnehmer wurden zwischen 1923 und 2007 eingestellt und arbeiteten im Schnitt neun Jahre im Betrieb. Es konnten 55 Silikosen identifiziert werden. Betroffen waren ausschließlich Männer. Nach den Expositionsdaten waren Frauen wesentlich geringer exponiert als die Männer, da sie in der Regel nicht im Abbau (insbesondere nicht unter Tage) beschäftigt waren. Bei 27 Prozent der Silikosen war aus den Berufsanamnesen ersichtlich, dass sie vor ihrer Beschäftigung bei der Fa. Hoffmann Mineral bereits bei anderen Tätigkeiten vergleichsweise erhöht gegenüber Quarzfeinstäuben exponiert waren, zum Beispiel im Steinkohlenbergbau oder im Uranbergbau. Es traten 73 Prozent der Silikosen bei Untertage-Beschäftigten und der Verarbeitung der Roherde auf. Roherde ist eine Mischung aus der *Neuburger Kieselerde* und mit gewonnenem Beigestein, das quarzhaltig ist. Bei den Beschäftigten, die nur mit der *Neuburger Kieselerde* exponiert sind beziehungsweise waren, traten 16 Prozent der Silikosen auf. Im Vergleich zu anderen publizierten Studien an quarzexponierten Beschäftigten zeigte sich in diesem Kollektiv bis zu einer Exposition gegenüber Quarz im A-Staub von $6 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ ein mittleres Risikoprofil. Die Dosis-Wirkungsbeziehung verläuft nicht linear. Insofern kann geschlussfolgert werden, dass das silikogene Potenzial der *Neuburger Kieselerde* nicht höher ist als das anderer quarzhaltiger Mineralien. Zur Ableitung eines möglichen Lungenkrebsrisikos waren zu wenige Lungenkrebsfälle dokumentiert. Deshalb kann man derzeit nicht von einem erhöhten Lungenkrebsrisiko durch die *Neuburger Kieselerde* ausgehen.



Die letzte Lore, die 1979 aus der Grube Kreuzgründe gefördert wurde.

Dieses Projekt ist ein gutes Beispiel für die betriebliche Epidemiologie. Es zeigt, dass es möglich ist, die Expositionsgeschichte tätigkeitsbezogen für eine Firma aufzuarbeiten und in den Kontext gesundheitlicher Effekte zu setzen. Dies wurde zum einen dadurch möglich, dass das IGF und auch der Betrieb selbst schon seit Jahrzehnten vor Ort Messungen vornimmt, und zum anderen, weil eine gesetzliche Verpflichtung besteht, bei Verdacht auf Silikose eine Berufskrankheit anzuzeigen. Dadurch waren bei der Berufsgenossenschaft entsprechende Unterlagen vorhanden.

Gesundheitsgefahren einschätzen und Prävention verbessern

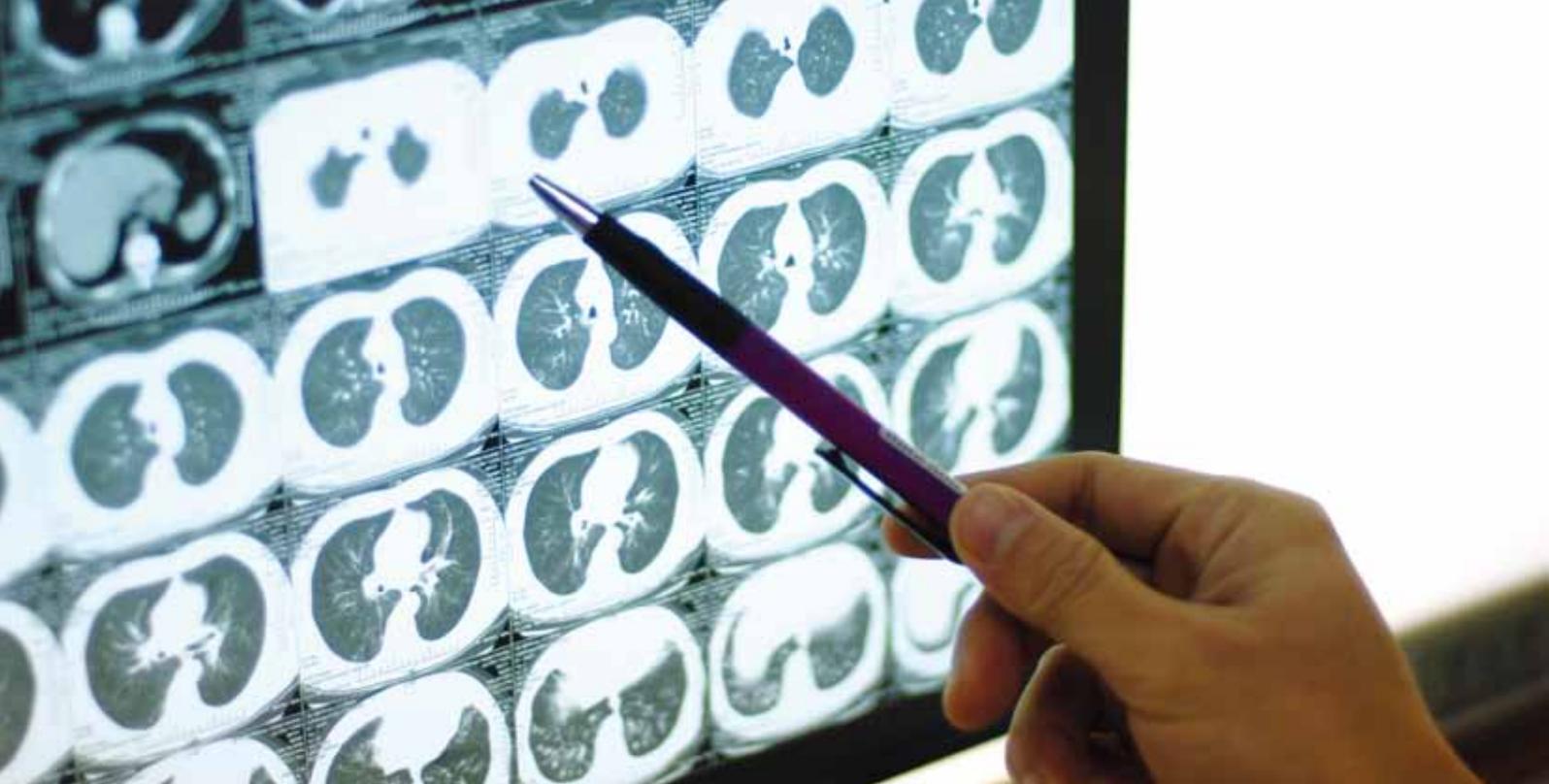
Grundsätzlich unterliegt das gewählte Studiendesign gewissen Einschränkungen. Bedingt durch den langen Untersuchungszeitraum – das früheste Einstellungsdatum war von 1923 – konnten sicherlich nicht alle Mitarbeiter, die im Unternehmen beschäftigt waren, aufgenommen werden, da nicht alle Unterlagen in den Archiven vorhanden waren. Ebenso lagen nicht für jede Tätigkeit in jedem Jahr Messwerte vor. Allerdings gilt für beides, dass das Fehlen unabhängig vom Vorhandensein einer Silikose ist und somit nicht systematisch ist.

Durch die Kooperation zwischen Unternehmen, Unfallversicherungsträger und den beiden Instituten konnten mögliche Silikoserisiken beim Abbau und der Verarbeitung der „Neuburger Kieselerde“ erforscht werden. Damit liefert dieses Projekt wichtige Erkenntnisse zur Einschätzung von Gesundheitsgefahren durch Quarz und trägt zur verbesserten Prävention bei.

Beitrag als PDF



Die Autoren:
 Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Dirk Taeger
 IPA
 Roland Müller, Dr. Christian Seeger
 Hoffmann Mineral GmbH
 Dr. Dirk Dahmann, Michael Koob
 Institut für Gefahrstoff-Forschung der BG RCI



Krebsfrüherkennung verspricht bessere Heilungschancen

Bedeutung der Low-Dose-Mehrzeilen-Volumen-HRCT in der Lungenkrebsfrüherkennung

Olaf Hagemeyer, Thomas Behrens, Georg Johnen, Rolf Merget, Dirk Pallapies, Dirk Taeger, Thorsten Wiethage, Thomas Brüning

In Deutschland versterben pro Jahr rund 30.000 Männer und 13.000 Frauen an Lungenkrebs. Jährlich werden rund 900 Fälle im Zusammenhang mit einer beruflich bedingten Lungenkrebserkrankung anerkannt. Da eine große Zahl an Patienten erst in fortgeschrittenen Krebsstadien diagnostiziert wird, sind die Chancen für eine erfolgreiche Therapie deutlich verringert. Es ist daher wichtig, durch eine frühzeitige Diagnose möglichst frühe Tumorstadien zu entdecken, um somit die Heilungschancen deutlich zu verbessern. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse einer Studie aus den USA zeigen nun, dass mit der hochauflösenden Computertomographie Lungenkrebs nicht nur im Frühstadium diagnostiziert, sondern unter bestimmten Bedingungen auch die Lungenkrebssterblichkeit gesenkt werden kann. Vor dem Hintergrund der bisherigen Erkenntnisse werden der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand vorgestellt und mögliche Schlussfolgerungen aufgezeigt.

Ausgangslage

In Deutschland ist Lungenkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Männern und bei Frauen die dritthäufigste. Über 50 Prozent der Patienten werden in einem fortgeschrittenen Krebsstadium diagnostiziert, in dem eine kurative Behandlung schwierig ist (Krebs in Deutschland 2007/2008). Die Früherkennung von Krebserkrankungen hat vor diesem Hintergrund eine besondere Bedeutung, da ein frühes Tumorstadium bessere Heilungschancen verspricht.

Anerkannter wissenschaftlicher Maßstab für den Erfolg einer Früherkennungsmaßnahme bei Krebserkrankungen ist die Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität. Die Bewertung der Früherkennungsmaßnahme kann deshalb nur auf Gruppenebene und nicht für die einzelne Person ermittelt werden.

Für die Früherkennung von Lungenkrebserkrankungen bieten sich grundsätzlich zwei Ansätze an: Radiologische Verfahren und Biomarker. Beide Verfahren haben verschiedene Vor- und Nachteile, die nur schwer gegeneinander abzugrenzen sind. Geeignete Biomarker wurden bisher nicht in größeren Studien für einen praxistauglichen Einsatz untersucht. Auf die Lungenkrebsfrüherkennung durch Biomarker soll daher im Folgenden nicht weiter eingegangen werden (► IPA-Journal 02/2010). Die Low-Dose-Mehrzeilen-Volumen-HRCT Untersuchung (LDCT) als radiologisches Verfahren wurde dagegen in randomisierten klinischen Screeningstudien untersucht. Die vorliegenden wissenschaftlichen Daten dieses Verfahrens zum Einsatz für ein Lungenkrebscreening zeigen, dass unter Berücksichtigung definierter Rahmenbedingungen eine Senkung krankheitsspezifischer Mortalität möglich ist.

Wissenschaftliche Studien zum Screening von Lungenkrebs mittels LDCT

Die aktuellste und umfassendste wissenschaftliche Bewertung von Nutzen und Schaden eines Lungenkrebscreenings mittels LDCT wurde von Bach et al. 2012 publiziert. Diese Übersichtsarbeit ist eine fachübergreifende Initiative unter Beteiligung der American Cancer Society (ACS), des American College of Chest Physicians (ACCP), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ziel war die Erstellung einer Grundlage für die Entwicklung evidenz-basierter medizinischer Empfehlungen (Leitlinie) zur Durchführung von Lungenkrebscreeninguntersuchungen.

Nach Bach et al liegen derzeit drei wissenschaftlich randomisierte Studien aus den USA, Dänemark und Italien vor, in denen über Effekte eines Screenings mittels LDCT auf die Lungenkrebsmortalität berichtet wurde. Eingeschlossen wurden Personen höheren Alters, die aufgrund eines lebenslang hohen Zigarettenkonsums ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufwiesen. **Tabelle 1** stellt die wesentlichen Charakteristika und Ergebnisse dieser Studien dar. Weitere Details sind den Originalarbeiten zu entnehmen (Infante et al. 2009, NLST Research Team 2011, Saghir et al. 2012).

In der größten Studie, der US-amerikanischen **NLST-Studie** (*National Lung Screening Trial*) wurde bei insgesamt 53.454 eingeschlossenen Teilnehmern in zwei etwa gleich großen Untersuchungsgruppen gezeigt, dass ein LDCT-Screening mit signifikant weniger Lungenkrebstoten assoziiert ist (356 vs. 443 Tote für LDCT beziehungs-

weise Kontrollgruppe; Lungenkrebs-spezifische Mortalität 247 vs. 309 Todesfälle pro 100.000 Personenjahre für LDCT beziehungsweise Kontrollgruppe; Relative Risikoreduktion: 20%; Absolute Risikoreduktion: 0,33%). Zwei kleinere Studien, die **DLCST-Studie** (*Danish Lung Cancer Screening Trial*) und die **DANTE Studie** (*Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays*) zeigten keinen solchen Vorteil: Das LDCT-Screening war in der dänischen Studie sogar mit einer leicht erhöhten Mortalität in der Screening-Gruppe assoziiert – sowohl insgesamt (61 vs. 42 Fälle) als auch lungenkrebsbedingt (15 vs. 11). Auch in der **DANTE-Studie** konnte bislang kein relevanter Effekt auf die Mortalität beschrieben werden.

Risiken und mögliche Schäden durch ein LDCT-Screening müssen gegen den potenziellen Nutzen abgewogen werden. Im Detail werden in der wissenschaftlichen Literatur im Wesentlichen eine hohe Zahl falsch-positiver Befunde, die Strahlenbelastung, Überdiagnosen sowie eine psychische Belastung und die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität als mit einem LDCT-Screening verbundenen potenziellen „Schaden“ diskutiert (siehe auch: Bach et al. 2012).

Falsch-positive Befunde

Bei ca. 20 Prozent der Teilnehmer in jeder Screening-Runde wurden im LDCT vermeintlich ‚positive‘ Befunde erhoben, die im Rahmen einer weiterführenden radiologischen oder operativen Abklärung nur in ca. ein Prozent als Lungenkrebs bestätigt wurden. Der Anteil „falsch-positiver“ Befunde liegt daher über 90 Prozent (Bach et al. 2012).

Insgesamt besteht zwischen den Studien eine große Heterogenität bezüglich der Zahl auffälliger Befunde und der Frequenz von Nachuntersuchungen, Biopsien und operativen Eingriffen bei Patienten mit nicht malignen Veränderungen. Schwere Komplikationen infolge zusätzlicher diagnostischer Maßnahmen sind selten, treten aber auf (NLST-Studie: Todesrisiko beziehungsweise schwere Komplikationen nach dem diagnostischen Ereignis bei nicht malignen Rundherden 4,1 beziehungsweise 4,5 / 10.000 Untersuchungen in der LDCT-Gruppe).

Strahlenbelastung

Nach Bach et al. (2012) ist – nach Modellrechnungen, die auf Basis der Daten der NLST-Studie erstellt wurden – mit einem zusätzlichen Krebstodesfall pro 2.500 mittels LDCT gescreenter Personen zu kalkulieren.



Charakteristika		NLST	DLCST	DANTE
Studiendauer		7 Jahre	5,5 Jahre	7 Jahre
Studienzentren		33	1	3
Alter der Teilnehmer		55 bis 74 Jahre	50 bis 70 Jahre	60 bis 74 Jahre
% Männer		59	55	100
Zigarettenkonsum (Packungsjahre /Zeit seit Einstellen des Rauchens)		≥30 Packungsjahre Bei Ex-Rauchern: Einstellung ≤ 15 Jahre	≥20 Packungsjahre Ex-Raucher Konsum nicht vor dem 50. Lebensjahr und < 10 Jahren eingestellt	≥20 Packungsjahre Ex-Raucher Konsum nicht vor dem 50. Lebensjahr und < 10 Jahren eingestellt
Screening-Gruppe		LDCT	LDCT	LDCT
Kontroll-Gruppe		Röntgen-Thorax	„Usual care“	„Usual care“
Knotengröße für weitere diagnost. Maßnahmen		≥4mm	5-15mm/ >15mm	Differenziert nach verschiedenen Parametern
Anzahl der Teilnehmer		53.454	4.104	2.472
Untersuchungsrhythmus		Jährlich (3 x)	Jährlich (5 x)	Jährlich (5 x)
Anzahl Untersuchungen	Screening-Gruppe	75.126	9.800	4.045
	Kontrollgruppe	73.470	9.540	3.623
Personenjahre	Screening-Gruppe	164.341	9.769	N.N
	Kontrollgruppe	164.510	9.794	N.N
Todesfälle Lungenkrebs	Screening-Gruppe	356	15	20
	Kontrollgruppe	443	11	20
Lungenkrebsmortalität	Screening-Gruppe	1,33%	0,73%	1,6%
	Kontrollgruppe	1,66%	0,54%	1,7%
Relative Risikoänderung		-20%	35%	-6%
Absolute Risikoänderung		-0,33%	0,19%	-0,1%
Falsch-positive Befunde ¹	Positive HRCT-Befunde (gemäß diagnostischen Kriterien der RCT) [n,%]	17.516 [(23%)] ²	179 [(9%)] ²	226 [(18%)] ²
	davon falsch-positiv	96%	95%	80%

¹ Angaben lt. Bach et al. 2012

² NLST gemittelt über 3 Screening Runden, andere Trials zur Baseline

Tabelle 1: Charakteristika und Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zum Lungenkrebscreening mittels LDCT

Überdiagnosen

Jedes Lungenkrebscreening führt zu Überdiagnosen, also histologisch bestätigten Tumoren, die ohne Behandlung die Lebenserwartung nicht verkürzt hätten, wenn sie unentdeckt geblieben wären. Das Ausmaß der Überdiagnosen ist aus den vorliegenden Daten nicht exakt zu beziffern. Die NLST-Studie zeigt aber laut Bach et al. (2012) einen persistierenden „Überschuss“ von 120 Lungenkrebsdiagnosen gegenüber den Kontrollen. Das Risiko für eine Überdiagnose steigt mit dem Alter der untersuchten Personen.

Psychische Belastung/Einschränkung der Lebensqualität

Die Teilnahme an einem Früherkennungsprogramm, insbesondere aber die Diagnose eines abklärungsbedürftigen Erstbefundes oder eines Tumors, stellt für die zu untersuchende Person eine psychische Belastung dar, die eine professionelle psychologische Begleitung erforderlich macht. So zitieren Bach et al. (2012) Daten aus einer Screening-Studie, laut der 46 Prozent der Gescreenten über psychische Belastungen berichten, während sie auf das Ergebnis warteten. Auch die Mitteilung eines (falsch-)positiven* Befundes stellt für den Empfänger in der Regel eine psychische Belastung dar. Nach Fang

Begriffsdefinitionen:

Screening: Systematische Maßnahmen zur Erkennung von Erkrankungen in einem Kollektiv von Personen, die noch keine krankheitsspezifischen Symptome aufweisen.

Früherkennung: Erkennung von Erkrankungen in einem frühen Stadium mit dem Ziel, eine frühzeitige kurative Behandlung einleiten zu können.

Mortalität: Anzahl verstorbener Personen in Bezug auf die Gesamtzahl der Personen in einer Untersuchungsgruppe

Falsch-positive Befunde: Anzahl der krankheitsverdächtigen („positiven“) Befunde bei einer diagnostischen Untersuchung (z.B.: LDCT-Untersuchung), die in einer weiterführenden Diagnostik nicht als Erkrankung bestätigt werden.

Überdiagnosen: Mittels Screening korrekt diagnostizierte Erkrankungen, die keinen Einfluss auf die Lebenserwartung haben, da der Patient an einer anderen Todesursache verstirbt (z.B. aufgrund seines hohen Alters).

Absolute Risikoreduktion: die absolute Differenz zwischen Mortalitätsrisiken in zwei verschiedenen Gruppen durch eine diagnostische oder therapeutische Maßnahme. Beispiel: Gruppe A, die nicht behandelt wird, hat ein 10-prozentiges Mortalitätsrisiko, Gruppe B, die gescreent wird, ein 5-prozentiges,

dann beträgt die absolute Risikoreduktion 5% (In der NLST-Studie wurde bei ca. 53.000 Teilnehmern in der nicht-gescreenten Gruppe ein Mortalitätsrisiko von 1,66% und in der gescreenten Gruppe eines von 1,33% errechnet. Hieraus ergibt sich eine absolute Risikoreduktion durch das HRCT-Screening von 0,33%).

Relative Risikoreduktion: die prozentuale Risikosenkung beim Vergleich zweier Gruppen. Im obigen Beispiel betrage die relative Risikosenkung $(5\% \cdot 100) / 10\% = 50\%$ (In der NLST-Studie beträgt die relative Risikoreduktion $(0,33\% \cdot 100) / 1,66\% = 20\%$).

Packungsjahre: 1 Packungsjahr ist definiert als ein täglicher Konsum von 20 Zigaretten (1 Packung) über den Zeitraum eines Jahres. 30 Packungsjahre bedeuten also einen Konsum von 1 Schachtel Zigaretten pro Tag über 30 Jahre, 2 Schachteln pro Tag über 15 Jahre oder 10 Zigaretten pro Tag über 60 Jahre usw.

RCT= randomized clinical trial (randomisierte klinische Studie): Der Erfolg einer Screeningmaßnahme wird untersucht, indem nach streng zufälligen Kriterien (mindestens) 2 Gruppen gebildet werden, von denen eine gescreent wird und die andere nicht (in den obigen Fällen wurde diese Kontrollgruppe mit „usual care“, also der bisher üblichen klinischen Praxis des jeweiligen Landes untersucht (Italien, Dänemark) beziehungsweise mit einer Röntgen-Thorax-Aufnahme (NLST-Studie)).

und Mitarbeitern (2012) erhöht die Mitteilung einer Krebsdiagnose das Suizid- beziehungsweise das Herzinfarkttrisiko.

Internationale Empfehlungen

Die Autoren der NLST-Studie weisen ausdrücklich auf verschiedene Limitationen ihrer Studie hin: Zusammenfassend seien die vorliegenden Ergebnisse für sich alleine nicht ausreichend, um für die Durchführung von Lungenkrebscreeninguntersuchungen Empfehlungen zu begründen (*“Although some agencies and organizations are contemplating the establishment of lung-cancer screening recommendations on the basis of the findings of the NLST, the current NLST data alone are, in our opinion, insufficient to fully inform such important decisions.”*; NLST Research Team 2011, S. 407)

Deshalb schlussfolgern Bach et al. (2012) unter Berücksichtigung der Auswertung der internationalen Literatur, dass ein LDCT-Screening für Personen mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko unter bestimmten Bedingungen zweckmäßig sein könnte. Derzeit bestehen auf Basis der verfügbaren Daten – so die Autoren – jedoch weiter Unsicherheiten hinsichtlich der möglichen Gefahren und damit der Generalisierung der im Rahmen von wissenschaftlichen Studien erhobenen Ergebnisse für Früherkennungsprogramme in der klinischen Praxis.

Sie zitieren darüber hinaus die US-amerikanischen Fachgesellschaften der Pneumologen (ACCP) und klinischen Onkologen (ASCO), die explizit empfehlen, ein LDCT-Screening bei folgenden Personengruppen nicht durchzuführen:

- Weniger als 30 Packungsjahre Rauchen, jünger als 55 oder älter als 74 Jahre oder
- Rauchen vor über 15 Jahren eingestellt oder
- Schwere Begleiterkrankungen

Die dargestellten Studien wurden alle mit starken Rauchern durchgeführt. Vergleichbare Studien an beruflich hoch gegenüber Lungenkrebs exponierten Versicherten wurden bislang nicht publiziert. Inwieweit die bei schweren Rauchern erhobenen Daten auf Beschäftigte mit beruflichen Risikofaktoren für Lungenkrebs übertragbar sind, kann daher derzeit nicht beurteilt werden.

Auch erlauben die vorliegenden wissenschaftlichen Studien bislang keine Aussage darüber, welchen Erfolg entsprechende Screeningprogramme bei längerfristiger Durchführung (> 5 Jahre) haben.

Die besondere Bedeutung von Biomarkern im Rahmen eines Lungenkrebscreenings wird in zahlreichen Publikationen betont (Hasanein et al. 2012). Auch die Autoren der NLST-Studie sehen Biomarker als eine Ergänzung der LDCT-Untersuchungsstrategie. (*„Other strategies for early detection of lung cancer – in particular, molecular markers in blood, sputum, and urine, which can be studied in specimens ... – may one day help select persons who are best suited for low-dose CT screening or identify persons with positive low-dose CT screening tests who should undergo more rigorous diagnostic evaluation.“*, NLST Research Team 2011)

Umsetzung in die Praxis

Aufgrund der wissenschaftlichen Literatur und der Erfahrungen mit nachgehenden Untersuchungen lassen sich für das Angebot einer zusätzlichen LDCT-Untersuchung zur Lungenkrebsfrüherkennung bei Personen mit besonders hohem beruflich bedingtem Erkrankungsrisiko spezifische Anforderungen definieren:

- Klare Definition und Begründung von Einschluss- und Ausschlusskriterien auch unter Berücksichtigung therapeutischer Möglichkeiten (z.B. Operabilität). Die Kriterien der NLST-Studie sollten generell berücksichtigt werden.
- Der Erfolg der LDCT-Untersuchung kann durch eine bevorzugte Einbeziehung von Personen mit hohem Lungenkrebsrisiko gesteigert werden. Dabei ist zu definieren, welcher Personenkreis unter Berücksichtigung der beruflichen Exposition als Hochrisikogruppe eingestuft wird.
- Die Untersuchungen müssen nach strikten Vorgaben qualitätsgesichert durchgeführt und beurteilt werden.
- Der Zugang zu einer qualifizierten, leitlinienorientierten weitergehenden Diagnostik und Therapie muss sichergestellt sein (Field et al. 2012).
- Entsprechend aller vorliegenden wissenschaftlichen Stellungnahmen zum Lungenkrebs-Screening, die übereinstimmend als wichtigste Maßnahme zur Senkung des Lungenkrebsrisikos die Raucherentwöhnung herausstellen, ist ein Angebot zur Raucherentwöhnung an das LDCT-Untersuchungsangebot zu koppeln.
- Das Untersuchungsangebot bedarf eines umfassenden Case Managements mit Betreuung der zu untersuchenden Personen durch verschiedene Fachdisziplinen. Hierzu zählen beispielsweise Radiologen, Pneumologen, Onkologen, Thorax-Chirurgen, Psychologen / Psychoonkologen und Arbeitsmediziner.
- Zur Gleichbehandlung der Versicherten und zur Qualitätssicherung ist eine zentrale Organisation Voraussetzung.
- Eine Evaluation messbarer Parameter wie zum Beispiel Annahme des Untersuchungsangebotes, Rate falsch-positiver Befunde oder die Einhaltung von Qualitätsstandards sollte erfolgen.
- Eine wissenschaftliche Begleitung ist erforderlich, die sicherstellt, dass entsprechende Angebote dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand folgen.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer, Dr. Georg Johnen, Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Dirk Pallapies, Dr. Dirk Taeger, Dr. Thorsten Wiethage
IPA

Literatur

- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR, Sabichi AL, Smith-Bindman R, Wood DE, Qaseem A, Detterbeck FC. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA* 2012; 20: 1-12
- Fang F, Fall K, Mittleman MA, Sparén P, Ye W, Adami HO, Valdimarsdóttir U. Suicide and cardiovascular death after cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 336: 1310-1318
- Field JK, Smith RA, Aberle DR, Oudkerk M, Baldwin DR, Yankelevitz D, Pedersen JH, Swanson SJ, Travis WD, Wisnuba II, Noguchi M, Mulshine JL. IASLC CT Screening Workshop 2011 Participants : International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report 2012; 7: 10-19
- Hassanein M, Callison JC, Callaway-Lane C, Aldrich MC, Grogan EL, Massion PP. The state of molecular biomarkers for the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 992-1006
- Infante M (DANTE Study Group): An randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 445-453
- Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Hrsg.: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin, 2012
- NLST Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomography screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Døssing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tønnesen P, Pedersen JH. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67: 296-301

Beitrag als PDF





„Die Toxikologie begleitet die Spitze technologischer Entwicklungen“

Prof. Dr. Jan G. Hengstler über die Zukunft der Toxikologie in Wissenschaft und Praxis

Thomas Brüning

Die Toxikologie ist für die moderne Forschung unverzichtbar – bei klassischen Fragestellungen ebenso wie bei neuen Entwicklungen wie Biomarker, Nanotoxikologie oder Biologicals. Noch vor wenigen Jahren befand sich das wissenschaftliche Fach in der Krise, heute herrscht Aufbruchstimmung. Der Erfolg – auch bei der Verknüpfung mit der Arbeitsmedizin – liege im Zusammenrücken von Grundlagen- und angewandter Forschung, erklärt Prof. Dr. Jan G. Hengstler, Direktor Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADO). Um an die Erfolge anzuknüpfen, dürfe die interdisziplinäre Zusammenarbeit nicht stehenbleiben.

Herr Hengstler, wo liegen aktuell die Schwerpunkte der Toxikologie?

Ein immer wichtiger werdender Bereich unseres Fachs ist die regulatorische Toxikologie. Die Toxikologie ist heute weitestgehend präventiv ausgerichtet, und weltweit wird daran gearbeitet, die Lebensbedingungen so zu gestalten, dass manifeste Vergiftungen nach Möglichkeit vermieden werden. Dies gilt für Umwelt, Nahrungsmittel, Trinkwasser, den arbeitsmedizinischen Bereich und letztlich auch für die Arzneimitteltoxikologie. Um hier Fortschritte zu erreichen, ist ein Zusammenwirken von experimentellen Toxikologen, Toxikologen mit klinischer Ausrichtung und Epidemiologen unabdingbar. Basierend auf humantoxikologischen Daten, *In-vitro*-Experimenten und Tierversuchen sowie Kenntnissen über die für Chemikalien-

wirkungen verantwortlichen Mechanismen, leitet die regulatorische Toxikologie wissenschaftliche Empfehlungen ab, die durch politisch legitimierte Institutionen umgesetzt werden können. Dies sind Prozesse, die auf nationaler, europäischer und globaler Ebene Fahrt aufgenommen haben. Bezüglich spezieller Arbeitsgebiete: Geht man nach der Themenhäufigkeit von toxikologischen Zeitschriftenbeiträgen, so sind typische Dauerbrenner oxidativer Stress, Metalltoxikologie, Mechanismen des Zelltods, *In-vitro*-Systeme, Fremdstoffmetabolismus, Karzinogenese, Biomarker und „OMICS“-Techniken. Die Toxikologie ist ein dynamisches Fach, das sich auf die Fahnen geschrieben hat, die Spitze technologischer Entwicklungen zu begleiten. Ein typisches Beispiel: Nanotoxikologie. So werden in der Forschung bereits

parallel zur Synthese neuer Nanomaterialien Verfahren und Prinzipien entwickelt, mögliche schädliche Auswirkungen neuer Materialien auf Mensch und Umwelt zu erkennen. Ein weiterer Trend sind „Biologicals“: Die Mehrzahl wirklich neuer Medikamente sind heute nicht mehr klassische Chemikalien, sondern Antikörper oder menschliche Proteine. Auch hier ist der Einsatz neuer Verfahren und Strategien und damit eine Weiterentwicklung unseres Fachs gefordert.

Gibt es Synergien zwischen den Fächern Toxikologie und Arbeitsmedizin?

Ja, selbstverständlich. Dies ist ein über Jahrzehnte gewachsenes Feld, in dem es um den Gesundheitsschutz vor Gefahrstoffen geht. Hier werden epidemiologische Felduntersuchungen im Zusammenhang mit Ergebnis-

sen aus kontrollierten Inhalationsstudien beziehungsweise Expositionslaboren, tierexperimentellen Daten und der Aufklärung zugrunde liegender Wirkmechanismen und Dosis-Wirkungsbeziehungen benötigt. Beurteilungen gesundheitlicher Risiken sind immer dann am zuverlässigsten möglich, wenn in allen hier genannten Bereichen Daten von hoher Qualität verfügbar sind. Daran wird zurzeit intensiv gearbeitet.

Wie werden sich die Fächer Toxikologie und Arbeitsmedizin in Zukunft entwickeln – brauchen wir diese als eigenständige Disziplinen? Können andere Disziplinen wie die Chemie, Biologie oder Pharmakologie, das mit „mit erledigen“?

In der Toxikologie hat in den vergangenen Jahren eine sehr sinnvolle Entwicklung eingesetzt: Nachdem das Fach sich in einer Krise befand, begleitet von Lehrstuhlschließungen herrscht momentan eine dynamische Aufbruchstimmung. Das ist ganz eindeutig einem Zusammenrücken von Grundlagenforschung und angewandter Forschung beziehungsweise Anwendung zu verdanken. Grundlagenforscher werden heute händeringend benötigt, weil diese die toxischen Signalkaskaden, die so genannten „pathways“ identifizieren und an die Experten aus den angewandten Feldern weitergeben können. Die Frage, ob andere Disziplinen solche Aufgaben „mit erledigen“ können, stellt sich heute in der Praxis nicht mehr. Vielmehr gibt es einen engen wechselseitigen Austausch zwischen Zell- und Molekularbiologen, Chemikern, Pharmakologen und unserem Fach.

Und die Arbeitsmedizin?

Die Arbeitsmedizin kann sich große Errungenschaften auf ihre Fahnen schreiben. Herausragende Erfolge ihres toxikologischen Zweigs sind das Asbestverbot, das Verbot von Substanzen, die Blasenkrebs verursachen wie bestimmte Azofarbstoffe und aromatische Amine, der Rückgang der Staublungen und die Eindämmung allergischer Atemwegs- und Hauterkrankungen.

Keine Kritik oder Verbesserungsvorschläge?

Arbeitsmedizinisch-toxikologische Forschung funktioniert am besten im Zusam-

menspiel von epidemiologischen und Felduntersuchungen, kontrollierten Expositionsstudien und Laborforschung zur Aufklärung der relevanten Mechanismen. Eine besondere Stärke arbeitsmedizinischer Forschung sind Felduntersuchungen, die einen guten Zugang zu den Arbeitsplätzen voraussetzen. Die Rückmeldung, welche Mechanismen unter realen Expositionsbedingungen beim Menschen relevant sind, könnte seitens der Arbeitsmedizin intensiviert werden. In dieser Hinsicht ist das IPA vorbildlich und betreibt nicht nur exzellente angewandte Forschung, sondern auch eine international kompetitive Grundlagenforschung. Doch insgesamt würde die universitäre Arbeitsmedizin von einer Intensivierung des Dialogs mit den naturwissenschaftlichen Grundlagenfächern und von mehr Investition in Grundlagenforschung sehr profitieren. Als sehr erfolgreicher Zweig der Arbeitsmedizin hat sich in den vergangenen Jahren das Biomonitoring mit der Expositionsüberwachung entwickelt. Hier ist sehr aktiv Grundlagenforschung betrieben worden. Es wurden nicht nur Routinetechniken angewandt, sondern auch aktiv an der Verbesserung unserer analytischen Grundlagen und Techniken gearbeitet, was sich international ausgezahlt hat.

Wie stehen Sie zur aktuellen Chemikalienpolitik der EU?

Auch wenn die EU sonst vielleicht nicht immer mit der wünschenswerten Effizienz und Rationalität agiert – im Bereich Sicherheitsforschung hat sie ausnahmsweise einen großen Wurf gelandet: die REACH-Chemikaliengesetzgebung. Endlich werden vergleichbare Maßstäbe an alte und neue Substanzen angelegt. Früher mussten für neu entwickelte Chemikalien umfangreiche Tests vorgelegt werden, im Gegensatz zu den laxer gehandhabten Altsubstanzen – eine über Jahrzehnte geltende unlogische Regelung, die Innovationen ausgebremst hat. Doch der noch größere Fortschritt durch REACH resultiert aus einer Notlage: Von den mehr als 100.000 im Tonnenmaßstab produzierten Chemikalien muss laut Gesetz ein erheblicher Teil toxikologisch neu bewertet werden. Doch mit den üblichen Methoden und Prüfkapazitäten können nur 300 bis 500 Substanzen im Jahr getestet werden.



Ist dann das REACH-Gesetz nicht hinfällig?

Genau das haben die Eurokraten auch gemerkt. Dann haben sie rasch etwa 500 Millionen Euro in die Forschung gesteckt, damit schnellere und bessere Testverfahren entwickelt werden. Dies hat eine neue toxikologische Ära eröffnet – nicht nur wegen des Geldes, sondern wegen „Tox21“.

Tox21?

Das ist ein gemeinsam verfolgtes Konzept von Toxikologen in Europa, Amerika und Asien – im Grunde alter Wein in neuen Schläuchen – aber trotzdem nicht schlecht. Es besagt, dass man die Mechanismen kennen muss, die zu toxischen Effekten führen. Man exponiert *In-vitro*-Systeme gegenüber Prüfschubstanzen und untersucht, ob ein toxischer Mechanismus aktiviert wird. Falls ja, gilt das als ein Alarmsignal zur weiteren Prioritätensetzung.

Das klingt aber nicht besonders spektakulär...

Der Punkt ist, dass durch die im vergangenen Jahrzehnt neu auf gekommenen „OMICS“-Techniken dieses Konzept richtungsweisend weiter entwickelt wurde. Mit



den neuen Techniken kann man in kürzester Zeit genomweit sämtliche Gene erfassen, deren Expression durch eine Prüfsubstanz verändert wird. Ähnliches gelingt für Proteine, Metabolite oder epigenetische Veränderungen. Aus der Gesamtheit der Veränderungen kann eine „Signatur“ abgeleitet werden, welche anzeigt, ob toxische Mechanismen – oder heute: „toxic pathways“ – aktiv sind oder nicht. Anschließend verursacht man mittels pharmakokinetischer Modellierung herauszufinden, ob der Mechanismus bereits bei Konzentrationen aktiviert wird, wie sie auch im exponierten menschlichen Organismus auftreten.

Wenn das so ist, sind dann Tierversuche nicht schon lange überflüssig?

Hier gibt es nur eine Antwort: ein klares Nein! Ich halte es heutzutage für unverantwortlich, Patienten Medikamente zu verabreichen, deren Sicherheit nicht im Tierversuch getestet wurde. Das muss so lange gelten bis alternative Methoden wirklich gleichwertig sind. Die technischen Entwicklungen in diese Richtung sind auf einem guten Wege. Trotzdem gibt es auch aktuell immer wieder gesetzgeberische Bestrebungen, Tierversuche gegenüber der bewährten Praxis noch weiter zu erschweren. Ein Beispiel ist die Initiative für das „Verbandsklagerecht“ in NRW. Falls dies Gesetz wird, könnten zum Beispiel Tierschutzverbände gegen Tierversuchsvorhaben klagen und diese damit so

verzögern bis sie praktisch unmöglich sind. Ein fatales Vorhaben, das – falls erfolgreich – zu Lasten des Gesundheits- und Verbraucherschutzes ginge.

Doch warum können Tierversuche noch nicht ersetzt werden?

Weil wir nicht alle toxischen Mechanismen kennen. Und vor allem noch nicht die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Zelltypen. Ein Beispiel aus der Lebertoxikologie: Eine Leberzelle wird durch eine Chemikalie dazu angeregt in Form eines Botenstoffs eine „Friss mich!“-Nachricht an eine Killer-Immunzelle zu schicken. Daraufhin verrichtet die Killerzelle ihr blutiges Handwerk und in Kürze haben wir eine schwerwiegende Leberentzündung. Das perferde an der Sache: Die Chemikalie war – für die Leberzelle im Grunde harmlos – in klassischen Toxizitätstests mit Leberzellen hätte man nichts gesehen; das Problem ist hier das fatale „Friss mich!“-Signal.

Aber wenn man das doch kennt?

Dann muss man aber erst alle relevanten Mechanismen und möglichen Interaktionssignale kennen und hierfür gute *In-vitro*-Systeme haben – dann wird man vollständig auf Tierversuche verzichten können. Ich denke, dass dies auch einmal erreicht werden wird, denn die Zahl der möglichen Mechanismen ist endlich; doch in den nächsten fünf Jahren wird dies sicher noch nicht erreicht werden.

Ist das nicht eine sehr negative Einschätzung?

Wenn man auf die vollständige Abschaffung von Tierversuchen abzielt, ja. Doch bereits mit dem, was wir heute wissen, können wir mit *In-vitro*-Tests die Mehrheit der schädlichen Chemikalien im Vorfeld aussortieren. Sie müssen dann gar nicht erst am Tier getestet werden. Doch was am Patienten eingesetzt wird oder in kritischer Weise mit der Bevölkerung in Berührung kommt, muss heute noch im herkömmlichen Tierversuch getestet werden, wenn man keine üble Überraschung erleben möchte.

2007 haben Sie die Toxikologie am IfADO übernommen, seit 2010 sind Sie Direktor des Instituts. Wohin soll die Reise in den nächsten Jahren führen?

Das IfADO betreibt Grundlagenforschung, um gesundheitliche Risiken durch Belastung an Arbeitsplätzen zu identifizieren und möglichst zu reduzieren. Ein besonderer Reiz des IfADO ist seine Interdisziplinarität. Traditionell ist am IfADO eine starke Toxikologie vertreten. Hinzu kommen Experten auf den Gebieten der Kognitionswissenschaften und Ergonomie. 2011 ist mit Prof. Carsten Watzl und seinen Mitarbeitern eine sehr starke immunologische Gruppe zu uns gestoßen. Eine Besonderheit des IfADO besteht in der Verbindung dieser Fächer. Beispielsweise exponieren wir Probanden kontrolliert gegenüber Chemikalien unter Bedingungen, die für Arbeitsplätze relevant sind, untersuchen deren Einflüsse auf kognitive Funktionen, das Immunsystem oder Organfunktionen. Wir sind in der Lage, bei gleichzeitiger Erfassung physiologischer Aspekte am „ganzen Menschen“ die Brücke bis zu den molekularen Mechanismen zu schlagen. Dabei ist das IPA ein idealer Partner, wenn wir Fortschritte aus unserer Forschung in die Praxis tragen möchten. Und ich denke, das IPA findet in uns einen effizienten Partner, wenn Grundlagen für die Praxis geklärt werden sollen.

Beitrag als PDF



Der Autor:
Prof. Dr. Thomas Brüning
IPA

Nutzen von Zellkulturen für die Bewertung von Gefahrstoffen

Wirkmechanismen von Substanzen und Gemischen gezielt erforschen



Sabine Plöttner, Peter Welge

Um Beschäftigte effektiv vor möglichen Gefährdungen durch Chemikalienexposition zu schützen, müssen Art und Ausmaß von Risiken durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz abgeschätzt werden. Wichtige Informationsquellen sind epidemiologische Studien, aber auch tierexperimentelle Ergebnisse. Oft bleiben dabei Fragen offen, z. B. nach dem Wirkmechanismus der Substanz. Zellkulturexperimente, wie sie auch am IPA durchgeführt werden, in denen Zellen unter definierten und kontrollierten Bedingungen mit Gefahrstoffen behandelt werden, können hier wichtige Informationen liefern.

In-vitro-Experimente werden an Zellkulturen durchgeführt, die meist tierischen oder – idealerweise – humanen Ursprungs sind, um möglichst gut auf den Menschen übertragbare Ergebnisse zu erzielen. Dabei unterscheidet man zwischen permanenten und primären Zellkulturen. Permanente, „unsterbliche“ Zelllinien entstammen häufig Tumorgewebe. Die Zellen können sich quasi unendlich vermehren und stehen so in großer Menge zur Verfügung. Im Gegensatz dazu werden primäre Zellen frisch aus einem intakten Gewebe, z. B. aus Lunge oder Leber, isoliert. Sie sind deshalb nur in begrenztem Umfang verfügbar und können zudem nur für eine beschränkte Zeit kultiviert werden, ohne sich wesentlich zu verändern. Die Zellen ähneln in ihren Eigenschaften, z. B. in ihrer Stoffwechselkapazität, noch eine Zeitlang denen im Organismus. Dies ist wichtig, da bei zahlreichen Gefahrstoffen erst ihre im Körper gebildeten Stoffwechselprodukte toxisch wirken. Viele permanente Zelllinien sind hingegen nur noch in geringem Maße oder gar nicht mehr in der Lage, solch eine Metabolisierung durchzuführen. Da beide Zellkultursysteme sowohl Vor- als auch Nachteile besitzen, gilt es für die jeweilige Fragestellung abzuwägen, welches Modell am besten geeignet ist.

Erforschung komplexer Veränderungen

Um die komplexen biochemischen Veränderungen in einer Zelle zu erforschen, die Folge einer Gefahrstoffexposition sein können, wurden in der Abteilung Zellbiologie des Kompetenz-Zentrums Toxikologie im IPA verschiedene Untersuchungsmethoden etabliert. Hierzu gehören z. B. die Messung der stoffabhängigen Veränderung der Aktivitäten von für den Fremdstoffmetabolismus relevanten Enzymen oder aber der Beeinflussung des Zellzyklus und der Induktion von Apoptose, des sog. programmierten Zelltodes. Besonders

interessant sind die Abhängigkeit dieser Parameter von der eingesetzten Gefahrstoffkonzentration und der Expositionsdauer sowie die Veränderung im zeitlichen Verlauf. Für die Untersuchungen werden dabei Licht- und Fluoreszenzmikroskopie, Immunoblotting, durchflusszytometrische Analysen, photometrische und luminometrische Messungen eingesetzt. In enger Zusammenarbeit mit der Abteilung Gentoxykologie wird zusätzlich untersucht, ob und gegebenenfalls unter welchen Bedingungen die Gefahrstoffexposition auch gentoxische Effekte zur Folge hat. Hier spielen insbesondere die Bestimmung von DNA-Addukten (d. h. kovalente Bindung von Schadstoffen oder ihren Metaboliten an die DNA), der Nachweis von DNA-Strangbrüchen und oxidativen DNA-Schäden mittels Comet Assay oder die Detektion zytogenetischer Schäden mit Hilfe des Mikrokerntests eine Rolle.

Effekte von Gefahrstoffgemischen erkennen

Am Arbeitsplatz, aber auch durch die Umwelt und durch Lebensstil-Einflüsse sind Beschäftigte häufig gegenüber Gemischen aus verschiedenen Substanzen exponiert. Die meisten toxikologischen Erkenntnisse liegen jedoch zur Wirkung von Einzelsubstanzen vor. Da die Effekte von Gemischen auch größer (synergistisch) oder kleiner (antagonistisch) sein können als aufgrund der Einzelstoffeffekte erwartet, sind bessere Kenntnisse über die Wirkung von Gemischen für die Risikoabschätzung wichtig.

Im IPA werden unter anderem menschliche A549-Lungenkarzinomzellen verwendet, um Effekte von Einzelsubstanzen oder Gemischen auf die Lunge zu untersuchen. Diese Zelllinie wurde ausgewählt, weil sie aus Typ-II-Epithelzellen der Lunge entstammt und es bereits publizierte Daten zu ihrer Stoffwechselkapazität gibt (Castell et al. 2005).

Im Mittelpunkt der aktuellen Forschung stehen zurzeit polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), die stets in Gemischen variabler Zusammensetzung vorkommen und für die das krebserzeugende Benzo[a]pyren (B[a]P), dessen Wirkmechanismus gut untersucht ist, als Leitsubstanz gilt. In einer Pilotstudie wurde vom IPA gezeigt, dass die Inkubation mit B[a]P auch in A549-Zellen zu einer zeit- und konzentrationsabhängigen Zunahme von *anti*-Benzo[a]pyren-7,8-diol-9,10-epoxid-DNA-Addukten führt. Diese kovalent an die DNA gebundenen Stoffwechselprodukte des B[a]P können Mutationen auslösen. In Übereinstimmung damit wurde in diesen Zellen auch eine Veränderung der Stoffwechselaktivität von Enzymen, die bei der Bioaktivierung des B[a]P zu den letztlich krebserzeugenden Stoffwechselprodukten eine Rolle spielen, nach B[a]P-Behandlung beobachtet. Diese Daten sprechen für eine Eignung des verwendeten Zellkulturmodells und dienen als Basis, um das Zusammenwirken von B[a]P mit anderen PAK, wie es der Situation am Arbeitsplatz entspricht, zu untersuchen. Die Ergebnisse können zur Klärung potenzieller synkanzergenereffekte beitragen.

SHE-Assay zur Vorhersage des kanzerogenen Potenzials

Mit einem etwas anderen Fokus – der Vorhersage des kanzerogenen Potenzials von Gefahrstoffen mit Hilfe eines einzelnen-Testverfahrens – wird der sogenannte SHE-Assay durchgeführt. In diesem Test werden primäre Hamsterembryonalzellen (SHE-Zellen) mit den jeweiligen Gefahrstoffen behandelt. Nach einer Woche wird die morphologische Veränderung (Transformation) von in Kolonien gewachsenen SHE-Zellen als Endpunkt erfasst. Dazu werden diese am Ende eines Versuches fixiert, gefärbt und hinsichtlich ihrer Morphologie („normal“ oder „transformiert“) beurteilt. Von einem positiven Ergebnis spricht man, wenn die Substanz bewirkt, dass im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen vermehrt transformierte Zellkolonien zu finden sind.

Der SHE-Assay wird als eine vielversprechende Alternativmethode angesehen, um das kanzerogene Potenzial von Gefahrstoffen vorherzusagen, da eine hohe Übereinstimmung zwischen den Endpunkten der Krebsentstehung *in vivo*, also Ergebnissen aus Kanzerogenitätsstudien mit Nagetieren, und der morphologischen Transformation *in vitro* beschrieben ist. Das gilt insbesondere für die Stoffgruppe der aromatischen Amine, für welche die Übereinstimmung mit Ergebnissen aus Kanzerogenitätsstudien besonders hoch ist. Dagegen konnte eine mögliche krebserzeugende Wirkung von Vertretern dieser Stoffgruppe mit Genotoxizitäts- (u. a. Comet Assay, Mikrokerntest) oder Mutagenitätstests (Ames-Test) bislang nicht zufriedenstellend vorhergesagt werden (Combes et al 1999; Kerckaert et al.1998).

Mit Unterstützung der BG Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) und in Kooperation mit der BASF SE wurde der SHE-Assay am IPA mit dem Ziel etabliert, die für die Unfallversicherungsträger bedeutende Stoffgruppe der aromatischen Amine besser hinsichtlich einer möglichen kanzerogenen Wirkung zu untersuchen. Nachdem der Test mit fünf aromatischen Aminen validiert wurde, von denen

drei als krebserzeugend und zwei als nicht krebserzeugend für den Menschen eingestuft sind, werden aktuell acht weitere aromatische Amine untersucht. Unter diesen sind auch einige Stoffe, die als krebbsverdächtig eingestuft sind, für die aber aufgrund der gegenwärtigen Datenlage noch keine endgültige Aussage hinsichtlich ihres kanzerogenen Potenzials möglich ist. Die Ergebnisse aus dem SHE-Assay können möglicherweise dazu beitragen, diese Datenlage zu verbessern.

Der Mensch ist mehr als die Summe seiner Zellen

Der Mensch ist weitaus mehr als die Summe seiner Zellen. Für die Wirkung von Gefahrstoffen am „Wirkort“ Zelle spielen viele Faktoren eine Rolle, die nicht in Zellkulturen überprüft werden können, beispielsweise die Bioverfügbarkeit eines Gefahrstoffes oder seiner Metaboliten im Zielorgan oder in der Zielzelle. Dennoch sind Zellkulturexperimente ein wichtiges Instrument, um die Wirkmechanismen von Gefahrstoffen an standardisierbaren, im Vergleich zum Gesamtorganismus einfachen Systemen unter definierten Bedingungen zu untersuchen und zu verstehen. Wenn man sich aktuelle MAK-Begründungen oder Ableitungen von Expositions-Risiko-Beziehungen durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) anschaut, stellt man fest, dass die Betrachtung von Wirkmechanismen – z. T. gestützt durch Zusatzinformationen – ein zentrales Element in der Risikoabschätzung ist, die Folgen für die Einstufung von Gefahrstoffen und die Festlegung von Grenzwerten hat.

Beitrag als PDF



Die Autoren:

Dr. Sabine Plöttner, Peter Welge
IPA

Literatur

1. Castell J V, Donato M T, Gomez-Lechon M J. Metabolism and bioactivation of toxicants in the lung. The *in vitro* cellular approach. *Exp Toxicol Pathol* 2005; 57 Suppl. 1: 189-204
2. Combes, R, Balls M, Curren R, Fischbach M, Fusenig N, Kirkland D, Lasne C, Landolph J, LeBoeuf R, Marquardt H, McCormick J, Müller L, Rivedal E, Sabbioni E, Tanaka N, Vasseur P, Yamasaki H. Cell Transformation Assays as Predictors of Human Carcinogenicity. The Report and recommendations of ECVAM Workshop 39. *ATLA* 1999; 27: 745-767
3. Kerckaert G A, LeBoeuf RA, Isfort R J. Assessing the predictiveness of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the rodent carcinogenic potential of single ring aromatic/nitroaromatic amine compounds. *Toxicol. Sci.* 1998; 41: 189-197

„Hanahan und Weinberg“ – Ein Leitfaden auch für toxikologische Forschung?

Heiko U. Käfferlein, Thomas Brüning

Das Verständnis der molekularen Mechanismen der Entstehung von Krebserkrankungen ist essenziell sowohl für die Sekundärprävention der Erkrankungen (Früherkennung) als auch für deren Therapie. In der vorliegenden Übersicht werden zwei Übersichtsarbeiten von Douglas Hanahan vom Swiss Institute for Experimental Cancer Research und Richard A. Weinberg vom Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge aus den Jahren 2000 und 2011 vorgestellt, die den jeweils aktuellen Kenntnisstand der Mechanismen der Krebsentstehung zusammenfassen. Diese werden im Zusammenhang mit der toxikologischen Forschung sowie deren Zukunftsperspektiven diskutiert.

Bereits der Originalartikel von Hanahan und Weinberg, der im Jahr 2000 unter dem Titel „The hallmarks of cancer“ in der Zeitschrift *Cell* publiziert wurde, war ein sogenanntes „Landmark-Paper“. Schon damals machten die Autoren überzeugend deutlich, dass die in vielen Köpfen immer noch verankerte mechanistische Sichtweise einer einfachen linearen Krebsentstehung, beginnend mit der Initiation über die Proliferation und Progression bis hin zur Metastasierung, biologisch nicht plausibel ist.

Krebsentstehung folgt keinen Regeln

Die Ergebnisse jahrelanger Forschung favorisierten bereits im Jahre 2000 ein Bild der Krebsentstehung, das keinerlei Regeln oder festgezurrten mechanistischen Selektionskriterien unterworfen war. Stattdessen sind Krebszellen einfach durch „Markenzeichen“ („Hallmarks“) charakterisiert. Der große Verdienst von Hanahan und Weinberg im Jahre 2000 war es, diese Erkenntnis – eigentlich bekannt und ableitbar aus einer Vielzahl von Einzeluntersuchungen und Publikationen – erstmals in seiner Gesamtheit zu verbalisieren und damit ein Grundsatzpapier zu generieren. Zu den „Markenzeichen“ von Krebszellen gehört demnach:

- (1) dem programmierten Zelltod (der Apoptose) zu entkommen,
- (2) die unabhängige Eigenversorgung mit wachstumsstimulierenden Signalen zu garantieren (Proliferation),
- (3) gleichzeitig wachstumshemmende Signalwege zu blockieren oder diesen zumindest auszuweichen,
- (4) das Wandern in zellfremdes Gewebematerial zu ermöglichen (Metastase) beziehungsweise das Absterben in zellfremdem Material (Anoikis) zu verhindern,
- (5) Zellen über den Blutkreislauf ausreichend mit Nährstoffen für deren Überleben zu versorgen (Angiogenese) sowie
- (6) Information (vor allem „schädliche“ Informationen) unbegrenzt, zum Beispiel an Tochterzellen, weiter zu geben.

Krebszellen müssen nicht alle Eigenschaften gleichzeitig erfüllen. Wahrscheinlich reichen drei oder vier dieser Kerncharakteristika – unabhängig von der Art oder Reihenfolge ihres Auftretens – vollkommen aus, um aus einer gesunden Zelle eine Krebszelle werden zu lassen. Dieses grundlegende, erstmal in dieser Form von Hanahan und Weinberg formulierte Konzept hat sich bis heute in allen Belangen als richtig erwiesen.

Der Erkenntnisstand blieb jedoch nicht auf diesem Niveau stehen und wurde parallel mit den sich entwickelnden Methoden der molekularen Medizin weiterentwickelt. Nur ein Jahr nach der ersten Veröffentlichung von Hanahan und Weinberg wurde auch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms bekannt gegeben (Lander et al. 2001; Venter et al. 2001). Damit und mit den dabei angewandten neuen Verfahren der Gen- und Proteinexpressionsanalysen hat

sich unser Verständnis zur Krebsentstehung in den Folgejahren rasant und stetig erweitert. In der Folge veröffentlichten Hanahan und Weinberg 2011 unter dem Titel „Hallmarks of cancer: the next generation“ in der Zeitschrift *Cell* ein Update ihrer Übersicht zu den Mechanismen der Krebsentstehung. In Ergänzung zu den bereits im Jahr 2000 formulierten Kriterien stellten sie dabei

- (7) spezifische Mutationen sowie generell die genomische Instabilität als auch
- (8) der Beitrag von begleitenden entzündlichen Prozessen in Nachbarschaft zu Krebszellen (bzw. im sogenannten „Mikroenvironment“ des Tumors)

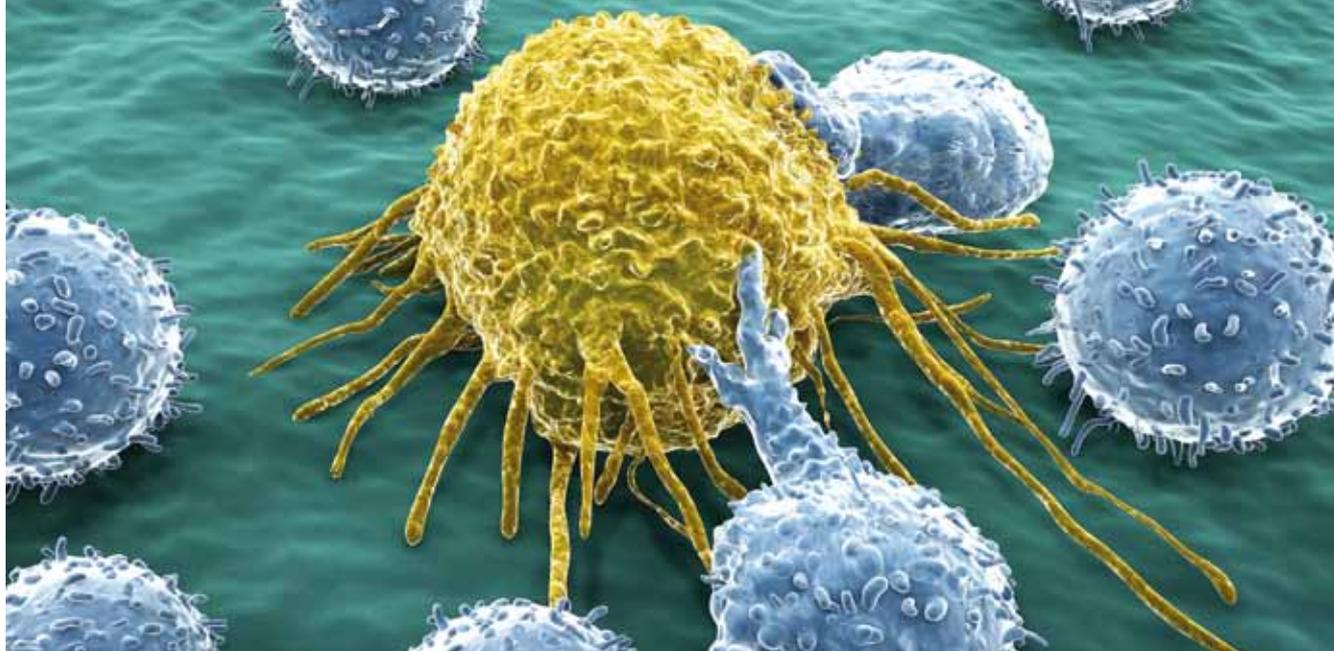
als zwei eigenständige Merkmale von Krebs heraus, die beide letztendlich aber zur Tumorphiliferation und -promotion und damit einer feineren Differenzierung der bisherigen Charakteristika (1) - (3) beitragen. Es wurden jedoch auch grundlegend neue Merkmale von Krebszellen identifiziert, zum Beispiel deren Fähigkeit

- (9) den zellulären Energiehaushalt regelrecht „auf den Kopf zu stellen“, unter anderem von aerober auf anaerobe Energieversorgung umzuschalten sowie
- (10) einer Zerstörung durch das Immunsystem, insbesondere durch T- und B-Lymphozyten, Makrophagen und Killerzellen zu entgehen.

Jeder Krebs ist einzigartig

Das im Jahre 2011 veröffentlichte „Update“ von Hanahan und Weinberg zeigt in anschaulicher Weise, dass jeder Krebs sowohl in seiner Entstehung als auch in seinem molekularen Muster letztendlich einzigartig ist. Diese Erkenntnis führte innerhalb der letzten Jahre zu einem völlig neuen Ansatz in der Onkologie, der personalisierten Krebstherapie. Der Grundgedanke hinter diesem Ansatz besagt nichts anderes, als dass zwei Personen mit exakt der gleichen Krebsentität sowie gleichem Stadium und Differenzierungsgrad dennoch eine unterschiedliche medikamentöse Behandlung erfordern, weil – trotz all dieser phänotypischen Übereinstimmungen – der Krebs immer noch individuelle molekulare Muster aufweist. Diese können z. B. durch individuell unterschiedlich geprägte Gen-Umweltinteraktionen bei beiden Personen hervorgerufen sein. Diese Eigenart der Krebserkrankung macht eine „Heilung“ von Krebs schwierig, verhindert aber nicht – wie im Artikel angedeutet – dass Krebs nicht doch zumindest durch geeignete Medikamente „in Schach gehalten“ und damit zumindest zu einer chronischen Erkrankung „reduziert“ werden kann.

Die Toxikologie befasst sich *per definitionem* mit der Dosis und Wirkung von Gefahrstoffen auf Individuen oder ausgewählte Bevölkerungsgruppen. Im Bereich der gefahrstoffinduzierten Krebsentstehung muss sie sich dementsprechend den grundlagenwissen-



schaftlichen Aspekten aus der molekularen Tumorbologie und damit den neuesten Erkenntnissen der Zell- und Systembiologie öffnen sowie deren Methoden in ihre Untersuchungen integrieren. Dies geht weit über die bisherigen Anforderungen an die klassische Toxikologie hinaus. Dazu gehörte in erster Linie, die Wirkung eines Gefahrstoffes auf Basis isolierter Endpunkte zu bewerten oder einzustufen, wie zum Beispiel die Veränderung der Zellmorphologie, klassischer genotoxischer Parameter (Ames-Test, Schwesterchromatid austausch, Mikrokern test, Comet-Assay, etc.) oder tierexperimenteller Befunde aus 90-Tages- oder 2-Jahresstudien.

Die Einbeziehung grundlagenwissenschaftlicher Techniken und Aspekte erfordert einen Abschied von der klassischen Toxikologie, die ihr bisheriges Betätigungsfeld größtenteils in nicht-universitären Tätigkeitsbereichen, der Industrie, der Vertragsforschung oder der Mitarbeit in nationalen und internationalen Behörden sowie gutachterlichen Tätigkeiten gesehen hat. Die Bereitschaft der Toxikologie *per se*, grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse und Verfahren aus den Naturwissenschaften in ihre Disziplin zu integrieren sowie die individuelle Fähigkeit einzelner Forscher, diese auf neue und innovative Fragestellungen anzuwenden wird von existenzieller Bedeutung für Ihr Überleben als eigenständige Disziplin sein. Dies beschränkt sich nicht nur auf den Bereich der gefahrstoffinduzierten Krebsentstehung sondern gilt für jede beliebige durch Fremdstoffe oder Lebensstilfaktoren verursachte Erkrankung.

Systemtoxikologie als Basis zukünftiger Forschung

Speziell bei der Forschung zu krebserzeugenden und mutagenen Gefahrstoffen sowie deren Wirkmechanismen wird es wichtig sein, alle von Hanahan und Weinberg dargelegten Merkmale von Krebszellen qualitativ als auch quantitativ zu berücksichtigen. Gleichzeitig dürfen diese Merkmale nicht als „isolierte Effekte“ betrachtet werden, sondern systemtoxikologisch als ein Netzwerk bestehend aus regulierenden und gegenregulierenden Mechanismen. Beispielhaft und vereinfachend kann dies an zwei Charakteristiken von Krebszellen dargestellt werden, nämlich einerseits dem programmierten Zelltod – der Apoptose – zu entkommen, andererseits die unabhängige Eigenversorgung mit wachstumsstimulierenden Signalen zu garantieren (Proliferation). Ein alleiniges gesteigertes Zellwachstum *per se* ist nicht weiter dramatisch, wenn – in derselben Zeiteinheit – auch genauso viele Zellen wieder absterben, sich das System also insgesamt im Gleichgewicht befindet. Zum Problem wird es aber dann, wenn zum Beispiel die Proliferation steigt, die Apoptose jedoch unverändert bleibt oder – vielleicht durch die Einwirkung desselben Gefahrstoffes – gar reduziert wird, das System also aus dem Gleichgewicht gerät.

Bei der Untersuchung systemtoxikologischer Effekte kommt zunächst *In-vitro*-Testverfahren (d.h. Untersuchungen an Zellkulturen oder primären Zellen) eine Schlüsselrolle zu. Sie dienen neben der Entschlüsselung von spezifischen Signalwegen und Netzwerken auch der Validierung sowie der kontrollierten Untersuchung biologischer Varianzen des jeweiligen Endpunkts (Proliferation, Apoptose, Metastase, Angiogenese, etc.). Gleichzeitig können mit diesen Methoden in kontrollierter Weise Mischexpositionen untersucht werden, das heißt die gleichzeitige Wirkung mehrerer Gefahrstoffe auf diese Zellen. Nur dies entspricht vielfach der realen Situation, wie man sie am Arbeitsplatz oder in der Umwelt heute vorfindet beziehungsweise in der Vergangenheit vorgefunden hat. Ultimatives Ziel muss es aber natürlich bleiben, die *In-vitro*-Untersuchungen auf die Situation *in vivo* zu übertragen, das heißt die unterschiedlichen Verfahren auf das beim Menschen gewonnene biologische Material wie Blut, Urin und Gewebe anzuwenden. Insofern stellen die beiden Übersichten von Hanahan und Weinberg nicht nur die wichtigsten Mechanismen der Krebsentstehung dar, sondern regen auch zur Reflexion über die zukünftige Ausrichtung der Toxikologie im Sinne einer molekularbiologisch geprägten Systemtoxikologie an.

Beitrag als PDF



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

Literatur

1. Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
2. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674
3. Lander et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921
4. Venter JC et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351

in zwei Datenbanken akquiriert. Koordiniert wird das Projekt von der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, dem IPA und dem Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) der Universität Utrecht und. Das Projekt wird aus den Mitteln der Forschungsförderung der DGUV finanziert. Weitere Informationen zum SYNERGY-Projekt sind unter <http://synergy.iarc.fr> verfügbar.

International beachtete „Plattform“

SYNERGY ist in drei wissenschaftliche Arbeitspakete gegliedert, die erfolgreich durchgeführt wurden: 1) das Poolen von Einzelstudien in eine epidemiologische Datenbank, 2) die Zusammenführung von Messdaten zu den fünf Modellkarzinogenen in eine Expositionsdatenbank, die Model-

lierung einer Job-Expositions-Matrix und die Berechnung der kumulativen Exposition der Probanden, 3) die Schätzung des Lungenkrebsrisikos für die Einzelsubstanzen und in Kombination sowie im Zusammenwirken mit Rauchen.

Für die Zusammenführung von Daten aus bislang 14 Fall-Kontroll-Studien wurden alle Berufsangaben in die internationale Klassifikation der Berufe und Branchen überführt. Mit insgesamt 16.901 Lungenkrebsfällen und 20.965 Kontrollpersonen aus Europa und Kanada steht der bisher umfangreichste Datensatz mit detaillierten Berufs- und Rauchangaben für eine Risikoschätzung von Gefahrstoffkombinationen zur Verfügung (Tabelle 1). SYNERGY hat sich dabei

als eine international beachtete Plattform für Lungenkrebsstudien entwickelt. Immer mehr Studien haben aktiv um Aufnahme in die Datenbank gebeten. Aktuell liegen Daten aus Neuseeland und China für zukünftige Analysen vor.

Zusammenführung von Messdaten

Das zweite Arbeitspaket umfasste den Aufbau einer Expositionsdatenbank (ExpoSYN) von international verfügbaren Messdaten mit dem Ziel einer quantitativen Bewertung der Exposition gegenüber den oben genannten Lungenkarzinogenen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über den Datenbestand von „ExpoSYN“. Den größten Anteil von Messungen hat dabei die MEGA-Datenbank des IFA geliefert. Insgesamt umfasst ExpoSYN 356.551 Expositionsmessungen aus 18 europäischen Ländern und Kanada (Peters et al. 2011b). Von diesen wurden 100.000 Messwerte letztendlich für die Expositionsabschätzung verwendet. Zusätzlich zu den Arbeitsplatzkonzentrationen wurden umfangreiche Angaben zur Messung übermittelt, darunter der Anlass der Messung, das Messgerät, die Messdauer und die Analysemethoden.

Umfassende Job-Expositions-Matrix

Aus diesen Messdaten und unter experten-gestützter Abschätzung der historischen Belastungen wurde eine Job-Expositions-Matrix (SYN-JEM) hergeleitet. Für jeden Gefahrstoff und Beruf wurde mit Hilfe umfangreicher statistischer Modelle eine mittlere Exposition abgeschätzt, aufgegliedert nach Region und Kalenderjahr. In diesem Modell wurden auch technische Begleitinformationen berücksichtigt. Das Vorgehen bei der statistischen Modellierung wurde am Beispiel von Quarzfeinstaub dargestellt (Peters et al. 2011c). Bei der weitergehenden Interpretation von Risikoschätzungen, die auf der Grundlage einer JEM generiert werden, ist kritisch zu beachten, dass ein großer Teil der Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze liegt und dass historische Messdaten aus der Zeit vor 1970 kaum vorhanden sind. Hinzu kommen länderspezifische Trends wie das Verbot von Asbest oder die Substitution von Stoffen wie Teer durch Bitumen. Weiterhin können Unterschiede zwischen bestimmten Analysemethoden bestehen, zum Beispiel für Benzo[a]pyren

Studie (Land)	Fälle		Kontrollen		Daten-sammlung [Jahre]	Herkunft der Kontrollen
	N	%	N	%		
Alle	16.901	100	20.965	100	1985-2009	
AUT (Deutschland)	3.180	18,8	3.249	15,5	1990-1995	Bevölkerung
HdA (Deutschland)	1.004	5,9	1.002	4,8	1988-1993	Bevölkerung
ICARE (Frankreich)	2.739	16,2	3.449	16,5	2001-2006	Bevölkerung
LUCA (Frankreich)	280	1,7	282	1,3	1989-1992	Bevölkerung
PARIS (Frankreich)	169	1,0	227	1,1	1988-1992	Krankenhaus
EAGLE (Italien)	1.908	11,3	2.065	9,8	2002-2005	Bevölkerung
ROME (Italien)	326	1,9	321	1,5	1993-1996	Krankenhaus
TURIN/VENETO (Italien)	1.086	6,4	1.489	7,1	1990-1994	Bevölkerung
CAPUA (Spanien)	559	3,3	512	2,4	2000-2009	Krankenhaus
LUCAS (Schweden)	1.014	6,0	2.307	11,0	1985-1990	Bevölkerung
MORGEN* (Niederlande)	43	0,3	115	0,5	1993-1997	Bevölkerung
INCO (Tschechische Rep.)	304	1,8	452	2,2	1998-2002	Krankenhaus
INCO (Ungarn)	391	2,3	305	1,5	1998-2001	Krankenhaus
INCO (Polen)	793	4,7	835	4,0	1999-2002	Krankenhaus & Bev.
INCO (Rumänien)	179	1,1	225	1,1	1998-2001	Krankenhaus
INCO (Russland)	599	3,5	580	2,8	1998-2000	Krankenhaus
INCO (Slowakei)	345	2,0	285	1,4	1998-2002	Krankenhaus
INCO (Großbritannien)	441	2,6	916	4,4	1998-2005	Bevölkerung
MONTREAL (Kanada)	1.176	7,0	1.505	7,2	1996-2002	Bevölkerung
TORONTO (Kanada)	365	2,2	844	4,0	1997-2002	Krankenhaus & Bev.

Tab. 1: Beschreibung der Studien (* Eingebettete Fall-Kontroll-Studie)

	Asbest	Chrom (Cr)	Nickel (Ni)	PAK*	RCS**	Gesamt
Anzahl der Messungen	71.816	57.119	52.751	25.954	148.911	356.551
Personengebunden	36.001	30.813	28.260	11.575	34.017	140.666
Stationär	35.815	26.306	24.491	14.379	114.922	215.913
Zeitraum	1968-2009	1965-2009	1967-2009	1975-2009	1951-2009	1951-2009
Gefahrstofftyp	Chrysotil 67%	Cr VI 43%	Lösliches Ni 1%	Benzo[a] Pyren 65%	Quarz 93%	-
	Amphibol 15%	Gesamt Cr 57%	Unlösliches Ni <1%	Naphthalin 35%	Cristobalit 2%	-
	nicht spezifisch 18%		Gesamt Ni 99%		Tridymit <1%	-
					nicht spezifisch 4%	-
Anlass der Messungen						
Survey	17%	25%	22%	40%	18%	21%
Inspektion	16%	32%	34%	34%	31%	28%
Compliance	9%	12%	10%	8%	5%	8%
Unbekannt	58%	31%	34%	18%	46%	44%
Messstrategien						
Repräsentativ	53%	75%	74%	75%	88%	76%
Worst case	9%	16%	13%	10%	3%	9%
Unbekannt	38%	9%	13%	15%	8%	15%
Länder						
Bulgarien	-	-	-	36	-	36
Kanada	6.474	4.298	5.007	534	8.449	24.762
Dänemark	54	1.108	662	206	318	2.374
Finnland	112	55	24	261	6	573
Frankreich	4.758	9.765	6.583	3.050	9.921	34.077
Deutschland	29.237	28.770	28.759	13.377	115.009	215.152
Griechenland	-	-	51	-	-	51
Island	-	16	16	44	-	76
Italien	6.468	1.330	933	1.318	2.793	12.842
Niederlande	98	520	770	282	687	2.357
Norwegen	1.232	7.394	7.225	2.985	1.292	20.128
Polen	4	40	45	1.954	331	2.374
Rumänien	485	129	-	245	508	1.367
Russland	212	-	-	-	-	212
Slowakei	579	1.362	373	545	806	3.665
Spanien	-	1	-	-	-	1
Schweden	160	217	111	324	897	1.709
Schweiz	0	188	120	9	0	317
Großbritannien	21.943	1.926	2.072	784	7.894	34.619

Tab 2: Expositionsdatenbestand der ExpoSYN aus dem SYNERGY-Projekt (* PAK = Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe ** RCS= Einatembare Quarzfeinstaub)

oder Chrom. Verfahren oder Messgeräte, die nur in einem Land eingesetzt wurden, erschweren es, Länderunterschiede in der Expositionshöhe von solchen technischen Faktoren zu trennen. Um die lebenslang kumulierte stoffliche Belastung für jeden Studienteilnehmer zu ermitteln, wurden die Expositionsabschätzungen der SYN-JEM mit den Berufsbiographien der Studienteilnehmer aus der epidemiologischen Datenbank verknüpft.

Schätzung des Lungenkrebsrisikos

Im dritten Arbeitspaket wurden nach einem umfangreichen statistischen Analyseplan die Risiken für die Entstehung von Lungenkrebs geschätzt. Zunächst wurden die Dosis-Wirkungs-Beziehungen für jeden krebserzeugenden Gefahrstoff einzeln ermittelt und für Störeinflüsse wie das Rauchen oder eine Beschäftigung in bekannten Risikoberufen kontrolliert. Dabei wurden die kumulative Gefahrstoffbelastung, aber auch die Dauer der Exposition und die Zeit seit der letzten Exposition eingehend untersucht, auch in wichtigen Subgruppen wie Nichtraucher. Unter 13.605 Männern mit Lungenkrebs waren insgesamt 490 Nieraucher. Weiterhin wurde das Risiko auch für die wichtigsten histologischen Subtypen von Lungenkrebs geschätzt. In umfangreichen Sensitivitätsanalysen wurden unter anderem Einflüsse der Teilnahme-rate und einer mangelhaften Datenlage von Messungen in bestimmten Berufen geprüft. Das Zusammenwirken jedes Einzelstoffes mit Rauchen wurde eingehend analysiert.

Das IPA untersucht federführend die Substanzen Chrom und Nickel. Erste, vorläufige Ergebnisse wurden auf der Jahrestagung der DGAUM 2012 in Göttingen vorgestellt. Wegen der Komplexität der Daten sind jedoch noch weiterführende Auswertungen erforderlich, um die Ergebnisse auf eine belastbare Grundlage zu stellen. Eine besondere Herausforderung stellt dabei der Umgang mit den Messdaten aus unterschiedlichen Ländern dar. Die enge Korrelation einer Chrombelastung mit einer gleichzeitigen Nickelexposition erlaubt keine Auftrennung der Kombinationswirkung. Insofern wird es nicht möglich sein, ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nur einem dieser beiden Metalle statistisch zuzuweisen.

Zusatzuntersuchungen im Rahmen von SYNERGY

Parallel zu den Hauptfragestellungen von SYNERGY wurde eine große Zahl von Zusatzuntersuchungen durchgeführt, von denen bereits einige international publiziert wurden. Federführend wurde von der IARC eine Auswertung zum Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen (DME) durchgeführt (Olsson et al. 2010). Für diese Analysen wurde die Exposition nicht durch Messdaten, sondern von Experten semi-quantitativ als fehlend, gering oder hoch abgeschätzt. Mit zunehmender DME-Belastung zeigte sich ein steigendes Lungenkrebsrisiko. Weiterhin wurde eine Analyse zum Lungenkrebsrisiko von organischem Staub publiziert (Peters et al. 2011a). Die Vermutung, dass bestimmte organische Stäube das Immunsystem aktivieren und so schützend für Lungenkrebs wirken könnten, konnte dabei nicht bestätigt werden.

Das IPA hat eingehend den Einfluss des Rauchens auf die Verteilung der histologischen Subtypen des Lungenkrebses untersucht (Pesch et al. 2011). Dabei wurde bestätigt, dass Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome weitaus stärker mit dem Rauchen assoziiert sind als Adenokarzinome. Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome sind dabei geringer differenziert als Adenokarzinome. Eine Verschiebung der Verteilung der histologischen Subtypen zu weniger differenzierten Formen, die auch bei einigen Gefahrstoffen beobachtet werden kann, liefert wichtige Hinweise zum Verständnis der Mechanismen bei der Entstehung von Lungenkrebs, die sowohl für die Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Gefahrstoffen, als auch die Bewertung der Synkanzerogenese von Gefahrstoffen mit dem Rauchen von Bedeutung sein können.

Das IPA hat weiterhin umfangreiche Analysen zum Lungenkrebsrisiko von Schweißern durchgeführt und erste Ergebnisse auf der DGAUM 2012 in Göttingen vorgestellt. Für Personen, die regulär als Schweißer gearbeitet hatten, ergab sich im Vergleich zu Personen, die nur gelegentlich geschweißt hatten, ein höheres Lungenkrebsrisiko. Für beide Gruppen stieg das Lungenkrebsrisiko mit zunehmender Dauer der Beschäftigung in diesen Berufen an. Darüber hinaus untersucht das IPA derzeit das Lungenkrebsrisiko von Bäckern sowie den Einfluss der gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Stellung im Beruf auf das Lungenkrebsrisiko.

Welche Berufe sind mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert?

Ein Vergleich der Lungenkrebsrisiken von SYNERGY, als größter Zusammenstellung von Fall-Kontroll-Studien, mit den Lungenkrebsrisiken der skandinavischen NOCCA Studie (Nordic Occupational Cancer Project), der bislang größten Studie auf der Basis amtlicher Registerdaten, und mit den Ergebnissen aus der größten europäischen Kohortenstudie EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) soll herausarbeiten, welche Berufe konsistent mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden sind und welche methodischen Einschränkungen bei den verschiedenen Studiendesigns zu beachten sind. Weitere vertiefende Analysen für bestimmte Berufe, zum Beispiel für Köche, Maler, Friseurberufe und Bauarbeiter, sind von den Projektpartnern durchgeführt worden.

Weitere Analysen notwendig

SYNERGY hat gezeigt, dass erfolgreich alle ambitionierten Arbeitspakete durchgeführt werden konnten. Vorläufige Ergebnisse zum Zusammenwirken der Gefahrstoffe liegen bereits vor. Um diese wissenschaftlich neuen Ergebnisse mit umfangreichen und komplexen Daten auf eine belastbare Grundlage zu stellen, sind jedoch weitere Analysen notwendig. Dazu gehören beispielsweise die Untersuchung der Zeitmuster der Exposition von mehreren Gefahrstoffen (parallel oder zeitversetzt), eine Exploration der mit unterschiedlichen Methoden gewonnenen Messdaten, alternative Annahmen zur historischen Belastung und die eingehende Behandlung von Messdaten unterhalb der Nachweisgrenze.

Beitrag als PDF



Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens,

Prof. Dr. Thomas Brüning,

PD Dr. Beate Pesch, Benjamin Kendzia

IPA

Literatur

1. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Bruske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, ..., Gross IM, Kendzia B, ..., Straif K: Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 941-948
2. Pesch B, Kendzia B, ..., Johnen G, ..., Groß IM, ..., Brüning T: Cigarette smoking and lung cancer - relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131: 1210-1219
3. Peters S, ..., Kendzia B, Pesch B, Straif K, Brüning T, Vermeulen R: Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2011a; 67: 111-116
4. Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van GR, Kendzia B, ..., Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Development of an Exposure Measurement Database on Five Lung Carcinogens (ExpoSYN) for Quantitative Retrospective Occupational Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg* 2011b; 56: 70-79
5. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, ..., Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies. *J Environ Monit* 2011c; 13: 3262-3268



Emissionen und biologische Wirkungen durch Verbrennung von Biokraftstoffen in Dieselmotoren

Ein Review

Jürgen Bünger, Götz Westphal, Lasse Schmidt, Jürgen Krahl

Biokraftstoffe ergänzen zunehmend den weltweiten Bedarf an Treibstoffen. Die Erhöhung des Bioethanol-Anteils im Benzin von fünf auf zehn Prozent führte vor kurzem zu einer intensiven öffentlichen Diskussion. In der hier vorliegenden systematischen Literaturlauswertung wurden die Auswirkungen des Einsatzes von Biokraftstoffen auf die Emissionen von Dieselmotoren und die biologischen Wirkungen der Abgase untersucht.

Biokraftstoffe ergänzen zunehmend den weltweiten Bedarf an Treibstoffen. Sie werden auch als Reinkraftstoffe, weit überwiegend aber als Beimischung (Blends) zu fossilen Kraftstoffen eingesetzt. In Deutschland enthält Dieselmotorkraftstoff zurzeit bis zu sieben Prozent Biodiesel (B7). Die Erhöhung des Bioethanol-Anteils im Benzin von fünf Prozent auf zehn Prozent führte vor kurzem zu einer intensiven öffentlichen Diskussion. In der hier vorliegenden systematischen Literaturlauswertung wurden die Auswirkungen des Einsatzes von Biokraftstoffen auf die Emissionen von Dieselmotoren und die biologischen Wirkungen der Abgase untersucht. Eingeschlossen wurden Studien mit direktem Vergleich zu herkömmlichem Dieselmotorkraftstoff (DK), da wegen der Vielzahl der Einflussgrößen und zu messender Parameter historische Vergleiche nur bedingt tauglich sind. Zudem beeinträchtigen große Unterschiede im Studiendesign den Vergleich der verschiedenen Studien. Diese betrifft unter anderem die Motoren, die Kraftstoffe, die durchgeführten Testzyklen, die Probenahme und Aufbereitung, die analytischen Methoden, die erfassten Parameter und die Methoden zur Prüfung biologischer Wirkungen.

Gesetzlich limitierte Emissionen von Biodiesel und herkömmlichem Dieselmotorkraftstoff

Zu den gesetzlich limitierten Emissionen existiert ein großer Datenbestand über biogene Dieselmotorkraftstoffe, vor allem Fettsäuremethylester (Fatty Acid Methyl Ester, FAME), auch Biodiesel genannt. In Deutschland wird dieser aus Rapsölmethylester (RME) hergestellt, kann jedoch auch auf der Basis fast aller anderen Pflanzenöle produziert werden. Der weitaus größte Teil der Untersuchungen zeigte geringere Emissionen von Kohlenwasserstoffen (HC), Kohlenmonoxid (CO) und Partikelmasse (PM) bei Betrieb mit Biodiesel im Vergleich zu DK. Hingegen waren Stickoxide (NO_x) regelmäßig erhöht.

Bei den Verteilungen von Partikelgröße und -anzahl fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zu DK. Unter bestimmten Voraussetzungen können sich aber bei Biodieslabgasen parallel zur Abnahme der Partikelmasse die Verteilung von Partikelgröße und -anzahl hin zu ultrafeinen Partikeln verschieben, so dass hier mögliche gegenläufige gesundheitsgefährdende Effekte bestehen.

Neben den FAME führen offensichtlich auch die neu entwickelten Kraftstoffe Gas to Liquid (GTL) beziehungsweise das analoge Biomass-to-Liquid (BTL) sowie das neu am Markt befindliche HVO (Hydrotreated Vegetable Oil) zu erniedrigten Dieselmotoremissionen (DME). Gleichzeitig haben diese Kraftstoffe technische Vorteile gegenüber Biodiesel, weil sie besser mit der Abgasnachbehandlung harmonieren.

Gesetzlich nicht limitierte Emissionen von Biodiesel und herkömmlichem Dieselkraftstoff

Stellvertretend für die Vielzahl der in DME enthaltenen, gesetzlich nicht limitierten Stoffe werden besonders relevante Abgasbestandteile zur Abschätzung der toxischen Wirkungen gemessen. Dazu gehören polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Benzol und Aldehyde. Wegen des hohen analytischen Aufwands sind jedoch im Vergleich zu den limitierten Abgasbestandteilen deutlich weniger Daten verfügbar. Diese zeigen weitgehend konsistent, dass die PAK durch Einsatz von reinem Biodiesel gesenkt werden, während die Aldehyde zum Teil stark ansteigen. Letztere werden zusammen mit den NO_x -Emissionen für akute Reizungen der Schleimhäute von Augen und Atemwegen durch Biodieselabgase verantwortlich gemacht.

Aussagefähige Daten aus Studien an Menschen liegen bislang nicht vor. Es wurde lediglich eine vergleichende Studie zu akuten toxischen Wirkungen von DK und RME beim Menschen identifiziert, die aber keine nennenswerten Unterschiede zeigte. Eine vergleichende theoretische Betrachtung zu gesundheitlichen Auswirkungen des Einsatzes von Biodiesel in Kalifornien ergab eine mögliche Minderung der Mortalität. Allerdings sind diese Schätzungen mit großen Unsicherheiten behaftet.

Direkt vergleichende tierexperimentelle Studien wurden nicht identifiziert. Allerdings zeigen zwei Studien zur subchronischen Toxizität von DK und Biodiesel (Sojamethylester, SME) an Ratten, die im selben Institut, unter weitgehend identischen Bedingungen und analoger Untersuchungstiefe durchgeführt wurden, ein ähnliches bei beiden Kraftstoffen reversibles Schädigungsbild in der Lunge von Ratten, das tendenziell für Biodiesel etwas ausgeprägter war. Als Ursache werden die bei Biodieselbetrieb erhöhten NO_x - und Aldehydemissionen diskutiert.

Bei den meisten *In-vitro*-Studien wurden Endpunkte gewählt, die gentoxische Wirkungen abbilden, um Anhaltspunkte über das Krebspotenzial der Abgase zu erhalten. Zu diesem tragen die in den Abgasen enthaltenen PAK bei. Diese Messungen zeigten für Biodiesel überwiegend eine geringere Gentoxizität als für DK.

PAK müssen durch Stoffwechsellenzyme metabolisch aktiviert werden, um ihre Wirkung zu entfalten. Studien ohne Zugabe dieser Enzyme ergaben, dass auch direkt mutagene Nitro-PAK wesentlich zur Gentoxizität beitragen. Für Blends aus DK und Biodiesel traten - besonders bei 20-prozentigem Biodiesel - höhere mutagene Effekte auf, als dies aus der Verbrennung der reinen Kraftstoffe zu

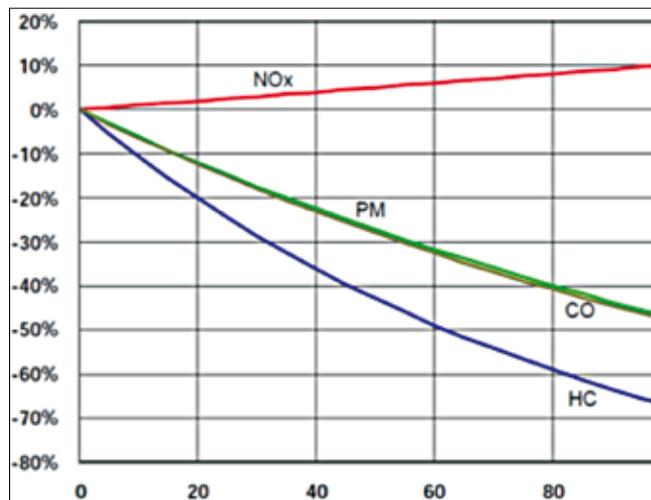


Abb. 1: Verlauf der gesetzlich limitierten Emissionen mit steigendem Anteil von Biodiesel nach US EPA.

erwarten war. Dies wurde auf eine Oligomerbildung in den Kraftstoffen zurückgeführt. Ein endgültiger Beweis für diese Hypothese liegt aber bislang nicht vor. Nach jetzigem Kenntnisstand sollte daher eine Biodieselzumischung von mehr als sieben Prozent vermieden werden. Der Einfluss einer Methanol- beziehungsweise Ethanolbeimischung zu DK auf die Toxizität von DME wurde in je einer Studie untersucht. Sie wirkte sich uneinheitlich aber überwiegend ungünstig auf die toxischen Eigenschaften der Abgase aus. Die Ethanolbeimischung zu Biodiesel scheint ebenfalls die toxischen Wirkungen der DME zu verstärken.

Neue Dieselkraftstoffe

Neben dem vor etwa 20 Jahren eingeführten Biodiesel wurden in den letzten Jahren weitere Dieselkraftstoffe entwickelt und sind zum Teil schon am Markt erhältlich. Die Abgase von GTL (Gas to Liquid) sind sauberer und weniger gentoxisch als DK und Biodiesel. Für BTL (Biomass-to-Liquid) konnten keine Daten recherchiert werden. Da beide Kraftstoffe aber sehr ähnlich zusammengesetzt sind, sind die Vorteile von GTL auch für BTL zu erwarten. Erste Studien zeigen auch für den neu am Markt befindlichen Dieselkraftstoff HVO (Hydrotreated Vegetable Oil) sehr niedrige limitierte und nicht limitierte Emissionen sowie eine kaum messbare Gentoxizität. Dagegen führen Abgase von reinen unveränderten Pflanzenölen in nicht angepassten Großserienmotoren - neben technischen Problemen - teils zu stark erhöhter Mutagenität der DME im Vergleich zu DK und FAME.

Zytotoxische und entzündliche Effekte *in vitro* scheinen für Partikelextrakte aus Abgasen biogener Kraftstoffe im Vergleich mit DK etwas ausgeprägter zu sein. Allerdings sind die *in vitro* untersuchten entzündlichen Endpunkte eher experimenteller Natur und in Bezug auf echte adverse Gesundheitseffekte im Sinne akuter Reizwirkungen (die eher der Gasphase und den enthaltenen Aldehyden und Stickoxiden zugeschrieben werden) und chronischer Entzündungsreaktionen nicht zuverlässig zu bewerten.

Insgesamt sind in den letzten Jahren die Emissionen sowie die zelltoxischen und gentoxischen Wirkungen von DME deutlich zurückgegangen. Die Toxizität der Abgase nimmt offenbar durch die Optimierung der Verbrennung ab. Dies wurde durch Verbesserungen der Motortechnologie, aber vor allem auch der Kraftstoffe erreicht. Bei Dieselkraftstoffen ist geringer Schwefel- und Aromatengehalt sowie der Sauerstoffanteil im Kraftstoffmolekül offenbar ausschlaggebend. In diesem Punkt war Biodiesel gegenüber DK im Vorteil und wies in der Vergangenheit insbesondere deshalb eine niedrigere Gentoxizität gegenüber DK auf. In den letzten Jahren wurde dieser Unterschied aber durch die weitgehende Entschwefelung des DK nivelliert.

Auch die Abgasnachbehandlung hat wesentlich zur Minderung von DME beigetragen. Dieseloxydationskatalysatoren (Diesel Oxidation Catalyst, DOC) und Dieselpartikelfilter (DPF) mindern DME, können aber unter bestimmten Bedingungen kurzzeitig zu erhöhten Emissionen oder erhöhter Mutagenität der Abgase führen. Die bislang zur Abgasnachbehandlung mit SCR-Systemen (Selective Catalytic Reduction) vorliegenden Studien ergeben die effektivste Reduktion der analysierten Abgasbestandteile und der Toxizität durch diese Technik.

Die oben genannten technologischen Fortschritte betreffen bislang überwiegend Dieselmotoren in Pkw oder Lkw. Entsprechend des Minimierungsgebots sollten sie zeitnah auch im Bereich der sogenannten Non-Road-Fahrzeuge (z.B. Flurförderzeuge, Baumaschinen, Landmaschinen) und bei stationären Dieselmotoren umgesetzt werden, weil insbesondere an Arbeitsplätzen unter Tage, unter Dach und auf Baustellen erhöhte Expositionen der Beschäftigten durch veraltete Dieselmotortechnik auftreten können.

Die Ökobilanz von Biokraftstoffen

Die Ökobilanz war nicht Gegenstand der Recherche. Nachteile in der Ökobilanz oder für den Klimaschutz müssen jedoch in jedem Fall gegen einen möglichen Nutzen abgewogen werden:

- 1) Die Gewinnung von Biokraftstoffen darf sich nicht nachteilig auf die weltweite Lebensmittelversorgung auswirken.
- 2) Der Anbau der Rohstoffe darf nicht zur Umnutzung wertvoller Naturflächen (Regenwälder) oder zur Schaffung von Monokulturen führen.

Ein Rohstoff, der diese Forderungen erfüllt, ist beispielsweise *Jatropha*, eine Pflanze, die für den menschlichen Verzehr nicht geeignet ist und auch auf schlechten Böden und bei Trockenheit gedeiht, sich aber gut zur Biodieselherstellung eignet. Ebenso gibt es erfolgversprechende Ansätze, Biokraftstoffe aus Algen und sonstiger Biomasse herzustellen.

Weiterer Forschungsbedarf und Ausblick

Während der letzten 10 bis 15 Jahre wurden die DME und die toxischen Wirkungen dieser Emissionen sowohl bei Verbrennung fossiler als auch biogener Dieselkraftstoffe durch moderne Motoren und Treibstoffe sowie die Abgasnachbehandlung deutlich vermindert. Der in früheren Studien beobachtete Vorteil für Biodiesel gegenüber DK wurde durch die weitgehende Entschwefelung der fossilen Brennstoffe in jüngster Zeit ausgeglichen. Wenngleich die meisten Neu- und Weiterentwicklungen zur Reduktion toxischer Emissionen führten, wurden doch in den dargestellten medizinischen, toxikologischen und analytischen Untersuchungen auch unvermutete Ergebnisse erzielt und so einzelne Fehlentwicklungen frühzeitig erkannt und korrigiert. Die Mischung von Kraftstoffen (Blends) und die Alterung haben möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf die Emissionen. Daher sollten medizinisch-toxikologische Untersuchungen die Entwicklung neuer Antriebstechnik im Sinne einer frühzeitigen Technologiefolgeabschätzung begleiten und auch zur Lebenszyklusanalyse (LCA) von neuen Treibstoffen herangezogen werden. Besonderes Augenmerk ist auf die Verträglichkeit neuer Kraftstoffe mit der Abgasnachbehandlung zu legen.

Wegen der Vielzahl zu berücksichtigender Parameter bieten sich – neben der chemisch-instrumentellen Analytik – biologische *In-vitro*-Methoden mit zyto- und gentoxischen Endpunkten als schnelle und kostengünstige Verfahren besonders an. Für die Untersuchung gentoxischer Wirkungen ist der bakterielle Rückmutationstest (Ames-Test) wegen seiner hohen Reproduzierbarkeit, des hohen möglichen Probendurchsatzes und der geringen Neigung zu falsch positiven Ergebnissen, besonders gut geeignet. Die chemisch/analytischen Untersuchungen sollten verstärktes Augenmerk legen auf PAK, Nitro-PAK, Aldehyde und auf eine gründliche Charakterisierung der Partikelemissionen. Letztere stehen auch mit möglichen kardiovaskulären Gesundheitsrisiken in Zusammenhang. Es sollten auch Testsysteme evaluiert werden, die gesundheitsrelevante entzündliche Endpunkte zuverlässig abbilden. Insgesamt sollte möglichst rasch ein Methodenrepertoire geschaffen werden, das international akzeptiert und angewendet wird und eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse ermöglicht.

Die Studie wurde aus Mitteln der EUGT - Europäische Forschungsvereinigung für Umwelt und Gesundheit im Transportsektor e.V. gefördert.

Die Autoren:
 Prof. Dr. Jürgen Bünger, PD Dr. Götz Westphal
 IPA,
 Prof Dr. Jürgen Krahl, Lasse Schmidt
 Steinbeis-Transferzentrum Biokraftstoffe

Beitrag als PDF





Weichmacherbelastung bis zum Minimum

Audi versucht Phthalatexposition Stück für Stück zu senken

Vicki Marschall

Phthalate sind für die Industrie nur schwer zu ersetzen, um bestimmte PVC-Kunststoffe weich zu machen. Rund eine Million Tonnen werden jährlich davon allein in Europa produziert. Gleichzeitig geraten Weichmacher immer mehr in die Diskussion, da bestimmte Phthalate als reproduktionstoxisch eingestuft sind und nur noch für bestimmte Anwendungen verwendet werden dürfen. Nicht nur Verbraucher, auch Beschäftigte und Arbeitgeber haben eine Sensibilität für das Thema entwickelt. In Zusammenarbeit mit dem Automobilhersteller Audi führte das IPA eine Studie, um zu überprüfen, ob Beschäftigte einer übermäßigen Phthalatbelastung am Arbeitsplatz ausgesetzt sind.

Es gibt unterschiedliche Weichmacher, die ebenso vielseitig eingesetzt werden. In den vergangenen Jahren rückten Phthalate in den Fokus der öffentlichen Diskussion, da einige der wirtschaftlich bedeutendsten Weichmacher als reproduktionstoxisch eingestuft worden sind. Gerade Verbraucher, aber auch Beschäftigte und Arbeitgeber gehen mit dem Thema inzwischen sensibel um. „Die Wissenschaft ist mit der Erforschung der Phthalate noch nicht am Ende angekommen“, erklärt Dr. Holger Koch vom Kompetenz-Zentrum Toxikologie am IPA und einer der Verantwortlichen für das Biomonitoring, „wir kennen erst einen kleinen Ausschnitt, wie Phthalate vor allem langfristig im Körper wirken.“

Viele Produktionsabläufe in der Automobilindustrie sind inzwischen automatisiert. Menschen werden dann nur noch für kleinere Produktionsarbeiten und überwiegend zur Kontrolle der maschinellen Abläufe benötigt. Auch bei der Unterbodenbeschichtung bei der Audi AG ist das so: Roboter spritzen die Beschichtungsmasse auf die Karosserie, um diese zu versiegeln. Das Material, das als Schutz aufgetragen wird, ist ein Plastisol: feingemahlener PVC (Polyvinylchlorid) vermischt mit Weichmachern. Die Beschäftigten der

Abteilung kontrollieren den Vorgang, tragen mit der Spritzpistole die Masse noch einmal speziell auf die Schweißnähte der Karosserie auf und streichen die Nähte nach. Danach wird das Auto lackiert und bei 160 Grad getrocknet.

Kein reproduktionstoxischer Weichmacher

Das Phthalat, das bei Audi im Unterbodenschutz verwendet wird, ist DiNP (Diisononylphthalat). Es zählt nicht zu den vier von der EU als reproduktionstoxisch eingestuften Phthalaten. „Aber es steht durchaus in der wissenschaftlichen Diskussion, ob es auf den menschlichen Organismus wirkt“, so Koch.

Audi hat bereits vor einigen Jahren eine Biomonitoring-Studie zusammen mit dem IPA durchgeführt. Dabei rückten die Phthalate in den Blickpunkt und der Automobilhersteller wollte das Thema weiter untersuchen, um entsprechend effektive Präventionsmaßnahmen einleiten zu können. „In einer kleineren Pilotstudie wurden seinerzeit neben aromatischen Aminen bereits Phthalate untersucht“, erinnert sich Betriebsärztin Kirsten Kilchert, die unter anderem auch für den Gesundheitsschutz im Werk Ingolstadt zuständig ist, „die-



Die Mitarbeiter tragen mit einer Spritzpistole Plastisol auf die Schweißnähte auf und verstreichen die Masse anschließend mit dem Pinsel.

aktuelle Studie ist der zweite, größer angelegte Ansatz und wird nun in unseren Werken in Ingolstadt und Neckarsulm durchgeführt.“

Das IPA konzipierte die Folgestudie zur entscheidenden Frage: Wie hoch ist die Phthalatbelastung der Mitarbeiter ganz konkret? Die ausgewählte Abteilung bei Audi eignet sich besonders gut für die Fragestellung, denn die Beschäftigten können lediglich beim Nachstreichen der Schweißnähte mit den Plastisol und damit mit dem Weichmacher DiNP in Kontakt kommen. „Das Sprühen und auch das Aushärten wird von Maschinen in separaten Räumen ausgeführt“, sagt Phthalat-Experte Koch. Eine nennenswerte Phthalatexposition über die Luft können wir ausschließen.“ Eine erhöhte Belastung der Beschäftigten durch Weichmacher könnte daher nur von der Arbeit des Nachstreichens herrühren.

Erhöhte Werte, aber nicht besorgniserregend

Insgesamt 27 Beschäftigte aus den Werken Ingolstadt und Neckarsulm untersuchten die Wissenschaftler des IPA bereits. Als Referenz dienten Beschäftigte aus der Verwaltung von Audi. Das Ergebnis: Die Beschäftigten aus der Produktion wiesen eine erhöhte Belastung gegenüber den nicht-exponierten Kollegen auf. Deren Werte lagen im Bereich der Allgemeinbevölkerung. Die Werte der Beschäftigten, die mit Plastisol umgehen, lagen zum Teil um den Faktor 20 darüber. Ein gesundheitliches Risiko lässt sich daraus nicht ableiten, denn es gibt für das Phthalat DiNP derzeit keinen Arbeitsplatz-Grenzwert. „Wir können zwar eine berufliche Belastung nachweisen, die sich deutlich von der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung abhebt“, stellt der Wissenschaftler Koch fest, „aber selbst im Vergleich zu dem als kritisch eingestuftem -

Verwendung von Phthalaten

Der Begriff Phthalat kommt von „Naphtha“ [persisch-griechisch], einer öligen Rohsubstanz, die zunächst von den alten Griechen als „Flüssiges Feuer“ oder „Griechisches Feuer“ in Seeschlachten eingesetzt wurde. Später diente Naphtha als Synthesausgangsstoff der ersten Phthalat-Weichmacher. Das Merriam-Webster Dictionary datiert die erstmalige Verwendung des Begriffs Phthalate auf circa 1866. Die meistverwendeten Phthalate, die derzeit als Weichmacher eingesetzt werden, sind Diisononylphthalat (DiNP), Diisodecylphthalat (DiDP) und Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP, oft auch mit DOP abgekürzt). Diese Phthalate sind deshalb in zahlreichen PVC-Produkten wie Bodenbelägen, Dämm-/Dichtfolien, Wandbelägen/Strukturteppeten, Schläuchen, Elektro- und Netzkabeln, KFZ-Bauteilen, Schuhsohlen, Kleidung oder auch Spielzeugen zu finden. In der Medizin ist DEHP der klassische Weichmacher in Produkten wie Blut- und Infusionsbeuteln, Schläuchen, Kathetern, Sauerstoffmasken oder auch Vinyl-Handschuhen. Der typische Weichmachergehalt in flexiblen PVC-Produkten liegt bei rund 30 Prozent. Eine Charakteristik dieser Weichmacher ist, dass diese nicht fest im Kunststoff gebunden, sondern nur in ihm gelöst beziehungsweise verteilt sind. Über kurz oder lang können die Phthalate so aus dem Kunststoff ausbluten oder herausgelöst werden. Als Nicht-PVC-Anwendungen werden für diese Phthalate Anti-Korrosionsfarben, bewuchshemmende Anstrichmittel oder Textil-Farben genannt.

hier in diesem Produktionsbereich nicht eingesetzten - Phthalat DEHP, sind die Werte nicht besorgniserregend.“

Die Wissenschaftler des IPA schauten sich die Werte der Beschäftigten sehr genau an. Urinproben wurden jeweils vor und nach der Schicht sowie am Beginn und am Ende der Arbeitswoche genommen. Erwartet wurde dabei am Wochenanfang zu Schichtbeginn eine wesentlich niedrigere Belastung als am Ende der Schicht beziehungsweise am Ende der Arbeitswoche. „Aber auch die Vorschichtproben zu Wochenanfang waren erhöht“, so Koch, „deshalb haben wir noch einmal direkt nach den Betriebsferien gemessen.“

Zwei Erklärungen der Wissenschaftler

Das Team um Holger Koch suchte nach Erklärungen, warum die Werte zu Wochen- und Schichtbeginn nicht wesentlich niedriger waren. Die Phase der Betriebsferien war für die Wissenschaftler des IPA ideal, denn so konnten sie feststellen, wie sich die Belastung im menschlichen Organismus verändert, wenn von außen keine erhöhte berufliche Exposition mehr erfolgt. „Wir wollten wissen, ob beispielsweise eine häusliche Verschleppung vorliegt, also ob die Werte nicht sinken, weil die Beschäftigten zu Hause ebenfalls Weichmachern ausgesetzt sind“, erläutert der Toxikologe Koch. Eine weitere Annahme der Wissenschaftler: Da die Aufnahme der Phthalate ausschließlich über die Haut beim Verstreichen des Plastisols erfolgen kann, könnte die Zeit bis die Weichmacher wieder ausgeschieden werden, länger dauern als bei anderen Aufnahmewegen, wie beispielsweise Einatmen oder Verschlucken.

Es bestätigte sich die zweite Theorie, denn die erste Probe nach zwei Wochen Betriebsferien entsprach der Phthalatbelastung der Allgemeinbevölkerung. Die Werte stiegen im Laufe der Woche stetig an und erreichten ihren höchsten Wert am Ende der ersten Arbeitswoche. „Es pendelte sich wieder das Niveau vor den Betriebsferien ein“, erklärt Koch.

Für die Betriebsmediziner bei Audi hätte die Studie mit der Bekanntgabe der Messwerte beendet sein können. „Die Ergebnisse zeigen keine besorgniserregend hohe, aber eine erkennbare Belastung“, so der leitende Werksarzt bei Audi Dr. Joachim Stork, „auch wenn das nicht gesundheitsgefährdend ist, wollen wir unsere Präventionsmaßnahmen überprüfen.“ Wie kann der Hautkontakt mit dem Plastisol weiter gesenkt werden? Helfen vielleicht andere Handschuhe? Können Produktionsprozesse optimiert werden?

Unterschiedliche Präventionsansätze in der Diskussion

Derzeit laufen Gespräche mit der Werksleitung, dem Betriebsrat und natürlich auch den Beschäftigten selbst, die die Studie freiwillig unterstützt haben. „Am Biomonitoring teilzunehmen, war ein Angebot an die Mitarbeiter und freiwillig“, sagt die Betriebsärztin Kilchert, die auch die Rekrutierung vor Ort organisierte, „das Interesse und die Akzeptanz der Beschäftigten war sehr groß.“ Auch der leitende Werksarzt Stork sieht vor allem in der offenen Kommunikation den Erfolg solcher Projekte: „Prävention ist ein fortlaufender Prozess, der nur im Zusammenspiel aller Instanzen erfolgen kann.“



Das IPA untersuchte die Urinproben der Audi-Mitarbeiter.

Dass sich Audi stetig um den Gesundheitsschutz seiner Beschäftigten bemüht, weiß auch Herbert Stoklossa, der als zuständige Aufsichtsperson der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) für das Werk Ingolstadt zuständig ist: „die Verantwortlichen im Werk sind sehr engagiert und versuchen immer der Sache auf den Grund zu gehen.“ Stoklossa ist seit 1999 als technische Aufsichtsperson für Audi zuständig und lobt das kooperative Verhalten des Automobilherstellers, wenn es um die Sicherheit und Prävention seiner Mitarbeiter geht.

Auch von wissenschaftlicher Seite ist das Projekt für Audi noch nicht beendet. Aktuell werden Gespräche im Werk geführt, wie die Beschäftigten noch besser vor den Weichmachern geschützt werden können. Geplant ist unter anderem ein Informationstag zum Thema Hautschutz für alle Beschäftigten des Arbeitsbereichs, in dem die untersuchten Mitarbeiter arbeiten. Sobald die verschiedenen Maßnahmen umgesetzt sind, wird das IPA erneut die Belastung der Beschäftigten untersuchen, um den Erfolg der Präventionsmaßnahmen zu kontrollieren: indem die Phthalatbelastung immer mehr sinkt.

Beitrag als PDF



Die Autorin
Vicki Marschall
IPA

Arbeitsmediziner tagten in Göttingen

52. Jahrestagung der DGAUM

Monika Zaghow

Die 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) fand in diesem Jahr im März in Göttingen statt. Schwerpunktthemen der diesjährigen Tagung waren: „Allergien in Beruf und Umwelt“ und „Medizinische und berufliche Rehabilitation“.

Im Fokus der diesjährigen Jahrestagung standen die Themen Allergien und Rehabilitation. Themen, die im gesellschaftlichen Kontext immer mehr an Bedeutung gewinnen. So steigt die Zahl der Allergien – auch die im Beruf erworbenen – weiter an. Rehabilitation ist vor dem Hintergrund des demographischen Wandels ein Thema, mit dem die moderne Arbeitsmedizin zukünftig noch stärker konfrontiert werden wird.

In diesem Jahr blickt die DGAUM auf 50 Jahre ihres Bestehens zurück. Als wissenschaftliche Fachgesellschaft war die DGAUM in der Vergangenheit in alle wesentlichen Entwicklungen im Fach Arbeitsmedizin eingebunden, sie hat Entscheidungen angestoßen und an deren Umsetzung mitgewirkt. Arbeitsmedizin und die klinische Umweltmedizin sind mittlerweile feste Bestandteile der universitären medizinischen Ausbildung sind. Der Kongress fand auf dem Gelände der Georg-August-Universität Göttingen statt. Wie der Tagungspräsident Prof. Ernst Hallier in seinen Grußworten so treffend bemerkte, war es ein Kongress der kurzen Wege, mitten im studentisch geprägten Umfeld.

Das traditionelle Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV, das seit vielen Jahren ein festes Element der Jahrestagung ist, behandelte in diesem Jahr die Schwerpunktthemen „Volkskrankheit Allergie – Herausforderung für den Arbeitsschutz“ und „Akzeptanz von Risiken in der Arbeitsmedizin“.

Im ersten Teil sprach Prof. Harald Renz aus Marburg über die Prävalenz und Inzidenz von Allergien in Deutschland. Im Rahmen seines Vortrags wies er unter anderem darauf hin, dass Allergien und Asthma die Epidemie des 21. Jahrhunderts seien. Als Hauptursachen benannte er hierbei unter anderem die Belastung der Umwelt durch Schadstoffe (z.B. Ozon, Rauchen, Dieselrußpartikel etc.) sowie den Klimawandel und die zunehmende Globalisierung. Im zweiten Vortrag berichtete Prof. Dr. Stefan Vieths, stellvertretender Direktor des Paul-Ehrlich Instituts, über „Aktuelle regulatorische Probleme bei Test- und Therapieallergenen“. Hintergrund ist hier die am 14.11.2008 in Kraft getretene Therapieallergene-Verordnung kurz TAV, die auch für die spezifische Immuntherapie gilt. Dies bedeutet auf der einen Seite eine größere Sicherheit für die Patienten, ist aber auf der anderen Seite mit einem erheblich größeren Aufwand für die herstellenden Firmen verknüpft. Im dritten Beitrag griff Prof. Monika Raulf-Heimsoth aus dem IPA das Thema „Allergene am Arbeitsplatz – Allergiker im Beruf“ auf. Sie wies darauf hin, dass Allergien bereits bei der Berufswahl berücksichtigt werden sollten. Außerdem gilt es bei berufsbedingten Allergien frühzeitig die Auslöser für die Beschwerden zu finden, um präventiv tätig werden zu können. Notwendig sind hierfür die Quantifizierung der Allergenexposition am Arbeitsplatz und die Entwicklung von wirksamen Präventionsstrategien.

Der zweite Block des Arbeitsmedizinischen Kolloquiums beschäftigte sich mit der „Akzeptanz von Risiken in der Arbeitsmedizin“.

Prof. Herbert Bender, BASF, referierte über „Expositions-Risiko-Beziehungen, ein neuer Ansatz zur Bewertung der Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen“. Nach Aufhebung der Technischen Richtkonzentrations-Werte durch das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) 2005, wurde ein neues Konzept für krebserzeugende Stoffe notwendig, das als Bekanntmachung 910 veröffentlicht wurde (<http://www.baua.de>) (IPA-Journal 01/2012). Genotoxische Kanzerogene haben keine Wirkschwelle, deshalb werden nach diesem Konzept sogenannte Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) abgeleitet. Bei dem von Prof. Bender vorgestellten Modell erfolgt eine Einteilung in drei Risikobereiche (niedrig, mittel und hoch). Grundlage für diese ERBs können valide tierexperimentelle Studien sowie epidemiologische Studien sein. Im Anschluss ging Prof. Angerer in seinem mit Dr. Tobias Weiß gemeinsam erarbeiteten Beitrag auf die Bedeutung von Biomonitoring-Referenzwerten im Kontext der Risikokommunikation ein. Referenzwerte, wie sie zum Beispiel vom Umweltbundesamt und der MAK-Kommission publiziert werden, stellen dabei für einen chemischen Stoff im Körper einen rein statistischen Wert dar, der aus einer Reihe von entsprechenden Messwerten einer repräsentativen Stichprobe aus einer Bevölkerungsgruppe abgeleitet wird. Mittels Humanbiomonitoring kann somit bei exponierten Beschäftigten festgestellt werden, ob und in welchem Ausmaß eine im Vergleich zur Stichprobe zusätzliche systemische Belastung vorliegt. Eine Erhöhung des Krebsrisikos ist dann anzunehmen, wenn die innere Belastung „eindeutig“ über der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung liegt; so wurde es kürzlich in der Bekanntmachung Biomonitoring des BMAS (<http://www.baua.de>) publiziert.

Der abschließende Vortrag von Prof. Peter Wiedemann zum Thema „Risiko-Akzeptanz: Herausforderungen für Risikokommunikation in der Arbeitsmedizin“ bewertete die Chancen der Risikokommunikation und empfahl einen stärker evidenzbasierten Ansatz bei der Entwicklung von Richtlinien und Empfehlungen zur Risikokommunikation am Arbeitsplatz.

Insgesamt wurden in diesem Jahr 34 Tagungsbeiträge unter Beteiligung von Mitarbeitern des IPA auf der DGAUM präsentiert. Das breite Spektrum reichte vom Lungenkrebsrisiko bei Schweißern über berufsbedingte Holzstauballergien bis hin zu Biomonitoringuntersuchungen von organophosphorhaltigen Flammschutzmitteln bei Mitarbeitern einer Flugzeugwerft.

Die nächste DGAUM-Jahrestagung findet gemeinsam mit der Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und der Frühjahrstagung der Schweizerischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin vom 13. bis 16. März 2013 in Bregenz zu den Themen „Arbeitsmedizin in Europa“ und „Muskel-Skelett-Erkrankungen und Beruf“ statt.

Die Autorin:

Dr. Monika Zaghow
IPA

Mangan-Symposium

Internationales Symposium „Exposure to Manganese and Neurotoxicity in Welders“

Beate Pesch, Thomas Brüning

In Deutschland sind etwa 500.000 Beschäftigte gegenüber Mangan (Mn) im Schweißrauch exponiert. Unter der Annahme neurotoxischer Effekte bereits im Niedrigdosisbereich wurde im Jahr 2010 der MAK-Wert für Mn in der alveolengängigen (A) Partikelfraktion auf $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und für Mn in der einatembaren (E) Partikelfraktion auf $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gesenkt. In welchem Dosisbereich dabei Effekte auftreten, die eine klinische Relevanz haben, ist derzeit Gegenstand einer intensiven wissenschaftlichen Diskussion. Am 9. Mai 2012 veranstaltete das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA) in Bochum hierzu ein internationales Symposium unter dem Titel „Exposure to Manganese and Neurotoxicity in Welders“. Ziel des Symposiums war, den Stand der Forschung und möglichen weiteren Forschungsbedarf in einem internationalen Expertenkreis zu diskutieren.

Der Einladung von Prof. Dr. **Thomas Brüning** nach Bochum folgten rund 60 Wissenschaftler, rund die Hälfte davon aus dem Ausland. Insgesamt 16 Referenten stellten im Rahmen des Symposiums ein breites Spektrum des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes zur neurotoxischen Wirkung von Mangan vor.

Jährlich werden etwa 8 Millionen Tonnen Mangan erzeugt, vorwiegend für die Stahlerzeugung. Auch in den USA diskutieren Arbeitsschutzexperten derzeit eine Senkung der Arbeitsplatzgrenzwerte für Mangan. Vor dem Hintergrund, dass Mangan hier als „strategisches Metall“ eingestuft ist, ihm also hohe volkswirtschaftliche Bedeutung zukommt, wurde in den USA ein besonderes Manganese Health Research Program aufgestellt (1). Vorgeschlagen wurde unter anderem die Durchführung einer multi-zentrischen Studie an Manganexponierten zur Untersuchung neurotoxischer Effekte. Das IPA hat nun eine solche Studie initiiert. Gemeinsam mit Experten verschiedener Fachgebiete wurde in den letzten Monaten ein Studienprotokoll entwickelt, das im Rahmen des Symposiums von PD Dr. **Beate Pesch** vorgestellt und diskutiert wurde.

Die Neurologin Dr. **Susan Criswell** aus St. Louis, Missouri (Washington University) beschrieb in ihrem Vortrag Mangan-assoziierte Erkrankungen. „Manganismus“ trat bei historischen Einzelfällen nur unter sehr hohen Manganbelastungen, vorwiegend in der Manganerzeugung auf. Die Symptome überschneiden sich mit Morbus Parkinson. Moderne bildgebende Verfahren zeigen, dass Mangan im Gehirn bevorzugt im *Globus Pallidus* akkumuliert und dort das dopaminerge System schädigen kann (2,3). Eine Schädigung der Dopamin-bildenden Neuronen ist ein wichtiges Merkmal der Parkinsonerkrankung. Die kürzlich bei Schweißern beobachteten Befunde wurden nicht nur in der Fachliteratur, sondern auch in der Presse berichtet und auf dem Symposium von Dr. **Brad Racette**, ebenfalls Neurologe an der Washington University, vorgestellt. In diesem Gehirnbereich werden wichtige motorische Funktionen gesteuert, die möglicherweise bereits durch eine relativ geringe Manganexposition gestört werden können.

Die Vorsitzende der MAK-Kommission, Prof. Dr. **Andrea Hartwig**, erläuterte in ihrem Beitrag, auf Basis welcher wissenschaftlichen Daten die Kommission die Begründung der MAK-Werte 2010 neu formuliert hat. **Anne Lotz** aus dem IPA stellte die Manganexpositionen von Schweißern aus der WELDOX-Studie vor. In dieser Studie, die gemeinsam mit dem Institut für Arbeitsschutz (IFA), der BG Holz und Metall (BGHM) und der BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse



Referenten des Mangansymposiums in Bochum

(BG ETEM) durchgeführt wurde, konnte Mangan erstmalig bei einer größeren Zahl von Schweißern auch in der A-Fraktion gemessen werden (4). Das Verhältnis der MAK-Werte von E- zur A-Fraktion nimmt einen 10fachen Konzentrationsunterschied an. Dieser konnte für Schweißrauch in WELDOX nicht gezeigt werden. Da Schweißrauch kleine Partikel enthält, sind die Konzentrationen von Mangan in der A-Fraktion etwa gleich hoch wie in der E-Fraktion. Die Mehrzahl der Schweißer war dabei über $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ exponiert, wobei die Exposition maßgeblich vom Schweißverfahren abhing. In einer Interventionsstudie unter Hochexponierten konnte vom IPA gezeigt werden, dass gezielte Präventionsmaßnahmen die Exposition erfolgreich senken können (s. IPA-Journal 01/2012). Das in WELDOX aufgestellte statistische Modell zur Abschätzung der Determinanten der Mangankonzentration wurde von Prof. Dr. **Noah Seixas** von der Washington University aus Seattle mit anderen Datensätzen bestätigt (5).

Schweißer sind auch gleichzeitig gegenüber Eisen exponiert, das strukturell dem Mangan sehr ähnlich ist. In seinem Vortrag stellte Prof. Dr. **Michael Aschner** von der Vanderbilt Universität das biologische Zusammenwirken von Mangan und Eisen vor (6). Sowohl Mangan als auch Eisen akkumulieren in gleichen Gehirnbereichen. Ultrafeine Partikel können möglicherweise direkt über das olfaktorische System ins Gehirn gelangen. Der Eisenhaushalt ist für die Energieversorgung des Gehirns von besonderer Bedeutung. Prof. Dr. **Katrin Marcus** vom Bochumer Medizinischen Proteomzentrum hat gezeigt, dass das Neuromelanin (ein Pigment in der *Substantia nigra*) auch eine Art Eisenspeicher ist, wobei sich der Eisengehalt durch

Alterung und bei der Parkinsonerkrankung verändert (7). Inwieweit Mangan und im Schweißrauch enthaltenes Eisen auf diese Veränderungen des Neuromelanins wirken, ist derzeit noch unbekannt.

PD Dr. **Christoph van Thriel** vom Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund gab eine Übersicht über die bisher durchgeführten Querschnittsstudien mit Manganexponierten (8). Einige neuropsychologische Tests zeigten zwar Unterschiede zwischen Exponierten und Vergleichsgruppen, allerdings sind diese Tests nur schwer nach Bildung und anderen Confoundern zu kontrollieren. Die kognitive Leistung ist hier sowohl Störfaktor als auch Zielvariable. Dr. **Dag Ellingsen** vom norwegischen NIOSH-Institut stellte seine Querschnittsstudie mit russischen Schweißern vor, die von der MAK-Kommission als bisher einzig belastbare Schweißersstudie bewertet wurde (9). In sehr umfangreichen Kohortenstudien wurden bei Schweißern jedoch keine erhöhten Risiken von Morbus Parkinson oder vergleichbaren Krankheiten gefunden. Im Rahmen des Symposiums stellte Dr. **Johanni Hansen** eine dänische Studie mit 10.000 gegenüber Schweißrauch Exponierten vor (10). Auch in dieser gut aufgestellten Kohorte war das Risiko eines Krankenhausaufenthalts aufgrund von neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson bei Schweißrauchexponierten nicht erhöht.

Das Symposium bot die Möglichkeit des internationalen Austauschs zum Thema Manganbelastungen und neurotoxische Wirkungen bei Schweißern. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die epidemiologischen und mechanistischen Kenntnisse hierzu bislang noch unzureichend sind und dass – auch vor dem Hintergrund, dass Mangan in der Stahlproduktion nicht substituiert werden kann und Schweißen eine zentrale Anwendung in der Metallverarbeitung darstellt – weiterer Forschungsbedarf besteht.

Das vom IPA gemeinsam mit internationalen Experten entwickelte Design für eine belastbare multi-zentrische Studie soll die Hypothese überprüfen, ob eine Exposition gegenüber Mangan bereits im Niedrigdosisbereich zu einer motorischen oder kognitiven Leistungseinschränkung führen kann. Es ist geplant, eine ausreichend große Zahl von Schweißern in einer Erst- und einer Wiederholungserhebung eingehend zu untersuchen. Dabei soll in einem Interventionsarm die Manganexposition deutlich gesenkt werden. Dass dies grundsätzlich mit gezielten Präventionsmaßnahmen möglich ist, konnte im Rahmen der mit dem IPA durchgeführten Studie zu „Metallbelastungen beim Schweißen und deren gesundheitliche Auswirkungen“ (WELDOX) (s. IPA-Journal 01/2012) gezeigt werden. Wesentlicher Bestandteil des Studiendesigns ist eine umfangreiche Expositionsabschätzung. Außerdem ist vorgesehen, funktionelle Netzwerke im Gehirn, die besonders von neurotoxischen Wirkungen betroffen sein könnten, mit bildgebenden Verfahren einzugrenzen. Die heute dazu möglichen Untersuchungsmethoden wurden von Dr. **Christian Beste** aus der Forschergruppe Neuroscience der Ruhr-Universität Bochum im Rahmen des Symposiums vorgestellt. Zu diesem „Landmark-Projekt“ ist derzeit eine Pilotstudie geplant, um die Machbarkeit einer umfassenden Expositionsabschätzung – auch im Zielorgan Gehirn – zu prüfen.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, PD Dr. Beate Pesch
IPA

Literatur

1. Aschner M, Lukey B, Tremblay A: The Manganese Health Research Program (MHRP): Status report and future research needs and directions. *Neurotoxicology* 1-12-2005;27:733-736
2. Criswell SR, Perlmutter JS, Videen TO, Moerlein SM, Flores HP, Birke AM, Racette BA: Reduced uptake of [18F]FDOPA PET in asymptomatic welders with occupational manganese exposure. *Neurology* 12-4-2011;76:1296-1301
3. Criswell SR, Perlmutter JS, Huang JL, Golchin N, Flores HP, Hobson A, Aschner M, Erikson KM, Checkoway H, Racette BA: Basal ganglia intensity indices and diffusion weighted imaging in manganese-exposed welders. *Occup Environ Med* 23-3-2012
4. Pesch B, Weiß T, Kendzia B, Henry J, Lehnert M, Lotz A, Heinze E, Käfferlein HU, Van Gelder R, Berges M, Hahn JU, Mattenklott M, Punkenburg E, Hartwig A, Brüning T: Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012;22:291-298
5. Hobson A, Seixas N, Sterling D, Racette BA: Estimation of particulate mass and manganese exposure levels among welders. *Ann Occup Hyg* 2011;55:113-125
6. Fitsanakis VA, Zhang N, Garcia S, Aschner M: Manganese (Mn) and iron (Fe): interdependency of transport and regulation. *Neurotox Res* 2010;18:124-131
7. Tribl F, Gerlach M, Marcus K, Asan E, Tatschner T, Arzberger T, Meyer HE, Bringmann G, Riederer P: „Subcellular proteomics“ of neuromelanin granules isolated from the human brain. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:945-957
8. Meyer-Baron M, Knapp G, Schaper M, van TC: Performance alterations associated with occupational exposure to manganese – a meta-analysis. *Neurotoxicology* 2009;30:487-496
9. Ellingsen DG, Konstantinov R, Bast-Pettersen R, Merkurjeva L, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V: A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 2008;29:48-59.
10. Fryzek JP, Hansen J, Cohen S, Bonde JP, Llambias MT, Kolstad HA, Skytthe A, Lipworth L, Blot WJ, Olsen JH: A cohort study of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders in Danish welders. *J Occup Environ Med* 2005;47:466-472.

Für Sie gelesen

Aus dem IPA

Exposition gegenüber alveolengängigen und einatembaren Partikeln im Schweißrauch

Lehnert M*, Pesch B*, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K, Heinze E, Van Gelder R, Punkenberg E, Weiß T, Mattenklott M, Hahn JU, Möhlmann C, Berges C, Hartwig A, Brüning T and the WELDOX Study Group. Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 557-567

Schweißen ist ein verbreitetes und kaum zu ersetzendes Verfahren bei der Verarbeitung von Metallen. Der dabei entstehende Schweißrauch stellt eine komplexe Mischung von Metallen, Gasen und anderen Komponenten dar. Bereits 1990 stufte die International Agency for Research on Cancer (IARC) Schweißrauch als möglicherweise kanzerogen für den Menschen ein (Gruppe 2b). Die Expositionshöhe gegenüber Schweißrauchen und den darin enthaltenen Metallen wie Chrom, Nickel, Mangan und Eisen ist von vielen Faktoren abhängig. Dazu gehören die angewandte Schweißtechnik, die verarbeiteten Werkstoffe, die räumliche Situation am Arbeitsplatz und die eingesetzten Schutzmaßnahmen.

In der WELDOX-Studie wurden 243 Schweißer rekrutiert. In personenbezogenen Schweißrauchmessungen wurden dabei erstmals umfassend parallel die Konzentrationen von einatembaren (E-Staub) und von alveolengängigen Partikeln (A-Staub) unmittelbar im Atembereich, also innerhalb des Schweißerhelms, bestimmt. Die durchschnittliche Konzentration von E-Staub lag bei 2,48 mg/m³ und die von A-Staub bei 1,29 mg/m³ (Medianwerte). Während beim Metallschutzgasschweißen mit Fülldraht oft hohe Massenkonzentrationen auch über dem allgemeinen Staubgrenzwert beobachtet wurden, blieben die Partikelmassen beim Wolfram-Inertgasschweißen (WIG) häufig unterhalb der Nachweisgrenze. Messungen mit Spezialgeräten an ausgewählten Arbeitsplätzen zeigten allerdings, dass beim WIG-Schweißen ein vergleichsweise hoher Anteil von sehr kleinen Partikeln entstehen kann. Diese umfangreichen Messdaten wurden statistisch eingehend ausgewertet. Es wurden quantitative Abschätzungen möglicher Einflussfaktoren ermittelt, um so Ansätze zur Prävention zu ermöglichen. Die Schweißrauchexposition war wesentlich durch das Schweißverfahren bestimmt. Sie war signifikant geringer, wenn die Person mit einer wirksamen Absaugung oder in offenen, gut belüfteten Räumen tätig war. Einen besonderen Schutz bieten Helme, bei denen permanent gefilterte Luft in den Atembereich geführt wird. Hier lagen die Konzentrationen meistens unterhalb der Nachweisgrenze.

Die Reduktion der Expositionen gegenüber Schweißrauch wird auch in Zukunft eine Herausforderung bleiben, denn einerseits ist die Minimierung geboten und andererseits muss technisch effiziente Schweißarbeit weiterhin möglich sein. Emissionsärme-

re Schweißverfahren, Automatisierung und die Verwendung von fremdbelüfteten Helmen sollten entsprechend der Expositionsumstände geprüft werden.

Dr. Monika Zaghow

Sensibilisierende Arbeitsstoffe – Kennzeichnung und Umgang

van Kampen V, Rabente T, Lessmann H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M, Merget R, Bünger J: Sensibilisierende Arbeitsstoffe – wie werden sie gekennzeichnet und wie werden Tätigkeiten mit ihnen geregelt? *Allergologie* 2012; 35: 219-228

Die Übersicht von van Kampen et al. ist in der Reihe „Berufliche Allergie – Haut und Lunge“ der Zeitschrift „Allergologie“ erschienen. Die Autoren geben einen Überblick über die Kennzeichnung von beziehungsweise den Umgang mit atemwegs- und hautsensibilisierenden Arbeitsstoffen in Deutschland und Europa.

Zahlreiche Arbeitsstoffe können nach wiederholtem Kontakt bei exponierten Personen zu einer Überempfindlichkeitsreaktion (Sensibilisierung) führen. Bei erneutem Kontakt mit dem Arbeitsstoff kann es dann zu einer allergischen Erkrankung kommen. Betroffen hiervon sind hauptsächlich die Atemwege und die Haut. Symptome einer Atemwegsallergie sind unter anderem Konjunktivitis, Rhinitis oder Asthma. Bisher wurden mehr als 250 Arbeitsstoffe als Auslöser einer solchen beruflichen Soforttypallergie beschrieben. Laut der Berufskrankheitendokumentation der gewerblichen Wirtschaft und des öffentlichen Dienstes (BK-DOK) zählen in Deutschland zu den häufigsten Auslösern einer Atemwegsallergie Mehlstäube, Stäube von Nahrungs- und Futtermitteln sowie Labor- und Nutztierstäube.

Zu den Berufsstoffen, die zu einem allergischen Kontaktekzem führen können, gehören unter anderem Nickelsulfat, Duftstoffe und Naturlatex. Berufliche Bedeutung haben auch Epoxidharze beziehungsweise Epoxidharzkomponenten in verschiedenen kunststoffverarbeitenden Berufen, p-Phenyl-diamin, oxidative Haarfarben bei Friseuren sowie Chromat bei Maurern.

In der Zusammenfassung wird deutlich, dass eine Vielzahl von Arbeitsstoffen als potenzielle Auslöser einer Atemwegs- oder Hautallergie infrage kommen, die aus verschiedenen Gründen weder von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) als atemwegssensibilisierend bewertet wurden noch von der Stoffrichtlinie/CLP-Verordnung entsprechend eingestuft werden. Unabhängig davon, wie natürlich und „harmlos“ ein Stoff erscheint, muss beim beruflichen Umgang die Gefahr einer Sensibilisierung auf ein Minimum beschränkt werden.

Ein weiteres Kapitel der Übersicht widmet sich den Maßnahmen und Regelungen, die im europäischen Arbeits- und Gesundheitsschutz getroffen wurden. Angesprochen werden hierbei die EU-Kennzeichnungen sowie die Technischen Regeln für Gefahrstoffe beziehungsweise Biologische Arbeitsstoffe (TRGS bzw. TRBA).



Im letzten Kapitel wird auf die Vorgehensweise bei Tätigkeiten mit sensibilisierenden Arbeitsstoffen eingegangen. Hierzu gehören die Ermittlung stoff- und tätigkeitsbezogener Informationen, die Gefährdungsbeurteilung, zu ergreifende Schutzmaßnahmen sowie die Beratung, Unterweisung und arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Abschließend resümieren die Autoren, dass der Arbeitsschutz beim Umgang mit sensibilisierenden Arbeitsstoffen nur dann gewährleistet werden kann, wenn den für den Arbeitsschutz verantwortlichen Stellen alle notwendigen Angaben zu möglichen Gefährdungen vorliegen, hieraus die entsprechenden Schutzmaßnahmen abgeleitet werden und regelmäßig auf ihre Wirksamkeit überprüft werden.

Dr. Monika Zaghow

Internationale Literatur

Mesotheliome in Italien

Gatto MP, Di Tanna GL. Distribution and trends in mesothelioma mortality in Italy from 1974 to 2006. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; Epub ahead of Print

Als eine insgesamt vergleichsweise seltene Krebserkrankung zählt das maligne Mesotheliom der Pleura auch in Italien zu den häufigsten berufsbedingten Krebserkrankungen. Das Krankheitsgeschehen liegt auf ähnlichem Niveau wie in Deutschland. An der fast immer tödlich verlaufenden Erkrankung sterben in Deutschland jedes Jahr etwa 1.100 Männer und 300 Frauen.

Für die vorliegende Publikation haben die Autoren von der Sapienza Universität in Rom bevölkerungsbezogene Daten zur Sterblichkeit an malignem Pleuramesotheliom für alle 20 Regionen Italiens in den Jahren 1974 bis 2006 hinsichtlich zeitlicher und regionaler Trends analysiert.

Die regionalen Unterschiede waren erheblich. Die höchste Sterblichkeit am malignen Mesotheliom zeigte sich bei Männern in norditalienischen Küsten- und Industrieregionen. Was die Autoren in erster Linie beruflichen Asbestexpositionen in Schiffswerften, Handelshäfen oder in der Asbest-Zement-Industrie in den 1970er und 80er Jahren zuschreiben. Die Sterberaten lagen bei Männern etwa zwei- bis dreifach über den Raten der Frauen, dennoch wurden auch hier regionale Unterschiede beobachtet. Die gegenüber dem Landesdurchschnitt doppelt so hohen Raten bei Frauen ebenfalls in Ligurien und Genua führen die Autoren auf eine erhöhte Umweltbelastung mit Asbest zurück.

Auch in Italien wird nach Aussage der Autoren das gegenwärtige Krankheitsgeschehen durch die Herstellung und Verarbeitung von Asbestprodukten in der Vergangenheit sowie die langen Latenzzeiten zwischen Exposition und Erkrankung bestimmt. Dennoch werden auch Verbesserungen in der Diagnostik und eine erhöhte Sensibilisierung gegenüber dem Krankheitsbild als beeinflussende Faktoren diskutiert. Bei der Interpretation von Zeittrends sind auch Änderungen bei der Internationalen Klassifikation von Erkrankungen (ICD) zu berücksichtigen.

Obwohl die Produktion und der Handel von Asbestprodukten in Italien bereits im Jahr 1992 verboten wurden, zeigte sich in 11 von 20 Regionen zwischen 1993 und dem Ende der betrachteten Auswerteperiode 2006 ein signifikanter Anstieg der Mesotheliomsterblichkeit. Im Anschluss an die analysierte Periode prognostizieren die Autoren einen weiteren Anstieg der Raten für die nächsten zehn Jahre.

Dr. Martin Lehnert

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 29. August 2012

Berufliche Asbeststaubexposition und seine gesundheitlichen Folgen BK Nr. 4103-4105

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hans Jürgen RaitheI, Erlangen

Mittwoch, 19. September 2012

Psychosoziale Gesundheit im Beruf – Burnout am Arbeitsplatz

Till Zimmermann, Düsseldorf

Mittwoch, 07. November 2012

Gesundheitliche Wirkungen von partikulären Nanomaterialien – derzeitiger Kenntnisstand

Prof. Dr. Tom Gebel, Dortmund

Mittwoch, 05. Dezember 2012

Isocyanatexpositionen am Arbeitsplatz – Arbeitsmedizinische Vorsorge und aktuelle messtechnische Aspekte

Dr. rer. nat. Dipl. Chem. Bernhardt Brandt, Mainz

Änderungen vorbehalten! Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

Kurs Präventionsmedizin

Kurs zur Qualifikation „Gesundheitsförderung und Prävention“, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, Bochum

Kurs 1	Kurs 2
Fr, 01.02.2013 15 ⁰⁰ -19 ³⁰ Uhr	Fr, 01.03.2013 15 ⁰⁰ - 19 ¹⁵ Uhr
Sa., 02.02.2013 09 ⁰⁰ -16 ¹⁵ Uhr	Sa, 02.03.2013 9 ⁰⁰ - 17 ⁰⁰ Uhr
oder	
Fr., 19.04.2013 15 ⁰⁰ - 19 ³⁰ Uhr	Fr., 7.06.2013 15 ⁰⁰ - 19 ¹⁵ Uhr
Sa., 20.04.2013 9 ⁰⁰ -16 ¹⁵ Uhr	Sa., 08.06.2013 9 ⁰⁰ - 17 ⁰⁰ Uhr

www.ipa-dguv.de

Webcode: 571392

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 26.07. 2005. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 60 Punkten pro Abschnitt zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch Dr. Horst Christoph Broding, Oberarzt.

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

Kursteil A

Abschnitt A1:

Mo. 24.09. - Mi. 02.10.2012

Abschnitt A2:

Mo. 19.11. - Mi. 28.11.2012

Kursteil B

Abschnitt B1:

Mo. 28.01. - Mi. 06.02.2013

Abschnitt B2:

Mo. 25.02. - Mi. 06.03.2013

Kursteil C

Abschnitt C1:

Mo. 15.04. - Fr. 24.04.2013

Abschnitt C2:

Mo. 03.06. - Fr. 12.06.2013

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

Teilnehmergebühren pro Abschnitt:
Euro 540,- (Mitgl. der Akademie)
Euro 595,- (Nichtmitglieder)
Euro 485,- (Arbeitslose Ärzte/innen)

Gefahrstoffe bewerten

„3. Sankt Augustiner Expertentreff Gefahrstoffe“, 4.-5. September 2012, Königswinter

Bereits zum dritten Mal findet der „Sankt Augustiner Expertentreff Gefahrstoffe“ statt, der sich an Praktiker aus dem Arbeitsschutz und der Arbeitsmedizin richtet. Neben den branchenspezifischen Themen der Mitveranstalter liegen weitere Schwerpunkte auf der Neubewertung granulärer Stäube, bisherigen Erfahrungen mit REACH im Arbeitsschutz, sensibilisierenden Stoffen und aktuellen Entwicklungen bei Kohlenwasserstoffgemischen, Nano-Materialien und dem Thema PCB. Ein Exkurs wird auch auf das Gebiet der BK-Ermittlung aus richterlicher Sicht führen. Daneben gibt es branchenspezifische Themen der Mitveranstalter sowie einen Vortrag mit Vorführung des Bundesiegers von „Jugend forscht“ 2011 in der Kategorie Arbeitswelt.

Das ausführliche Programm und weitere Details unter:

www.dguv.de

Webcode: d129258

Gefahrstoffe messen

3. Symposium „Gefahrstoffe am Arbeitsplatz: Probenahme – Analytik – Beurteilung“ am 24.-25. September 2012, Dortmund

Gefahrstoffe kommen an fast allen Arbeitsplätzen vor oder können dort entstehen. Damit können sie auch zu gesundheitlichen Risiken führen, die beurteilt werden müssen. Messungen von Gefahrstoffen sowie nicht messtechnische Ermittlungsmethoden stellen eine unverzichtbare Komponente des Methodenrepertoires dar. Messstrategie und Messverfahren sind dabei von grundlegender Bedeutung. Im Rahmen des Symposiums werden praktische Aspekte der für die Messung von Gefahrstoffen relevanten Regeln und der Qualitätssicherung behandelt sowie konkrete Beispiele und Probleme der Gefahrstoffmessung diskutiert. Angesprochen sind Vertreter von Messstellen und analytischen Laboratorien, Fachkräfte für Arbeitssicherheit, Aufsichtspersonen der Länder und Berufsgenossenschaften.

www.bgrci.de

Webcode: #30X2

Meldungen

Erweiterung im Team der Arbeitsmedizin



Seit dem Frühjahr 2012 arbeitet Dr. med. Alexandra Beine im Kompetenz-Zentrum Medizin. Nach ihrer Ausbildung zur Medizinisch-technischen Laboratoriumsassistentin am Bergmanns-

heil Bochum war sie zunächst im Deutschen Mesotheliomregister tätig. Zeitgleich absolvierte sie in Bochum das Medizinstudium und ihre Promotion. Im Anschluss erfolgte die ärztliche Weiterbildungszeit zur Fachärztin für Innere und Allgemeinmedizin. Im Rahmen ihrer Zusatzausbildung in Akupunktur und Hömöopathie, studierte sie einige Monate an der TCM-Universität in Chengdu, China. Am IPA wird sie das arbeitsmedizinische Team verstärken und bei der Schichtarbeitsstudie mitarbeiten.

Symposium Gefahrstoffe 2012



Die 1993 in Schlema im Erzgebirge begonnene Kongress-Reihe zur Gefahrstoff-Problematik wurde in diesem Jahr in Weimar mit „Schlema VII“ fortgesetzt. Vier Themenblöcke bildeten die Schwerpunkte der Veranstaltung. Der erste Tag stand ganz im Zeichen rechtlicher Aspekte des Arbeitsschutzes. Themenschwerpunkte am zweiten Tag waren: „Arbeitsmedizin – Aktuelle Aspekte“ und „Staub am Arbeitsplatz – Neue Risiken?“. Berichte aus der betrieblichen Praxis bildeten den Abschluss der Tagung. Hier wurden unter anderem aktuelle Forschungsergebnisse aus dem IPA vorgestellt. So berichteten Dr. Horst Christoph Broding (Foto) über die Ergebnisse der CO₂-Studie (► IPA-Journal 3/2011) und Dr. Dirk Taeger stellte die Resultate des KAFKA-Projekts vor (► S. 10). Die Vorträge und weitere Informationen zum Kongress sind unter www.bgrci.de (Seiten ID: #SR5T) abrufbar.

Manigé Fartasch leitet DFG-Arbeitsgruppe

Die Leiterin der Abteilung für klinische und experimentelle Berufsdermatologie am IPA Prof. Dr. Manigé Fartasch hat die Arbeitsgruppe „Bewertung von Kühlschmierstoff-Komponenten“ in der Senatskommission



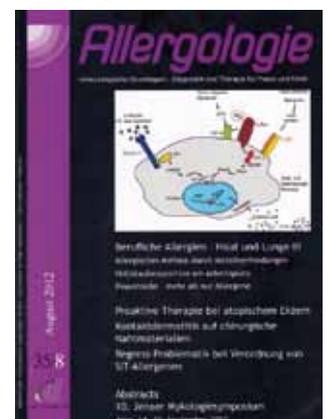
der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) übernommen. Die Medizinerin ist bereits seit 2001 wissenschaftliches Mitglied der

ständigen DFG-Senatskommission und Mitglied in der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“ sowie in der ad-hoc-Arbeitsgruppe „Hautresorption“. Die Arbeitsgruppe „Bewertung von Kühlschmierstoff-Komponenten“ überprüft regelmäßig Stoffe und publiziert die Ergebnisse. Bisher hat sie 80 Stoffe bewertet.

Schwerpunktthema zu Beruflichen Allergien in der Zeitschrift „Allergologie“

Die Facetten allergischer Erkrankungen sind vielfältig. So kann eine Allergie die Ausübung eines Berufs deutlich behindern und die Leistungsfähigkeit einschränken. Allergien können aber auch durch Arbeitsstoffe überhaupt erst ausgelöst werden. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass schon seit Jahren beruflich bedingte Allergien zu den am häufigsten angezeigten Berufskrankheiten gehören. Für insgesamt drei Ausgaben der

Zeitschrift „Allergologie“ wurden unter Federführung von Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth insgesamt neun Beiträge ausgewählt, die sich mit dem Themenkomplex „Berufliche Allergien – Haut und Lunge“ beschäftigen. Während in der Maiausgabe in zwei Beiträgen die „Haut“ als Zielorgan für berufliche Allergien sowie die unterschiedlichen Aspekte der Kennzeichnung von atemwegs- und hautsensibilisierenden Arbeitsstoffen im Vordergrund standen, zielten die weiteren Beiträge in der Juni- und Augustausgabe mehr auf das Zielorgan „Lunge/Atemwege“. Neben einer Übersicht zu aktuellen Aspekten beruflicher Inhalationsallergien, wird auch die arbeitsmedizinische Begutachtung von allergischen Erkrankungen vertiefend dargestellt. Besondere Organmanifestationen wie die „Berufsbedingte exogen-allergische Bronchiolo-Bronchitis“ werden ebenso beschrieben, wie allergische Berufserkrankungen durch Metallsalzverbindungen sowie Holz. Der letzte Beitrag in dieser Reihe trägt der Tatsache Rechnung, dass viele Allergene zwar zu den Bioaerosolen gehören, nicht aber alle Komponenten im Bioaerosol ausschließlich allergene Wirkung besitzen.



Faxanforderung

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

Neue Publikationen

Banek S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G, Gawrych K, Johnen G, Kluckert M, Sievert K, Brüning T, Stenzl A, UroScreen-Studiengruppe. Prospective evaluation of FISH to detect bladder cancer in a high-risk population: results from the UroScreen-Study. *Urol Oncol* 2012; Epub ahead of Print

Behrens T, Brüning T. Diskussionsbeitrag zu Etgen et al.: Potenziell beruflich bedingte Ursachen einer Demenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 109: 283

Bevan R, Angerer J, Cocker J, Jones K, Koch H, Levy L, Sepai O, Schoeters G, Smolders R. Framework for the development and application of environmental biological monitoring guidance values. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 63: 453-460

Christensen KLY, Lorber M, Koch HM, Kolossa-Gehring M, Morgan MK. Population variability of phthalate metabolites and bisphenol A concentrations in spot urine samples versus 24- or 48-h collections. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; Epub ahead of Print

Fartasch M, Taeger D, Broding HC, Schöneweis S, Gellert B, Pohrt U, Brüning T. Evidence of increased skin irritation after wet work: impact of water exposure and occlusion. *Contact Dermatitis* 2012; Epub ahead of Print

Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Weiß T, Lehnert M, Gawrych K, Kendzia B, Harth V, Henry J, Pesch B, Brüning T. Relation between biomarkers in exhaled breath condensate and internal exposure to metals from gas metal arc welding. *J Breath Res* 2012; 6: 027105

Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Lehnert M, Kendzia B, Bernard S, Berresheim H, Düser M, Henry J, Weiß T, Koch HM, Pesch B, Brüning T, The WELDOX Group. Impact of different welding techniques on biological effect markers in exhaled breath condensate of 58 mild steel welders. *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 525-532

Johnen G, Gawrych K, Bontrup H, Pesch B, Taeger D, Banek S, Kluckert M, Wellhäußer H, Eberle F, Nasterlack M, Leng G, Stenzl A, Brüning T. Performance of Survivin mRNA as a Biomarker for Bladder Cancer in the Prospective Study UroScreen. *PLoS ONE* 2012; 7: e35363

Käfferlein HU, Marczynski B, Simon P, Angerer J, Rihs HP, Wilhelm M; Straif K, Pesch B, Brüning T. Internal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a null result in brief. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1317-1321

Kendzia B, Lotz A, Welge P, Rihs H, Pesch B, Raulf-Heimsoth M, Marczynski B, Brüning T. Pre- and post-shift levels of inflammatory biomarkers and DNA damage in non-bitumen exposed construction workers - subpopulation of the German Human Bitumen Study. *J Toxicol Environ Health* 2012; 75: 533-543

Koch HM, Haller A, Weiß T, Käfferlein HU, Stork J, Brüning T: Phthalate exposure during cold plastisol application – A human bio-monitoring study. *Toxicol Lett* 2012; 213: 100-106

Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T. Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; Epub ahead of Print

Krämer U, Vierkötter A, Schikowski T, Sugiri D, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Prävalenz und Inzidenz allergischer Erkrankungen bei Älteren - Ergebnisse der Kohortenstudie SALIA. *Allergologie* 2012; 35: 121-130

Kopp R, Kumbartski, Harth V, Brüning T, Käfferlein HU. Partition of metals in the maternal/fetal unit and lead-associated decreases of fetal iron and manganese: an observational. *Arch Tox* 2012; Epub ahead of Print

Lambrechts D, Truong T, Justenhoven C, ..., Hamann, U., Ko, Y.D, Brüning, T., Chang-Claude, J., ...D.F, Guenel, P., Brauch, H. 11q13 is a Susceptibility Locus for Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Hum Mutat* 2012; 33: 1123-1132

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:



Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel

Faxanforderung

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Fax: 0234/302-4505

Neue Publikationen

Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa B, Anda Apiñaniz M, Sanz Laruga ML, Raulf-Heimsoth M, Barber Hernández D. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 367–372

Lavelle K, Robert SA, Travis K, Swaen G, Pallapies D, Money C, Priem P, Vrijhof H. Framework for integrating human and animal data in chemical risk assessment. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 2012; 62: 302–312

Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K, Heinze E, Van GR, Punkenburg E, Weiß T, Mattenklott M, Hahn J, Möhlmann C, Berges M, Hartwig A, Brüning T, WELDOX Study Group. Exposure to inhalable, respiratory, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 557-567

Liebers V, van Kampen V, Bünger J, Düser M, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Assessment of Airborne Exposure to Endotoxin and Pyrogenic Active Dust Using Electrostatic Dustfall Collectors (EDCs). *J Toxicol Environ Health Part A* 2012; 75: 501–507

Peters S, Kromhout H, Olsson AC, Wichmann HE, Brüske I, Consoni D, Landi MT, Capasso N, ..., Kenzia B, Pesch B, Straif K, Brüning T, Vermeulen R. Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2012; 67: 111-116

Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van GR, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Williams N, Woldbaek T, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Dahmann, D., Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H. Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment *Ann.Occup.Hyg.* 2012; 56: 70–79

Rabstein S, Behrens T, Brüning T. Light exposure and melatonin among rotating shift nurses - Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 557

Raulf-Heimsoth M. Allergien auf Schimmelpilze: Zwischen Hysterie und allergologischer/umweltmedizinischer Relevanz. *Allergologie* 2012; 35: 171–173

Rihs H, Lotz A, Rueff F, Landt O, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Impact of Interleukin-13 and -18 Promoter polymorphisms in health care workers with natural rubber latex allergy *J Toxicol Environ Health, Part A* 2012; 75: 515–524

Rihs HP, Marczynski B, Lotz A, Raulf-Heimsoth M, Brüning T. Modulation of oxidative DNA damage by repair enzymes XRCC1 and hOGG1. *J Toxicol Environ Health, Part A* 2012; 75: 588–596

Schindler B, Koslitz S, Meier S, Belov V, Koch H, Weiß T, Brüning T, Käfferlein H. Quantification of four major metabolites of embryotoxic N-Methyl- and N-Ethyl-2-pyrrolidone in human urine by cooled-injection gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chem* 2012; 84: 3787-3794

Schütze A, Pälme C, Angerer J, Brüning T, Koch HM: Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via LC/LC-MS/MS. *J Chromatogr B* 2012; 895-896: 123-130

Sennekamp J, Joest M, Sander I, Engelhart S, Raulf-Heimsoth M. Farmerlungen-Antigene in Deutschland. *Pneumologie* 2012; 66: 297–301

Sulsky S, Carlton L, Bochmann F, Ellegast R, Glitsch U, Hartmann B, Pallapies D, Seidel D, Sun Y. Epidemiological evidence for work load as a risk factor for osteoarthritis of the hip: a systematic review. *PLoS ONE* 2012; 7: e31521.

van Kampen V, Deckert A, Hoffmeyer F, Taeger D, Brinkmann E, Brüning T, Raulf-Heimsoth M, Bünger J. Symptoms, spirometry, and serum antibody concentrations among compost workers exposed to organic dust. *J Toxicol Environ Health, Part A* 2012; 75: 492–500

Westphal GA, Krahl J, Munack A, Ruschel Y, Schröder O, Hallier E, Brüning T, Bünger J. Mutagenicity of diesel engine exhaust is eliminated in the gas phase by an oxidation catalyst but only slightly reduced in the particle phase. *Env Sci & Technol* 2012; 46: 6417-6424

Bitte senden Sie die Publikationen an folgende Adresse:

Datum

Unterschrift

Adresse/Stempel



**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