

IPA-Journal 02/2014

Gerüche am Arbeitsplatz



Molekulare Proteindiagnostik

Gemeinsame Wissenschaftskonferenz
bewilligt Forschungsneubau

Humanbiomonitoring

EU-weites Projekt zur Harmonisierung
erfolgreich abgeschlossen

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

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

Gestaltung: IPA

Titelbild: Bernd Naurath (Kollage), Fotos: Fotolia (Vladimirenezic, Seqoya, Alexvav)

Bildnachweis: IPA (S. 28), Bernd Naurath (S. 5, 30), Stephan Floss (S. 3), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 8, 10, 14, 18, 22, 32), DGUV (S. 5), RUB (S. 6), Fotolia: Daniel700 (S. 39), Dedi (S. 43), Draghicich (S. 45), Klaus Eppele (S. 16), Fotolixrender (S. 29), Fotomek (S. 26), Pavel Losevsky (S. 42), Markus Mainka (S. 45), Seqoya (S. 16), Style Media & Design (S. 15), Topor (S. 33), Vladimirenezic (S. 16)

Grafiken: Bernd Naurath

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2000 Exemplare

ISSN: ISSN 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: (0234) 302-4501

Fax: (0234) 302-4505

E-Mail: oeff@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

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

IPA-Journal
als PDF



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Prävention braucht wissenschaftliche Kompetenz, braucht aber auch entsprechende Ressourcen – in diesem Zusammenhang kann ich Ihnen heute über einen weiteren bedeutenden Erfolg für die Präventionsforschung berichten:

Im Rahmen des Forschungsverbundes PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe), an dem auch das IPA maßgeblich beteiligt ist, erhält die Ruhr-Universität Bochum 48 Millionen Euro für einen Forschungsneubau für molekulare Protein-Diagnostik, genannt „ProDi“ (► S. 6). Besonders erwähnenswert ist, dass die Gemeinsame Wissenschaftskonferenz den Antrag bewilligt hat, nachdem der Wissenschaftsrat in seinem Gutachten feststellte, dass ProDi „sich deutlich von anderen Verbundprojekten der Krebsforschung ab(grenzt)“ und „dass das Vorhaben bei Erfolg von überragender Bedeutung für den Wissenschaftsstandort Deutschland sein wird“. Die Bewilligung von ProDi ist von herausragender Bedeutung für die Zusammenführung von grundlagenorientierter und anwendungsorientierter Forschung - und damit also auch für die Zukunft des IPA.



Immer der Nase nach? Wie schon unser Titelbild darstellt, wird die Wahrnehmung eines Geruches oft als Hinweis auf eine Schadstoffbelastung interpretiert und kann Sorgen über gesundheitsschädliche Wirkungen auslösen. Warum diesbezügliche Meldungen ernst zu nehmen sind, lesen Sie auf Seite 16.

In unserer Serie aus dem Expositionslabor des IPA berichten wir diesmal über psychometrische, psychophysiologische und neurophysiologische Methoden der Effektmessung von Reizstoffen (► S. 22).

Im Rahmen des Arbeitsmedizinischen Falls stellen wir in dieser Ausgabe die Problematik der isolierten Spätreaktion auf Diisocyanate infolge eines inhalativen Expositionstests vor (► S. 8).

Weiterhin berichten wir über die Beteiligung des IPA am europäischen Projekt COPHES, das einen wichtigen Beitrag zur Harmonisierung des Biomonitorings in der EU geliefert hat (► S. 32) und über die neue GESTIS-Biostoffdatenbank (► S. 35).

Wird ein toxischer Stoff durch einen vermeintlich weniger toxischen ausgetauscht, kann es sein, dass auch dieser sich als gefährlich erweist. So geschehen im Fall von N-ethyl-2-pyrrolidon (NEP), das als Ersatz für N-methyl-2-pyrrolidon (NMP) eingesetzt wird (► S. 30). Hier möchte ich auch auf die neue TRGS 910 (► S. 14) hinweisen. Diese fokussiert nunmehr bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen auch auf risikobasierte Werte in biologischem Material – oder falls solche Werte noch nicht abgeleitet wurden – auf Referenzwerte zur Beurteilung der inneren Exposition gegenüber krebserzeugender Stoffe.

Das Interview in dieser Ausgabe mit Professor Caroline Herr vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (► S. 26) befasst sich mit der Zukunft der Fachbereiche Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Auch hier stehen wissenschaftliche Kompetenz und entsprechende Ressourcen im Fokus.

Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende Lektüre!

Ihr

Thomas Brüning

Beitrag als PDF





Der Arbeitsmedizinische Fall beschäftigt sich mit der Bedeutung von Spätreaktionen bei der Durchführung von inhalativen Expositionstests und Diisocyanaten. ▶ Seite 8



Im vierten Teil der Serie zum Expositions-labor des IPA stellen wir Untersuchungen zum Einfluss von Irritationen und Geruchsbelästigungen auf die Arbeitsleistung vor. ▶ Seite 22



Mit Prof. Dr. Caroline Herr sprechen wir im Interview über die anstehenden Herausforderungen für die Arbeits- und die Umweltmedizin und den daraus folgenden Konsequenzen. ▶ Seite 26

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Aktuelles

- 6 48 Millionen Euro für PURE-Forschungsneubau unterstützt molekulare Protein-Diagnostik

8 Der Arbeitsmedizinische Fall

- 8 Expositionstests mit Diisocyanaten – Zur Bedeutung von isolierten Spätreaktionen

14 Neues aus der Regulation

- 14 Die neue TRGS 910: Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen

16 Aus der Forschung

- 16 Gute oder schlechte Luft? Gerüche am Arbeitsplatz und im Innenraum und ihre Bedeutung für die Unfallversicherungsträger
- 22 Das Expositions-labor des IPA - Teil 4 – Messung und Bewertung akuter Effekte mit Hilfe psychologischer Methoden und neuropsychologischer Tests
- 30 Metabolismus und Toxikokinetik von N-ethyl-2-pyrrolidon
- 32 EU-weites Kooperationsprojekt zur Harmonisierung des Biomonitorings erfolgreich abgeschlossen

25 Termine

26 Interview

Prof. Caroline Herr zur Zukunft von Arbeitsmedizin und Umweltmedizin

35 Aus der Praxis

- 35 GESTIS-Biostoffdatenbank – Kompakte Informationen schnell und einfach

39 Kongresse

43 Für Sie gelesen

46 Publikationen

Meldungen

Jörg Walther verstärkt die Arbeitsmedizin am IPA

Seit Mai 2014 arbeitet Dr. Jörg W. Walther als Oberarzt im Kompetenz-Zentrum Medizin. Nach



erfolgreicher Dissertation im IPA – seinerzeit noch BGFA – zum Thema „Latex-Typ-1-Allergien unter medizinischem Personal“ zog es ihn 1998 zunächst in die praxisorientierte klinische Medizin. Im

Bergmannsheil Bochum absolvierte er unter der Leitung von Professor Schultze-Werninghaus eine breite internistische Ausbildung mit Spezialisierung in der Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin. Zuletzt war Dr. Walther als leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik III des Bergmannsheil tätig. Mit dem IPA verbindet ihn schon aus dieser Zeit das Projekt zu gesundheitlichen Effekten von Schichtarbeit. In seiner neuen Tätigkeit im IPA verstärkt er das Team der Poliklinik und unterstützt die Forschungs- und Gremienarbeit sowie die studentische Lehre mit den Schwerpunkten Pneumologie und Allergologie.

Anforderungsbogen zur Allergenquantifizierung

Im Rahmen des IPA-Projektes „AllQuant - Allergenquantifizierung/Monitoring am Arbeitsplatz“ bietet das IPA für alle Unfallversicherungsträger die Quantifizierung von Allergenen der Milben (Hausstaubmilben und Vorratsmilben) sowie der Bäckerallergene, (Mehle und Backenzyme), Labortierallergene und Abachiholzallergene an. Auf der Homepage des IPAs (www.ipa-dguv.de) finden Interessierte aus den Unfallkassen und Berufsgenossenschaften unter der Rubrik „Meldungen“ jetzt den neuen Anforderungsbogen für die Allergenquantifizierung am Arbeitsplatz. Immer wieder wird es für den Arbeits- und Gesundheitsschutz, aber auch für die Begutachtung erforderlich, dass Allergene am Arbeitsplatz erfasst und auch quantifiziert werden. Hierfür hat das IPA immunologische Quantifizierungsmöglichkeiten für die Allergene aufgebaut und validiert. Die notwendige Palette der Immunoassays und deren Anpassung an besondere Situationen an den Arbeitsplätzen wird vom IPA kontinuierlich erweitert.

Bundesverdienstkreuz für Dr. Walter Eichendorf



Alexander Dobrindt, Bundesminister für Verkehr und digitale Infrastruktur (li.), überreicht Dr. Walter Eichendorf das Bundesverdienstkreuz.

Für seine besonderen Verdienste um die Erhöhung der Verkehrssicherheit in Deutschland ist Dr. Walter Eichendorf, stellvertretender Hauptgeschäftsführer der DGUV und Präsident des Deutschen Verkehrssicherheitsrats mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet worden. Dr. Walter Eichendorf, erhielt am 13. August in Berlin aus den Händen des Bundesministers für Verkehr und digitale Infrastruktur, Alexander Dobrindt, das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland. In seiner Laudatio hob Dobrindt das herausragende langjährige Engagement Dr. Eichendorfs für die Erhöhung der Verkehrssicherheit in Deutschland und Europa hervor: „Sie haben sich mit Ihrem außergewöhnlichen und langjährigen ehrenamtlichen Engagement große Verdienste um das Gemeinwesen, insbesondere die Unfallverhütung und die Sicherheit erworben. Die erfolgreiche Arbeit des Deutschen Verkehrssicherheitsrates in den letzten Jahren trägt in hohem Maße Ihre Handschrift.“

Naphthalin-Studie gestartet

Im Juli hat am IPA die Querschnittsstudie zu gesundheitlichen Effekten von Naphthalin mit detaillierter Untersuchung des nasalen Epithels bei Beschäftigten aus Betrieben der Schleifmittelherstellung begonnen. Für Naphthalin wurde 2011 auf Basis von Tierversuchen ein neuer Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) von 0,5 mg/m³ festgelegt und damit um den Faktor 100 reduziert. Der AGW soll vor entzündlichen Veränderungen schützen und damit langfristig auch vor potenziellen krebserzeugenden Wirkungen. Aussagefähige Humanendaten zu Effekten in der menschlichen Nase fehlen bislang. Ziel des Projektes ist es zu untersuchen, ob an Arbeitsplätzen, an denen Naphthalinkonzentrationen bis 20 mg/m³ auftreten, akute oder chronische Reizungen des nasalen Epithels auftreten. Mit der Studie wird ein Modul im Rahmen des gemeinsamen Projektes „Irritative Effekte: Zeitextrapolation, intra- und interindividuelle Unterschiede“ des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) und des IPA realisiert. Anders als bei vierstündigen Kurzzeit-Experimenten kann mit dieser Studie auch die Zeitextrapolation für sensorisch irritative Effekte untersucht werden.

Seite als PDF



48 Millionen Euro Förderung für PURE-Forschungsneubau unterstützt molekulare Protein-Diagnostik



Klaus Gerwert, Thomas Brüning

Die Ruhr-Universität Bochum (RUB) erhält einen Forschungsneubau für molekulare Protein-Diagnostik (ProDi). Die Gemeinsame Wissenschaftskonferenz bewilligte das Gebäude „ProDi“, nachdem der Wissenschaftsrat das Vorhaben „von überragender Bedeutung für den Wissenschaftsstandort Deutschland“ zur gemeinsamen Bund-Länder-Förderung empfohlen hatte. Rund 48 Millionen Euro fließen nach Bochum, um den Forschungsverbund PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe) zu stärken.

Der 2010 mit Fördermitteln des Landes Nordrhein-Westfalen unter maßgeblicher Beteiligung des IPA gegründete Europäische Proteinforschungsverbund PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe) (Sprecher Professor Klaus Gerwert) hat das Ziel, neue markerfreie biophotonische Methoden und Biomarker für die Früherkennung von Erkrankungen wie Krebs, Parkinson und Alzheimer zu entwickeln. In PURE bündeln international renommierte Forscher der RUB ihre Forschungsaktivitäten mit den umliegenden Kliniken der Universitätsallianz.

Unter dem Dach von PURE bilden fünf Forschungsschwerpunkte die tragenden Säulen. Hierzu gehören: Biophotonik (Leitung: Prof. K. Gerwert), Krebsprävention (Leitung: Prof. T. Brüning), neuropsychiatrische Erkrankungen (Leitung: Prof. J. Wiltfang), Medizinisches Proteom-Center (Leitung: Prof. K. Marcus/Prof. B. Sitek) und die Klinische Onkologie (Leitung: Prof. W. Schmiegel/Prof. A. Tannapfel). einen einzigartigen, interdisziplinären und integrativen Ansatz, der Grundlagenforschung, angewandte Forschung und klinische Anwendung zusammenführt.

Die vom IPA getragene Säule Krebsprävention unter der Leitung von Prof. Thomas Brüning untersucht dabei mit einem humanbasierten Ansatz die Signalwege und Mechanismen der Entstehung von Blasen- und Lungenkrebs, um hieraus erfolgreiche Konzepte zur Früherkennung mittels Biomarkern abzuleiten. PURE unterstützt damit die Arbeit der DGUV bei der Entwicklung von Maßnahmen zur

Sekundärprävention von Berufskrankheiten und arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren.

Die Säule Krebsprävention gliedert sich in die beiden Teilbereiche des Wissenschaftlich-Epidemiologischen Studienzentrums (WESZ) (Leitung: Prof. Thomas Behrens) und der molekularen Tumorbologie (Leitung: Dr. Heiko Käfferlein). Das WESZ schafft dabei wesentliche Grundlagen für die PURE-Plattformtechnologien. Hierzu gehören eine, den gesetzlich vorgeschriebenen ethischen Standards folgende Studiendurchführung, die datenschutzrechtlich gesicherte Erfassung der Studieninformationen, die qualitätsgesicherte Sammlung von Bioproben und die Verwaltung und Bereitstellung der Infrastruktur für eine Bioprobenbank als Basis für die translationale Forschung auf dem Gebiet der Biomarker-gestützten Früherkennung von Blasen- und Lungentumoren. Darüber hinaus führt das WESZ einen epidemiologischen und klinischen Follow-up der Krebspatienten durch, um den prognostischen Wert der identifizierten Marker überprüfen zu können. Der Bereich Molekulare Tumorbologie charakterisiert die Proben mittels proteinchemischer, mikroskopischer und genetischer Verfahren und schlägt damit eine Brücke zwischen Geno- und Phänotyp.

Ende Juni bewilligte die Gemeinsame Wissenschaftskonferenz das Gebäude „ProDi“, nachdem der Wissenschaftsrat das Vorhaben zur gemeinsamen Bund-Länder-Förderung mit einem Gutachten empfohlen hatte. Der Wissenschaftsrat führte in seinem Gutachten unter anderem aus, dass die Zielsetzung des Vorhabens, die Ent-

wicklung von Protein-basierten Markern für eine präzisere Diagnostik von onkologischen und neurodegenerativen Erkrankungen, von herausragender Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Medizin in Deutschland sei. Weiter bemerkte der Wissenschaftsrat, dass die Forschungsprogrammatik sich durch einen breiten Ansatz auszeichnet, der unterschiedliche Analysemethoden, proteomische und biophotonische Verfahren, in kohärenter Weise integriert. Als Besonderheit im nationalen Vergleich bewertet er auch die Kombination von innovativen Plattformtechnologien der Proteomforschung mit klinisch-anwendungsorientierter Forschung. Damit grenzt sich ProDi deutlich von anderen Verbundprojekten der Krebsforschung ab, die entweder über keine vergleichbare Expertise in der Proteinanalytik und Biomarkerforschung verfügen oder primär grundlagenorientiert sind, so der Wissenschaftsrat.

ProDi wird am Eingang des neuen Bochumer Gesundheitscampus entstehen. Es schlägt die Brücke zwischen der Ruhr-Universität, den Bochumer Universitätskliniken und Einrichtungen der Gesundheitswirtschaft. Mit einer Gesamtnutzfläche von rund 4300 Quadratmetern bietet das Gebäude exzellente Forschungsbedingungen für rund 150 Wissenschaftler und Kliniker, die bislang noch über verschiedene Standorte in und um Bochum verteilt sind. „ProDi wird damit Teil einer wachsenden Infrastruktur an Forschungsbauten, die höchsten wissenschaftlichen Ansprüchen gerecht wird“, sagt Ministerin Svenja Schulze. „Besonders wichtig ist der Neubau für die Zusammenführung von grundlagenorientierter und anwendungsorientierter Forschung. Denn Innovationen sind für uns nur dann ein Fortschritt, wenn sie das Leben der Menschen verbessern.“

Weiterführende Informationen: www.pure.rub.de

Wissenschaftsrat

Der Wissenschaftsrat berät die Bundesregierung und die Regierungen der Länder in Fragen der inhaltlichen und strukturellen Entwicklung der Hochschulen, der Wissenschaft und der Forschung. In ihm wirken Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Repräsentanten des öffentlichen Lebens gleichberechtigt mit den Vertretern von Bund und Ländern zusammen. Sie stehen in einem kontinuierlichen Dialog zu den zentralen Fragen des deutschen Wissenschaftssystems. Damit übernimmt der Wissenschaftsrat eine doppelte Vermittlungsfunktion, nämlich zwischen Wissenschaft und Politik einerseits sowie - entsprechend der föderalen Struktur der Bundesrepublik - zwischen Bund und Ländern andererseits.

Die Wissenschaftliche Kommission hat 32 Mitglieder. Sie werden vom Bundespräsidenten berufen.

Träger des Wissenschaftsrates sind die Regierungen des Bundes und der 16 Länder. Das Gremium besteht aus zwei Kommissionen, der Wissenschaftlichen Kommission und der Verwaltungskommission, die in der Vollversammlung zusammentreten und dort gemeinsame Beschlüsse – insbesondere zur Verabschiedung von Empfehlungen und Stellungnahmen – fassen.

Weiterführende Informationen:

<http://www.wissenschaftsrat.de>

Beitrag als PDF



Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning
IPA

Prof. Dr. Klaus Gerwert
Lehrstuhl für Biophysik der RUB

Gemeinsame Wissenschaftskonferenz

Die Regierungschefs von Bund und Ländern haben auf der Grundlage von Artikel 91b Grundgesetz die Errichtung der Gemeinsamen Wissenschaftskonferenz (GWK) am 14. Juni 2007 beschlossen. Die GWK hat am 1. Januar 2008 ihre Arbeit aufgenommen.

Mitglieder der Gemeinsamen Wissenschaftskonferenz sind die für Wissenschaft und Forschung sowie die für Finanzen zuständigen Ministerinnen und Minister und Senatorinnen und Senatoren des Bundes und der Länder. Die GWK behandelt alle Bund und Länder gemeinsam berührenden Fragen der Forschungsförderung, der wissenschafts- und forschungspolitischen Strategien und des Wissenschaftssystems. Unter Wahrung ihrer Kompetenz streben sie bei gemeinsam berührenden Fragen eine enge Koordination auf dem Gebiet der nationalen, europäischen und internationalen Wissenschafts- und Forschungspolitik an. Sie verfolgen dabei das Ziel, die Leistungsfähigkeit des Wissenschafts- und Forschungsstandorts Deutschland im internationalen Wettbewerb zu steigern. Bund und Länder wirken in Fällen von überregionaler Bedeutung zusammen bei der Förderung von:

- Einrichtungen und Vorhaben der wissenschaftlicher Forschung außerhalb der Hochschulen
- Vorhaben der Wissenschaft und Forschung an Hochschulen
- Forschungsbauten an Hochschulen einschließlich Großgeräten

www.gwk-bonn.de



Expositionstests mit Diisocyanaten

Zur Bedeutung von isolierten Spätreaktionen

Olaf Hagemeyer, Christian Monsé, Thomas Brüning, Rolf Merget

Diisocyanate werden an vielen Arbeitsplätzen häufig eingesetzt. Sie sind unter anderem Reaktionspartner für Alkohole, Amine oder für Polyole bei der Herstellung der technisch vielfältig genutzten Polyurethan-Kunststoffe (PUR, PU). Der Kontakt mit Diisocyanaten kann bei exponierten Beschäftigten zu obstruktiven Atemwegserkrankungen oder seltener auch zu exogen allergischen Alveolitiden führen. Betroffene Beschäftigte können im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens nach der BK 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“ entschädigt werden. Für den Nachweis einer Diisocyanat-bedingten allergischen obstruktiven Atemwegserkrankung ist der inhalative Expositionstest der Gold-Standard. Im folgenden Beitrag soll aufgezeigt werden, welche Bedeutung dabei Spätreaktionen für die Durchführung inhalativer Expositionstests mit Diisocyanaten haben können.

Isocyanate sind chemisch hochreaktive Verbindungen, die das Strukturelement $R-N=C=O$ aufweisen. Diisocyanate tragen zwei NCO-Gruppen im Molekül. Sie können so Polymer-Ketten oder vernetzte Moleküle bilden und stellen industriell vielfach verwendete Kunststoffe dar. Bedeutsame Expositionen bestehen etwa bei Herstellung und Verwendung folgender Produkte: Beschichtungsstoffe, PUR-Integralschäume, Montageschäume, Klebstoffe (Buchbindereien, Folienkaschierung, Verlegungen von Parkett und Böden, technische Verklebungen von Textilien, Leder, Glas u.a.), Elastomere (Scheiben- und Karosserieklebstoffe, Fugendichtmassen, Technische Kunststoffe (Elastomere), Hartschaumsysteme (Hartblockschäume und Dämmplattensysteme), Weichschaumsysteme (Heiß-, Kalt- und Blockschäume), Gebirgsverfestiger im Bergbau, Herstellung von Cold-Box-Kernen in Gießereien sowie von Prepolymeren.

Während Monoisocyanate stark chemisch-irritativ wirken, können Diisocyanate bei exponierten Beschäftigten obstruktive Atemweg-

erkrankungen oder seltener auch exogen allergische Alveolitiden verursachen. Die Sensibilisierung erfolgt nach Inhalation von Diisocyanat-Dämpfen, die vor allem bei Erhitzen der Substanzen entstehen. Daneben wird eine Sensibilisierung durch Hautkontakt angenommen. Da ein Sensibilisierungsnachweis in den meisten Fällen mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht gelingt, kommt inhalativen Expositionstests (im Folgenden Provokationstests genannt) mit Diisocyanaten eine besondere Bedeutung bei der Diagnostik entsprechender Krankheiten zu.

Das immunologisch vermittelte allergische Berufsasthma

Inhalative Provokationstests im Labor sind ein wichtiges Werkzeug bei der Diagnose des immunologisch vermittelten, allergischen Berufsasthmas (Tarlo et al. 2008). In einem kürzlich veröffentlichten Konsensus-Statement der Europäischen Respiratorischen Gesellschaft werden inhalative Provokationstests als der „Referenzstandard“ für die Diagnose des allergischen Berufsasthmas bezeichnet (Vandenplas et al. 2014). In der Reichenhaller Empfehlung zur Be-

gutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen wird der Provokationstest immer dann empfohlen, wenn der kausale Zusammenhang aus Anamnese, Symptomen und Sensibilisierungsnachweis nicht mit Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden kann (Reichenhaller Empfehlung 2012).

Nachteile der inhalativen Provokationstests sind insbesondere der hohe zeitliche, personelle und finanzielle Aufwand sowie seltene schwere asthmatische Reaktionen und gelegentliche isolierte Spätreaktionen. Insbesondere aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von Spätreaktionen wird empfohlen, die Patienten bis zu mindestens 6 Stunden nach Expositionsende zu überwachen (Vandenplas et al. 2014). Damit wird eine ambulante Durchführung des Tests erschwert, wenn nicht gar unmöglich gemacht. Im Folgenden soll aufgezeigt werden, welche Bedeutung Spätreaktionen für die Durchführung inhalativer Provokationstests mit Diisocyanaten haben können.

Isolierte Spätreaktion

Unter einer (isolierten) Spätreaktion wird in der Regel eine asthmatische Reaktion verstanden, die mehr als zwei Stunden nach Expositionsende einsetzt (Vandenplas et al. 2014). In der Literatur gibt es bislang nur wenige Studien, die eine größere Zahl von Provokationstests hierzu auswerten. Eine Schwierigkeit bei der Abschätzung der Häufigkeit isolierter Spätreaktionen ist die objektive Dokumentation, die in der Regel durch Peak Expiratory Flow (PEF)-Protokolle erfolgt. Diese werden vom Patienten selbst erstellt und sind von der Atemtechnik abhängig. Bei der Gutachtenerstellung ist der diagnostische Wert von PEF-Messungen bei der Arbeit und im Urlaub, aber auch im Rahmen von Provokationstests Gegenstand der Diskussion (Malo et al. 1995). Aufgrund unserer Erfahrungen ist die Aussagekraft serieller Bestimmungen der Einsekundenkapazität (FEV₁) mittels elektronischer Minispirometer deutlich höher als bei Einsatz des PEF. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass bei Einsatz der elektronischen Minispirometer eine nicht unwesentliche Zahl der Tests aufgrund unzureichender Atemtechnik nicht ausgewertet werden können. Seit kurzem werden zusätzlich zur Erhebung der Beschwerden und Lungenfunktion nichtinvasive Methoden zur Erfassung der asthmatischen Reaktion eingesetzt, insbesondere serielle Methacholintests, exhalierter Stickstoffmonoxid und induziertes Sputum (Übersicht bei Vandenplas 2014). Damit kann möglicherweise die Sensitivität von Provokationstests gesteigert beziehungsweise die Zahl falsch-negativer Tests verringert werden (Hagemeyer et al. 2012). Dies gilt in besonderem Maße für Spätreaktionen, bei denen häufig die Messung der Lungenfunktion in der Nacht unterbleiben muss.

Häufigkeit von Spätreaktionen

In einer Studie aus dem Jahr 1991 zeigten sich isolierte Spätreaktionen nach der Provokation mit Diisocyanaten bei 5 von 23 positiven Tests. Im Gegensatz dazu trat bei der Exposition mit hochmolekularen Antigenen dies nur in einem von 23 Tests auf (Perrin et al. 1991). Auch in einer Studie über arbeitsplatzbezogene Provokationstests wurden unter 335 positiven Tests nur 19 isolierte Spätreaktionen beobachtet, die zudem alle nur leichtgradig

ausgeprägt waren (Vandenplas et al. 2013). Allerdings geht aus dieser Publikation der genaue Anteil der Tests mit Diisocyanaten nicht hervor.

Die Ergebnisse dieser Studien sind nur bedingt zu generalisieren, da der Reaktionsmodus vermutlich von der Applikationsweise (Dosisintervalle) und der Dosis abhängig ist. Im IPA wurden daher die Diisocyanatprovokationen in den Jahren 2001-2008 ausgewertet. Hierbei konnte bei 93 Personen, die den Test beendeten keine einzige isolierte Spätreaktion, d. h. ein Beginn der Reaktion später als zwei Stunden nach Provokationsende festgestellt werden (Scheidler et al. 2013).

Grundsätzlich erfolgten (und erfolgen) Provokationstests mit Diisocyanaten im IPA aus Sicherheitsgründen unter stationären Bedingungen. Da in der Auswertung der Fälle 2001-2008 keine isolierten Spätreaktionen aufgetreten waren, wurden die Versicherten auch nach 2008 nach einer (bis zu diesem Zeitpunkt negativen) Diisocyanatprovokation bereits zwei Stunden nach Expositionsende auf Station entlassen. Bei einer vor zwei Stunden nach Provokationsende sich manifestierenden Reaktion wurde die Nachbeobachtungszeit im IPA verlängert und ggf. eine antiobstruktive Medikation verabreicht, bevor die Versicherten auf Station entlassen wurden. Bei hochmolekularen Allergenen wurden und werden weiterhin die Testungen ambulant durchgeführt und die Versicherten bei negativem Testergebnis frühestens zwei Stunden nach Provokationsende nach Hause entlassen.

Der nachfolgend dargestellte Fall zeigt die Bedeutung der 24-stündigen Kontrolle nach einer Diisocyanatexposition und damit die Notwendigkeit, die Patienten nicht bereits nach 2 Stunden aus der Klinik zu entlassen.

Versicherter mit Kontakt zu MDI

Ein 44-jähriger Versicherte wurde im Rahmen eines Widerspruchsverfahrens im März 2013 im IPA untersucht. Er war Nieraucher, allergische Erkrankungen waren nicht bekannt. Nach Tätigkeiten als Maurer und im Straßenbau war er in den Jahren 2010 bis 2012 im Spielplatzbau eingesetzt. Er kam dabei insgesamt dreimal für 1 bis 2 Stunden mit dem Diisocyanat MDI in Kontakt, einmal im Jahr 2006 und zweimal im Sommer 2010. Die Rohstoffe wurden in einem Mischer vermischt, dann mit Schubkarren auf den Sportplätzen verteilt, abgezogen und heiß gewalzt. Beim Auftreten der ersten Beschwerden verrichtete er Abzieharbeiten. Die Symptome traten hier nach etwa 1- bis 2-stündiger Arbeitszeit auf. Beim zweiten und dritten Auftreten der Beschwerden im Jahr 2010 stellte er die Mischungen her. Nach dem Sommer 2010 hatte er nach eigenen Angaben keinen beruflichen Kontakt mehr mit diesen Stoffen.

Ohne wesentliche Vorerkrankungen entwickelten sich bei dem Versicherten beim Umgang mit den Diisocyanat-haltigen Stoffen grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Augenbrennen, Schnupfen und Husten, jedoch kein Fieber.

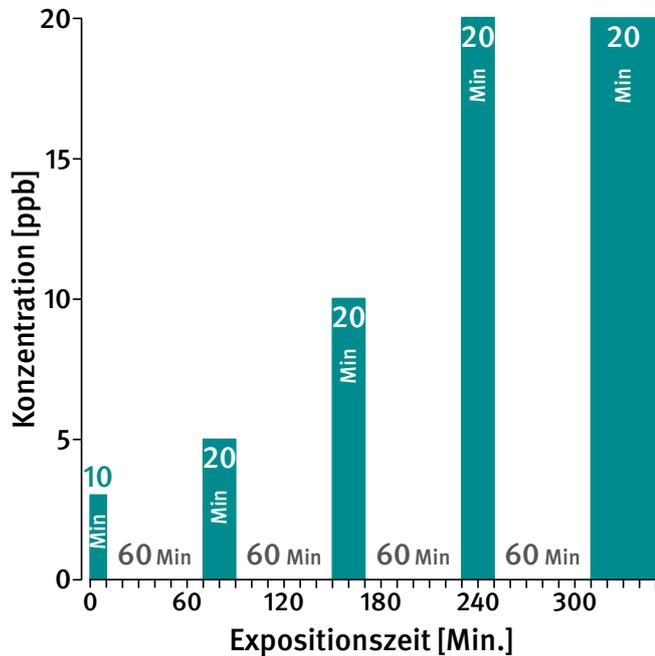


Abbildung 1: Expositionsprotokoll mit Diisocyanaten im IPA 10/2009-02/2014.

Der Versicherte leidet seit 2006 anhaltend unter Husten und zeitweise an Atemnot. 2010 suchte er erstmals einen Lungenfacharzt auf, seitdem nimmt er atemwegserweiternde Medikamente. Seit 2010 hat sich die Erkrankung nicht weiter verändert. Atemnot wurde wiederholt auch durch Staub, Abgase und kalte Luft ausgelöst. Es besteht eine gelegentliche Nasenatmungsbehinderung.

Versicherungsmedizinischer Verlauf

Im August 2010 wurde durch den behandelnden Lungenfacharzt eine Berufskrankheitenverdachtsanzeige im Sinne eines Diisocyanatasthmas erstattet. Als Diagnose wurde eine bronchiale Hyperreagibilität im Sinne einer obstruktiven Atemwegserkrankung gestellt.

Diese Diagnose wurde durch ein auswärtiges Gutachten im Januar 2012 bestätigt. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass die bronchiale Hyperreagibilität in einem kausalen Zusammenhang zur Exposition gegenüber Diisocyanaten entstand. Deshalb schlug der Gutachter eine BK 4302 „Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“ zur Anerkennung als Berufskrankheit vor. Der beratende Arzt des zuständigen Unfallversicherungsträgers kam in seiner Stellungnahme dagegen zu dem Schluss, dass auf Grund der dokumentierten medizinischen Befunde weder eine bronchiale Hyperreagibilität noch eine obstruktive Ventilationsstörung gesichert werden kann und empfahl keine Anerkennung einer BK 4302. Gegen den ablehnenden Bescheid legte der Versicherte Widerspruch ein.

Untersuchungen im IPA

Die Aktenangaben wurden durch die Anamnese bestätigt. Bei der körperlichen Untersuchung wurde kein richtungsgebender Befund festgestellt, das EKG war unauffällig. Die Röntgen-Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen waren ohne pathologischen Befund. Die radiologische Darstellung der Nasennebenhöhlen zeigte eine Saumbildung in der rechten Kiefernhöhle, vereinbar mit einer chronischen Sinusitis.

Laboranalytisch lag eine leichte Glukoseerhöhung im Serum vor. Das Gesamt-IgE betrug 106 kU/L (Norm < 100 kU/L). Heuschnupfen war nicht bekannt, dennoch waren spezifische Antikörper mit CAP-Klasse 3 gegen Hausstaubmilben und CAP-Klasse 2 gegen Gräserpollen (ImmunoCAP) nachweisbar. IgE- oder IgG-Antikörper gegen Diisocyanate fanden sich dagegen nicht. Im Prick-Test zeigte sich eine kutane Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben (4/17 mm beziehungsweise 9/30 mm [Quaddel-/Erythemdurchmesser], ALK) und fraglich auf Gräserpollenmischung (3/9 mm, ALK), jedoch keine Reaktion auf Diisocyanat-Humanserum-Konjugate (eigene Herstellung).

Lungenfunktionsanalytisch lag ohne Einnahme einer antiobstruktiven Medikation bodyplethysmographisch ein unauffälliger spezifischer Atemwegswiderstand vor. Totalkapazität, Residualvolumen und intrathorakales Gasvolumen waren normal. Spirometrisch waren bei ausreichender Atemtechnik Vitalkapazität und Einsekundenkapazität normwertig, die endexpiratorischen Flüsse nicht eingeschränkt. Im Tagesverlauf stellte sich keine Änderung der Lungenfunktionsparameter dar. Der CO-Transferfaktor war normal, es lag keine Reagibilität im Methacholintest vor (Reservoirmethode, max. FEV₁-Abfall sieben Prozent bei unverändertem sRt). Insgesamt war vor dem Provokationstest die Lungenfunktion un-



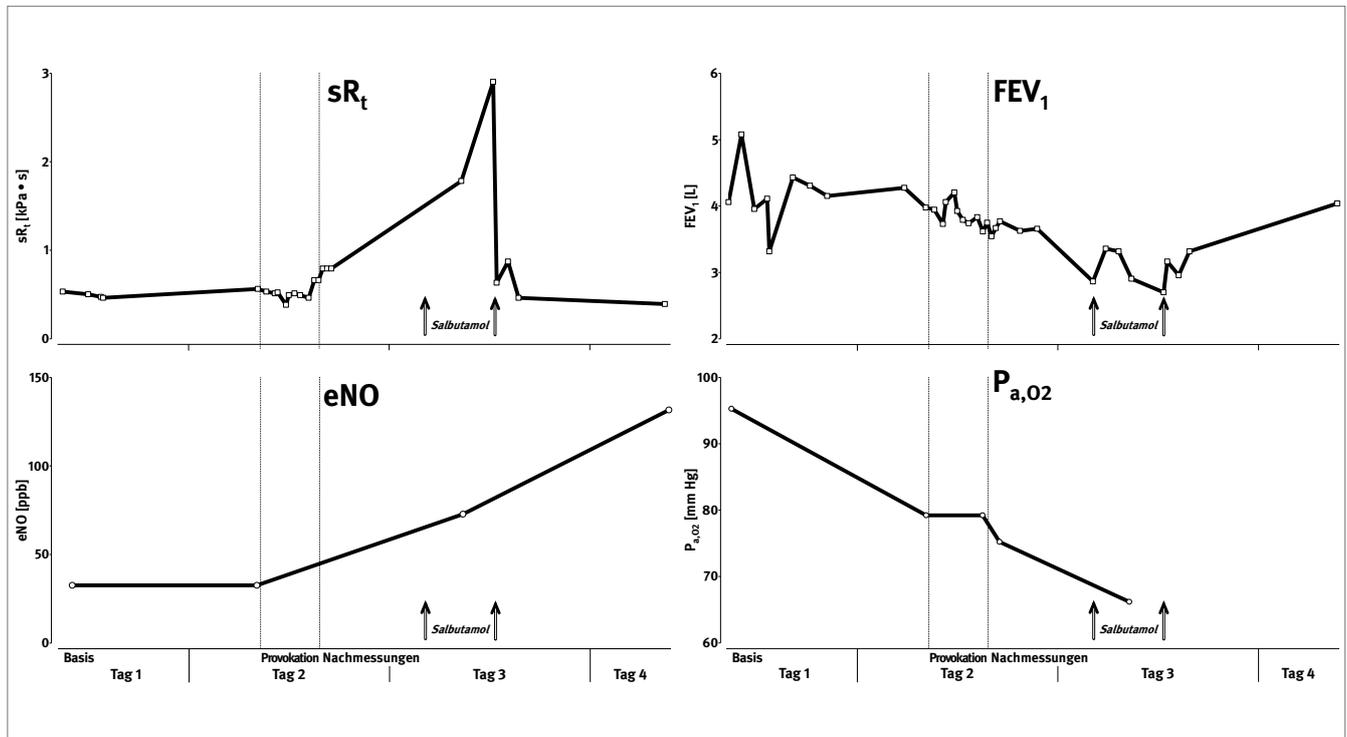


Abb. 2: Lungenfunktionsparameter (sR_t , FEV_1), eNO und Sauerstoffpartialdruck (P_{a,O_2}) vor, während und nach standardisiertem Provokationstest mit MDI.

auffällig, und auch die Ergebnisse der submaximalen Ergometrie mit Blutgasbestimmungen vor und nach Belastung waren normal. Leicht erhöht war die Konzentration des exhaliierten Stickstoffmonoxids (eNO) mit 34 ppb.

Bei Fehlen von Kontraindikationen wurde ein standardisierter inhalativer Expositionstest mit Methylendiisocyanat (MDI) durchgeführt. Das Protokoll wurde im IPA-Journal 1/2012 beschrieben (Merget et al. 2012). Es erfolgten die MDI-Expositionen mit MDI-Konzentrationen und Zeitabständen wie in Abbildung 1 dargestellt.

Den Verlauf von wesentlichen Lungenfunktions- und Entzündungsparametern vor, während und nach dem Test zeigt Abbildung 2. Ausgehend von normalen Lungenfunktionswerten kam es während der Provokation nicht zu Lungenfunktionseinschränkungen oder Auffälligkeiten der nicht-invasiven Messparameter. Der Versicherte klagte aber über unspezifische Beschwerden in Form von Augenbrennen, Naselaufen und Kopfschmerzen. Objektivierbar waren die Angaben nicht. Lungenfunktionsanalytisch unauffällig wurde der Versicherte gegen 18 Uhr, das heißt 2 Stunden nach Ende der letzten Provokationsstufe, stationär zur weiteren Überwachung aufgenommen.

Hier entwickelten sich ab etwa 20 Uhr – also etwa vier Stunden nach Provokationsende – Niesen und Husten, eine Nasenatmungsbehinderung und Kopfschmerzen. Im Laufe der Nacht kam Atemnot hinzu, so dass in den frühen Morgenstunden (gegen 4.30 Uhr) erstmals Salbulair® inhaliert wurde. Die mit einem Minispirome-

ter selbst durchgeführte Spirometrie zeigte bei guter Atemtechnik eine Einschränkung der Einsekundenkapazität im Sinne einer obstructiven Ventilationsstörung.

Trotz der Medikamenteneinnahme bildete sich die Atemwegsobstruktion erneut aus, die am Vormittag des Folgetages auch bodyplethysmographisch bestätigt werden konnte. Eine medikamentöse Behandlung mit bronchialerweiternden Medikamenten und oralen Steroiden wurde daraufhin eingeleitet, aber erst im Verlauf des Tages bildete sich die Obstruktion zurück. Wegen der Schwere der Atemwegsreaktion wurde der Versicherte eine weitere Nacht stationär überwacht. Aufgrund der Medikation wurde keine serielle Methacholintestung durchgeführt.

Als weitere Zeichen einer schwer ausgeprägten Diisocyanat-bedingten Atemwegsreaktion können die Veränderungen der nicht-invasiven Parameter gedeutet werden:

- die eosinophilen Granulozyten im induzierten Sputum stiegen von 1 auf 40 Prozent am Morgen des Folgetages stark an
- der paO_2 betrug am Morgen des Folgetages 66 mmHg (Ausgangswert: 79 mmHg) bei leichter Hyperventilation und lag damit im Bereich einer respiratorischen Partialinsuffizienz, eNO stieg von einem leicht erhöhten Basiswert von 34 ppb auf 73 ppb am Morgen des Folgetages und danach weiter auf maximal 130 ppb am Morgen des zweiten Tages nach dem Test
- die Blutleukozyten vermehrten sich von 5,9/nL auf 10,2/nL nach 24 Stunden und sanken danach geringfügig auf 9,7/nL.

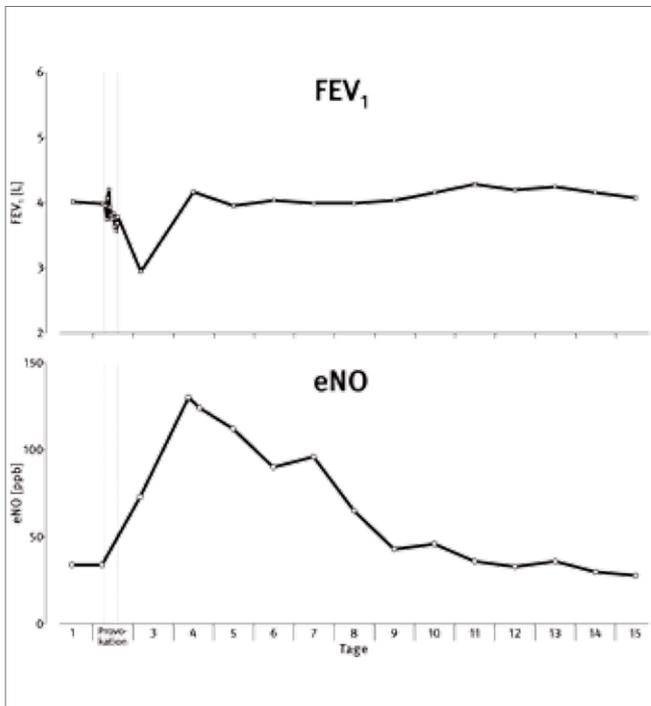


Abb. 3: Verlauf von Einsekundenkapazität (FEV₁) und eNO über zwei Wochen nach standardisiertem Provokationstest.

Im weiteren Verlauf kam es erst nach etwa einer Woche zur Normalisierung der eNO-Konzentrationen, wobei spirometrisch keine deutliche Atemwegsobstruktion mehr nachweisbar war (Abb. 3). Der Versicherte war allerdings in dieser Zeit nicht beschwerdefrei und inhalierte daher mehrfach ein Kombinationspräparat aus einem topischen Steroid und einem langwirksamen Betamimetikum.

Aufgrund dieser eindrücklichen Reaktion wurde die Anerkennung einer BK 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“ als Versicherungsfall empfohlen.

Beurteilung

Der Versicherte hatte nach eigenen Angaben nur dreimal Kontakt zu Diisocyanat-haltigen Sportplatzbeschichtungen. Obwohl er im Freien arbeitete, entwickelte er nach eigenen Angaben etwa 1 bis 2 Stunden nach Beginn der erstmaligen Tätigkeit mit Diisocyanaten Krankheitssymptome. Die von ihm geschilderten Beschwerden – unter anderem Kopfschmerzen – waren nicht unbedingt charakteristisch für eine Atemwegserkrankung, der zeitliche Zusammenhang dagegen schon.

Lungenfachärztlich konnte zunächst eine bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen werden, die durch den beratenden Arzt nicht gesehen und daher eine Berufskrankheit nicht zur Anerkennung vorgeschlagen wurde. Auch bei der Untersuchung im IPA konnte keine bronchiale Hyperreagibilität dokumentiert werden. Atem-

wegswirksame Medikamente mussten vor der gutachterlichen Untersuchung nicht mehr eingenommen werden.

In der Gräserpollen- und Hausstaubmilbensenibilisierung bestand eine außerberufliche Ursache für die Beschwerden des Versicherten.

Während des Provokationstests mit MDI im IPA kam es nicht zu relevanten Beschwerden. In keiner Weise zeigte sich eine objektifizierbare Atemwegsobstruktion. Die Ausbildung einer obstruktiven Ventilationsstörung in der Nacht nach dem Test war deshalb zunächst nicht vorhersehbar.

Nicht vorhersehbar war ebenso die Schwere der Atemwegsobstruktion und der -inflammation, welche eine medikamentöse Behandlung erforderlich machten. Der maximale nächtliche FEV₁-Abfall betrug etwa 40 Prozent. Vandenplas et al. (2013) beschreiben in ihrem Kollektiv von 335 positiven Tests einen Anteil von etwa drei Prozent (n=10) Patienten mit schweren asthmatischen Nebenwirkungen (definiert als mehrfache Gabe von Betamimetika und systemischen Steroiden). Wie durch Merget et al. (2012) erläutert, wurde im IPA das Provokationsprotokoll umgestellt: Seit 10/2009 wird mit einer niedrigeren Konzentration von 3 ppm über einen kürzeren Zeitraum begonnen, um eine deutlich geringere Dosis als vorher zu realisieren. Bei den nachfolgenden Provokationsstufen werden eine Maximalkonzentration von 20 ppb und eine kumulative Provokationsdauer von 2 Stunden erreicht.

Bei dem Versicherten wurden die krankhaften Veränderungen im weiteren Verlauf medikamentös zufriedenstellend behandelt, Allerdings war die Atemwegsentszündung anhand der eNO-Werte noch über eine Woche nachweisbar. Dieser Verlauf der entzündlichen Reaktion steht in Übereinstimmung mit bisherigen Erfahrungen: Ferrazzoni et al. (2009) konnten bei Diisocyanatasthmatikern erhöhte eNO-Konzentrationen ebenfalls über etwa 7 Tage nach einem positiven Provokationstest messen.

Isolierte asthmatische Spätreaktionen sind nach Exposition gegenüber niedrigmolekularen Allergenen häufiger als gegenüber hochmolekularen Allergenen (Tarlo et al. 2008, Perrin et al. 1991). Insbesondere nach Diisocyanatprovokationen werden isolierte Spätreaktionen zwar in der Literatur beschrieben, sie sind aber äußerst selten. In der bisherigen Begutachtung des IPA trat so ein Fall seit 2000 erstmalig auf.

Unter welchen Bedingungen und bei welchen Versicherten isolierte Spätreaktionen auftreten, ist ebenso unklar wie die Pathogenese des Diisocyanatasthas (Wisneswki und Jones 2010).

Anpassung des Expositionsprotokolls

Für den bei den Provokationstests in der Vergangenheit im IPA eingesetzten Analysator MDA 7100 (Zellweger Analytics) bietet der Hersteller zukünftig keinen Service mehr. Im IPA wird daher jetzt das Nachfolgemodell ‚Single Point Monitor‘ (Honeywell) eingesetzt. Bei Vergleichsmessungen zwischen Alt- und Neugerät und

einer Offline-Referenzmethode (IFA-Vorschrift Kennziffer 7670; IFA-Arbeitsmappe) stellte sich heraus, dass bei Konzentrationen über 10 ppb am ‚Single Point Monitor‘ erhebliche Abweichungen auftraten. Außerdem zeigte sich, dass sich bei Konzentrationen > 10 ppb auch MDI-Harnstoff-Dimere und Trimere in der Gasphase befinden.

Das IPA hat auf Grund dieser Beobachtungen im März 2014 das Expositionsprotokoll erneut angepasst und die maximale Konzentration bei 10 ppb definiert. Der Test wird zunächst weiterhin an einem Tag durchgeführt. Durch lange Pausen sollen initiale Spätreaktionen erkannt werden. Der dargestellte Fall spricht dafür, ein Mehrtagesprotokoll zu verwenden. Da die asthmatische Reaktion bei dem Versicherten gut beherrschbar war, künftig die maximale Dosis geringer sein wird und entsprechende isolierte Spätreaktionen sehr selten sind, wird derzeit geprüft ob ein Mehrtagesprotokoll bei Abwägung von Sicherheitsaspekten und Aufwand wirklich erforderlich ist.

Schlussfolgerungen:

1. In seltenen Fällen kann es nach einem Provokationstest mit Diisocyanaten zu isolierten Spätreaktionen mit Beginn einer asthmatischen Reaktion nach mehr als 2 Stunden nach Expositionsende kommen.
2. Die Zeitwirkungskurve von Provokationstests mit Diisocyanaten ist anamnestisch nicht vorherzusagen.
3. Provokationstests mit Diisocyanaten können zu ausgeprägten Reaktionen führen und sollten deshalb unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.
4. Auch bei fehlender Reaktivität im Methacholintest kann eine deutliche asthmatische Reaktion nach Inhalation eines Diisocyanats auftreten.
5. Ein immunologisch vermitteltes Diisocyanatasthma trat im vorliegenden Fall bei der ersten Exposition auf (vermutlich kam es zu einer Sensibilisierung bei vorherigem unbemerktem Kontakt)
6. Ein Eintagesprotokoll ist angesichts sehr seltener isolierter Spätreaktionen problematisch. Hier ist eine Diskussion notwendig, wie der Kompromiss aus Sicherheit und Aufwand künftig zu gestalten ist.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer,
Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Christian Monsé

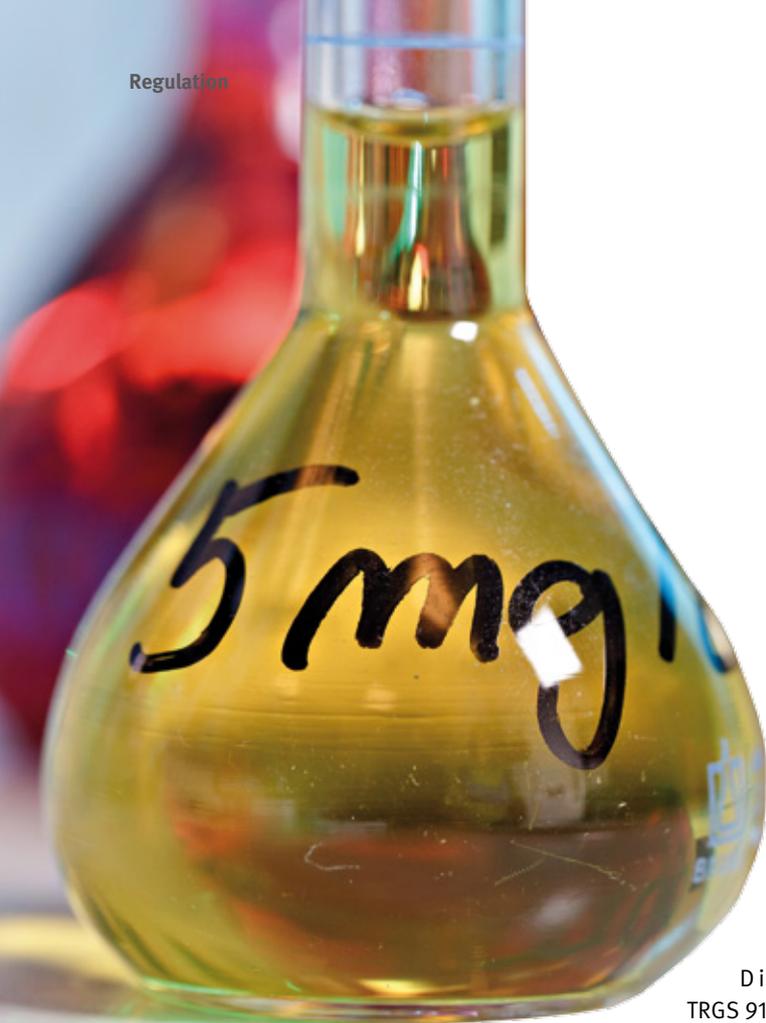
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, et al.: Exhaled nitric oxide and breath condensate pH: Asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest* 2009; 136: 155-162
2. Gonsior E, Henzgen M, Jörres RA, et al.: Leitlinie zur Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergenen. *Pneumologie* 2002; 56: 187-198
3. Hagemeyer O, Merget R, Brüning T: Exhalierendes NO bei wiederholter Isocyanat-Exposition. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2012; 47: 200
4. Malo JL, Trudeau, Ghezzeo, et al.: Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 601-607
5. Merget R, Scheidler L, Sucker K, et al.: Expositionstests mit Diisocyanaten. *IPA-Journal* 2012; 1: 9-11
6. Perrin B, Cartier A, Ghezzeo H, et al.: Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 630-639
7. Reichenhaller Empfehlung, DGUV Eigenverlag 2012; ISBN: 978-3-86423-049-3
8. Scheidler L, Sucker K, Taeger D, et al.: Evaluation of a 4-steps-1-day whole body challenge protocol for the diagnosis of occupational asthma due to diisocyanates. *Advances Exp Med Biol* 2013; 788: 301-311
9. Tarlo SM, Balmes J, Balkinsoon R, et al.: Diagnosis and management of work-related asthma. American College of Chest Physicians consensus statement. *Chest* 2008; 134: 1s-41s
10. Vandenplas O, D'Alpos V, Evrard G, et al.: Incidence of severe asthmatic reactions after challenge exposure to occupational agents. *Chest* 2013; 145: 1261-1268
11. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al.: Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014 Epub ahead of print
12. Wisniewski AV, Jones M: Is occupational asthma induced by isocyanates an immunoglobulin E-mediated disease? *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1155-1162



Neues aus der Regulation

Die neue TRGS 910: Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen

Tobias Weiß, Dirk Pallapies

Bei seiner 53. Sitzung im November 2013 hat der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) unter anderem beschlossen, die Bekanntmachung Gefahrstoffe 910 nach rund fünfjähriger Erprobungsphase als Technische Regel Gefahrstoffe (TRGS) 910 neu zu fassen; diese TRGS ist nach Veröffentlichung im Gemeinsamen Ministerialblatt im Februar 2014 in Kraft getreten.

Die TRGS 910 bezieht sich

auf Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen und enthält neben Festlegungen und Begründungen für stoffübergreifende Risikogrenzen auch ein stoffübergreifendes gestuftes Maßnahmenkonzept zur Risikominderung in Abhängigkeit von der Höhe des Risikos. Darüber hinaus enthält sie einen Leitfaden, der beschreibt, nach welcher Methodik stoffspezifische Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) und Risikokonzentrationen ermittelt werden.

Akzeptanz- und Toleranzrisiko

Folgende stoffübergreifende Risikogrenzen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen wurden festgelegt:

Ein Akzeptanzrisiko übergangsweise von 4:10.000 (spätestens ab 2018 von 4:100.000), unterhalb dessen ein geringes, akzeptables Risiko besteht und oberhalb dessen ein mittleres Risiko unter Einhaltung der im Maßnahmenkatalog spezifizierten Maßnahmen toleriert wird, sowie ein Toleranzrisiko von 4:1.000, oberhalb dessen ein hohes Risiko besteht, das als nicht tolerabel bewertet wird.

Die Risiken beziehen sich auf eine Arbeitslebenszeit von 40 Jahren bei einer kontinuierlichen arbeitstäglichen Exposition.

Exposition-Risiko-Beziehung (ERB)

Die ERB eines krebserzeugenden Stoffes beschreibt den Zusammenhang zwischen der Stoffkonzentration bei inhalativer Aufnahme und der statistischen Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung. Die aus experimentellen oder epidemiologischen Studien abgeleitete ERB bildet die Grundlage für die Extrapolation in den Bereich geringerer Risiken, der in der Praxis im Allgemeinen weder tierexperimentell überprüft noch epidemiologisch beobachtet werden kann. Das Risiko ist die statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer berufsbedingten Krebserkrankung während des gesamten Lebens.

Akzeptanzkonzentration und Toleranzkonzentration sind stoffspezifische Größen. Die Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die über seine ERB dem Akzeptanzrisiko entspricht und bei Unterschreitung mit einem niedrigen, hinnehmbaren Risiko assoziiert wird, wird Akzeptanzkonzentration genannt. Die Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die über seine ERB dem Toleranzrisiko entspricht und bei Überschreitung mit einem hohen, nicht hinnehmbaren Risiko assoziiert wird, wird Toleranzkonzentration genannt.

In der aktuellen Anlage 1 zur TRGS 910 werden bislang für 13 Substanzen Exposition-Risiko-Beziehungen genannt. Die Anlage 2 enthält für sieben Substanzen korrespondierende Biomonitoring-Werte, sogenannte Äquivalenzwerte. Der Äquivalenzwert zur Akzeptanz-/Toleranzkonzentration ist diejenige Konzentration eines krebserzeugenden Arbeitsstoffes beziehungsweise seines Metaboliten in Körperflüssigkeiten, die bei einer ausschließlich inhalativen Exposition der Konzentration des Arbeitsstoffes in der Luft entspricht, bei der das Akzeptanz-/Toleranzrisiko erreicht ist.

Eine Absenkung der Akzeptanzkonzentration entsprechend einem Akzeptanzrisiko von 4:100.000 wird stoffspezifisch geprüft. Eine Absenkung wird vorgenommen, wenn Bestimmungsgrenze, endogene Bildungsrate und Hintergrundkonzentration nicht dagegen sprechen. Wird eine Absenkung aufgrund der Bestimmungsgrenze oder der Hintergrundkonzentration zunächst nicht vorgenommen, wird kontinuierlich die Möglichkeit einer weiteren Absenkung überprüft.

Maßnahmenkonzept

Der Bereich des hohen Risikos beginnt oberhalb des Toleranzrisikos. In diesem Bereich besteht eine unmittelbare Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen, um zumindest den Bereich mittleren Risikos zu erreichen. Der Bereich des mittleren Risikos umfasst den Bereich vom Akzeptanz- bis zum Toleranzrisiko. In diesem Bereich steigt die Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen deutlich an, je näher die Konzentration bei der Toleranzkonzentration ist. In dem Bereich niedrigen Risikos bis zum Akzeptanzrisiko ist die Notwendigkeit der Durchführung zusätzlicher Maßnahmen geringer.

Spezifische Risikoquantifizierung

Die Expositions-Risiko-Modellierung, die Extrapolation auf niedrige Risiken und das unterstellte Expositionsszenario basieren auf bestimmten Konventionen, die im Hinblick auf präventive Maßnahmen, nicht aber notwendigerweise für andere Zwecke adäquat sein mögen. So müssen die nach diesem Leitfaden ermittelten Risikoquantifizierungen für die Berechnung eines Kompensationsanspruchs nach der Berufskrankheitenverordnung nicht geeignet sein.

Entsprechend können Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen auch nicht Grundlage des Berufskrankheitenrechts sein und haben damit keine unmittelbare Bedeutung in entsprechenden Berufskrankheitenverfahren. Die den abgeleiteten ERB zugrunde liegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und die ERB-Begründungen können aber im Rahmen des geltenden Berufskrankheitenrechts hinsichtlich des Einzelfalls gesondert gewürdigt werden.

Die neue Arbeitsmedizinische Regel (AMR) 6.2: Biomonitoring

Arbeitsmedizinische Regeln geben den Stand der Arbeitsmedizin und sonstige gesicherte arbeitsmedizinische Erkenntnisse wieder. Sie werden vom Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) erarbeitet oder angepasst und vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL) bekannt gegeben. Die AMR 6.2 wurde im Februar 2014 veröffentlicht (GMBL Nr. 5, S. 91) und stellt eine Weiterentwicklung der ehemaligen, inzwischen aufgehobenen TRGS 710 dar.

Biomonitoring ist die Untersuchung biologischen Materials der Beschäftigten zur Bestimmung von Gefahrstoffen, deren Metaboliten oder deren biochemischen beziehungsweise biologischen Effektparametern. Dabei ist es das Ziel, die Belastung und die Gesundheitsgefährdung von Beschäftigten zu erfassen, die erhaltenen Analysewerte mit entsprechenden Werten zur Beurteilung zu vergleichen und geeignete Maßnahmen vorzuschlagen, um die Belastung und die Gesundheitsgefährdung zu reduzieren. Die Erkenntnisse aus dem Biomonitoring können eine wichtige Informationsquelle zur Beurteilung der Wirksamkeit vorhandener Schutzmaßnahmen sein. Biomonitoring ist Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge, soweit dafür anerkannte Analyseverfahren und geeignete Werte zur Beurteilung zur Verfügung stehen (§ 6 ArbMedVV). Die Erkenntnisse aus dem Biomonitoring können unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht in die Gefährdungsbeurteilung des Arbeitgebers einfließen.

Die AMR 6.2 legt fest, wann und unter welchen Bedingungen ein Biomonitoring bei Beschäftigten, die mit Gefahrstoffen umgehen, angeboten werden soll und wie die Ergebnisse zu bewerten und dem oder der Beschäftigten zu vermitteln sind.

Anlass für Biomonitoring

Ein Biomonitoring ist dem oder der Beschäftigten anzubieten, wenn arbeitsmedizinische Vorsorge nach Anhang Teil 1 ArbMedVV durchgeführt wird. Darüber hinaus ist Biomonitoring insbesondere angezeigt bei Tätigkeiten mit Expositionen gegenüber Gefahrstoffen unter besonderen Arbeitsbedingungen (Arbeitsschwere, alternative

Arbeitszeitmodelle, stark schwankende Luftkonzentrationen), beim Umgang mit hautresorbierbaren (dermale Aufnahme) oder staubförmigen (orale Aufnahme) Arbeitsstoffen und beim Umgang mit Arbeitsstoffen mit langer biologischer Halbwertszeit (Gefahr der Akkumulation). Zudem ist ein Biomonitoring angezeigt bei Störfällen, zur Beurteilung präventiver Maßnahmen sowie bei besonders gefährdeten Arbeitnehmern (Vorerkrankungen, Stoffwechselstörungen, Ausscheidungsstörungen).

Beurteilungswerte gemäß AMR 6.2

Geeignete Werte zur Beurteilung eines Biomonitoringbefundes sind laut AMR 6.2

- Biologische Grenzwerte (BGW) der TRGS 903,
- Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Biologische Leit-Werte (BLW) der der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission),
- biological limit values (BLV) des Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL),
- Äquivalenzwerte in biologischem Material zum Akzeptanz- und Toleranzrisiko der TRGS 910,
- Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) der MAK-Kommission,
- Referenzwerte der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR) der DFG-MAK-Kommission.



Insbesondere neu ist, dass nunmehr bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen risikobasierte Werte im biologischen Material (Äquivalenzwerte in biologischem Material zum Akzeptanz- und Toleranzrisiko) oder falls solche Werte noch nicht abgeleitet wurden, auch Referenzwerte zur Beurteilung einer inneren Exposition mit krebserzeugenden Stoffen zur Beurteilung herangezogen werden. Die genannten Referenzwerte orientieren sich am 95. Perzentil der Hintergrundbelastung einer Stichprobe aus der beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung. Sie erlauben jedoch als rein statistisch abgeleitete Parameter per se keinen direkten Rückschluss auf das mit dieser Konzentration verbundene Krebsrisiko.

Durchführung des Biomonitorings

Des Weiteren konkretisiert die AMR entscheidende Punkte, die bei der Durchführung eines Biomonitorings zu beachten sind. Hierzu zählen Messstrategie und Messplan, Auswahl des biologischen Materials, der Untersuchungsparameter und des Analyseverfahrens, Zeitpunkt und Art und Weise der Probengewinnung, Lagerung und Transport des biologischen Materials sowie die Qualitätssicherung der Analyseergebnisse.

Beitrag als PDF



Die Autoren:
Dr. Dirk Pallapies, Dr. Tobias Weiß
IPA



Gute oder schlechte Luft?

Gerüche am Arbeitsplatz und im Innenraum und ihre Bedeutung für die Unfallversicherungsträger

Kirsten Sucker, Götz Westphal, Jürgen Bünger, Thomas Brüning

„Naphthalin-Verseuchung“, „Teergeruch beißt Schülernasen“, „Gift-Alarm im Finanzamt“ – so oder ähnlich lauten die Schlagzeilen, wenn Beschwerden über störende Gerüche laut werden, begleitet von Symptomen wie Kopfschmerzen, brennenden Augen oder Atemwegsreizungen. „Frische, saubere Luft“ ist ein Merkmal für die wahrgenommene Qualität der Atemluft. Die Wahrnehmung eines Geruchs wird vielfach als Hinweis auf eine Schadstoffbelastung interpretiert und ist mit der Sorge über gesundheitsschädliche Wirkungen verbunden. Entsprechende Medienberichte unterstützen die Betroffenen in ihrer Sorge. Die Frage, die gestellt wird, lautet: Riecht es nur oder ist es auch gesundheitsschädlich?

Leider können wir uns auf unseren Geruchssinn nicht verlassen, wenn es darum geht gute von schlechter Luft zu unterscheiden. Der Geruch vieler aromatischer Kohlenwasserstoffverbindungen wird als angenehm empfunden, obwohl sie oftmals bereits in niedrigen Konzentrationen toxische Wirkungen zeigen. Zudem ist die menschliche Nase den gängigen Instrumenten zur chemischen Geruchsanalytik weit überlegen und erkennt auch dann noch einen Geruchsstoff, wenn die Konzentration so niedrig ist, dass sie messtechnisch nicht erfassbar ist.

Geruchs-/Irritationsschwellen

Der reine Riecheindruck wird dabei über sogenannte olfaktorische Sinneszellen vermittelt. Man unterscheidet zwischen der Wahrnehmungsschwelle („es riecht nach etwas“) und der Erkennungsschwelle („es riecht nach Kaffee“), die etwa zwei- bis dreimal höher liegt. Fast alle bekannten Geruchsstoffe reizen bei höheren Konzentrationen auch trigeminale Nervenfasern (Schmerzsinne). Typische Empfindungen sind stechend, beißend (Ammoniak), brennend, scharf (Capsaicin) oder kühl, frisch (Eukalyptus). Schleimhautreizungen an den Augen und in den oberen Atemwegen werden als „senso-

risch-irritative Wirkungen“ bezeichnet. Hier kann die sensorische Irritationsschwelle als Lateralisierungsschwelle bestimmt werden.

Die Lateralisierungsschwelle basiert auf der eindeutigen Stimulation trigeminaler Nervenfasern in der Nase (Kobal et al., 1989, Hummel, 2000). Dabei wird im Wechsel in ein Nasenloch die Geruchsprobe gegeben und in das andere Nasenloch neutrale, nicht riechende Luft. Als Lateralisierungsschwelle wird die Konzentrationsstufe bestimmt, bei der eine Testperson die Geruchsprobe richtig lateralisiert, das heißt dem linken oder rechten Nasenloch richtig zuordnen kann.

Riechstörungen

Etwa fünf Prozent der Bundesbürger leiden an einem kompletten Riechverlust (Anosmie). Es gibt auch Personen mit einem Teilverlust des Geruchssinns (Hyposmie) oder einem besonders ausgeprägten Geruchsvermögen (Hyperosmie). Mit dem Alter nimmt die Riechfähigkeit ab und bei den über 80-Jährigen hat jeder Zweite sein Riechvermögen vollständig eingebüßt. Schätzungen zufolge sind etwa 20 Prozent der deutschen Bevölkerung von einer Hypos-

mie betroffen, unabhängig vom Alter. Grund für die Mehrheit der Riechstörungen sind Entzündungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen. Mithilfe von Riechstiften, so genannten „Sniffin' Sticks“ (Abb. 1), kann man die individuelle Wahrnehmungsschwelle untersuchen, aber auch die Fähigkeit, Gerüche zu erkennen und zu unterscheiden.

Gewöhnung und Sensitivierung

Gerüche können als Alarm- und Warnsignal dienen. Diese Warnwirkung des Geruchssinns macht man sich zunutze, indem man dem Erdgas Methylmercaptan zusetzt, das nicht toxisch ist, aber schon in Spuren wahrgenommen wird. So kann ein Gasleck frühzeitig entdeckt werden. Bei anhaltender Exposition kann es zu Gewöhnungseffekten kommen, so dass unfallartig auftretende, möglicherweise gesundheitsschädliche Stoffkonzentrationen nicht rechtzeitig bemerkt werden.

In einer Studie mit Bootsbauern wurde beispielsweise festgestellt, dass durch die kontinuierliche Exposition gegenüber Styrol die allgemeine Riechfähigkeit zwar nicht beeinträchtigt war jedoch die Wahrnehmungsschwelle für Styrol um den Faktor 10 höher war als normal (Dalton et al., 2007). Styrol hat einen charakteristisch süßlichen Geruch und führt in höheren Konzentrationen zu Schleimhautreizungen an Augen und Nase und zentralnervösen Störungen (Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche). Vor diesem Hintergrund kann die kurzzeitige (Adaptation) beziehungsweise die langfristige (Habituation) Gewöhnung an einen Geruch und die damit einhergehende Beeinträchtigung der Warnwirkung als unerwünschter Geruchseffekt angesehen werden (Paustenbach & Gaffney, 2006).

Das Gegenteil von Gewöhnung ist die Sensitivierung, das heißt die Steigerung der Empfindlichkeit. Bei einer Untersuchung von medizinisch-technischen Assistenten, die bei der Arbeit Umgang mit geringen Konzentrationen von organischen Lösemitteln hatten, wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe festgestellt, dass sie den unangenehm riechenden Stoff Pyridin bereits bei einer deutlich niedrigeren Konzentration wahrnehmen konnten (Zibrowski & Robertson, 2006). Die Labormitarbeiter gaben zudem mehr Beschwerden während der Arbeit an, wie z.B. Kopfschmerzen, eine gereizte Nase und eine leichte Beeinträchtigung von Konzentration und Aufmerksamkeit.

Gewöhnungs- und Sensitivierungseffekte spielen vermutlich auch eine Rolle, wenn Produktionsmitarbeiter berichten, dass sie keinen Geruch wahrnehmen und nicht verstehen können, warum sich die Kollegen aus dem Büro über den „unerträglichen Gestank“ beschwerten.

Riechen ist auch Erfahrungssache

Beim Riechen werden Gerüche mit individuellen Erfahrungen und Erinnerungen verknüpft. Diese Erfahrungen entscheiden später darüber, ob wir einen Geruch mögen oder nicht, ohne dass uns diese Verbindung bewusst ist. So sind beispielsweise kulturelle



Abb.1: Mithilfe von Riechstiften, so genannten „Sniffin' Sticks“, kann man die individuelle Wahrnehmungsschwelle untersuchen, aber auch die Fähigkeit, Gerüche zu erkennen und zu unterscheiden.

Unterschiede dafür verantwortlich, dass der Geruch von Anis die deutsche Nase an Ouzo und Urlaub in Griechenland erinnert, die japanische Nase jedoch an Desinfektionsmittel und Krankenhaus (Ayabe-Kanamura et al., 1998). Ein und derselbe Geruchsstoff Isovaleriansäure kann angenehm riechen, wenn man den Testpersonen gleichzeitig Bilder von Käse zeigt, aber auch äußerst unangenehm, wenn man Bilder von gebrauchten und verschmutzten Socken zeigt - er wird dann mit dem Geruch von „Schweißfüßen“ assoziiert.

Die Furcht vor Gerüchen

Wenn es stinkt, dann vermuten die Betroffenen, dass die schlechte Luftqualität beziehungsweise der Gestank zu gesundheitlichen Beschwerden führen kann. Die Verknüpfung von Gestank und Krankheit ist schon sehr alt. Sie geht auf Hippokrates (460-377 v. Chr.) zurück und ist tief im Bewusstsein unserer Gesellschaft verankert. Noch bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts glaubte man, dass üble Gerüche, sog. Miasmen, Seuchen wie die Cholera verursachen.

Negative Erwartungen können zu gesundheitlichen Beschwerden führen, das beschreibt der Nocebo-Effekt. Er ist das Gegenteil vom bekannten Placebo-Effekt. Durch die Erwartung negativer gesundheitlicher Folgen durch Schadstoffe in der Luft wird die Aufmerk-

Befindlichkeitsstörungen

Unter Befindlichkeitsstörungen versteht man „Verschlechterungen des psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens sowie des Gefühls der subjektiven Leistungsfähigkeit (Bullinger, 1992).



Abb.2: Mit Hilfe des Olfaktometers kann der Geruchssinn geprüft werden.

samkeit auf die Wahrnehmung der eignen körperlichen Reaktionen gelenkt. In Folge dessen werden auch unbedeutende Symptome die wie z.B. leichte Kopfschmerzen, die in einer anderen Situation vielleicht gar nicht bemerkt worden wären, im Sinne der Erwartung interpretiert.

Dies veranschaulicht ein Experiment von Knasko et al. (1990), der drei Gruppen von Teilnehmern untersuchte. Er sprühte Wasserdampf in einen Testraum und informierte die Teilnehmer je nach Testgruppe, dass der so eben versprühte Geruchsstoff von den meisten Menschen als angenehm, unangenehm oder neutral wahrgenommen würde. Ziel des Experiments sei zu untersuchen, wie sich der Geruch auf die Konzentration bei einer Bürotätigkeit auswirke. Die meisten negativen Gesundheitsbeschwerden äußerten die Teilnehmer, die vermeintlich einem unangenehmen Geruchsstoff ausgesetzt waren.

Die Angst vor Luftschadstoffen kann auch zur so genannten „Toxikopie“ führen, das heißt die „Kopie einer Vergiftung“. So steigt beispielsweise im Sommer die Zahl der Betroffenen, die über die aus den Medien bekannten „ozontypischen“ Symptome wie Augenreizung, Atemprobleme, Kopfschmerzen und Kreislaufbeschwerden klagen, obwohl die Ozonkonzentration noch weit unter dem kritischen Grenzwert von $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegt und keine körperliche Anstrengung vorliegt. Diese Menschen sind keine Hypochonder. Ihr Verhalten kann vielmehr als Schutzreaktion verstanden werden im Kontext einer zunehmenden Verunsicherung, wenn es um umwelt- und gesundheitsrelevante Themen geht. Dies bestätigt die Beobachtung, dass trotz sinkender Luftschadstoffgrenzwerte in der Umwelt und am Arbeitsplatz in den vergangenen Jahrzehnten, die Angst und Besorgnis, durch Schadstoffe in der Luft oder in der Nahrung krank zu werden, stetig zunimmt (Dalton, 2012).

Weiterführende Informationen:

- 1. TRGS 900: <http://www.ipa-dguv.de/links Link 134>
- 2. Informationen der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte: <http://www.ipa-dguv.de/links Link 135>
- 3. Artikel der Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur gesundheitlich-hygienischen Beurteilung von Geruchsstoffen in der Innenraumluft mithilfe von Geruchsleitwerten: <http://www.ipa-dguv.de/links Link 136>

Die Wirkung von Gerüchen

Gerüche stellen zunächst keine Gesundheitsgefahr dar. Ausgenommen sind ekelerregende und Übelkeit auslösende Gerüche. Zu dieser Einschätzung kamen Steinheider et al. (1993) bei der Untersuchung sehr intensiver und penetranter Gerüche aus einem Champignonzuchtbetrieb (Mix aus Pferdemist, Hühnerkot, Stroh & Naturgips). Im Zusammenhang mit einer extremen Geruchsbelastung gaben die Betroffenen häufig Magen-Darm Beschwerden wie Brechreiz, Übelkeit und Appetitlosigkeit an.

Gerüche können deutlich wahrnehmbar sein, auch wenn die Konzentration an Luftschadstoffen weit unterhalb bestehender Grenzwerte liegt. Äußern Betroffene gesundheitliche Beschwerden bei

Konzentrationen, die weit unterhalb einer toxischen oder Reizschwelle liegen, scheint eine direkte Verursachung durch einen Luftschadstoff zumindest äußerst unwahrscheinlich. Beschwerden, wie z.B. Kopfschmerzen oder Übelkeit, werden in diesem Zusammenhang Befindlichkeitsstörungen (siehe Infokasten ▶ 17) genannt.

Der Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung eines Geruchs und der Entstehung von Befindlichkeitsstörungen, soll im Folgenden näher erläutert werden.

Gerüche als Umgebungsstressoren

Gerüche werden als „Umgebungsstressoren“ eingestuft (Campbell, 1983). Die Merkmale eines Umgebungsstressors sind: wahrnehmbar, akut ungefährlich, ständig vorhanden, von wechselnder Intensität, nicht beeinflussbar und unerwünscht. Das Stress-Modell besagt, dass der Geruch als Gefahrensignal wirken kann, wenn die Geruchsquelle als gesundheitsschädliches Risiko eingeschätzt wird (Shusterman et al., 1991), in der Vergangenheit ein Störfall mit einer extrem hohen Geruchsbelastung auftrat (Dalton, 1999), oder durch die Medien eine hohe Verunsicherung erzeugt wird (Winters et al., 2003). In diesem Fall ruft der Geruch physiologische Reaktionen hervor, wie Pupillenerweiterung oder Verengung der peripheren Blutgefäße, und der Organismus ist bereit für Kampf oder Flucht. Für das Konzept der stressvermittelten Entstehung von körperlichen Symptomen durch Gerüche sprechen Studien, in denen bei geruchsbelästigten Betroffenen erhöhte Cortisolwerte im Urin (Steinheider & Winneke, 1993) beziehungsweise erniedrigte Werte des Immunglobulins A im Speichel (sIgA) (Avery et al., 2004) gefunden wurden.

Geruchsbelästigung

Die Geruchsbelästigung stellt eine Beeinträchtigung des körperlichen und seelischen Wohlbefindens dar, noch unterhalb der Schwelle einer gesundheitsschädlichen Wirkung. Die Belastung der Luft durch Geruchsstoffe wird in diesem Zusammenhang als hygienischer Mangel eingestuft. Die Betroffenen ärgern sich, weil sie bestimmte Aktivitäten (z.B. Lüften) nicht ausüben können, und machen sich Sorgen über mögliche Gesundheitsgefahren. Sie beschweren sich bei den zuständigen Verantwortlichen und klagen über Symptome wie z.B. Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Schlafstörungen.

In diesem Fall sind die geäußerten körperlichen Symptome nicht Folge einer unmittelbaren Schadstoffwirkung, sondern Folge der Belästigungsreaktion. Die Belästigungsreaktion wird als möglicher Vorläufer von Befindlichkeitsstörungen angesehen. Im weiteren Verlauf können sich daraus psychosomatische Funktionsstörungen bis hin zu manifesten Erkrankungen entwickeln (Bullinger, 1992).

Geruchswirkungen bei der Grenzwertfestsetzung berücksichtigen

Luftschadstoffe haben neben der Geruchswirkung häufig auch darüber hinausgehende sensorisch-irritative Effekte. So kann ein Brennen der Augen oder ein Kribbeln in der Nase als (gesundheitsschädliche) Wirkungen angesehen und durch entsprechen-

de Grenzwerte am Arbeitsplatz beziehungsweise Richtwerte für den Innenraum vermieden werden. Etwa 40 Prozent der Arbeitsplatzgrenzwerte für Luftschadstoffe beruhen auf der Vermeidung der sensorisch-irritativen Wirkung (Dick & Ahlers 1998; Edling & Lundberg 2000; van Thriel et al. 2006).

Zur Etablierung von Arbeitsplatzgrenzwerten für Stoffe mit einer sensorisch-irritativen Wirkung werden Ergebnisse aus humanen Kurzzeit-Expositionsexperimenten genutzt. Dabei werden subjektiven Reiz- und Geruchswirkungen mit Fragebögen erfasst und mit objektiven psychophysiologischen Methoden validiert. Die Schleimhautreizungen führen zu Reflexen (z.B. Lidschluss) und Abwehrmechanismen (z.B. Entzündungsreaktion), die reversibel sind. Werden diese Reflexe und Abwehrmechanismen allerdings bei höherer oder länger andauernder Exposition kontinuierlich ausgelöst, kann das die Reversibilität beeinträchtigen und das Risiko für Gesundheitsschäden erhöhen.

Die (patho-)physiologischen Grundlagen für sensorisch-irritative Wirkungen sowie eine Handlungsanleitung zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGWs) bei diesen Stoffen wurden aktuell von der ad hoc AG „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ entwickelt (Brüning et al. 2014). Die Arbeitsgruppe wurde von der MAK-Kommission und dem UAIII des AGS unter Leitung des IPA eingerichtet, um die wissenschaftliche Expertise auf dem Gebiet der Reizstoff-Forschung zu bündeln und die Forschungsarbeiten mit der DGUV und ihren Mitgliedern zu koordinieren.

Zurzeit wird diskutiert, ob auch Geruchswirkungen bei der Festlegung von Grenz- oder Richtwerten berücksichtigt werden sollen (Abb. 3). Bislang spielen unangenehme und belästigende Gerüche am Arbeitsplatz keine Rolle, solange die Belästigung nicht unangemessen ist (DFG, 2014).

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass die Occupational Safety and Health Administration - die Bundesbehörde für Arbeitssicherheit in den Vereinigten Staaten - für die drei Chemikalien Isopropylether, Phenylether und Vinyltoluol Grenzwerte aufgrund unerwünschter Geruchseffekte festgelegt hat (OSHA 1989). Grund

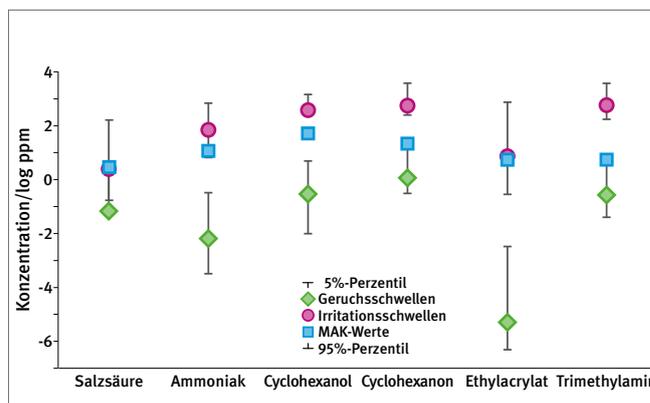


Abb. 3 : Vergleich von Geruchs- und Irritationsschwellenwerten mit MAK-Werten

dafür waren Beschwerden von Beschäftigten und die Annahme, dass diese stark riechenden Substanzen von der Arbeitsaufgabe ablenken können, was zu Fehlern und in der Folge zu Unfällen führen kann (Hey et al., 2010).

In zwei aktuellen Forschungsprojekten untersucht das IPA die Wirkung von Gerüchen auf die Arbeitsleistung als indirektes Maß für mögliche gesundheitliche Gefährdungen. Zudem wird der Frage nachgegangen, ob bestimmten Personengruppen (z.B. Asthmatiker, Allergiker, Sensorisch Hyperreaktive) eine erhöhte Sensitivität für Geruchs- und Reizstoffeffekte unterstellt werden kann.

In einem kontrollierten Experiment im IPA-Expositionslabor wird die Expositions-Wirkungs-Beziehung für die Modellschubstanz Ethylacrylat im Hinblick auf die Geruchs- und Reizwirkung und eine mögliche Beeinträchtigung des Wohlbefindens, sowie der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung bei gesunden Personen mit und ohne eine sensorische Hyperreaktivität untersucht. Dabei werden objektive Messdaten (z.B. Erhöhung der Lidschlussfrequenz) genutzt, um subjektive Fragebogenangaben (z.B. Augenreizung) zu bestätigen. Außerdem werden Luftfeuchtigkeit und Zimmertemperatur kontrolliert, da auch diese raumklimatischen Bedingungen Reizsymptome verursachen können.

Ziel einer weiteren Studie ist die Untersuchung der Expositions-Wirkungsbeziehung für Arbeitsstoffe mit einer Geruchs- und Reizkomponente auf die Leistungsfähigkeit. Dabei werden unterschiedliche Einflussfaktoren wie Anforderungsniveau (z. B. schwierige Aufgaben im Sinne einer Überforderung) und individuelle Empfindlichkeit (z. B. Sensorische Hyperreaktivität) berücksichtigt. Hierbei wird erstmals die bildgebende funktionale Kernspintomographie eingesetzt, um den Effekt unterschiedlicher Stoffkonzentrationen auf die Hirnaktivität zu untersuchen. Dazu wird ein Olfaktometer entwickelt, mit dem eine präzise, quantitative Darbietung der Stoffkonzentrationen im Kernspintomographen möglich ist. Zudem soll das Olfaktometer genutzt werden, um individuelle Geruchs- und Irritationsschwellen für Einzelstoffe, aber auch Stoffmischungen zu ermitteln.

Zur gesundheitlich-hygienischen Bewertung von Geruchsstoffen in der Innenraumluft gibt es seit Anfang 2014 ein vorläufiges Konzept zur Ableitung sog. Geruchsleitwerte. Es wurde von der ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden vorgestellt und wird nun in einer 2-jährigen Pilotphase erprobt. Vorlage war das niederländische Bewertungskonzept einer deutlichen Geruchswahrnehmungsschwelle („Level of distinct Odour Awareness“ – LOA) in der Außenluft.

Die Bewertung von Geruchsschwellenwerten aus der Literatur ist zurzeit noch in der Diskussion. Gerade bei gut untersuchten Stoffen weichen die Schwellenwerte oftmals um mehrere Größenordnungen voneinander ab. So findet man beispielsweise für die Geruchsschwelle von Anilin Angaben zwischen 0,2 bis 350.000 µg/m³.

Eine wesentliche Ursache hierfür sind die bis vor etwa 10 Jahren verwendeten, nicht standardisierten Messmethoden. Zudem ist die Geruchswahrnehmung von der individuellen Empfindlichkeit, vom Geschlecht und vom Alter abhängig. Liegen Messwerte unterhalb der Geruchsschwelle, können trotzdem einzelne Personen einen unangenehmen und belästigenden Geruch wahrnehmen. Da Geruchs- und Irritationsschwellenwerte auf sehr kurzen Expositionszeiten beruhen (im Sekundenbereich), lassen sie allerdings keine Aussagen über mögliche Gesundheitseffekte bei länger andauernder Exposition zu.

Um Geruchwirkungen im Innenraum vor Ort differenziert zu untersuchen, stehen mittlerweile standardisierte Erhebungsinstrumente zur Verfügung. Dazu gehören zum einen Fragebogenmethoden, um die Geruchssituation aus Sicht der Betroffenen standardisiert zu erfassen (1). Zum anderen kann auch das Ausmaß der Geruchsbelastung selbst gemessen werden (2).

1. Innenraumarbeitsplätze – Vorgehensempfehlung für die Ermittlungen zum Arbeitsumfeld: www.ipa-dguv.de/links Linkcode 131
2. Richtlinie VDI 4302 Blatt 2 Geruchsprüfung von Innenraumluft und Emissionen aus Innenraummaterialien - Prüfstrategie für Geruchsprüfungen von Innenraumluft: www.ipa-dguv.de/links Linkcode 133

Fazit

Die Wahrnehmung eines Geruchs lässt keine Rückschlüsse auf seine gesundheitliche Relevanz zu. Die Konzentration eines Stoffes mit einem deutlich wahrnehmbaren Geruch kann unterhalb der analytischen Nachweisgrenzen liegen. Zudem kann nicht jeder potenziell gefährliche Stoff vorab an seinem Geruch erkannt werden. Deswegen sind Meldungen über ungewöhnliche Geruchswahrnehmungen ernst zu nehmen. Sie können ein Hinweis dafür sein, dass die Luftqualität und andere Bedingungen am Arbeitsplatz nicht optimal sind.

Obwohl es bislang noch schwierig ist, die Reizwirkung als (gesundheitsschädliche) Wirkung von Luftschadstoffen von der reinen Geruchswirkung zu trennen, ist damit zu rechnen, dass Geruchswirkungen in Zukunft als zusätzliche Information bei der Grenzwertfestsetzung berücksichtigt werden.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger,
Dr. Kirsten Sucker, PD Dr. Götz Westphal
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. Avery RC, Wing S, Marshall SW, Schiffman SS: Odor from industrial hog farming operations and mucosal immune function in neighbours. *Archives of Environmental Health* 2004; 59: 101-108
2. Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, Saito S: Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. *Chem Senses* 1998; 23: 31-38
3. Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Reymy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C: Sensory Irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 2014; Epub ahead of Print
4. Bullinger M: V-13 Befindlichkeitsstörungen. In: Wichmann H-E, Schlipkötter H-W, Füllgraf G, Hrsg.: *Handbuch der Umweltmedizin*. ecomed Verlag, Landsberg am Lech 1992: 1-12
5. Campell JM (1983): Ambient stressors. *Environ & Behavior* 1983; 15: 355-380
6. Dalton P, Lees PS, Gould M, Dilks D, Stefaniak A, Bader M, Ihrig A, Triebig G: Evaluation of long-term occupational exposure to styrene vapor on olfactory function. *Chem Senses* 2007; 32: 739-747
7. Dalton P: Cognitive influence on health symptoms from acute chemical exposure. *Health Psychology* 1999; 18: 579-59
8. Dalton P: There's something in the air – Effects of beliefs and expectations on response to environmental odors. In: Zucco GM; Herz RS, Schaal B. *Olfactory cognition* John Benjamins Publishing Company, 2012: 23-38.
9. Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH 2014
10. Dick RB, Ahlers H: Chemicals in the workplace: incorporating human neurobehavioral testing into the regulatory process. *Am J Ind Med* 1998; 33: 439-453
11. Edling C, Lundberg P: The significance of neurobehavioral tests for occupational exposure limits: an example from Sweden. *Neurotoxicol* 2000; 21: 653-658
12. Hey K, Kleinbeck S, Schäper M, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Zimmermann A, Golka K, van Thriel C: Ablenkung am Arbeitsplatz durch Geruch? Experimentelle Untersuchung am Beispiel von Ethylacrylat. In: *Transport und Verkehr: Dokumentation der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.*; 50. wiss. Jahrestagung. 2010; 144-147
13. Hummel T: Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 2000; 36: 147-155
14. Knasko SC, Gilbert AN, Sabini J: Emotional state, physical well-being, and performance in the presence of feigned ambient odor. *J Appl Social Psychol* 1990; 20: 1345-1357
15. Kobal G, Van Toller S, Hummel T: Is there directional smelling? *Experientia* 1989; 45: 130-132
16. Occupational Safety and Health Administration (OSHA): Air contaminants: final rule. *Fed Regist* 1989; 54: 2332-2983
17. Paustenbach DJ, Gaffney SH: The role of odor and irritation, as well as risk perception, in the setting of occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79: 339-342
18. Shusterman D1, Lipscomb J, Neutra R, Satin K: Symptom prevalence and odor-worry interaction near hazardous waste sites. *Environ Health Perspect* 1991; 94: 25-30
19. Steinheider B, Winneke G, Schlipkötter H-W: Somatische und psychische Wirkungen intensive Geruchsimmissionen. Eine Fallstudie aus der Substratherstellung für die Champignonzucht. *Staub - Reinhaltung der Luft* 1993; 53: 425-431
20. Steinheider B, Winneke G: Industrial odours as environmental stressors: Exposure-annoyance associations and their modification by coping, age and perceived health. *J Environ Psychol* 1993; 13: 353-363
21. van Thriel C, Schäper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, Fricke HH, Altmann L, Berresheim H, Brüning T: From chemosensory thresholds to whole body exposures-experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 308-321
22. Winters W, Devriese S, Van Diest I, Nemery B, Veulemans H, Eelen P, Van de Woestijne K, Van den Bergh O: Media warnings about environmental pollution facilitate the acquisition in response to chemical substances. *Psychosomatic Medicine*, 2003; 65: 332-338
23. Zibrowski EM1, Robertson JM: Olfactory sensitivity in medical laboratory workers occupationally exposed to organic solvent mixtures. *Occup Med* 2006; 56: 51-54

Das Expositionslabor des IPA – Teil 4

Messung und Bewertung akuter Effekte mit Hilfe psychologischer Parameter, psychophysiologischer Methoden und neuropsychologischer Tests

Kirsten Sucker, Jürgen Bünger, Christian Monsé, Frank Hoffmeyer, Christoph Broding, Birger Jettkant, Hans Berresheim, Rolf Merget, Thomas Brüning

Die ersten Teile dieser Artikelserie beschrieben das Expositionslabor mit seiner modernen Überwachungs- und Messtechnik (IPA-Journal 03/12), die breite Palette des Effektmonitorings auf physiologischer Ebene (IPA-Journal 03/13) sowie die Expositionsgenerierung von Nanopartikelatmosphären (01/2014). Dieser Beitrag befasst sich nun mit den psychometrischen, psychophysiologischen und neuropsychologischen Methoden der Effektmessung, die insbesondere im Rahmen der Reizstoff-Forschung zur Anwendung kommen. Neben den klassischen Reizsymptomen wird untersucht, ob und inwieweit Irritationen und Geruchsbelästigungen Einfluss auf die Arbeitsleistung nehmen oder sogar ein erhöhtes Unfallrisiko zur Folge haben.

Lokale Reizstoffe entfalten ihre Wirkungen überwiegend an Strukturen der oberen Atemwege (Mund-, Nasen- und Rachenraum) sowie an den Augen. Die chemisch-irritative Wirkung von Reizstoffen ist nicht beschränkt auf physiologische Veränderungen im Gewebe der beschriebenen Zielorgane (Geweberreizung), sondern beinhaltet auch die Reaktion einer Vielzahl sensorischer Nerven. Zum einen wird die Wahrnehmung eines chemischen Arbeitsstoffes durch den Geruchssinn (Nervus olfaktorius) vermittelt, mit dem der Mensch bereits sehr niedrige Konzentrationen wahrnehmen kann. Zum anderen werden somatosensorische Nerven (z.B. Nervus trigeminus) stimuliert, die Empfindungen wie Brennen oder Stechen auslösen. Diese Empfindungen werden auch als sensorische Irritation bezeichnet und gelten als adverse Wirkung. Geruchseffekte, auch wenn sie unangenehm und „belästigend“ sind, zählen bislang nicht zu den adversen Wirkungen, solange die Geruchsbelästigung nicht unangemessen (z.B. ekelerregend) ist.

Aus Studien zur Wirkung von Geruchs- und Reizstoffen ist bekannt, dass Allergiker, Asthmatiker, ältere Personen, Frauen oder Personen mit einer sensorischen Hyperreaktivität der Atemwege (Sensory Airway Hyperreactivity, SHR) stärkere Reaktionen auf Reizstoffe zeigen. Um diese Aspekte gezielt zu untersuchen, können zur Probandendifferenzierung im Rahmen von Voruntersuchungen Empfindlichkeitsmerkmale mittels Fragebögen und Capsaicin-Test erfasst werden, sowie die Riechfähigkeit oder die geistige und körperliche Leistungsfähigkeit.

Methoden zur Untersuchung von Reizstoffeffekten

Zur Untersuchung von Reizstoffeffekten wird die im Verbundprojekt mit dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) von PD Dr. Christoph van Thriel entwickelte mehrstufige Untersuchungsmethodik eingesetzt. Hierbei wird zunächst der chemosensorische Wirkungsbereich eines Arbeitsstoffes bestimmt,

indem die individuellen Geruchs- und Irritationsschwellen mittels Olfaktometer zur Darbietung der Stoffproben bestimmt werden.

Die im Verbundprojekt untersuchten fünfzehn Stoffe aus einer Prioritätenliste von fünf Stoffklassen hat beispielsweise für die organischen Säuren Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure gezeigt, dass der chemosensorische Wirkungsbereich recht eng ist. Das bedeutet, dass die Geruchs- und die Irritationsschwelle nah beieinander liegen und Geruchswirkungen schnell in Reizempfindungen übergehen. Bei anderen Stoffen wie Trimethylamin, Ethylacrylat oder Ammoniak war der chemosensorische Wirkungsbereich recht breit, so dass erhebliche Konzentrationssteigerungen erforderlich sind, damit zusätzlich zum Geruch auch eine Reizwirkung spürbar wird.

Zur Erfassung von Geruchsschwellen wird die zu riechende Stoffprobe mit geruchsloser Luft verdünnt und in aufsteigender Konzentration zur Beurteilung dargeboten. Beim ersten erkennbaren Geruchseindruck wird eine Antworttaste („Ja, es riecht“) gedrückt, die Geruchsschwellenkonzentration ist erreicht.

Irritationsschwellen werden mittels Lateralisierungstest bestimmt. Die Irritationsschwelle basiert auf einer eindeutigen Stimulation von Schmerzrezeptoren in der Nase. Diese Reizwahrnehmung kann im Gegensatz zur Geruchswahrnehmung ab einer bestimmten Konzentration einem Nasenloch zugeordnet, das heißt lateralisiert werden. Dazu wird wiederholt in ein Nasenloch die Stoffprobe gegeben und in das andere Nasenloch geruchslose Luft. Die Irritationsschwelle entspricht derjenigen Konzentration, ab der die Stoffprobe dem linken beziehungsweise rechten Nasenloch richtig zugeordnet wird.

In einem weiteren Schritt werden die funktionalen Zusammenhänge zwischen Stoffkonzentration und subjektivem Empfinden im Hinblick auf die Geruchsbelästigung und die Reizwirkung geprüft. In der Regel ist dieser Zusammenhang nicht linear sondern logarithmisch, das heißt für die Halbierung der Empfindungsintensität von Stufe 4 „stark“ auf Stufe 2 „schwach“ ist eine Verminderung der Konzentration um mehr als 50 Prozent nötig. Diesen Zusammenhang beschreibt der Weber-Fechner-Koeffizient k_W , der für bisher untersuchte Stoffe zwischen 1,9 und 3,5 (VDI 3882, Blatt 1 liegt und bei jedem Stoff anders ausfallen kann (Abbildung 1).

Anschließend wird eine in der Regel vierstündige Untersuchung zur Arbeitsschichtsimulation im ExpoLab des IPA durchgeführt. Dabei wird ein Set aus subjektiven, objektiven und physiologischen Methoden eingesetzt, um gesundheitsrelevante Effekte im Hinblick auf die Geruchsbelästigung und Schleimhautreizungen an den Augen und in den oberen Atemwegen zu identifizieren.

Psychometrische Methoden

Mittels standardisierter psychologischer Fragebögen erfolgt die computergestützte Erhebung subjektiver Effektparameter. Diese dienen zum Beispiel zur Bewertung einer adversen Reizwirkung oder auch einer eventuellen nicht tolerierten Geruchsbelästigung. Hierbei werden zum einen die Intensität olfaktorischer (ekelerregend,

Lästigkeit) und trigeminaler (Brennen, Stechen) Empfindungen und zum anderen das Auftreten akuter Symptome (tränennde Augen, laufende Nase) quantifiziert. Gemessen wird jede halbe Stunde, also neunmal während einer vierstündigen Untersuchung, so dass wichtige Effekte wie „Gewöhnung“ oder „Sensibilisierung“ erfasst werden. So lässt beispielsweise abhängig von Konzentrationshöhe und Substanzart die Geruchswirkung nach einiger Zeit oft nach, so dass ein Geruch manchmal schon nach ca. 10 Minuten kaum mehr wahrgenommen wird. Die sensorisch-irritative Wirkung (Augenbrennen) kann dagegen mit der Zeit zunehmen, so dass erst zum Expositionsende deutliche Effekte erkennbar sind.

Psychophysiologische Methoden

Die mit den Fragebögen erhobenen subjektiven Angaben werden mit objektiven psychophysiologischen Methoden validiert, denn manchmal werden selbst in der Kontrollexposition mit normaler Raumluft Nase- und Augenreizungen angegeben. Daher werden Biosignale wie die Lidschlussfrequenz, Herzfrequenz, Atemtiefe und -frequenz, und weitere physiologische Messwerte telemetrisch aufgezeichnet und mittels computergestützter, automatisierter Verfahren ausgewertet. Steigt beispielsweise die Blinzelfrequenz während der vierstündigen Messung deutlich an, kann von einer adversen Augenreizung ausgegangen werden.

Zur Simulation einer arbeitsrelevanten körperlichen Belastung stehen Fahrradergometer zur Verfügung, die angepasst an das individuelle Leistungsniveau der Probanden betrieben werden können.

Neuropsychologische Tests

Arbeitsstoffe mit einem besonders unangenehmen Geruch geraten immer wieder in den Verdacht, nicht nur die Gesundheit sondern auch die Arbeitsleistung zu beeinträchtigen, indem starken Gerüche von der Arbeitsaufgabe ablenken (Distractionseffekt). Daher werden weitere Verfahren, wie die Messung von Reaktionszeiten oder Fehlerraten in Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests eingesetzt, um Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Unfallrisiko zu gewinnen.

Bei der Aufmerksamkeit handelt es sich nicht um eine Einzelfunktion, sondern um mehrere Prozesse, die für eine erfolgreiche Wahrnehmung, Informationsverarbeitung und Handlung notwendig sind. So ist beispielsweise die „selektive Aufmerksamkeit“ gefordert, wenn die Anforderungen beim Autofahren steigen, beispielsweise links abbiegen mit Gegenverkehr. Die „geteilte Aufmerksamkeit“ und das Arbeitsgedächtnis kommen ins Spiel, wenn eine Ablenkung in Form einer Unterhaltung hinzukommt. Um diese unterschiedlichen Teilleistungen zu untersuchen, werden spezifische neuropsychologische Tests verwendet.

Bei den sogenannten n-zurück Arbeitsgedächtnisaufgaben (siehe Abbildung 2) werden sehr komplexe Anforderungen an die Aufmerksamkeit und das kurzfristige Behalten von Informationen gestellt. So zum Beispiel das zeitliche Sortieren und Speichern von Informationen, das Erinnern und Vergleichen, um den richtigen

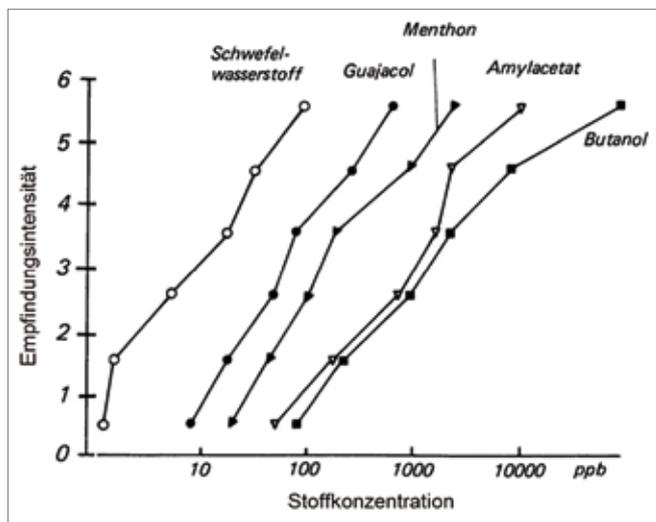


Abb. 1: Beispiel für den Intensitätsverlauf von Einzelsubstanzen (nach VDI 3882, Blatt 1 (1992), S. 14)

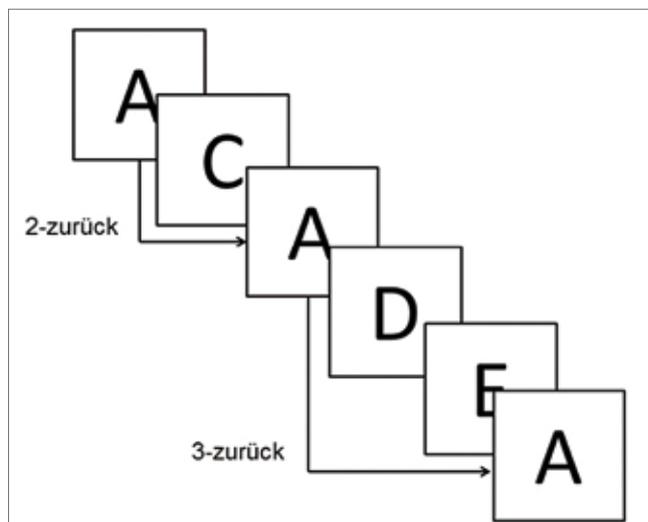


Abb. 2: Beispiel für eine n-zurück Aufgabe in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden

Zielreiz zu identifizieren, sowie das Unterdrücken einer falschen und das Ausführen einer richtigen Antwortreaktion. Bei n-zurück Aufgaben werden hintereinander Reize, zum Beispiel Buchstaben gezeigt. Die Bearbeitung dieser Aufgaben ist in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden möglich („0-zurück“ bis „3-zurück“ Aufgabe). Die Aufgabe besteht darin, zu entscheiden, ob der aktuelle Buchstabe mit dem Buchstaben übereinstimmt, der zwei (2-zurück) beziehungsweise drei Bilder zuvor (3-zurück) gezeigt wurde (Abbildung 3). Die 0-zurück Aufgabe wird als Kontrollbedingung verwendet. Hier wird bei Erscheinen des Buchstabens eine Taste gedrückt und die Geschwindigkeit der Reaktion gemessen. Das erfordert zwar Aufmerksamkeit, aber keine Arbeitsgedächtnisleistung.

Zusätzlich werden computergestützt Mathematik- und Rechtschreibaufgaben eingesetzt, die im Institut für Arbeit und Gesundheit der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IAG) in Dresden von Frau Dr. Paridon und ihren Kolleginnen und Kollegen entwickelt wurden und dazu dienen, eine arbeitsrelevante geistige Belastung zu simulieren.

Ausblick

In einem neuen Forschungsvorhaben soll das Methodenspektrum der Reizstoff-Forschung am IPA um die Anwendung bildgebender Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erweitert werden. Zusammen mit Prof. Boris Suchan (Fakultät für Psychologie der Ruhr-Universität Bochum) und Prof. Tobias Schmidt-Wilcke (Abteilung für Neurologie am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum) soll der Distraktions-effekt als adverse Reizstoffwirkung, das heißt die Ablenkung durch einen chemisch-irritativen Arbeitsstoff gezielt untersucht werden. Dazu soll ein für die Anwendung im Magnetresonanztomographen geeignetes Olfaktometer entwickelt werden, mit dem Einzelstoffe und Stoffgemische in unterschiedlichen Konzentrationen dargeboten werden können. Bei ansteigenden Konzentrationen eines Arbeitsstoffes mit einer Geruchs- und Reizwirkung lösen die Proban-

den die bereits erwähnten n-zurück Arbeitsgedächtnisaufgaben. Als Effektparameter wird zum einen die Fehlerrate und Reaktionsgeschwindigkeit bei der Aufgabenbearbeitung betrachtet. Zum anderen werden die Veränderungen in der Aktivierung entsprechender Hirnareale, die für die Verarbeitung der Geruchs- und Reizwirkung und für die Bearbeitung der Aufgaben zuständig sind, gemessen.

Die Forschungshypothese ist, dass die ablenkende Wirkung eines Reizstoffes auf die Arbeitsleistung bis zu einer bestimmten, individuell unterschiedlichen Expositionshöhe durch vermehrte Anstrengung kompensierbar ist. Bei einer Stoffkonzentration, die als „extrem“ unangenehm beziehungsweise „erheblich“ belästigend eingestuft wird, ist die Ablenkung nicht mehr kompensierbar und es kommt zu einer deutlichen Verminderung der Leistung. Wird die Aufgabenschwierigkeit im Sinne einer Überforderung weiter erhöht, ist der Ablenkungseffekt schon bei einer niedrigeren Expositionshöhe nicht mehr kompensierbar.

Eine weitere Forschungshypothese ist, dass suszeptible Personen wie Personen mit einer Sensory Airway Hyperreactivity im Vergleich zu Kontrollpersonen bei Exposition gegenüber Arbeitsstoffen mit einer Geruchs- und Reizwirkung eher ablenkbar sind und schon bei einer niedrigeren Expositionshöhe eine deutlich verminderte Arbeitsleistung zeigen.

Die Autoren

Hans Berresheim, PD Dr. Christoph Broding, Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger, Dr. Frank Hoffmeyer, Dr. Birger Jettkant, Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Christian Monsé, Dr. Kirsten Sucker

IPA

[Beitrag als PDF](#)



Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch 01. Oktober 2014

Umsatzsteuerliche Aspekte in Bezug auf arbeitsmedizinische Leistungen
Ina Lietz / Klaus-W. Gratzfeld, Nordkirchen

Mittwoch 26. November 2014

Psychische Belastungen im Arbeitskontext - Welchen Beitrag leistet die Führung?

Dr. Silke Surma, Wuppertal

Mittwoch 10. Dezember 2014

Adipositas – eine Herausforderung in Arbeitsmedizin und klinischer Intervention

Prof. Dr. Andreas Weber, Dortmund
Prof. Dr. Martin Büsing, Recklinghausen

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

30. Münchner Gefahrstoff- und Sicherheitstage

Fachkongress für Umwelt-, Gesundheitsschutz und Arbeitssicherheit findet vom 26. bis 28. November statt.

„Tradition trifft Innovation“ hiermit lassen sich die nun bereits zum 30. Mal stattfindenden Gefahrstofftage am besten beschreiben. Ergänzt werden diese erstmalig durch das Thema „Sicherheit“. Am ersten Kongresstag werden Spezialseminare zu REACH und Sicherheitsdatenblättern angeboten, der zweite Tag steht dann ganz im Zeichen der Gefahrstoffe. Am dritten und letzten Kongresstag gibt es Plenarvorträge und Fachdiskussionen – unter anderem zum Thema „Kampf dem Krebs am Arbeitsplatz“. Weitere Informationen und Anmeldung unter: www.sv-veranstaltungen.de

DGAUM Jahrestagung

55. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGAUM, 18.-20. März 2015, München
Hauptthemen der 55. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGAUM in München sind die Versorgung und Vorsorge an der Schnittstelle zwischen kurativer und präventiver Medizin sowie die Herausforderung psychische Gesundheit am Arbeitsplatz. Die Einreichung von Abstracts ist bis zum 02.11.2014 möglich.
www.dgaum.de/dgaum-jahrestagung

BGHM-Forum

Forum „Schadstoffe beim Schweißen und bei verwandten Verfahren“, 04.11.2014, Hannover

Das Forum der BGHM soll als Vortragsveranstaltung und Diskussionsforum einen Überblick über den aktuellen Stand der Vorschriften, der Forschung, der Technik und des Arbeitsschutzes bezüglich der Schadstoffexposition und Wirkung bei schweißtechnischen Verfahren geben.

www.bghm.de/seminarteilnehmer

A+A – Internationaler Kongress

34. Internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit, 27.-30. Oktober 2015, Düsseldorf

Beim Internationalen Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin treffen sich die nationalen und internationalen Fachleute aus den Unternehmen, aus Politik, Verwaltung und Verbänden sowie die Sozialpartner. Schwerpunktthemen im kommenden Jahr sind Green Jobs und Prävention, Berufskrankheiten, Persönliche Schutzausrüstungen, Ausbildung und Qualifikation sowie Prüfen und Zertifizieren. Der Call for Papers läuft noch bis zum 31.10.2014. www.aplusa.de

Weiterbildung „Arbeitsmedizin“

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe
Seit 2010 kann die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06.2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch PD Dr. Horst Christoph Broding.

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1:	Abschnitt B1:	Abschnitt C1:
Mo. 22.09. - Mi. 01.10.2014	Mo. 19.01 - Mi. 28.01.2015	Mo. 02.03. - Mi. 11.03.2015
Abschnitt A2:	Abschnitt B2:	Abschnitt C2:
Mo. 17.11. - Mi. 26.11.2014	Mo. 02.02. - Mi. 11.02.2015	Mo. 20.04.-Mi. 29.04.2015

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1. Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-272202. Schriftliche Anmeldung erforderlich an:

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

Teilnehmergebühren pro Abschnitt:
Euro 615,00 (Mitgl. der Akademie)
Euro 675,00 (Nichtmitglieder)
Euro 555,00 (Arbeitslose Ärzte/innen)

Termine als PDF



Intensivere Verzahnung stärkt Forschung und Prävention



Interview mit Prof. Dr. Caroline Herr zur Zukunft von Arbeitsmedizin und Umweltmedizin

Sowohl die Arbeits- als auch die Umweltmedizin stehen vor Umbrüchen und Herausforderungen: Zum einen treten neue Belastungen und Erkrankungen am Arbeitsplatz und in der Umwelt auf, zum anderen fehlen zunehmend Fachärzte. Das IPA-Journal sprach mit Prof. Dr. Caroline Herr, Präsidentin der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP) und Leiterin des Sachgebiets Arbeits- und Umweltmedizin/ -epidemiologie am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) in München über die aktuellen Chancen und Risiken im Bereich der beiden Fachgebiete, insbesondere auch vor dem Hintergrund des von der Großen Koalition geplanten erneuten Anlaufs für ein Präventionsgesetz.

Im bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit sind sowohl der Arbeitsschutz als auch der Umwelt- und Verbraucherschutz sowie die öffentliche Hygiene unter einem Dach zusammen gefasst. Welche Vorteile hat das? Welche Aufgaben nehmen Sie wahr?

Fragestellungen, die den Arbeits- und Verbraucherschutz aber auch den Immissionschutz betreffen, können vielfach interdisziplinär und abgestimmt, also Hand in Hand, bearbeitet werden. Unsere Aufgabe ist es, zum einen den Stand der Wissenschaft darzustellen sowie Risikobewertungen für Ministerien aber auch lokale Gesundheitsbehörden und den gewerbeärztlichen Dienst

durchzuführen. Zum anderen formulieren wir den Forschungsbedarf und sind aktiv in der angewandten Forschung tätig. Wir wirken aber auch in regionalen, nationalen und internationalen Gremien an der Standardisierung sowie Regulierung mit und beraten die Politik auf der Basis der Erkenntnisse unserer Risikobewertungen und Forschungsergebnisse. Dabei hinterfragen wir immer, inwiefern die aktuellen Regulierungen ausreichend für den Schutz des Menschen sind.

Wie sieht die interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Praxis aus?

Nehmen wir das Beispiel der Legionellen, die ja aktuell sehr im Fokus stehen. Wenn

wir bewerten wollen, inwiefern Legionellen im Kompost für die damit umgehenden Menschen relevant sind, können wir dies unter dem Aspekt des Verbraucherschutzes aber auch unter dem des Arbeitsschutzes betrachten und eine risikobasierte Einschätzung erstellen. Oder betrachten wir die humanmedizinische Relevanz bei technischen Anlagen: Die Ausbrüche der vergangenen Jahre in Ulm und Warstein haben gezeigt, dass durch luftgetragene Legionellen aus Anlagen eine Vielzahl von Krankheitsfällen und sogar Todesfälle ausgelöst werden können. Die Frage, wie Legionellen aus Wasser – wo sie natürlicherweise vorkommen – über Abwasser und technische Anlagen zu

inhalierbaren Luftschadstoffen für Beschäftigte und die Allgemeinbevölkerung werden können, ist in vielen Punkten noch immer unklar. In einem Forschungsprojekt betrachten wir diese offenen Fragen aus Sicht des Arbeitsschutzes und des Immissionsschutzes integrativ mit internen und externen universitären Kooperationspartnern.

Welche Ziele verfolgen Sie mit diesem Ansatz?

Auch wenn es problematisch ist, aktuell evidenzbasierte Vorsorgestrategien abzuleiten, ist es unstrittig, dass diese Erkrankungen und Todesfälle nicht hingenommen werden können. Daher beteiligen wir uns auch an der Entwicklung von Technischen Regeln und VDI-Empfehlungen, die den Anlagenbetrieb so beschreiben, dass Legionellenemissionen weitestgehend vermieden werden. Zudem wird eine zugegebenermaßen aufwändige öffentliche Registrierung von Anlagen empfohlen, um das Management von Ausbrüchen effizienter zu gestalten. Diese Überlegungen wurden bereits in einer Bundesratsvorlage im Februar dieses Jahres aufgegriffen.

Wie sehen Sie die Entwicklung von Arbeitsmedizin und Umweltmedizin? Bewegen sich die Fächer aufeinander zu oder differenzieren sich die Aufgaben zukünftig?

Für mich ist klar: Beide Fächer sind im Bereich der Prävention tätig. Ihr Ziel ist es, schädliche physische und psychische Einwirkungen auf die Menschen am Arbeitsplatz und in der Umwelt zu erkennen und Vermeidungsstrategien zu entwickeln. Im Blickpunkt steht nicht nur der Einzelne sondern die Bevölkerung. Auch rein medizinisch zeigt sich immer wieder, dass grundsätzlich gleichartige gesundheitliche Wirkungen – wie sie durch Noxen am Arbeitsplatz auftreten – auch in der Umwelt beispielsweise im Einflussbereich von Anlagen vorkommen können. Als in den Medien immer noch sehr kontrovers diskutiertes Beispiel seien hier die PCB-Belastungen von Mitarbeitern und Anwohnern der Fa. Envio genannt.

Wo können Arbeits- und Umweltmedizin noch enger zusammenarbeiten?

Ich halte es für unabdingbar, dass medizinische Disziplinen eng kooperieren, die in der

Vorsorge ihren Schwerpunkt haben – auch um gegenüber der klinischen Medizin bestehen zu können. Dabei ist es unproblematisch, wenn jede Disziplin ihr Profil und auch ihre Arbeitsschwerpunkte erhält und stärkt. Eines muss uns aber klar sein: Wenn die Bewertungen und präventiven Empfehlungen zwischen Arbeits- und Umweltmedizinern abgestimmt sind, werden wir noch mehr Erfolg in der praktischen Umsetzung haben.

Gibt es aktuelle Projekte, die den Erfolg einer solchen Zusammenarbeit verdeutlichen?

Aber natürlich! Die neue Technische Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 ist ein gutes Beispiel: Im Abschnitt zu antibiotikaresistenten beziehungsweise multiresistenten Erregern gab es eine enge Kooperation zwischen Arbeits- und Infektionsschutz. Dies hat zu ausgewogenen, risikobasierten Empfehlungen geführt. Sie lassen den Arbeits- und Infektionsschutz „mit einer Stimme“ sprechen und schützen Menschen im medizinischen Bereich – sowohl Beschäftigte als auch Patienten. Die Abstimmung solcher Empfehlungen unter verschiedenen Fachdisziplinen hat natürlich auch den Vorteil, dass die Akzeptanz in der Praxis erhöht wird.

Für welche Bereiche können Sie sich die Zusammenarbeit noch vorstellen?

Der enge Austausch kann auch zwischen der „Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin“ (DGAUM) und der „Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin“ (GHUP) funktionieren. Jeder überlegt für seinen Bereich welche präventivmedizinischen Strategien sinnvoll sind, auch in Zusammenarbeit mit dem öffentlichen Gesundheitsdienst. Danach muss es zu einem Austausch kommen, der eine Synthese zum Ziel hat. Im Rahmen dieses fachlichen Austauschs wächst immer auch das Verständnis für die Nachbardisziplin, aber auch die gegenseitige Wertschätzung und – was noch wichtiger ist – meist auch die Qualität des Produkts.

Welche Chancen bietet der neue Anlauf der Großen Koalition für ein Präventionsgesetz der Arbeits- und Umweltmedizin als führende Fachdisziplinen im Bereich der Prävention?



Prof. Dr. Caroline Herr, Präsidentin der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP) und Leiterin des Sachgebiets Arbeits- und Umweltmedizin, -epidemiologie am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)

Die Prävention hat historisch die weitaus größten Fortschritte für die Gesundheit der Allgemeinbevölkerung gebracht. Denken Sie nur an die Reduktion der Infektionen durch Hygienemaßnahmen und Impfungen, die Senkung von Unfallzahlen oder der Staublungenerkrankungen im Bergbau. Dieses Bewusstsein ist in den Jahren der Erfolge der klinischen Medizin verloren gegangen. Die „Wiederauferstehung“ von längst besiegt geglaubten Infektionen und anderen Risiken sollte uns und die Politik zu einer Neuorientierung veranlassen und die Bedeutung der Prävention für uns alle verdeutlichen. Verschärft wird das Problem durch den Mangel an Ärzten im gesamten Bereich der primären Prävention, am dramatischsten sichtbar in der Hygiene. Durch die in der Regel deutlich schlechtere Bezahlung im Vergleich zu Kollegen in der behandelnden Medizin haben die präventiven Fächer an Attraktivität



Beschäftigte in Kompostanlagen können mit einer Vielzahl von Bioaerosolen in Kontakt kommen.

eingebüßt. Das ist eine ernstzunehmende Entwicklung, vor allem weil hinzukommt, dass die Individualprävention in den bisherigen Entwürfen des Präventionsgesetzes ganz im Vordergrund steht. Leider wird diese Tendenz auch durch die Beschlüsse des gerade zu Ende gegangenen Ärztetages in Düsseldorf erneut bestätigt. Um hier eine Wende herbeizuführen, müssen die Präventionsfächer gemeinsam gegensteuern. Ebenso relevant sind Präventionsstrategien in Bezug auf die Bevölkerung beziehungsweise Bevölkerungsgruppen hinsichtlich umwelthygienischer Belastungen wie Lärm, Luftschadstoffen, Wasserqualität oder im Hinblick auf neu auftretende oder wiederkehrende Erkrankungen (New and Reemerging Diseases).

Sowohl für den Arbeitsplatz als auch die Umwelt werden Grenzwerte, Leitwerte oder Referenzwerte abgeleitet. Dabei sind die Werte in der Umweltmedizin in der Regel sehr viel niedriger als Arbeitsplatzgrenzwerte. Warum?

Hier spielen zwei wesentliche Aspekte eine Rolle: In der Umweltmedizin betrachten wir die Gesamtbevölkerung – einschließlich be-

sonders empfindlicher Personen wie Kinder und Kranke – und eine Expositionszeit von 24 Stunden, sieben Tage die Woche, also lebenslang. Arbeitsplatzgrenzwerte hingegen sind für die –meist gesunde – arbeitende Bevölkerung mit achtstündigem Arbeitstag in einer fünftägigen Arbeitswoche für ein Arbeitsleben abgeleitet. Außerdem werden exponierte Beschäftigte über die Gefährdungen am Arbeitsplatz durch die betriebliche Arbeits- und Gesundheitsschutzorganisation unterwiesen und können mögliche Belastungen durch technische und organisatorische Schutzmaßnahmen minimieren. Wo erforderlich, findet regelmäßig arbeitsmedizinische Vorsorge statt, die frühzeitig medizinische Probleme aufzeigt.

Neben dem gut etablierten, klassischen Humanbiomonitoring zur Bewertung von individuellen Belastungen durch Umwelt- und Arbeitsplatzeinflüsse werden seit einigen Jahren große Hoffnungen in die Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung umwelt- und arbeitsbedingter Erkrankungen gesetzt. Wie beurteilen Sie diesen Trend? Biomarker bieten für einzelne Krankheitsbilder einen interessanten neuen Ansatz der

Früherkennung: mittels kostengünstiger, einfacher Tests in Körperflüssigkeiten, wie Blut und Urin, Krankheiten oder die Disposition dazu zu erkennen. Gerade in der Umweltmedizin wäre es damit möglich, auch große Personenkollektive zu erfassen. Entscheidend für die Anwendung in der Praxis und die individuelle Aussagekraft sind jedoch Sensitivität und Spezifität. Das heißt, ein Kranker muss eindeutig als Kranker und ein Gesunder als Gesunder klassifiziert werden. Stellen Sie sich vor, wir erkennen in einer Reihenuntersuchung mittels Biomarkern von 1000 Menschen zehn Prozent fälschlich als krank. Dann müssen bei diesen 100 Menschen weitere Untersuchungen zeigen, wie ihr Gesundheitszustand wirklich ist. Das verursacht Verunsicherung bis hin zur Existenzangst. Aufgabe der Forschung ist es, dies zu berücksichtigen, bevor die Tests in breitem Maßstab in Vorsorge am Arbeitsplatz und in der Umweltmedizin eingeführt werden.

Ein großer Schwerpunkt Ihrer wissenschaftlichen und regulatorischen Arbeiten betrifft die Bioaerosole. Welche Bedeutung haben diese für die Arbeits- und Umweltmedizin sowie die Hygiene?

Mitte der 1990er Jahre sind Mikroorganismen als Noxen in der Arbeits- und Umweltmedizin wieder in den Fokus gerückt. Sie werden neben den chemischen und physikalischen Noxen in der Wissenschaft, in der Risikobewertung und auch in der Bevölkerung zunehmend wahrgenommen. Das hat unterschiedliche Gründe.

Können Sie aktuelle Beispiele nennen?

Das Europäische Zentrum für Infektionskrankheiten hat Infektionen mit multiresistenten Erregern im Gesundheitswesen als zukünftig hochrelevante Gruppe unter den Infektionskrankheiten in Europa identifiziert. Die steigende Zahl der Erkrankungen liegt zum einen im nichtadäquaten Antibiotikaeinsatz zum anderen in der Vernachlässigung früher selbstverständlicher, hygienischer Maßnahmen. Ein weiteres großes Problem sind die Impflücken in der Bevölkerung durch Impfmüdigkeit und Impfkritik. Masernausbrüche in Schulen und auch im Gesundheitswesen zeigen das gerade in Bayern eindringlich. Wir brauchen zukünf-

tig neue Strategien, um die Bevölkerung mit hohen Durchimpfungsraten zu schützen und einzelne Krankheiten auszurotten. Ein Ansatz ist es, Arbeits- und Betriebsmedizinern zu ermöglichen, die von der STIKO empfohlenen Impfungen, den Beschäftigten direkt an ihrem Arbeitsplatz anzubieten. Arbeits- und Betriebsmediziner haben den einzigartigen medizinischen Zugang zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung.

Neben diesen eher individualmedizinischen Herausforderungen ist in den vergangenen Jahren auch die Luftverschmutzung mit mikrobiellen Schadstoffen zunehmend als relevante Problematik erkannt worden.

Ja, wobei wir zwischen zwei Bereichen trennen müssen: Innenräume und Außenluftbereich. In Innenräumen sind Schimmel und Feuchte die großen Themen. Hierzu gibt es weltweit Studien und Empfehlungen, beispielsweise von der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2009. Im Außenluftbereich fehlen uns leider humanmedizinische Studien, auf die wir uns stützen können, zum Beispiel beim Thema Immissionen aus Anlagen der Intensivtierhaltung oder der Abfallwirtschaft. Hier können Arbeitsplatzstudien eine wichtige Hilfe in der Risikobewertung sein. Für den Arbeitsplatz

und die Umwelt ist es jedoch bislang nicht gleichermaßen möglich, gesundheitsbasierte Grenzwerte abzuleiten.

Wieso bestehen hier Probleme?

Eines ist die Expositionsermittlung: Messungen von Bakterien und Schimmelpilzen sind sehr aufwändig, weil bislang die Keime zur Zählung in der Regel angezüchtet werden. Es gibt bereits sehr vielversprechende Methoden, um Erreger und deren Bestandteile, wie Allergene, ohne vorherige Anzüchtung zu quantifizieren. Sobald diese Methoden standardisiert eingesetzt werden können, haben wir die Chance, auch im Bereich der Biostoffe gesundheitsbasierte Grenzwerte abzuleiten.

Im Moment scheitert die Grenzwertfestlegung auch noch an der mangelnden Datenlage zu Risikogruppen, wie Allergikern oder Personen mit geschwächtem Immunsystem. Daher beruht das aktuelle Konzept der Risikobewertung in der Umweltmedizin – das wir in den vergangenen Jahren interdisziplinär auch mit Arbeitsmedizinern entwickelt haben – auf dem Vergleich der Immissionen zu den natürlichen, vom Menschen nicht beeinflussten Hintergrundkonzentrationen. Der Länderausschuss Immissionsschutz hat dieses Konzept aufgegriffen und

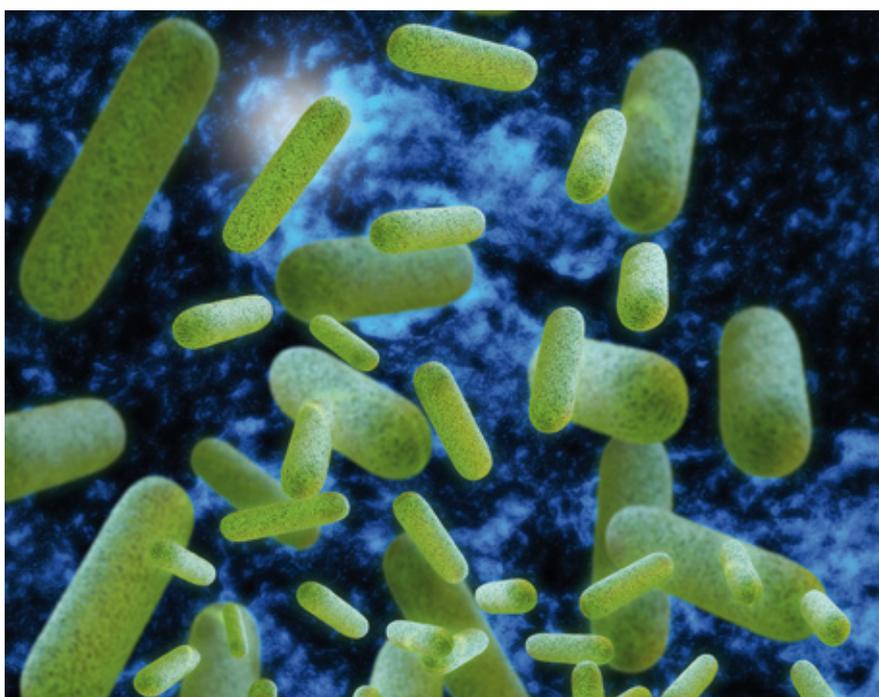
wird es zukünftig in die Immissionsschutzregulierung einfließen lassen.

Im Bereich der Hygiene gibt es in den vergangenen Jahren große Probleme, beispielsweise mit MRSA, Legionellenausbrüchen, Masern oder der aviären Influenza. Welche Auswirkungen und Aufgaben sehen Sie hier für die beiden Fächer?

Viele gerade angesprochene Themen zeigen, dass Hygiene als präventivmedizinische Disziplin für die Risikobewertung und Entwicklung von Präventionsstrategien gefordert ist. Dafür müssen insbesondere Arbeitsmediziner aber auch Mikrobiologen, Ingenieure und andere Experten interdisziplinär zusammenarbeiten, um die Bevölkerung angemessen vor bekannten und neuen Umwelteinwirkungen zu schützen.

Wie wirkt sich der Personalmangel auf diese Forschungsarbeit aus?

Wir haben bereits wichtige Kompetenzen in der Risikobewertung sowie der Entwicklung und Implementierung von Präventionsstrategien verloren, weil Lehrstühle in der klinisch-theoretischen Medizin an den medizinischen Fakultäten abgebaut worden sind. Das macht sich vor allem bemerkbar, wenn neue Fragen im Bereich new or re-emerging infectious diseases auftreten. Wir finden zwar rasch Wissenschaftler, die uns die exakte molekulare Struktur eines neuen Erregers analysieren können. Aber wenn es um Übertragungswege, Expositionsvermeidung, Ausbruchsmanagement oder andere angewandte Aspekte geht, fehlen uns die Fachärzte. Wir können auf die Lehrstühle an Hochschulen in diesen angewandten Bereichen der Prävention nicht verzichten, denn dort werden wissenschaftliche Fragen entwickelt und bearbeitet, aber auch die Aus-, Weiter- und Fortbildung gesichert. Nur so können wir dem Mangel an Fachärzten in beiden Disziplinen entgegen wirken und die Fächer für den wissenschaftlichen Nachwuchs attraktiv machen.



Legionellen: Risikopotenzial in der Umwelt und am Arbeitsplatz.

Beitrag als PDF





Metabolismus und Toxikokinetik von N-ethyl-2-pyrrolidon

Beitrag zur Gefährdungs- und Risikoanalyse

Heiko U. Käfferlein, Holger M. Koch, Tobias Weiß, Stephan Koslitz, Thomas Brüning

Eine Gefährdungs- und Risikoanalyse sowie die darauf aufbauende Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten für Gefahrstoffe sollten vorzugsweise auf der Basis von wissenschaftlichen Daten beim Menschen abgeleitet werden. Aus Mangel an Humandaten werden für die Ableitung von Grenzwerten jedoch vielfach tierexperimentelle Untersuchungen herangezogen. Um diese jedoch auf den Menschen übertragen zu können, bedarf es einer „Schnittstelle“, das heißt der Möglichkeit die im Tierversuch verabreichten Mengen an Gefahrstoff in geeigneter Form mit der am Arbeitsplatz vorliegenden Exposition des Menschen vergleichen zu können. Untersuchungen zur Toxikokinetik, das heißt der Aufnahme, dem Metabolismus und der Eliminierung eines Gefahrstoffes beim Menschen, stellen eine solche Schnittstelle dar.

Nach Gabe definierter Mengen eines Gefahrstoffes wird im Tierexperiment – in Abhängigkeit von der Konzentration und der Beobachtungsdauer – die Wirkung des Gefahrstoffes auf unterschiedliche Endpunkte betrachtet. Diese können, unter anderem akute, subchronische und in Langzeitstudien auch die chronische Toxizität umfassen. Aus diesen Untersuchungen werden so genannte „Lowest observed adverse effect levels“ (LOAELs) und „no observed adverse effect levels“ (NOAELs) abgeleitet, also Gefahrstoffmengen bei denen erste biologische Effekte beziehungsweise keine Effekte beobachtet werden. LOAEL und NOAEL werden in der Regel in mg/kg Körpergewicht (hier: Versuchstiergewicht) angegeben. Eine wichtige Frage, die sich im Anschluss stellt, ist: Wie viel mg/kg nimmt der Beschäftigte am Arbeitsplatz beim Umgang mit die-

sem Gefahrstoff auf und wie ist der Abstand zum LOAEL und NOAEL aus tierexperimentellen Befunden?

N-ethyl-2-pyrrolidon – Ein neuer Gefahrstoff am Arbeitsplatz

N-ethyl-2-pyrrolidon (NEP) wird in den letzten Jahren vermehrt als Löse-, Verdünnungs-, Extraktions-, Reinigungs-, Entfettungs-, Absorptions- und Dispergierungsmittel eingesetzt. Es dient dabei als teilweiser oder vollständiger Ersatz für chlorierte Kohlenwasserstoffe und Ether sowie N-methyl-2-pyrrolidon (NMP), da seit 2011 insbesondere Lösemittelgemische, die mehr als fünf Prozent NMP enthalten als reproduktionstoxisch gekennzeichnet werden müssen. Im Gegensatz zu NMP liegen bislang jedoch nur wenige Untersuchungen zu NEP vor. Am IPA wurde ein sensitives Verfahren zum Nachweis

spezifischer Metabolite des NEP im Urin des Menschen entwickelt. Im Folgenden wurde dieses für weitere Untersuchungen zur Toxikokinetik von NEP beim Menschen sowie zum Humanbiomonitoring von Beschäftigten am Arbeitsplatz eingesetzt, um einen Beitrag zur Gefährdungs- und Risikoanalyse von NEP zu liefern. Das Humanbiomonitoring stellt am Arbeitsplatz dabei die geeignetste Form der Expositionsüberwachung für reproduktionstoxische Gefahrstoffe dar, da es alle Aufnahmepfade (inhalativ, oral, dermal) berücksichtigt.

Untersuchung der Toxikokinetik

Um von der ausgeschiedenen Menge an NEP-Metaboliten im Urin auf die vorangegangene aufgenommene Menge schließen zu können, wurde unter Einhaltung ethischer Standards durch drei Freiwillige eine definierte Menge an NEP (20 mg, ca. 250 µg/kg, 80 kg Person) oral aufgenommen und über die folgenden 96 Stunden (vier Tage) die Ausscheidung an NEP-Metaboliten untersucht (Koch et al. 2014). Schwerpunkt der Untersuchungen war die Bestimmung des Metabolitenprofils sowie der prozentuale Anteil aller Metaboliten im Urin über die Zeit. Die Auswertung der rund 120 Urinproben ergab, dass nach rund drei Stunden die maximale Ausscheidung an primären Metaboliten, dem 5-Hydroxy-N-ethyl-pyrrolidon (5-HNEP) erreicht wurde, während dies für den sekundären Metaboliten, dem 2-Hydroxy-N-ethylsuccinimid (2-HESI), erst nach ca. 30 Stunden der Fall war. Die Halbwertszeit von 5-HNEP und 2-HESI betrug rund 7 beziehungsweise 22 Stunden, so dass auch nach 96 Stunden eine deutliche Ausscheidung an 2-HESI zu verzeichnen war. Insgesamt wurden von der aufgenommenen Menge an NEP rund 30 Prozent in Form des 5-HNEP und etwa 20 Prozent in Form des 2-HESI ausgeschieden. Weitere Metaboliten im Urin betreffen N-ethylsuccinimid sowie unverändert ausgeschiedenes NEP. Die interindividuellen Unterschiede zwischen den Freiwilligen im Spektrum und der ausgeschiedenen Menge an Metaboliten waren minimal und für eine Risikobeurteilung nicht relevant. Metaboliten in anderen Matrices (Faeces, Ausatemluft) wurden nicht untersucht.

Exposition am Arbeitsplatz und aufgenommene Menge

Mit den unter kontrollierten Bedingungen erhobenen experimentellen Daten aus der Metabolismusstudie beim Menschen kann nun im Falle von Beschäftigten am Arbeitsplatz mittels einer Bestimmung von 5-HNEP im Urin (in mg/L) auch die letztendlich aufgenommene Menge an NEP in Form der aufgenommenen Dosis (mg NEP/kg KG) abgeschätzt werden. Dies wurde exemplarisch in einer Untersuchung des IPA bei 14 Beschäftigten in der Lackierabteilung eines Automobilherstellers durchgeführt (Koslitz et al., 2014). Die mittlere Konzentration an 5-HNEP im Urin lag bei den Beschäftigten mit 0,15 mg/l ungefähr 5-fach höher als die Ausscheidung von 5-HNEP in der Allgemeinbevölkerung. Bei einzelnen Beschäftigten, insbesondere beim direkten Umgang mit Lösemittelgemischen, traten Expositionen bis 30 mg/l an 5-HNEP im Urin auf. Unter Berücksichtigung des Zeitpunktes der Probenahme lag diese Konzentration ca. 4-fach höher als diejenige aus der kontrollierten Metabolismus-Studie des Menschen (7,5 mg/L) nach oraler Gabe von 20 mg NEP/kg Körpergewicht. Auf Basis eines Körpergewichts von 80 kg können Beschäftigte in der Lackierabteilung damit wäh-

rend ihrer Tätigkeit somit eine absolute Dosis von ungefähr 80 mg NEP (1,0 mg/kg Körpergewicht) aufnehmen.

Bedeutung für die Gefährdungs- und Risikoanalyse

Die am IPA erhobenen wissenschaftlichen Daten liefern erstmals einen wichtigen Beitrag zur Risikoevaluierung von NEP am Arbeitsplatz, da die ermittelten Ergebnisse beim Menschen nun mit denjenigen tierexperimenteller Studien und der in ihnen beobachteten NOEL und LOEL verglichen werden können. Die beim Menschen ermittelten Aufnahmemengen von 1 mg NEP pro KG liegen um den Faktor 1000 unterhalb der im Tierversuch an weiblichen und männlichen Ratten ermittelten Mengen zur akuten Toxizität (LD50 1.350 mg/kg, einmalige orale Applikation, Ansell und Fowler, 1988). Der Abstand zur chronischen Toxizität an weiblichen Ratten in Studien zur Entwicklungstoxizität beträgt circa den Faktor 250. Hier konnte der LOEL für Muttertiere und Feten, das heißt maternale Toxizität als auch Fetotoxizität, zu 250 mg/kg bestimmt werden (Saillenfailt et al. 2007). Insgesamt zeigen die publizierten tierexperimentellen Studien einen lediglich schmalen Bereich zwischen chronischer und akuter Toxizität von NEP (Faktor 4) und ein im Vergleich zu NMP deutlich toxischeres Profil von NEP. Der Ersatz von NMP mit NEP, um unter anderem dem Substitutionsgebot der Europäischen Union für – in diesem Fall – reproduktionstoxische Verbindungen gerecht zu werden, muss damit aus wissenschaftlicher Sicht äußerst kritisch hinterfragt werden.

Beitrag als PDF



Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko U. Käfferlein, Dr. Holger M. Koch, Stephan Koslitz, Dr. Tobias Weiß
IPA

Literatur

1. Ansell JM, Fowler JA: The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected N-alkyl-2-pyrrolidones. *Food Chem Toxicol* 1988; 26: 475-479
2. Koch HM, Bader M, Weiß T, Koslitz S, Schütze A, Käfferlein HU, Brüning T: Metabolism and elimination of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) in human males after oral dosage. *Arch Toxicol* 2014; 88: 893-899
3. Koslitz S, Meier S, Schindler BK, Weiss T, Koch HM, Brüning T, Käfferlein HU: Biomonitoring of N-ethyl-2-pyrrolidone in automobile varnishers. 2014 Zur Veröffentlichung eingereicht.
4. Saillenfailt AM, Gallissot F, Sabaté JP: Developmental toxic effects of N-ethyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 491-497



EU-weites Kooperationsprojekt zur Harmonisierung des Biomonitorings erfolgreich abgeschlossen

IPA gemeinsam mit 34 europäischen Partnern an COPHES beteiligt

Holger M. Koch, Jürgen Angerer, Tobias Weiß

Das Humanbiomonitoring bestimmt Gefahrstoffe oder deren Stoffwechselprodukte in Körperflüssigkeiten. Es ermöglicht so, die tatsächlich vom Individuum über die Umwelt und/oder über den Arbeitsplatz aufgenommenen Gefahrstoffmengen abzubilden. Das Humanbiomonitoring erfasst – im Gegensatz zum Ambient Monitoring – sämtliche Expositionspfade, also neben dem inhalativen auch den dermalen und oralen Pfad. Dabei gewinnt die dermale Aufnahme am Arbeitsplatz vor dem Hintergrund des Rückgangs von Gefahrstoffkonzentrationen in der Arbeitsplatzluft zunehmend an Bedeutung. Gleichzeitig fehlen insbesondere für die meisten arbeitsplatzrelevanten krebserzeugende Stoffe risikobasierte Grenzwerte beziehungsweise Beurteilungswerte. Abhilfe schaffen könnten sog. Referenzwerte, die die Hintergrundbelastung der beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung beschreiben und die es erlauben, die zusätzlich durch die berufliche Tätigkeit oder durch individuelle Einflussfaktoren (z.B. Lifestyle) bedingte Exposition zu charakterisieren. Referenzwerte können nur mit hinreichend großen, repräsentativen Kollektiven und mit stringent qualitätsgesicherter Analytik abgeleitet werden. Gleichzeitig ist zu fordern, dass auch in der arbeits- und umweltmedizinischen Praxis entsprechende Analysenwerte mit den gleich hohen Qualitätsstandards erhoben werden. Vor diesem Hintergrund wurden am IPA zwei von der EU-geförderten Partnerprojekte, COPHES und DEMO-COPHES, durchgeführt und zu Beginn dieses Jahres erfolgreich abgeschlossen. Das IPA hatte in beiden Projekten Schlüsselpositionen inne und hat maßgeblich zum Erfolg der Projekte beigetragen.

Im Dezember 2009 startete das EU-FP7 geförderte Projekt COPHES (Consortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale; www.eu-hbm.info) als ein Konsortium von 35 Partnern aus Wissenschaft, staatlichen Einrichtungen und der Industrie aus 27 Ländern Europas. Ziel des Projektes war die Entwicklung eines abgestimmten, harmonisierten Vorgehens für ein Human-Biomonitoring (HBM) auf Europäischer Ebene (► Infokasten S. 33). Anders als in Deutsch-

land, wo zum Beispiel im Umweltsurvey bereits seit 1985, und den USA, wo im NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) seit 1999 populationsbezogene HBM-Daten erhoben werden, gab es für Europa bislang kein vergleichbares, abgestimmtes HBM-Instrument zur Erfassung von Gefahrstoffbelastungen. In einer ganzen Reihe europäischer Länder lagen darüber hinaus nur sehr begrenzte Erfahrungen mit dem HBM vor.

Entwicklung gemeinsamer Studienstrategien

Im Rahmen von COPHES wurden daher zunächst gemeinsame, europaweit geltende Strategien erarbeitet, die von der Auswahl der Studienbevölkerung, ethischen Aspekten, einheitlichen Fragebögen (in allen europäischen Sprachen), Probensammlung und Versandt, qualitätsgesicherter chemischer Analytik bis hin zur Ergebnispräsentation und Kommunikation reichten. In der praktischen Durchführung entschied man sich bei Projektbeginn dafür, HBM-Untersuchungen exemplarisch für 6 Biomarker durchzuführen (Cotinin, Cadmium, Kreatinin, Phthalat-Metabolite und Bisphenol A in Urin



Abb. 1: DEMOCOPHES: Humanbiomonitoring in 17 Ländern Europas

sowie Quecksilber in Haaren), um ein möglichst breites Spektrum von „etablierten“ bis hin zu „neuen“ Biomarkern abzudecken.

Von jedem teilnehmenden Land mussten Laboratorien gemeldet werden, die die entsprechenden HBM-Analysen durchführen sollten. Insgesamt wurden europaweit 38 Laboratorien gemeldet. Da zum einen von unterschiedlichsten Erfahrungen dieser Laboratorien ausgegangen wurde, zum anderen aber die Richtigkeit und Vergleichbarkeit der erhaltenen analytischen Daten sichergestellt werden musste, wurde im Rahmen von COPHES zunächst eine sogenannte Quality Assurance Unit (QAU) eingerichtet. Darin übernahm das IPA die Leitung für alle Parameter, die im Urin bestimmt wurden. Das spanische Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) koordinierte die Analysen für Quecksilber in Haaren. Die QAU versorgte alle Laboratorien mit Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für die einzelnen Analysen und mit Kontroll-Material. Das Kontroll-Material wurde eigens aus nativen Urin- beziehungsweise Haarproben präpariert und vollumfänglich auf Homogenität und Stabilität hin überprüft. Da es sich bei diesem Kontroll-Material ausschließlich um Proben nativen Ursprungs handelte, und keine Zielanalyten nachträglich hinzugegeben wurden, lagen alle zu untersuchenden Substanzen im niedrigen, umweltrelevanten Konzentrationsbereich sowie in ihrem ursprünglichen Bindungszustand (konjugiert, proteingebunden etc.) vor. Zur Auswahl der analyseberechtigten Laboratorien führte die QAU insgesamt 4 Ringversuche durch. Weltweit anerkannte und spezialisierte Laboratorien (Info-Kasten S. 34) fungierten dabei als Referenzlaboratorien und stellten die internationale Vergleichbarkeit der Werte sicher. Vom IPA ausgerichtete Internet-Konferenzen nach jedem Ringversuch unter Einladung aller Laboratorien dienten zum einen der Besprechung und Diskussion der Ergebnisse, aber auch als neues und effektives Werkzeug, Erfahrungen auszutauschen und weniger erfahrene Laboratorien auszubilden. Letztendlich qualifizierten sich von den 38 ursprünglich teilnehmenden Laboratorien 14 für die Analytik von Cadmium, 14 für Kreatinin, 9 für Cotinin, 7 für die Phthalat Metabolite, 5 für Bisphenol A und 16 für Quecksilber in Haaren. Dies entsprach Teilnahme-Erfolgsquoten zwischen 37 Prozent (Phthalat Metabolite) und 88 Prozent (Quecksilber). Weitere Details hierzu sind der bereits erschienen Publikation Schindler et al. (2014) zu entnehmen.

35 COPHES Partner (aus 27 Ländern Europas)

- Umweltbundesamt GmbH, Austria
- Flemish Institute for Technological Research (VITO), Belgium
- Joint Research Centre (JRC), Belgium
- CEFIC, Belgium
- Health and Environment Alliance (HEAL), Belgium
- Federal Office of Public Health, Switzerland
- Ministry of Health represented by State General Laboratory (SGL), Cyprus
- National Institute of Public Health (NIPH), Czech Republic
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Germany
- Umweltbundesamt (UBA), Germany
- National Institute of Environmental Health (NIEH), Hungary
- University of Copenhagen (UCPH), Denmark
- Health Protection Agency, UK
- National Institute for Health Development (NIHD), Estonia
- Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain
- National Institute for Health and Welfare (THL), Finland
- Institut de Veille Sanitaire (InVS), France
- National Hellenic Research Foundation (NHRF), Greece
- Institute for Medical Research and Occupational Health (IM-ROH), Croatia
- Health Service Executive (HSE), Ireland
- Istituto Superiore di Sanità (ISS), Italy
- Vytautas Magnus University (VDU), Lithuania
- Centre de Recherche Public - Gabriel Lippmann (CRP-GL), Luxembourg
- Environmental Health Sciences International (EHSI), Netherlands
- National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Netherlands
- National Institute of Public Health Norway (NIPH-NO)
- Nofer Institute of Occupational Medicine (NIOM), Poland
- Institute of Preventive Medicine, Lisbon Faculty of Medicine (AIDFM / IMP), Portugal
- Environmental Health Center (EHC), Romania
- Jozef Stefan Institute (JSI), Slovenia
- Karolinska Institutet (KI-IMM), Sweden
- Public Health Authority of the Slovak Republic (UVZ SR)
- BiPRO GmbH, Munich, Germany
- FPS Health, Food chain safety and environment, Belgium
- Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Liste der COPHES Referenzlaboratorien

No.	Referenzlabor
I	Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA
II	Medizinisches Labor Bremen, Bremen, Germany
III	Centre de Toxicologie / INSPQ, Québec, Canada
IV	University Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
V	Scania University Hospital Lund, Lund, Sweden
VI	Institute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance (IPA), Bochum, Germany
VII	Institut Català d'Oncologia-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
VIII	Fondazione IRCCS Ca Granda Policlinico Osapedale Maggiore, Milano, Italy
IX	NYS DOH/Wadsworth CTR L&R, Albany, USA
X	Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Folgeprojekt setzt gemeinsam entwickelte Studienstrategien ein

Auf Basis des sich abzeichnenden Erfolges von COPHES, entschied die EU bereits im September 2010, basierend auf dem von COPHES gegründeten europäischen Netzwerk, den erarbeiteten Protokollen und der etablierten Qualitätssicherung mit dem Projekt DEMOCOPHES eine gemeinsame europäische Human-Biomonitoringstudie zu etablieren: In 17 Ländern Europas (► Abbildung 1) wurden zeitgleich Haar und Urinproben von insgesamt 3688 Freiwilligen analysiert, die sich aus 6-11 Jahre alten Kindern und aus deren Müttern

zusammensetzten. Die Freiwilligen entstammten jeweils zur Hälfte aus städtischem und zur Hälfte aus ländlichem Umfeld. In den HBM Laboratorien des IPA wurden dabei die Parameter Phthalat Metabolite, Cotinin und Bisphenol A für mehrere der teilnehmenden Länder bestimmt. Erste europaweite Ergebnisse finden sich auf den Internetseiten des COPHES/DEMOCOPHES Konsortiums (www.eu-hbm.info), erste Ergebnisse für Deutschland sind auf den Internetseiten des Umweltbundesamtes (www.umweltbundesamt.de) zu finden.

Fazit für die Praxis

Das HBM, das in Deutschland seit Jahrzehnten fester Bestandteil der arbeits- und umweltmedizinischen Prävention ist, wurde von anderen Mitgliedsstaaten der EU entweder gar nicht oder in wesentlich geringerem Umfang und mit deutlich geringeren Konsequenzen praktiziert. Dass sich nun die EU nicht nur für einen „coherent approach on HBM in Europe“ entschieden hat, sondern die Tragfähigkeit des HBM in 17 Mitgliedsstaaten erfolgreich erprobt hat, stärkt und bestätigt den Weg, den Deutschland auf dem Gebiet des HBM gegangen ist. Dies ist im zusammenwachsenden Europa eine wichtige Weichenstellung für die künftige Prävention von Gefahrstoff-verursachten Erkrankungen. Dass in diesem Zusammenhang auch die in Deutschland entwickelte Qualitätskontrolle übernommen und fortentwickelt wurde, darf ebenfalls als Erfolg angesehen werden.

Die Autoren

Prof. Dr. Jürgen Angerer, Dr. Holger M. Koch, Dr. Tobias Weiß
IPA

Beitrag als PDF



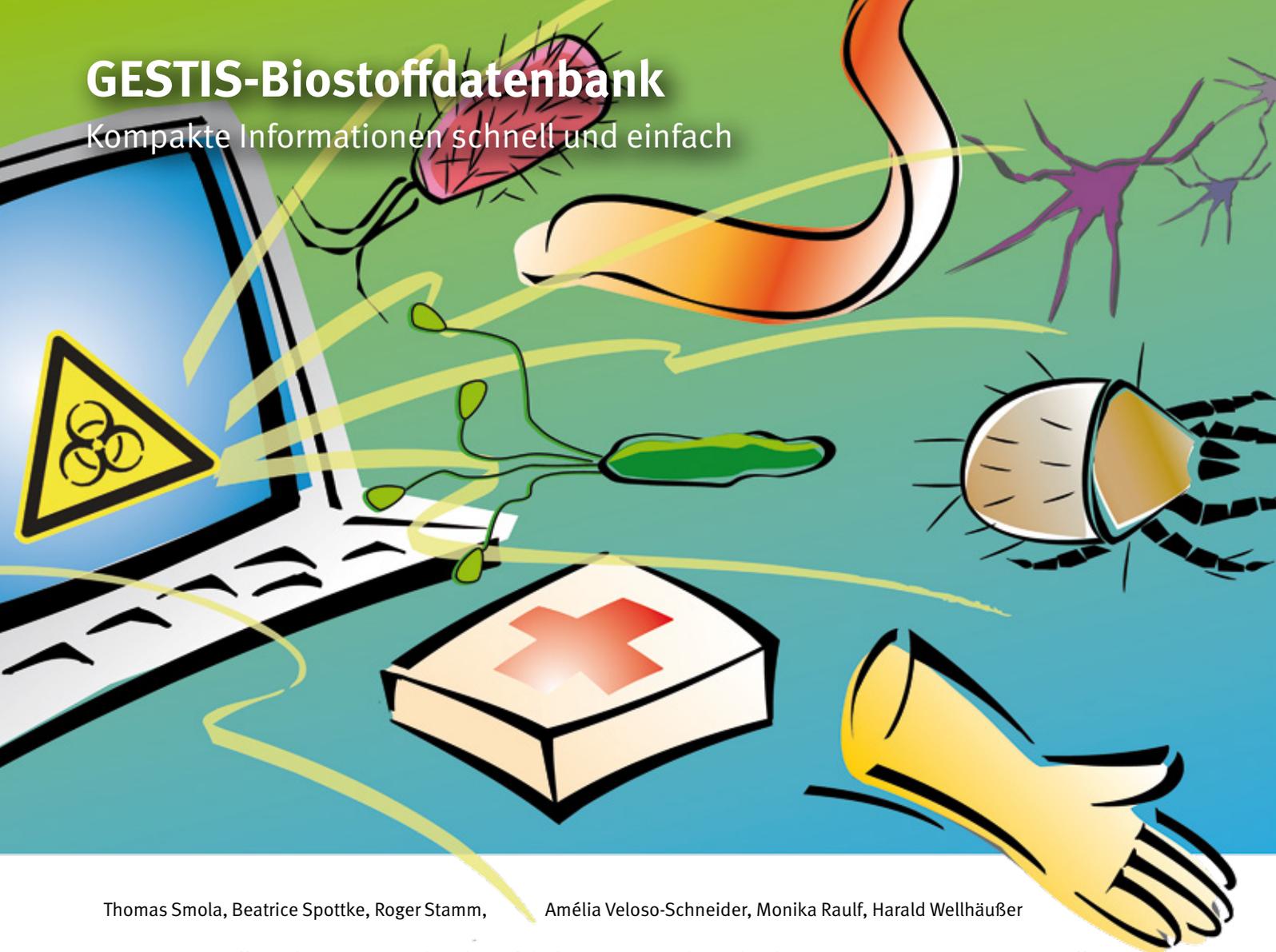
Literatur

Eine Vielzahl COPHES/DEMOCOPHES bezogener Publikationen steht kurz vor der Veröffentlichung. Bereits erschienene Publikationen:

1. Schindler BK et al.: The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 653–666
2. Becker K et al.: COPHES - A systematic approach for designing a HBM Pilot Study for Europe. *Int J Hyg. Environ. Health* 2014; 217: 312-322
3. Pirard C et al.: Hair mercury and urinary cadmium levels in Belgian children and their mothers within the framework of the COPHES/DEMOCOPHES projects. *Sci Total Environ* 2014; 472: 730–740

GESTIS-Biostoffdatenbank

Kompakte Informationen schnell und einfach



Thomas Smola, Beatrice Spottke, Roger Stamm,

Amélia Veloso-Schneider, Monika Raulf, Harald Wellhäußer

Wer mit Biostoffen arbeitet, muss über ihr Gefährdungspotenzial Bescheid wissen. Die neue GESTIS-Biostoffdatenbank enthält eine Fülle von Informationen über Risiken und den richtigen Umgang mit Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten. Zum BioStoffTag Anfang Mai wurde sie erstmals der Öffentlichkeit vorgestellt.

Sie sind allgegenwärtig. Sie sind nützlich. Und wir können ohne sie nicht überleben - denn einige bauen einen Schutzfilm auf unserer Haut auf, andere sorgen für eine funktionierende Verdauung. Die Rede ist von Mikroorganismen, die jeden Lebensraum besiedeln und ubiquitär nachweisbar sind. So verwundert es nicht, dass Mikroorganismen auch in der Arbeitswelt wie beispielsweise in der Lebensmittel- und Getränkeindustrie (Milchsäurebakterien, Bäcker- und Bierhefe) vorkommen und genutzt werden. Auch andere Zweige der Industrie setzen auf Mikroorganismen: So gehören Bakterien, Pilze und Co. zu den Basissubstanzen der Biotechnologie, die Pharmaindustrie nutzt sie zur Herstellung von Antibiotika und Enzyme sind in der Wasch- und Reinigungsmittelindustrie nicht mehr weg zu denken. Eine Vielzahl von Biostoffen wird so in der Wissenschaft und der Forschung sowie in der Biotechnologie und der Versuchstierhaltung gezielt eingesetzt oder sie treten dabei auf. Auch im Gesundheitsdienst, bei Reinigungs- und Sanierungsarbeiten, in der Veterinärmedizin, der Land- und Forstwirtschaft, der Abwasser- und Abfallwirtschaft sowie in Schlachtbetrieben kann man mit ihnen in Berührung kommen – dabei können jedoch Gefährdungen auftreten. Denn nicht alle Mikroorganismen sind nur nützlich. Es gibt auch Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten, die beim Menschen Infektionskrankheiten und andere gesundheitliche Probleme verursachen können! Die Biostoffe müssen daher in

die Gefährdungsbeurteilung einbezogen werden, um den Umgang mit ihnen sicher zu beherrschen.

Wissen bündeln

Das nötige Wissen findet man bisher verstreut in den verschiedenen Medien. Die neue GESTIS-Biostoffdatenbank führt es einheitlich gegliedert zusammen, bündelt es und macht es online rund um die Uhr an jedem Ort verfügbar. Die GESTIS-Biostoffdatenbank ist Teil des Gefahrstoffinformationssystems (GESTIS) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Aktuell sind bereits über 10.000 Biostoffe mit sogenannten Grunddatenblättern erfasst. Für bislang rund 50 Biostoffe liegen darüber hinaus umfassende vollständige Datenblätter vor; für weitere werden fortlaufend vollständige Datenblätter erarbeitet. Darüber hinaus werden derzeit nicht nur Biostoffdatenblätter, sondern auch tätigkeitsbezogene Datenblätter erstellt. Dort werden Informationen zu den Branchen zusammengestellt, bei denen Biostoffe auftreten können.

Die GESTIS-Biostoffdatenbank gibt fundiert und zuverlässig Auskunft über Maßnahmen für Sicherheit und Gesundheitsschutz von Beschäftigten. Sie unterstützt Arbeitgeber bei der Gefährdungsbeurteilung hinsichtlich der Umsetzung der Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen

Arbeitsstoffen, kurz Biostoffverordnung. Gleichzeitig steht sie der interessierten Öffentlichkeit zur Verfügung.

Inhalte der Datenbank – Risiken erkennen und vorbeugen

Die Datenbank enthält eine Vielzahl an Biostoffen, also Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten, aus vier Risikogruppen. Die Einstufung berücksichtigt jeweils die Schwere der hervorgerufenen Krankheit, die Verbreitungsgefahr in der Bevölkerung sowie die Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten. Biostoffe aus der Risikogruppe 1 scheiden als Krankheitserreger nahezu aus, solche aus der Risikogruppe 4 hingegen verursachen schwere Erkrankungen, verbreiten sich stark und lassen sich schlecht behandeln; vorbeugen lässt sich kaum. Für die Einstufung sind toxische oder sensibilisierende Eigenschaften der Biostoffe nicht relevant – maßgeblich ist ausschließlich das Infektionsrisiko. Während die Richtlinie 2000/54/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über den „Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit“ im Anhang III gerade an die knapp 380 Biostoffe als gemeinschaftliche Einstufungen ausweisen, befinden sich in der Datenbank bereits über 10.000 eingestufte Biostoffe.

Woher kommen die Daten?

Seit Jahrzehnten wird im Sachgebiet Biologische Arbeitsstoffe des Fachbereiches Rohstoffe und chemische Industrie in Kooperation mit dem staatlichen Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) wissenschaftlich fundierte Einstufungsarbeit geleistet, die in den Technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe veröffentlicht wird. Dazu zählen:

- TRBA 460 „Einstufung von Pilzen in Risikogruppen“
- TRBA 462 „Einstufung von Viren in Risikogruppen“
- TRBA 464 „Einstufung von Parasiten in Risikogruppen“
- TRBA 466 „Einstufung von Bakterien in Risikogruppen“

und die entsprechende Reihe der BGI „Sichere Biotechnologie“ der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie. Bisher wurden allgemeine Informationen über die Identifizierung, Infektiosität, Expositionsmöglichkeit und Gefährdungsbeurteilung, Sterilisation und Desinfektion, Arbeitsmedizinische Vorsorge und Immunprophylaxe in den Merkblättern „Sichere Biotechnologie“ (BGI 631-634) unter Arbeitsschutzgesichtspunkten zusammengefasst.

Neben der Information über die Einstufung enthalten alle Grunddatenblätter in der GESTIS-Biostoffdatenbank allgemeine Maßnahmen für den Arbeits- und Gesundheitsschutz für gezielte Tätigkeiten in Laboratorien, in der Versuchstierhaltung und in der Biotechnologie. Zusätzlich besteht das Angebot, weiterführende Links zu renommierten nationalen und internationalen Wissensnetzwerken zu nutzen.

In den vollständigen Datenblättern werden weitere Risiken wie toxische oder sensibilisierende Eigenschaften der Biostoffe aufgeführt. Damit wird auch entsprechend der am 23.07.2013 in Kraft getretenen Neufassung der Biostoffverordnung der erweiterten Begriffsbestimmung der Biostoffe Rechnung getragen. Diese Eigenschaften, wie etwa die sensibilisierende Wirkung von Schimmelpilzen, werden

zwar für die Einstufung in die Risikogruppen nicht berücksichtigt, aber ein sicherer Umgang muss trotzdem gewährleistet sein. Im Hinblick auf eine Abschätzung der nicht-infektiösen Eigenschaften der Biostoffe können auch Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien des IPA an Personen mit arbeitsplatzbezogener Bioaerosolexposition in die Datenblätter einfließen. Grundlage für entsprechende Daten bilden z. B. Studien des IPA bei Beschäftigten in der Abfallsortierung und in Kompostierungsanlagen.

Enthalten sind auch ausführliche Informationen über die medizinische Bedeutung, relevante Branchen und Tätigkeiten, erregerspezifische Schutzmaßnahmen, Dekontamination, Erste Hilfe, Angaben zur arbeitsmedizinischen Vorsorge, Morphologie und Physiologie, natürliche Verbreitung und Vorkommen, Pathogenität, Krankheit, Epidemiologie, Widerstandsfähigkeit sowie rechtliche Grundlagen. Auch hier finden interessierte Nutzer Links zu einschlägigen nationalen und internationalen Webportalen.

Für Gefahren bei „nicht gezielten Tätigkeiten“, wie etwa in der Abfallwirtschaft oder Forst- und Landwirtschaft, werden fortlaufend tätigkeitsbezogene Datenblätter erarbeitet. Im Kapitel Arbeits- und Gesundheitsschutz sind entsprechend der T-O-P-Hierarchie technische, organisatorische vor personenbezogene Maßnahmen aufgeführt. Neben Hinweisen auf das gültige Regelwerk stehen für die Praxis zudem Links zu Betriebsanweisungen für verschiedene Branchen und Tätigkeiten zur Verfügung, die in den Betrieben bei der Gefährdungsbeurteilung an die spezifischen Gegebenheiten angepasst werden müssen.

Initiatoren des Projekts

Die GESTIS-Biostoffdatenbank ist ein Kooperationsprojekt des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS), der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) mit seinen Instituten Institut für Arbeitsschutz (IFA) und dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA). Fachlich begleitet wird das Projekt vom Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS).

Renommierte Wissenschaftler stellen Daten und Fakten erregerspezifisch zusammen und bereiten sie anwenderfreundlich auf. Bei nicht gezielten Tätigkeiten, etwa im Abwasserbereich, fließen zahlreiche branchenspezifische Informationen ein, die zum Teil auch über das staatliche Regelwerk hinausgehen. Ziel ist es, den Nutzern einen schnellen und guten Überblick zu verschaffen und damit einen sicheren Umgang mit Biostoffen zu ermöglichen.

Benutzerführung der Biostoffdatenbank

Für die Benutzung der Datenbank sind auf Grund der intuitiven Benutzerführung keine speziellen Datenbankkenntnisse erforderlich. Nach Öffnen der Datenbank gelangt man zum Startbildschirm (Abb.1). Der jeweils interessierende Biostoff kann entweder aus einer alphabetischen Liste ausgewählt oder nach verschiedenen Kriterien gesucht werden. Die alphabetische Liste steht jederzeit am linken Bildschirmrand zur Verfügung (► Abb. 2)



Abbildung 1: Startbildschirm der GESTIS-BioStoffdatenbank

Durch Anklicken eines Buchstabens wird die Liste der Biostoffe geöffnet, die mit diesem Buchstaben beginnen. Da unter einige Buchstaben sehr viele Biostoffe fallen, werden beim Anklicken ggf. noch Unterbuchstabenbereiche geöffnet, zum Beispiel A – Ak und Al – Az.

Einfache Suchen in der Biostoffdatenbank führt man am besten in der Schnellsuchleiste am oberen Bildschirmrand aus (► Abb. 1). Dort kann man nach dem Namen des Biostoffes, der Kategorie des Biostoffs (z.B. Bakterium, Parasit...), der Dokumentnummer oder auch nach Branchen und Tätigkeiten suchen, bei denen der Biostoff vorkommt. Die Suche wird dadurch erleichtert, dass ab Eingabe des zweiten Buchstabens ein mitlaufender Index erscheint, der alle Begriffe anzeigt, auf die die bisherige Eingabe zutrifft.

Für anspruchsvollere Suchen steht eine spezielle Suchmaske bereit (Abb.3), die auch die Verknüpfung verschiedener Suchbegrif-

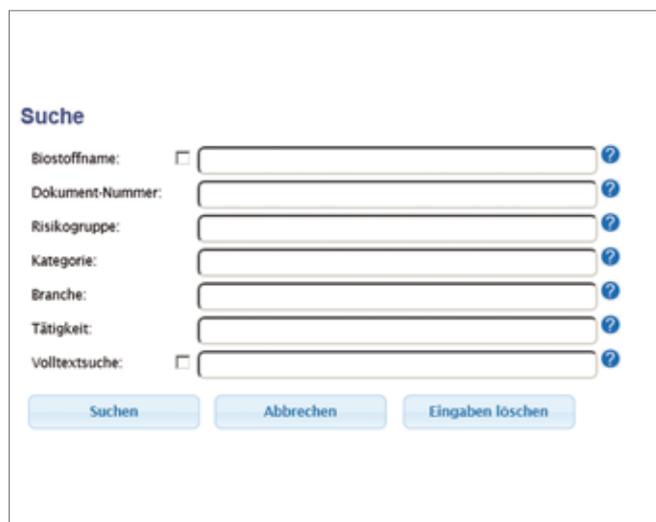


Abbildung 3: Suchmaske der Biostoffdatenbank

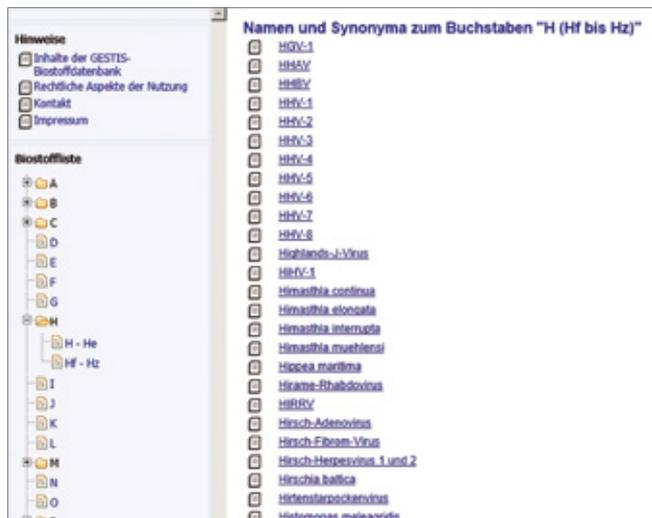


Abbildung 2: Auswahl des Biostoffs aus der alphabetischen Liste

fe ermöglicht. Gibt man beispielsweise im Feld Biostoffname den Begriff hepatitis ein, so zeigt der mitlaufende Index 14 Treffer an, die mit dieser Zeichenfolge beginnen. Klickt man auf Suchen, so erhält man 21 Treffer, die sich auch auf Gänsehepatitis, GB-Virus-B, Aviäres Hepatitis-E-Virus beziehen.

In dem Feld Volltextsuche kann man jeden beliebigen Begriff in der gesamten Datenbank suchen. Zu den Details der einzelnen Suchen stehen Hilfetexte bereit, die durch Anklicken des Fragezeichens neben dem jeweiligen Eingabefeld aufgerufen werden können. Wurde eine Suche gestartet, erscheint eine Liste von Treffern, auf die der Suchbegriff zutrifft. Das Anklicken eines Biostoffes in der Trefferliste führt ebenso wie das Anklicken eines Biostoffes in der alphabetischen Liste direkt zum Stoffdatenblatt.

Die GESTIS-BioStoffdatenbank wird fortlaufend ergänzt und aktualisiert. Sie enthält drei Datenblattvarianten (► Abb. 5):

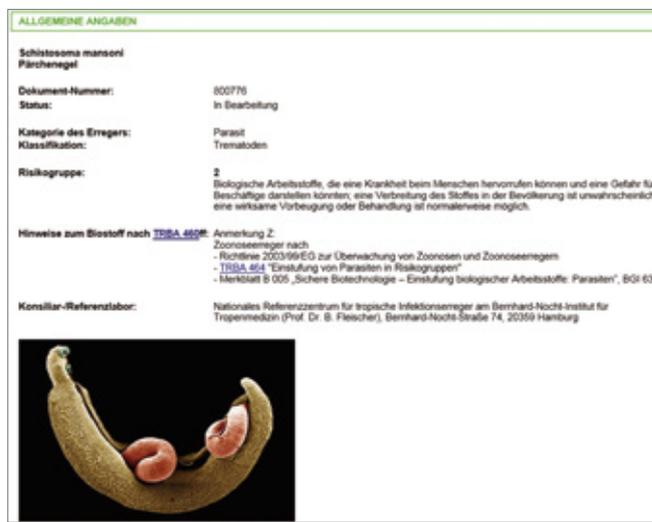


Abbildung 4: Ausschnitt aus einem vollständigen Datenblatt

ARBEITS- UND GESUNDHEITSSCHUTZ

Schutzmaßnahmen | Inaktivierung/Dekontamination

SCHUTZMAßNAHMEN







Die folgenden Schutzmaßnahmen gelten für gezielte Tätigkeiten in Laboratorien, Versuchstierhaltung und Biotechnologie:

Technische Schutzmaßnahmen

Bei gezielten Tätigkeiten ist die Identität der verwendeten Biostoffe regelmäßig zu überprüfen und zu dokumentieren. Im Folgenden werden Schutzmaßnahmen aufgeführt, die generell bei gezielten Tätigkeiten mit Biostoffen der Risikogruppe 2 zu treffen sind. Für den oben benannten Biostoff können als Ergebnis der Gefährdungsbeurteilung weitere Maßnahmen erforderlich sein.

Räume, in denen mit dem Biostoff gearbeitet wird, sind von anderen zu trennen und mit dem Warnzeichen „Biogefährdung“ und der Schutzstufe **2** zu kennzeichnen.

Die Türen des Schutzstufenbereiches müssen mit einem Sichtfenster ausgestattet sein und in Fluchrichtung aufschlagen. Wenn eine Gefährdung durch Bioaerosole nicht ausgeschlossen werden kann, sind die Tätigkeiten in einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank (MSW) auszuführen. Nähere Information zu Tätigkeiten in MSW siehe BGI 863.

Es müssen Waschbecken, Spender für Desinfektionsmittel, Einmalhandtücher und Handwaschmittel vorhanden sein. Die Wasserarmaturen und Desinfektionsmittelspender sind handbedienungslos einzurichten.

Im Labor müssen geeignete Möglichkeiten zur Augenspülung vorhanden sein.

Alle Flächen, die mit dem Biostoff in Kontakt kommen können, müssen leicht zu reinigen, flüssigkeitsdicht und beständig gegenüber Reinigungs- und Desinfektionsmitteln sein. Ein fugenloser Wand-Boden-Anschluss ist vorzusehen.

Fenster und Türen während der Arbeit geschlossen halten.

Arbeitsbereiche aufgeräumt und sauber halten. Auf den Arbeitstischen nur die tatsächlich benötigten Geräte und Materialien stehen lassen. Pipettierhilfen müssen bereitgestellt und benutzt werden. Mundpipettieren ist untersagt.

Abbildung 5: Ausschnitt aus einem Datenblatt mit Grunddaten

1. Vollständige Datenblätter zu Biostoffen

Im vollständigen Datenblatt finden sich folgende Informationen:

- Name, Kategorie, Risikogruppe u. a.
- Arbeits- und Gesundheitsschutz (Schutzmaßnahmen, Inaktivierung, Dekontamination, Erste Hilfe)
- Morphologie und Physiologie
- Vorkommen, natürlicher Standort
- Pathogenität
- Krankheit (Symptome, Therapie, Prophylaxe)
- Epidemiologie
- Widerstandsfähigkeit, Tenazität
- Vorschriften (Gesetze, Verordnungen, Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe)
- weiterführende Links und Literaturverzeichnis
- ggf. Querlink auf Tätigkeitsdatenblatt

2. Grunddatenblätter zu Biostoffen

Diese enthalten Informationen zu:

- Name, Kategorie, Risikogruppe u. a.
- Arbeits- und Gesundheitsschutz, basierend auf der Risikogruppe bei gezielten Tätigkeiten in Laboratorien
- Ggf. weiterführende Links zum Biostoff

3. Datenblätter über nicht gezielte Tätigkeiten

Informationen zu Tätigkeiten in anderen Branchen, bei denen Biostoffe auftreten können (meistens sogenannte „nicht geziel-

te“ Tätigkeiten, beispielsweise Abfall- oder Abwasserwirtschaft), können – falls bereits bearbeitet – den Tätigkeitsdatenblättern entnommen werden (Suchfeld „Tätigkeit“). Diese enthalten mindestens:

- bei diesen Tätigkeiten möglicherweise auftretende Biostoffe
- Arbeits- und Gesundheitsschutz
- Vorschriften und weiterführende Links

Die Autoren
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Amélia Veloso-Schneider, Dr. Thomas Smola, Dr. Roger Stamm
Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA)
Dr. Beatrice Spottke, Dr. Harald Wellhäußer
Berufsgenossenschaft Rohstoffe und Chemische Industrie (BG RC)

Weiterführende Informationen:

www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Biostoffdatenbank/index.jsp

Beitrag als PDF





Nanotoxikologie als Schwerpunktthema

6.500 Wissenschaftler diskutieren zur Gefahrstoff-Forschung auf der SOT-Jahrestagung

Sabine Plöttner, Heiko U. Käfferlein

An der diesjährigen Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Toxikologie („Society of Toxicology“; SOT) in Phoenix, Arizona nahmen mehr als 6.500 Wissenschaftler aus 50 Ländern teil. Mit über 2.000 Beiträgen ist die SOT der größte, jährlich stattfindende Kongress im Bereich der Gefahrstoffforschung. Die Wissenschaftler des IPA stellten dabei ihre zellbiologischen Ergebnisse zu Kombinationswirkungen von kanzerogenen und nicht-kanzerogenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in Lungenzellen vor. Aber sie nahmen auch die aktuellen Ergebnisse und Erkenntnisse anderer Forschergruppen auf dem Gebiet gefahrstoffverursachter Erkrankungen am Arbeitsplatz mit. Dies betrifft neben den klassischen Gefahrstoffen zunehmend auch die Toxizität nanoskaliger Materialien (Nanotoxikologie).

Dem Thema Kohlenstoff-Nanoröhren (engl. „Carbon Nanotubes“, CNT) und allen seinen Facetten wurden aufgrund deren außerordentlichen technischen und wirtschaftlichen Bedeutung auf der diesjährigen Tagung gleich mehrere Symposien, Workshops und Posterpräsentationen gewidmet. Während eine Vielzahl von zell- und tierexperimentellen Studien innerhalb des letzten Jahrzehnts die akute und subchronische toxische Wirkung sowohl von einzeln als auch mehrwandigen CNTs zweifelsfrei bestätigen liegen nur unzureichende Erkenntnisse auf Seiten der Arbeitsplatzexposition beim Menschen, der chronischen Toxizität (insbesondere der Kanzerogenität) als auch der Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf die Situation beim Menschen vor. In Übersichtsvorträgen stellte dabei das CDC-NIOSH seine in den letzten Jahren erhaltenen Forschungsergebnisse zur Exposition und Wirkung von CNTs vor, welche nun erstmals beurteilungsrelevante Lücken im Rahmen der Gefährdungs- und Risikobeurteilung schließen können.

Personengetragene Messungen an 14 unterschiedlichen Arbeitsplätzen in den vergangenen drei Jahren und verteilt über die gesamte USA ergaben mittlere Expositionen von $0,38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und $0,16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ an CNTs in der einatembaren und lungengängigen Fraktion (gemessen in Form der Massenkonzentration an elementarem Kohlenstoff). Diese Konzentrationen lagen niedriger als bisher veröffentlichte Werte. Die Gründe hierfür liegen größtenteils in der Anwendung verbesserter Messverfahren, welche in der Zwischenzeit aufgrund der technologischen Fortentwicklung deutlich sensitiver und gleichzeitig valider wurden. In der Vergangenheit durchgeführte Messungen

überschätzten demnach die arbeitsplatzbedingte Exposition an CNTs. Die Autoren vermerken jedoch kritisch, dass die gemessenen Konzentrationen ähnlich dem derzeitigen US-amerikanischen Grenzwert an lungengängigen elementarem Kohlenstoff ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) sind und diesen teilweise sogar überschritten (ermittelter Bereich: $0,02$ - $1,47 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Gleichzeitig durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchungen an personenbezogenen Luftproben zeigten eine Agglomeration der Nanotubes mit einer mittleren Größe von $4 \mu\text{m}$. Nur wenige vereinzelte CNT-Fasern konnten gefunden werden.

Die Expositionsstudien wurden im Labor durch tierexperimentelle Studien am Mausmodell begleitet. Expositionen gegenüber CNT und vergleichbar mit $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ an elementarem Kohlenstoff in der lungengängigen Fraktion verursachten in 50 von 55 behandelten Mäusen (91%) (metastasierende) Adenokarzinome. Gleichzeitig wurde in den exponierten Mäusen eine im Vergleich zu Kontrollen 4,5-fache Erhöhung an sarkomatösem Mesotheliomen beobachtet (2% vs. 9%). Der zelluläre Wirkmechanismus – wie ebenfalls durch unterschiedliche Arbeitsgruppen auf der Tagung gezeigt – entspricht dabei einer Kombination aus CNT-induzierter Inflammation als auch einen direkten Eingriff in krebsrelevante Signalwege (u.a. p53, STAT-1, PI3K) und ist damit für den Menschen aus qualitativer Sicht relevant. Inwiefern die Ergebnisse jedoch auch direkt, das heißt quantitativ auf den Menschen übertragen werden können, ist derzeit ungeklärt und individuell abhängig von der Größe, Form, Löslichkeit und Oberflächenaktivität sowie der Verweildauer beziehungsweise Akkumulation unterschiedlicher CNTs in der Lunge.



Metallhaltige Nanopartikel

Ein Großteil der vorgestellten Ergebnisse im Bereich der Toxikologie von Metall-Nanopartikeln betraf aufgrund ihrer arbeits- wie auch umweltmedizinischen Bedeutung nanoskalige Silberverbindungen. Im Vordergrund der zell- wie auch tierexperimentellen Untersuchungen stand dabei die Erfassung früher neurotoxischer als auch kardiopulmonaler Effekte in den jeweiligen Zielgeweben (Gehirn, Lunge). Unterschiedliche Arbeitsgruppen konnten mechanistisch dabei vor allem drei unterschiedliche – in der Vergangenheit bereits beschriebene – Wirkmechanismen in den beiden Zielgeweben noch einmal bestätigen: der Eingriff in den Energiestoffwechsel durch Störung der mitochondrialen Membranintegrität, die Induktion von oxidativen Stress und, im Falle der Lunge, die entzündliche Wirkung. Zellkulturuntersuchungen weisen darauf hin, dass die entzündlichen Effekte mehr durch den Anteil an löslichen Silberionen im nanoskaligen Produkt und weniger durch die Partikel selbst getrieben werden.

Einzelne weitere Untersuchungen betrafen unter anderem die Wirkung von Nanopartikeln des Ceriumoxids (CeO_2), Eisenoxids (Fe_2O_3) und Wolframoxids (WO_3), welche vermehrt in der pharmazeutischen Industrie, Biomedizin und Kosmetik sowie – im Falle des CeO_2 – als Additiv in Dieselkraftstoff angewandt werden. Alle Verbindungen ließen sich in den jeweiligen Testsystemen (Zellkultur, Tiermodell) intrazellulär (u.a. in alveolären Makrophagen) nachweisen, was die Aufnahme dieser Verbindungen in den Körper des Menschen belegt. Im Falle des CeO_2 sowie des Fe_2O_3 konnte zusätzlich in primären Lungenzellen eine zelltransformierende Wirkung gezeigt werden,

was – in Analogie zu Kohlenstoff-Nanoröhren – auch auf ein kanzerogenes Potenzial dieser Verbindungen hindeutet.

Abschließend wurden auch Untersuchungen zu nanoskaligem Titandioxid (TiO_2) präsentiert. TiO_2 wird aufgrund seiner hohen inertten Eigenschaften klassischerweise als „Negativkontrolle“ in Untersuchungen zur Partikeltoxizität anderer metallhaltiger Partikel eingesetzt. Bereits vor mehreren Jahren gab es jedoch erste Hinweise, dass TiO_2 nicht als vollkommen inert und damit „wirkungslos“ anzusehen ist. Dieser Verdacht wurde nun durch weitere auf der Tagung präsentierte tierexperimentelle Forschungsergebnisse untermauert. So verursacht die inhalative Exposition nanoskaligen TiO_2 bis zu einer Länge von 100 nm inflammatorische Effekte, unter anderem dem Anstieg von Zytokinen und Neutrophilen in bronchoalveolarer Lavage sowie – als Resultat daraus – die Induktion von oxidativem Stress und Zytotoxizität. Die Ergebnisse werfen die Frage auf, inwiefern sich in Untersuchungen zur Toxizität von Metall-Nanopartikeln TiO_2 zukünftig noch als „Negativkontrolle“ eignet.

Die auf der Tagung durch internationale Arbeitsgruppen präsentierten Studien zur Nanotoxikologie und deren Ergebnisse sind von unmittelbarer Bedeutung für die Beratung der Unfallversicherungsträger bezüglich potenzieller arbeitsplatzverursachter Effekte durch Nanopartikel. Auch unterstützen die gewonnenen Erkenntnisse sowohl die Unfallversicherungsträger als auch das IPA bei der gemeinsamen Planung und Durchführung von Feldstudien beziehungsweise Untersuchungen im Expositions-labor des IPA zur Wirkung nanoskaliger Partikel. So finden sich in der Literatur bisher kaum Untersuchungen zu den Effekten anderer arbeitsplatzrelevanter Nanopartikel, unter anderem Nickel-, Mangan- und Kupferoxid. Gleichzeitig liefern die Studien insgesamt wertvolle Hinweise auf die Auswahl geeigneter arbeitsmedizinisch relevanter Endpunkte auf der Effektseite.

Die Autoren:
Dr. Heiko U. Käfferlein, Dr. Sabine Plöttner
IPA

Challenging Dogmas

EAACI-Kongress in Kopenhagen - Posterpreis für IPA

Monika Raulf

Mehr als 8.000 Teilnehmer aus 100 Ländern waren beim 33. Kongress der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in Kopenhagen Anfang Juni vertreten.

Bereits das diesjährige Motto des Kongresses „Challenging dogmas“ verdeutlichte, dass es im Rahmen des Kongresses nicht nur um ein übergreifendes und breites Update der Grundlagen- und klinischen Forschung auf dem Gebiet der Allergologie ging, sondern auch um die kritische Evaluierung von tradierten Lehrmeinungen. Erklärte Ziele liegen in einer verbesserten Behandlung und Versorgung des allergischen Patienten mit besonderem Augenmerk auf Optimierung der Diagnostik und der Möglichkeit der Implementierung von geeigneten Präventionsmaßnahmen. Wie notwendig dieser internationale und fächerübergreifende Austausch ist, wird deutlich, wenn man bedenkt, dass Allergien mittlerweile ein pandemisches Ausmaß in Europa erreicht haben und über 150 Millionen Menschen betroffen sind. Allergien stellen damit die häufigste chronische Krankheit dar.

Das IPA war mit insgesamt fünf Beiträgen auf dem EAACI-Kongress vertreten. Ingrid Sander präsentierte die Ergebnisse der saisonalen Veränderungen der Hausstaubmilbenkonzentration in Kindertagesstätten im Vergleich zur häuslichen Umgebung. Vera van Kampen stellte, die Ergebnisse einer kombinierten Auswertung von spezifischem IgE und Gesamt IgE als prädiktive Marker für den Verlauf eines Provokationstest zur Diagnose des Bäckerasthmas

vor. Im gleichen Forum wurden die Ergebnisse zu Untersuchungen der Allergengehalte unterschiedlicher Rinderrassen von Eva Zahradnik präsentiert. Sabine Kespohl stellte die gemeinsam mit spanischen Kollegen erhobenen Resultate zur Relevanz der unterschiedlichen Abachi-Holzentitäten als Quelle von berufsbedingtem Asthma vor. Des Weiteren präsentierte sie in einem Beitrag die Ergebnisse eines Projekt, in dem die Bedeutung von rekombinanten Schimmelpilzallergenen mit Extrakt-basierter Schimmelpilzdiagnostik verglichen wurde. Der Beitrag beruht auf im Rahmen der Multicenter-Studie „QuaSchi“ (Qualitätsüberprüfung der Schimmelpilzdiagnostik) erhobenen Daten und wurde in Kopenhagen mit einem Posterpreis ausgezeichnet.

Im Rahmen eines eingeladenen Vortrags berichtete Monika Raulf über die Arbeiten der Task Force „Monitoring of Occupational and Environmental Allergen Exposure“ und fasste das aktuell veröffentlichte Positionspapier der EAACI zu dieser Thematik zusammen.

Während der EAACI-Tagung fand auch das Treffen der Interest Group „Occupational Allergy“ sowie das Kick-off Meeting der neuen EAACI Task Force zur „Berufsbedingten Exogenen Allergischen Alveolitis“, auch hieran ist das IPA beteiligt.

Die Autorin:
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Schwerpunktthema: Bioaerosole

Airmon 2014

Verena Liebers

Zu Themen rund um Luftqualität informierte das achte „International Symposium on Modern Principles of Air Monitoring and Bio-monitoring (Airmon)“ im Juni 2014 in Marseille. Die mehr als 230 Teilnehmenden aus 18 Nationen erhielten einen umfassenden Überblick über den aktuellen wissenschaftlichen Stand bzgl. Sammel- und Messmethoden von Stäuben. Neben 100 Postern dienten 11 Plenarvorträge und 58 mündliche Kurzbeiträge dem Informationsaustausch. Sechs Seminare zur Weiterbildung wurden angeboten. Einen Schwerpunkt stellte die Untersuchung von Bioaerosolen dar. Insgesamt wurde deutlich, dass die Belastungen am Arbeitsplatz und aus der Umwelt immer gemeinsam betrachtet werden müssen. Eine enge Zusammenarbeit von Umweltmedizinern, Arbeitsmedizinern und anderen Fachdisziplinen ist deshalb elementar. Das IPA war mit Vorträgen von Dr. Verena Liebers und Dr. Heiko Käßlerlein sowie einem Poster von Benjamin Kendzia vertreten.

Die Autorin:
Dr. Verena Liebers
IPA



DGUV-Forum Forschung Extra „Gesunde Kitas und Schulen

IPA präsentiert Ergebnisse zur Allergenbelastung in Kitas

Monika Raulf, Thorsten Wiethage

Vom 24. bis 25. Juni 2014 fand im DGUV Congress in Dresden, das erste „DGUV-Forum Forschung Extra“ zum Thema „Gesunde Kitas und Schulen“ statt. Rund 150 Teilnehmerinnen und Teilnehmer aus dem Kreis der Unfallversicherungsträger, aber auch aus dem Bereich von Schul- und Kita-Trägern und Betreibern sowie Architekten tauschten bei der zweitägigen Veranstaltung in Dresden Expertenwissen aus.

Welche Faktoren bei der Gestaltung von Gruppenräumen und Klassenzimmern eine Rolle spielen, damit alle am Lernprozess Beteiligten gesund, leistungsfähig und motiviert bleiben, wurde in dieser Veranstaltung aus unterschiedlichen Blickwinkeln dargestellt und in Workshops gemeinsam mit den Teilnehmern diskutiert. Schwerpunkte der Präsentationen lagen auf Ergebnissen von Forschungsprojekten der DGUV zum Thema „Gesunde Kitas und Schulen“, z. B. ErgoKita und das gesunde Klassenzimmer. Diese wurden vom Institut für Arbeit und Gesundheit (IAG), dem Institut für Arbeitsschutz (IFA) und dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) gemeinsam mit verschiedenen Unfallversicherungsträgern durchgeführt. Dabei ging es um Verhältnis- und Verhaltensprävention, ebenso wie Aspekte der Möblierung, Beleuchtung, Farbe und Akustik. Unter anderem referierte Dr. Hans-Dieter Neumann von der Unfallkasse NRW zu den Ergebnissen der Untersuchung „Raumluftqualität, Raumklima und Lärm in Klassenräumen“.

Die ersten Ergebnisse der gemeinsamen von der Unfallkasse NRW und dem IPA durchgeführten Studie „Allergenmessungen in Kitas – Milben, Katzen, Hunde und Co.“, stellte Frau Prof. Raulf im Rahmen des Veranstaltungsblocks „Forschung Kita“ vor. Dabei ging das IPA gemeinsam mit der Unfallkasse NRW der Frage nach, ob in Kitas eine über das ubiquitäre Maß hinausgehende Allergenbelastung vorliegt. Diese Frage erweist sich von besonderer Relevanz, da unter anderem Kinder in einem sensiblen immunologischen Zeit-

fenster dieser Allergenbelastung ausgesetzt sind. Im Rahmen dieser Kita-Studie wurden 20 Kitas und parallel dazu auch Haushalte aus Nordrhein-Westfalen, viermal im Jahr beprobt und insgesamt mehr als 2.600 Staubproben gesammelt und hinsichtlich Milben-, sowie Katzen- und Hundeallergenen untersucht. Die Ergebnisse belegen, dass die Milbenallergenbelastung von der Jahreszeiten und vom Raumtyp abhängig ist und in den Kitas im Median höher als in den parallel untersuchten Haushalten ist. Auch Katzen- und Hundeallergene, deren Quellen primär in Kitas nicht vorhanden waren, konnten in den Staubproben nachgewiesen werden.

Insgesamt war die Veranstaltung in Dresden ein voller Erfolg: Expertenwissen wurde intensiv und praxisnah diskutiert. Das „DGUV-Forum Forschung Extra“ soll mit weiteren Schwerpunktthemen im zweijährigen Rhythmus als Veranstaltungsreihe fortgesetzt werden. Ziel ist dabei, neue Impulse und Anregungen aus der Forschung für die Praxis im direkten Dialog der Akteure auszutauschen. Dieses Veranstaltungsformat bietet dafür eine ideale Plattform.

[Beitrag als PDF](#)



Die Autoren:
Prof. Dr. Monika Raulf, Dr. Thorsten Wiethage
IPA

Für Sie gelesen

Regionale Variationen der Mesotheliomsterblichkeit

Schonfeld Sara J., McCormack Valerie, Rutherford Mark J., Schüz Joachim: Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000–2010, *Cancer Causes Control*; 2014; Epub ahead of Print

Die Autorengruppe der International Agency for Research on Cancer hat öffentlich zugängliche Daten des Statistischen Bundesamtes und Daten der WHO zur Sterblichkeit an Mesotheliomen in Deutschland ausgewertet. Neben Alters- und Geschlechtsverteilung wurden regionale Muster der ursachenspezifischen Sterblichkeit untersucht und die Entwicklung des Erkrankungsgeschehens prognostiziert. Sterblichkeit und Erkrankungsgeschehen liegen dicht beieinander, da Mesotheliomerkrankungen bislang fast immer letal verlaufen.

Zwischen 2000 und 2010 fanden 12.854 Todesfälle durch Mesotheliome Eingang in die amtliche Todesursachenstatistik. Von jährlich insgesamt etwa 212.000 Krebstodesfällen in diesem Zeitraum wurden somit etwa 1.200 durch Mesotheliome verursacht - überwiegend des Rippenfells und deutlich seltener des Bauchfells oder des Herzbeutels. Deutschland belegt damit im internationalen Vergleich bei der Mesotheliommortalität einen der vorderen Plätze (Delgermaa et al. 2011). Bei den meisten Erkrankungsfällen wird eine kausale Verbindung zu einer mehrere Jahrzehnte zurückliegenden Asbestexposition am Arbeitsplatz angenommen. Das Mesotheliom nimmt unter den berufsbedingten Krebserkrankungen in Deutschland eine führende Rolle ein (Butz 2010).

Die ursachenspezifische Sterberate der Männer war je nach Region bis zu fünfmal so hoch wie bei Frauen. Männer, die in den 1940er Jahren geboren wurden, waren besonders oft betroffen. In dieser Gruppe befinden sich viele Personen, die möglicherweise in den 1960er und 70er Jahren am Arbeitsplatz gegenüber Asbest exponiert waren.

Die vorliegende Auswertung zeigt deutlich niedrigere Sterberaten an Mesotheliom in den östlichen Bundesländern im Vergleich zum Westen Deutschlands – insbesondere bei Männern. Die Autoren diskutieren unterschiedliche Expositionsmuster in den alten und neuen Bundesländern hinsichtlich beruflicher als auch umweltbezogener Expositionen als mögliche Ursache. Beispielsweise wurde in der DDR Spritzasbest bereits im Jahr 1969 verboten, im Westen erst 1979. Die besonders hohe Sterblichkeit in Bremen und Hamburg, wo die Raten bei Männern annähernd viermal so hoch waren wie in den östlichen Bundesländern, könnte mit besonders hohen Expositionen im Schiffbau zusammenhängen. Schiffbau war jedoch auch ein bedeutender Industriezweig in Hafenstädten an der Ostsee. Um hier regionale Muster zu erkennen, wären Analysen auf Kreisebene erforderlich. Auch Unterschiede im Bewusstsein von Bevölkerung und Ärzteschaft gegenüber einem Krankheitsbild könnten die Sicherheit von Diagnosen und damit die Kodierung der Todesursachen regional beeinflussen. Bevölkerungsbewegungen von Ost nach West im wiedervereinten Deutschland werden von den Autoren als Ursache für das West-Ost-Gefälle bei der Mesotheliomsterblichkeit verworfen.

Die Autoren zeigen, wie Alters- und Kohorteneffekte die Dynamik des Erkrankungsgeschehens beeinflussen können. Die höchste Zahl der mesotheliombedingten Todesfälle wird für das Jahr 2020 prognostiziert. Sie resümieren, dass die tatsächlichen Gründe für die beobachteten regionalen Muster im Rahmen der hier vorliegenden ökologischen Untersuchung nicht zu belegen seien. Zur weiteren Klärung empfehlen die Autoren Analysen auf Basis individueller Expositionsdaten. Hierfür seien die Rahmenbedingungen in Deutschland wegen der guten Datenlage besonders günstig. Besonderen epidemiologischen Forschungsbedarf sehen die Autoren bei Krebserkrankungen anderer Organe wie Kehlkopf, Darm und Magen, für die der Zusammenhang mit einer Asbestexposition wesentlich unsicherer ist als beim Mesotheliom.

Dr. Martin Lehnert



Inhalationsallergien am Arbeitsplatz

Raulf M, Sander I, Zahradnik E, Liebers V, Brüning T: **Inhalationsallergien am Arbeitsplatz: Bedeutung, Diagnostik und Prävention. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2014; 49: 285-292**

Zahlreiche Substanzen am Arbeitsplatz sind in der Lage, als Inhalationsallergene zu wirken. Wobei die zugrundeliegenden Pathomechanismen noch nicht für alle Stoffe eindeutig geklärt sind. Raulf et al. führen in ihrer Übersichtsarbeit aus, dass beruflich bedingte Allergien schon seit Jahren bei den Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit einen der vorderen Plätze einnehmen. Hierzu zählen die BKen 4301 (Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankung), die BK 4201 (Exogen-allergische Alveolitis) und die BK 1315 (Erkrankungen durch Isocyanate).

Als atemwegssensibilisierend konnten mittlerweile 250 Arbeitsstoffe identifiziert werden. Die häufigsten Auslöser sind hochmolekulare Stoffe, in der Regel Proteine beziehungsweise Glyko-Proteine, die in Mehl- und Getreidestäuben, Nutz- und Labortierstäuben, Milben etc. vorkommen. 9 bis 15 Prozent der Asthmaerkrankungen bei Erwachsenen sind beruflichen Ursprungs. Allergische Atemwegserkrankungen verursachen insbesondere aufgrund der bei Aufgabe der schädigenden Tätigkeit erforderlichen Maßnahmen zur Teilhabe am Arbeitsleben hohe Kosten.

Wie stark das Bronchialsystems oder die oberen Atemwege geschädigt werden, hängt von den Eigenschaften des Stoffes aber auch der individuellen Reaktionsbereitschaft des Beschäftigten ab. Entscheiden sind aber auch die Konzentration des Stoffes und die Dauer der Exposition. Veränderungen in Arbeitsprozessen, Einführung neuer Technologien und anderer Arbeitsstoffe können darüber hinaus zu immer neuen Allergenbelastungen und weiteren Sensibilisierungen führen.

In diesem Übersichtsartikel werden verschiedene Beispiele für berufliche Allergenquellen und den möglicherweise daraus resultierenden Krankheitsbildern besprochen wie z.B. Mehle als Auslöser für das „Bäckerasthma“, allergische Atemwegserkrankungen durch Holzstäube, Milben als Innenraumallergene und die Latex-Allergie, die aufgrund des verstärkten Einsatzes von gepuderten Latexhandschuhen in den 1990er Jahren des letzten Jahrhunderts, insbesondere im Gesundheitswesen auftrat, jetzt aber eher selten als berufliche Allergie vorkommt.

Die Diagnostik von berufsbedingten allergischen Atemwegserkrankungen umfasst neben der eingehenden ärztlichen Anamnese, Hauttestungen sowie Bestimmung von spez. IgE-Antikörpern im Serum und einen inhalativen Expositionstest. Hauttestungen und serologischer IgE-Nachweis sind als gleichwertig im Rahmen der Allergiediagnostik anzusehen. Für die exakte Diagnostik berufsbedingter allergischer Erkrankungen ist es häufig erforderlich, mehrere Verfahren und Tools miteinander zu kombinieren und in Einzelfällen auch arbeitsplatzrelevantes Material als Allergenquelle zu untersuchen und aufzubereiten.

Raulf et al. ziehen folgendes Fazit: Einzelne Berufsallergene wie zum Beispiel Naturlatex und Weizenmehl wurden bereits systematisch erforscht, hingegen sind die atemwegssensibilisierenden Wirkungen von zahlreichen Arbeitsstoffen bisher nur unzureichend beschrieben. Dementsprechend gibt es für diese Stoffe nur wenige Diagnostika in standardisierter Form. Deshalb besteht hier Handlungsbedarf bei allergischen Berufserkrankungen und zwar nicht nur im Bereich der Primärprävention, sondern auch im Bereich der Diagnostik und Behandlung. Insgesamt müssen sich die Forschung, Regulation und Arbeitsschutz zukünftig noch stärker vernetzen, um die Herausforderung der Volkskrankheit „Allergie“ zu lösen.

Dr. Monika Zaghow





Zu fett bleibt ungesund

Hughes V: The big fat truth. *Nature* 2013 (497): 428-430

Übergewicht gilt als ein Hauptrisikofaktor für Zuckerkrankheit, Herz-Kreislauferkrankungen, Krebs, nächtliche Atemstörungen, Leberverfettung und Erkrankungen des Bewegungsapparates. Übergewicht wird dabei sowohl bei epidemiologischen als auch individuell Untersuchungen durch den so genannten Body-Mass-Index (BMI) als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2) quantifiziert. Die WHO hat im Jahr 1997 folgende Kategorien eingeführt: Eine Person mit einem BMI von weniger als 18,5 gilt als untergewichtig. Ein BMI zwischen 18,5 und 24,9 beschreibt das „Normalgewicht“. Personen mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 gelten als übergewichtig. Ein BMI von 30 und mehr attestiert Fettleibigkeit in drei Kategorien (Grad I: 30-34,9; Grad II: 35-39,9; Grad III: 40 und darüber).

Seit den 1960er Jahren wurde propagiert, dass jedes überflüssige Pfund jenseits des Normalgewichts das allgemeine Sterberisiko steigert und somit möglichst vermieden werden sollte. Dieser lineare Zusammenhang zwischen BMI und Sterberisiko wurde im vergangenen Jahr durch die Ergebnisse der Metaanalyse von K.M. Flegal und ihren Kollegen erneut in Frage gestellt. Für die Personengruppe mit moderatem Übergewicht zeigte sich nämlich ein geringeres Sterberisiko als bei den Normalgewichtigen. Demnach verkürzt Übergewicht nicht immer das Leben. Die Ergebnisse der Analyse, in

der 97 Einzelstudien und 2,88 Millionen Menschen berücksichtigt wurden, unterstützen das Modell einer U-Form der Sterbewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom BMI und haben im vergangenen Jahr zu einer lebhaften Kontroverse in Fachkreisen geführt, wobei auch

unterschiedliche Ursachen für das Paradoxon diskutiert wurden. So könnten metabolische Reserven bei leichtem Übergewicht mit einer höheren Widerstandskraft im Erkrankungsfall verbunden sein.

Obwohl eine deutliche Steigerung des Sterberisikos durch höhergradige Fettleibigkeit ($\text{BMI} > 35$) unbestritten bleibt, befürchten Gesundheitsexperten einen negativen Einfluss auf Präventionsbemühungen und die Ausnutzung der Erkenntnis durch Fastfood- und Softdrinkproduzenten.

Differenziertere Betrachtungen insbesondere des individuellen Sterberisikos benötigen zusätzliche Informationen zu Lebensstil, Blutdruck und Alter sowie zum Glukose- und Fettstoffwechsel. Auch die Verteilung des Körperfetts spielt eine Rolle. Im Gegensatz zur subkutanen Verteilung scheint eine Konzentration des Körperfetts im Bauchraum den Stoffwechsel deutlich negativer zu beeinflussen. Analog zum BMI werden in diesem Zusammenhang Konstrukte wie ein Body-Shape-Index oder die bereits verbreitete Waist-to-Hip-Ratio angewendet.

Auch wenn die Risikobewertung des Body-Mass-Index eine Aktualisierung erfordert, bleibt der BMI ein einfach zu ermittelnder Anhaltspunkt für die Körperfülle, welcher eine grobe Kategorisierung ermöglicht und heute in jedem Datensatz zu finden ist.

Dr. Martin Lehnert

Beitrag als PDF



Neue Publikationen aus dem IPA

01. Behrens T, Bonberg N, Casjens S, Pesch B, Brüning T: A practical guide to epidemiological practice and standards in the identification and validation of diagnostic markers using a bladder cancer example. *BBA* 2014; 1844: 145–155
02. Behrens T, Stenzl A, Brüning T: Factors influencing false-positive results for nuclear matrix protein. *Eur Urol* 2014; Epub ahead of Print
03. Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C: Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Tox* 2014; Epub ahead of Print
04. Consonni D, Matteis S de, Pesatori A, Bertazzi P, Olsson A, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Behrens T, Stücker I, Guida F, Wichmann H, Brüske I, Landi M, Caporaso N, Gustavsson P, Plato N, Tse L, Yu I, Jöckel K, Ahrens W, Pohlabeln H, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Forastiere F, Siemiatycki J, Parent M, Tardón A, Boffetta P, Zaridze D, Chen Y, Field J, Manette A, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Lisowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabiánová E, Stanescu Dumitru R, Bueno-de-Mesquita B, Schüz J, Straif K: Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2014; Epub ahead of Print
05. Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel K, Brenner D, Matteis S de, Boffetta P, Guida F, Brüske I, Wichmann H, Landi M, Caporaso N, Siemiatycki J, Ahrens W, Pohlabeln H, Zaridze D, Field J, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lisowska J, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru R, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kendzia B, Peters S, Behrens T, Vermeulen R, Brüning T, Kromhout H, Olsson A: Is Previous Respiratory Disease a Risk Factor for Lung Cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2014; Epub ahead of Print
06. Ernst J, Jann J, Biemann R, Koch H, Fischer B: Effects of the environmental contaminants DEHP and TCDD on estradiol synthesis and aryl hydrocarbon receptor and peroxisome proliferator-activated receptor signalling in the human granulosa cell line KGN. *Mol. Hum. Reprod.* 2014; 20: 919-928
07. Feistenauer S, Sander I, Schmidt J, Zahradnik E, Raulf M, Briemeier M: Influence of 5 different caging types and the use of cage-changing stations on mouse allergen exposure. *J Am Ass Lab Animal Sci* 2014; 53: 1–8
08. Jusko T, Shaw P, Snijder C, Pierik F, Koch H, Hauser R, Jaddoe, Vincent W V, Burdorf A, Hofman A, Tiemeier H, Longnecker M: Reproducibility of urinary bisphenol A concentrations measured during pregnancy in the Generation R Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014; 24: 532-536
09. Käfferlein H, Broding H, Bünger J, Jettkant B, Koslitz S, Lehnert M, Marek E, Blaszkewicz M, Monsé C, Weiß T, Brüning T: Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 2014; 88: 1419–1426
10. Kasper-Sonnenberg M, Koch H, Wittsiepe J, Brüning T, Wilhelm M: Phthalate metabolites and bisphenol A in urines from German school-aged children: Results of the Duisburg Birth Cohort and Bochum Cohort Studies. *Int J Hyg Environ Health* 2014; Epub ahead of Print
11. Kespohl S, Raulf M: Mould allergens: Where do we stand with molecular allergy diagnostics? *Allergo J Int* 2014; 23: 120–125
12. Koch H, Aylward L, Hays S, Smolders R, Moos R, Cocker J, Jones K, Warren N, Levy L, Bevan R: Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 2: Personal care product ingredients. *Toxicol Lett* 2014; Epub ahead of Print
13. Köhler C, Martin L, Bonberg N, Behrens T, Deix T, Braun K, Noldus J, Jöckel K, Erbel R, Sommerer F, Tannapfel A, Harth V, Käfferlein H, Brüning T: Automated quantification of FISH signals in urinary cells enables the assessment of chromosomal aberration patterns characteristic for bladder cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 467-472
14. Lehnert M, Weiss T, Pesch B, Lotz A, Zilch-Schöneweis S, Heinze E, van Gelder R, Hahn J, Brüning T: Reduction in welding fume and metal exposure of stainless steel welders: an example from the WELDOX study. *Int Arch Occup Environ Health* 2014; 87: 483–492
15. Leng G, Koch H, Gries W, Schütze A, Langsch A, Brüning T, Otter R: Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) to five male volunteers – characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. *Toxicol Lett* 2014; Epub ahead of Print
16. Monsé C, Bünger J, Brüning T, Merget R: Generation and characterization of airborne ethyl 2-cyanoacrylate atmospheres in a human whole-body exposure unit. *Anal Methods* 2014; 6: 3124
17. Moos R, Angerer J, Wittsiepe J, Wilhelm M, Brüning T, Koch H: Rapid determination of nine parabens and seven other environmental phenols in urine samples of German children and adults. *Int J Hyg Environ Health* 2014; Epub ahead of Print
18. Pesch B, Brüning T, Vineis P: NAT2 and bladder cancer – response. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention*: 2014; 23: 562

Neue Publikationen aus dem IPA

19. Pesch B, Brüning T, Johnen G, Casjens S, Bonberg N, Taeger D, Müller A, Weber D, Behrens T: Biomarker research with prospective study designs for the early detection of cancer. *BBA* 2014; 1844: 874–883
20. Pesch B, Gawrych K, Rabstein S, Weiß T, Casjens S, Rihs H, Ding H, Angerer J, Illig T, Klopp N, Bueno-de-Mesquita B, Ros M, Kaaks R, Chang-Claude J, Roswall N, Tjønneland A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M, Dossus L, Boeing H, Weikert S, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Tumino R, Panico S, Quirós J, González C, Sánchez M, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Ljungberg B, Johansson M, Ulmert D, Ehrnström R, Khaw K, Wareham N, Key T, Ferrari P, Romieu I, Riboli E, Brüning T, Vineis P: N-acetyltransferase 2 phenotype, occupation, and bladder cancer risk: results from the EPIC cohort. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention* 2013; 22: 2055–2065
21. Pesch B, Lotz A, Koch HM, Marczyński B, Hartwig A, Weiß T, Brüning T: Oxidatively damaged guanosine in white blood cells and in urine of welders: associations with exposure to welding fumes and body iron stores. *Arch Toxicol* 2014; Epub ahead of Print
22. Purrington K, Slettedahl S, Bolla M, Michailidou K, ..., Brüning T, Ko, Y-D, van Deurzen, Carolien H M, Martens, John W M, Krieger, M, Figueroa, J D, Chanock, S J, Lissowska, J, Tomlinson, I, Kerin, M J, Miller, N, Schneeweiss, A, Tapper, W J, ..., Devillee P, Brauch H, Hooning M, García-Closas M, Sawyer E, Burwinkel B, Marmee F, Eccles DM, Giles GG, Peto J, Schmidt, M, Broeks, A, Hamann, U, Chang-Claude, J, Lambrechts, D, Pharoah, Paul D P, Easton D, Pankratz VS, Slager S, Vachon CM, Couch FJ: Genetic variation in mitotic regulatory pathway genes is associated with breast tumor grade. *Hum Mol Genet* 2014; Epub ahead of Print
23. Radauer C, Nandy A, Ferreira F, Goodman R, Larsen J, Lidholm J, Pomés A, Raulf-Heimsoth M, Rozynek P, Thomas W, Breiteneder H: Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy* 2014; 69: 413–419
24. Raulf M: The latex story. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100: 248–255
25. Raulf M: Werkzeuge für die Diagnostik einer berufsbedingten Typ-I-Allergie. *Atemw Lungenkrkh* 2014; 40: 128–137
26. Raulf M, Buters J, Chapman M, Cecchi L, Blay F de, Doekes G, Eduard W, Heederik D, Jeebhay M, Kespohl S, Krop E, Moscato G, Pala G, Quirce S, Sander I, Schlünssen V, Sigsgaard T, Walusiak-Skorupa J, Wiszniewska M, Im Wouters, Annesi-Maesano I: Monitoring of occupational and environmental aeroallergens- EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; Epub ahead of Print
27. Raulf M, Sander I, Gonnissen D, Zahradnik E, Brüning T: Schaben und Co. Die Rolle von Gesundheitsschädlingen als Allergenquelle. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57: 585–592
28. Raulf M, Sander I, Zahradnik E, Liebers V, Brüning T 2014: Inhalationsallergien am Arbeitsplatz: Bedeutung, Diagnostik und Prävention. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2014; 49: 284–292
29. Rihs HP, Armentia A, Sander I, Brüning T, Raulf M, Varga R: IgE-binding properties of a recombinant lipid transfer protein from *Cannabis sativa*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 233-234
30. Schmidt-Wilcke T, Cagnoli P, Wang P, Schultz T, Lotz A, Mccune WJ, Sundgren P: Diminished white matter integrity in patients with systemic lupus erythematosus. *NeuroImage Clin* 2014; 5: 291–297
31. van Kampen V, Sander I, Liebers V, Deckert A, Neumann H, Buxtrup M, Willer E, Felten C, Jäckel U, Klug K, Brüning T, Raulf M, Büniger J: Concentration of Bioaerosols in Composting Plants Using Different Quantification Methods. *Ann Occup Hyg* 2014; 58: 693–706
32. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, Blay F de, van Wijk, R Gerth, Moscato G, Nemery B, Pala G, Quirce S, Sastre J, Schlünssen V, Sigsgaard T, Siracusa A, Tarlo S, van Kampen V, Zock J, Walusiak-Skorupa J: EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014; 69: 1141-1153

Beitrag als PDF



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

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

**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