

IPA-Journal 03/2017

**Warum
Schichtarbeit
nicht gleich
Schichtarbeit ist**



UV-Strahlung und Hautkrebs

Forschungsprojekt untersucht Risiko der UV-Exposition für die Entstehung von Hautkrebs

IPA-Biobank

Datenschutzkonzept, Qualitätssicherung und zentrale Bereitstellung von Biomaterialien

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Monika Zaghow

Titelbild: Fotolia/i-picture

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 5?), IPA (S. 26), Lichtblick
Fotos: Volker Wiciok (S. 23), André Stephan / DELICIOUS
PHOTOGRAPHY (S. 3), Ruhr-Universität Bochum/Marquard
(S. 11), Deutsches Krebsforschungszentrum/Dr. Lutz Lang-
bein, Hochschule Ostwestfalen-Lippe (S. 30), BAuA (S. 32,
33, 34), SITA (S. 33, 35), Wolfgang Bellwinkel/DGUV (S. 14),
Fotolia: contrastwerkstatt (S. 12), Klick (S. 29), Panthesja
(S. 18), Platzmann (S. 20), Alexander Podshivalov (S. 17),
Renzo Blasetti, Stock Adobe: Sergey Nivens (S. 16), Alex-
ander Raths (S. 6)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druck- und Verlagshaus Fromm, Osnabrück

Auflage: 2.500 Exemplare

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: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

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

RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM **RUB**

[IPA-Journal als PDF](#)



IPA

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

Editorial

Mit dem Start der neuen Präventionskampagne kommmitmensch betreten die Unfallversicherungsträger Neuland. Erstmals geht es nicht um die Prävention von bestimmten Risiken oder Gesundheitsgefahren bei der Arbeit. Es geht um mehr, viel mehr: Ziel der neuen Kampagne ist die Implementierung einer Kultur der Prävention in Betrieben, öffentlichen Einrichtungen und Bildungseinrichtungen. Bei der Prävention von Unfällen und arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren wurde in vergangenen 100 Jahren bereits viel erreicht. Die Zahl der Arbeits- und Wegeunfälle ging als Folge verschiedenster Präventionsmaßnahmen deutlich zurück. Die Statistiken deuten aber auch darauf hin, dass sich dieser Rückgang in den letzten Jahren verlangsamt hat. Um also das Ziel der Vision Zero – einer Arbeitswelt ohne Arbeitsunfälle und arbeitsbedingte Erkrankungen zu erreichen, müssen neue Wege beschritten werden.

Mit der Entscheidung für die Kampagne kommmitmensch, werden natürlich die anderen Präventionsansätze der Unfallversicherungsträger nicht hinfällig. Wie wichtig es ist, auch weiterhin in die Forschung zur Früherkennung und Prävention von arbeitsbedingten Erkrankungen zu investieren, zeigt das aktuelle IPA-Journal.



Schichtarbeit wurde 2007 von der internationalen Krebsagentur als potenziell krebserregend eingestuft. In aktuellen Forschungsprojekten zu Schichtarbeit und ihren Auswirkungen untersucht das IPA gemeinsam mit verschiedenen Kooperationspartnern Auswirkungen von Schichtarbeitssystemen. Dabei werden auch Fragestellungen diskutiert, wie individuell maßgeschneiderte Schichtsysteme möglicherweise präventiv wirken können. Ein weiterer Bericht beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Schichtarbeit auf die Erkrankung an Prostatakrebs (► S. 16 und ► S. 20).

Die effiziente Biomarkerforschung zur Prävention von Krebserkrankungen ist ohne Biobanken und der Zusammenarbeit in Netzwerken nicht vorstellbar. Zwei Beiträge beschreiben die Maßnahmen zur Realisierung eines übergreifenden Biobank- und Datenschutzkonzeptes für die IPA-Biobank (► S. 23) sowie die Rolle transregionaler Netzwerke bei der umsetzungsorientierten Markerforschung unter Berücksichtigung weiterer Elemente der medizinischen Versorgungsstruktur (► S. 26).

Das auf Seite 12 vorgestellte berufsdermatologische Verbundprojekt zur beruflichen und außerberuflichen UV-Strahlung und Hautkrebs untersucht das Risiko der UV-Exposition für die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut.

Im Interview sprechen wir mit Prof. Jürgen Krahl von der Hochschule Ostwestfalen-Lippe darüber, welche Bedeutung Biokraftstoffe zukünftig haben werden (► S. 29).

Bei der neuen Präventionskampagne sollen Sicherheit und Gesundheit zum Maßstab allen Handelns werden – daran hat sich bisher die Forschung des IPA ausgerichtet, daran wird sie sich auch in Zukunft ausrichten.

Ich wünsche Ihnen wie immer viel Spaß bei der Lektüre der aktuellen Ausgabe verbunden mit den besten Wünschen zum Jahreswechsel.

Ihr

Thomas Brüning

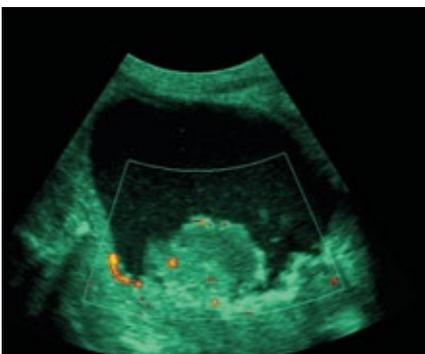
Inhalt



Forschungsprojekt schätzt Risiko der UV-Exposition auf die Entstehung von Hautkrebs ab. ▶ Seite 12



Maßnahmen zur nachhaltigen Entwicklung der IPA-Biobank ▶ Seite 23



Verifizierung von Biomarkern zur Früherkennung von Harnblasenkrebs ▶ Seite 26

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Heller Hautkrebs und berufliche Vorerkrankung:
Berücksichtigung von dermatologischen Zweittumoren bei
immunsupprimierten Patienten

11 Meldungen

ProDi – Das Forschungszentrum für molekulare Proteindiagnostik
feiert Richtfest

12 Forschung

12 Forschungsprojekt „Durch UV-Strahlung induzierte bösartige
Hauttumore“ – berufliche und außerberufliche Exposition
gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs

16 Warum Schichtarbeit nicht gleich Schichtarbeit ist: Was bedeutet
dies für die Einschätzung potenzieller Gesundheitsrisiken?

20 Schichtarbeit und Prostatakrebs: Untersuchungen auf Basis der
Heinz Nixdorf Recall Kohorte

23 IPA-Biobank – Nachhaltige Entwicklung: Datenschutzkonzept,
Qualitätssicherungsmaßnahmen und zentrale Bereitstellung von
Biomaterialien

26 Verifizierung von Biomarkern zur Früherkennung von
Harnblasenkrebs: Die Bedeutung lokal und transregional tätiger
Netzwerke sowie die Entwicklung kostengünstiger Verfahren

29 Interview

Die aktuelle Dieseldebatte: Können Biokraftstoffe ein Teil der
Lösung sein? Interview mit Prof. Dr. Jürgen Krahl, Präsident der
Hochschule Ostwestfalen-Lippe

32 Aus der Praxis

Große Anstrengungen für kleine Unternehmen: Zielgerichtete
Prävention kann die Belastung für Beschäftigte aus
Recyclingunternehmen deutlich reduzieren

36 Für Sie gelesen

42 Kongresse

45 Termine

46 Publikationen

Japanische Delegation besucht das IPA

Am 14.11 besuchte eine fünf-köpfige Delegation aus Japan, zusammengesetzt aus Vertreterinnen und Vertreter des japanischen Umweltministeriums und der universitären Wissenschaft das IPA. Begleitet wurde die Delegation von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des deutschen Umweltministeriums, des Umweltbundesamtes und des Fraunhofer Instituts für Biomedizinische Technik. Im Mittelpunkt der Gespräche standen laufende und zukünftige Kooperationen im Bereich des Human-Biomonitorings. Besonderes Interesse fanden die am IPA kontinuierlich entwickelten Analyseverfahren für neue Biomarker, die detaillierte Beschreibung der Biomarker in Human-Metabolismus-Studien, sowie deren An-

wendung in Studien am Arbeitsplatz sowie im Populations-Monitoring, wie

zum Beispiel in der Umweltprobenbank und dem Umwelt-Survey.



Japanische Delegation zu Gast im IPA

DGUV und IPA verleihen Forschungspreis

Der „DGUV/IPA Award for Young Exposure Scientists“ wurde im Rahmen der 27. Jahrestagung der International Society of Exposure Sciences (ISES), die vom 15. bis 19. Oktober in Durham, NC, USA stattfand, an Stephanie Hammel der Duke University in Durham verge-

ben. Die Nachwuchswissenschaftlerin erhielt den mit 1.500 Euro dotierten Preis für ihre herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet ihrer analytischen wie qualitätssichernden Arbeiten zum Humanbiomonitoring von Organophosphor-Flammschutzmitteln.

Der vom IPA und der DGUV jährlich gestiftete Award dient der Nachwuchsförderung junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Bereich der Expositionswissenschaften, unter anderem im Bereich des Humanbiomonitorings.

Neue Präventionskampagne gestartet

Anlässlich der Messe A+A starteten Berufsgenossenschaften und Unfallkassen ihre neue auf zehn Jahre angelegte Präventionskampagne **komm mit** mensch Sicher. Gesund. Miteinander. Die neue Kampagne will sowohl Führungskräfte als auch Beschäftigte ins Boot holen, um zu zeigen: Sicherheit und Gesundheit sind wertvolle Ressourcen für Unternehmen und Beschäftig-

te. „Ein Unternehmen, das dafür sorgt, dass seine Beschäftigten keinen körperlichen und psychischen Gefahren ausgesetzt sind, trägt dazu bei, dass sich weniger Unfälle ereignen und Beschäftigte seltener krankheitsbedingt ausfallen“, so Dr. Walter Eichendorf, stellvertretender Hauptgeschäftsführer der DGUV. „Dadurch steigen Qualität und Attraktivität der Unternehmen und

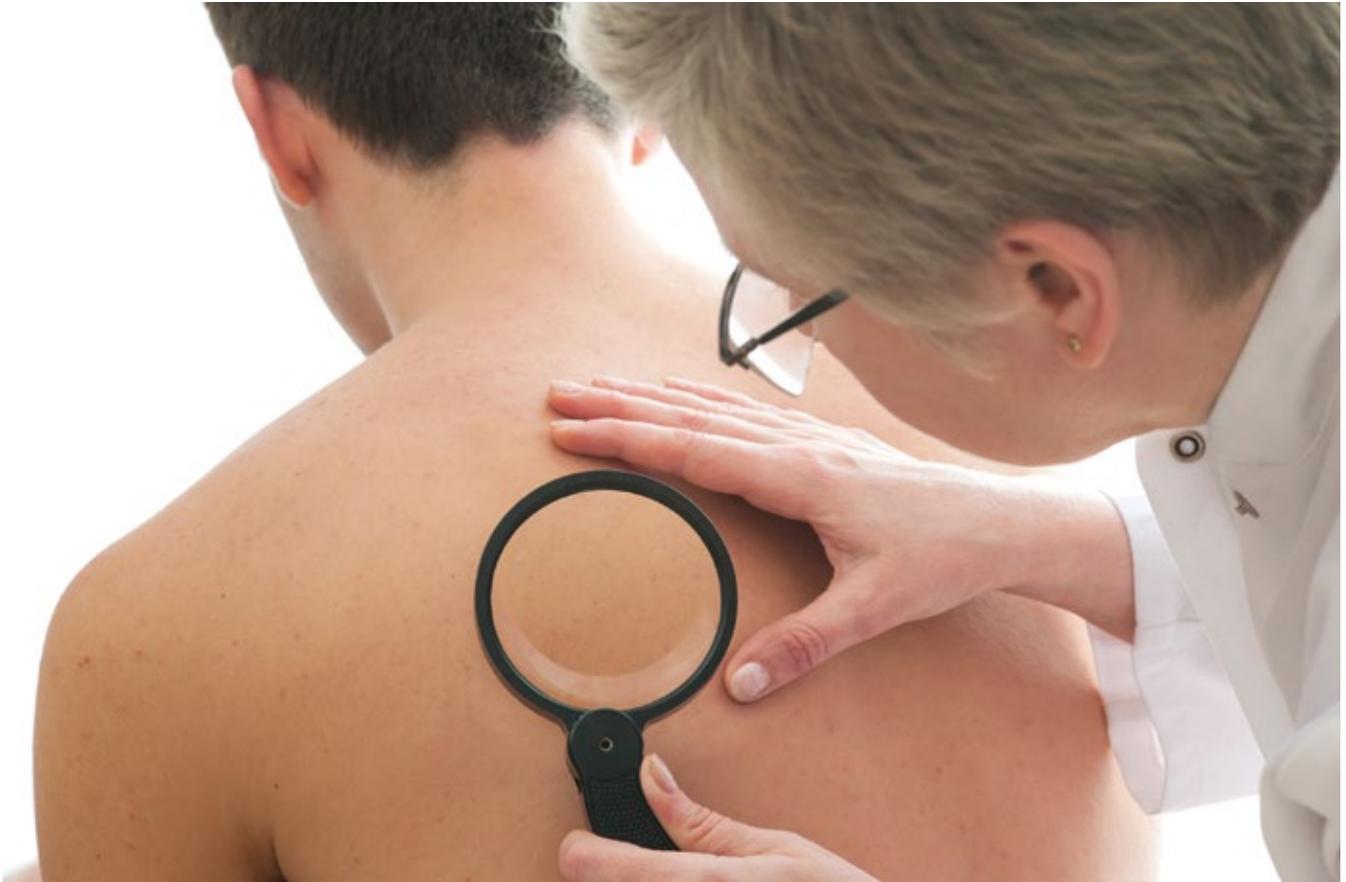
sie können Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter langfristig binden.“ Einer der Anlässe für die Kampagne ist, dass die Unfallzahlen in den vergangenen Jahren nicht mehr so deutlich wie vorher gesunken sind. „Um dem Ziel der Vision Zero, einer Welt ohne Arbeitsunfälle und arbeitsbedingte Erkrankungen, immer näher zu kommen, brauchen wir einen ganzheitlichen Präventionsansatz. Der Schlüssel ist eine Unternehmenskultur, in der Sicherheit und Gesundheit bei allen Entscheidungen mitgedacht werden – kurz eine Präventionskultur“, so Eichendorf weiter.

www.kommmitmensch.de

komm mit mensch
Sicher. Gesund. Miteinander.

Heller Hautkrebs und berufliche Vorerkrankung

Berücksichtigung von dermatologischen Zweittumoren bei immunsupprimierten Patienten



Manigé Fartasch, Wolfgang Zschiesche, Thomas Brüning

Die Entstehung von hellem Hautkrebs kann durch beruflich bedingte Erkrankungen mittelbar und unmittelbar begünstigt werden. So kann zum Beispiel infolge der Kombination einer hämatologischen malignen Erkrankung mit Immunsuppression heller Hautkrebs in UV-exponierten Arealen der Haut vermehrt auftreten. Im Folgenden wird anhand eines Gutachtens im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens diese Problematik dargestellt.

Bei einem jetzt 64-jährigen, ehemaligen Maschinenschlosser, der bis 2009 in einem Chemiewerk beschäftigt war, besteht seit 2007 (damals im Alter von 57 Jahren) eine Anerkennung nach einer BK 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ aufgrund des Auftretens einer chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) Stadium Binet A. Nachdem der helle Hautkrebs bei ihm diagnostiziert worden war, stellte der Versicherte einen Antrag auf Anerkennung einer Verschlimmerung. Im IPA sollte in diesem Zusammenhang gutachterlich geprüft werden, ob die Hautkrebserkrankung als wesentliche Änderung der Erkrankungsfolgen der Leukämie anzusehen sei und insofern die Rente neu festzusetzen wäre, oder ob es sich um eine eigenständige Erkrankung handelt und insofern eine BK 5103 „Plattenepithelkarzinome oder multiple akti-

nische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ zu prüfen wäre.

Spezielle arbeitsmedizinische Anamnese

Der Versicherte hatte als Schlosser in einem Chemiewerk bis 2009 im Schichtdienst in Innenräumen gearbeitet. Die Diagnose einer CLL erfolgte 2007. Im Alter von 57 Jahren ging er in Altersteilzeit. Zwischen 1966 und 1977 war es zu einer beruflichen Exposition gegen Benzol in Höhe von 12 Benzoljahren (ppm x Jahre) gekommen. Die Erkrankung wurde im Rahmen einer Routine-Laboruntersuchung aufgedeckt und war zunächst nicht behandlungsbedürftig; im weiteren Verlauf wurden wegen steigender Lymphozytenkonzentrationen im Blut und dem Auftreten einer Begleitsymptomatik über die Jahre mehrfache Immunochemotherapien

Kurz gefasst

mit Bendamustin und Rituximab 01-04/2011 (vier Zyklen); 07-12/2012 (sechs Zyklen mit anschließender Erhaltungsdosis Rituximab über zwei Jahre) und 07-08/2015 (zwei Zyklen) mit jeweils guter partieller Remission erforderlich. Lymphome, eine Vergrößerung der Milz oder der Leber waren zu keinem Zeitpunkt nachweisbar, so dass es sich um eine rein leukämische Verlaufsform handelte. Im Rahmen eines Feststellungsverfahrens zur BK 1318 wurde eine BK-Anerkennung empfohlen. Je nach internistisch-hämatologischem und klinischem Befund beziehungsweise aktueller Therapiebedürftigkeit schwankte die Empfehlung der MdE zwischen 20 und 30 Prozent.

Berufsdermatologische relevante Anamnese

Die Familien- und Eigenanamnesen des zum Zeitpunkt der Untersuchung 64-jährigen Versicherten (2015) waren bezüglich maligner Erkrankungen der Haut unauffällig. Der Versicherte ist in Deutschland geboren und aufgewachsen. Ausgedehnte Urlaube in südlichen Ländern hat der Versicherte nicht unternommen. Outdoor-Sportarten wurden ebenfalls nicht für längere Zeit betrieben. Ab dem 57. Lebensjahr befand sich der Versicherte im Vorruhestand. Bereits seit 1976 pflegt er nach eigenen Aussagen einen großen Garten, wobei er im Sommer meist nur kurze Hosen trägt. Eine Kopfbedeckung wurde eher selten getragen.

Auftreten des hellen Hautkrebses

Acht Jahre nach der Diagnose einer CLL stellte sich der Versicherte 2015 aufgrund von Hautveränderungen im Kopfbereich sowie am rechten Unterschenkel bei einem Hautarzt vor. Durch Probebiopsien an der Nase wurden histologisch eine hypertrophe aktinische Keratose, sowie am rechten Schienbein proximal ein hypertropher Morbus Bowen (Carcinoma in situ) und distal ein multifokales superfizielles Basalzellkarzinom (BZK) histologisch diagnostiziert. Eine Nachexzision des BZK erfolgte im März 2015. Im April 2015 kam es zu einer weiteren Nachexzision wobei diesmal histologisch eine In sano-Entfernung vorlag.

Dermatologische Befunde

Der Versicherte zählt aufgrund seiner blauen Augenfarbe und seiner vormals braunen Haarfarbe zu dem Lichttyp II-III nach Fitzpatrick. Es lag zudem eine androgenetische Alopezie Grad III nach Hamilton-Norwood vor.

Er wies im Kopf- und Gesichtsbereich eine deutliche Sonnenbräunung auf. An der rechten Schläfe befanden sich ein hyperkeratotisches Areal mit festhaftender Schuppung im Sinne einer aktinischen Keratose sowie am Nasenabgang links an der Stelle im Areal eines vorbehandelten Morbus

- Im Rahmen einer gutachterlichen Untersuchung stellte sich ein Versicherter mit hellem Hautkrebs im IPA vor, der bereits eine anerkannte beruflich bedingte chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie hatte.
- Die im IPA durchgeführte berufsdermatologische Begutachtung ergab, dass die Hautkrebserkrankung als eine Folge der bereits bestehenden hämatologischen malignen Erkrankung anzusehen ist.
- Bei Versicherten mit einem berufsbedingten NHL sollte frühzeitig eine Lichtschutzberatung angeboten sowie eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

Bowen eine rötliche Hyperkeratose bei Verdacht auf ein Rezidiv in diesem Areal mit Vorexzision. Am Dekolleté und am Rücken waren ebenfalls chronische Lichtschädigungen festzustellen. Sowohl die Arme als auch die Bereiche ab mittlerem Oberschenkel bis zu den Waden zeigten eine deutliche Sonnenbräune. Im Bereich der Schienbeinstreckseite rechts bestanden zwei pigmentierte Narben nach Exzisionen.

Es kann festgehalten werden, dass die chronischen Lichtschädigungen nicht nur in den klassischen exponierten Kopfbereichen, Unterarmstreckseiten und Händerücken nachweisbar waren, sondern auch im Bereich des Oberkörpers und der Beine. Dies deutet auf eine freizeitbedingte UV-Strahlungsbelastung hin.

Diskussion

Hautkrebs kann als Berufskrankheit (BK) anerkannt werden, wenn zum Beispiel eine berufliche Exposition gegenüber Arsen oder dessen Verbindungen (BK Nr. 1108), ionisierende Strahlung (BK Nr. 2402) sowie gegen Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffen (BK Nr. 5102) mit den entsprechenden Tatbeständen der jeweiligen Berufskrankheiten vorliegt.

Da die UV-Strahlung der wichtigste exogene ursächliche Faktor bei der Entstehung des hellen Hautkrebs Plattenepithelkarzinom (PEK) und Basalzellkarzinom (BZK) der Haut ist und verschiedene in den letzten Jahren publizierte Studien auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Außenarbeitsplätzen (sog. outdoor-worker) und der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs hinweisen, kann seit 2015 unter bestimmten Voraussetzungen das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und deren Frühformen – den aktinischen Keratosen (AKs) und Morbus Bowen – als BK 5103

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL wird bekanntlich nach der in der Hämatologie üblichen internationalen WHO-Klassifikation (Swerdlow 2008; Swerdlow et al. 2016) zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) gerechnet. Hierbei handelt es sich um maligne klonale Neoplasien, die von den B- oder (seltener) T-Lymphozyten oder lymphatischem Gewebe ausgehen (Bek. des BMAS vom 30.12.2009 – IVa4-45222-1318 -GMBI 5/6/2010, S. 94 ff. 2010; Wissenschaftliche Begründung zur BK Nr. 1318 GMBI 49-51/2007).

Es gibt über 70 unterschiedliche Typen der lymphoproliferativen Malignome. Die CLL, die zu den niedrigmalignen B-Zell-Lymphomen gehört, stellt 30 Prozent aller Leukämien und damit 10 Prozent aller NHL mit einer Inzidenz von 3-5/100000. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren.

anerkannt werden (Fartasch et al. 2012; Fartasch et al. 2014; Diepgen et al. 2016; Diepgen et al. 2017).

Bei dem Versicherten kam es zum Auftreten eines superfiziellen Basalzellkarzinoms und eines Morbus Bowen (Carcinoma in situ) im Bereich des rechten Schienbeins. Zusätzlich wurde eine weitere Aktinische Keratose an der Nase diagnostiziert. Bei der Untersuchung im Rahmen der Begutachtung ließen sich klinisch eine weitere Aktinische Keratose im Bereich der rechten Schläfe sowie ein Rezidiv im Bereich der Nase nachweisen. Die Verteilung der chronischen Lichtschädigung und die „Sonnenbräune“ wiesen auf eine UV-Strahlungsbelastung in der Freizeit hin.

Zusammenhang zwischen CLL und hellem Hautkrebs

Bei dem Versicherten war eine chronisch lymphatische Leukämie bereits 2007 als BK-Nr. 1318 anerkannt worden. Es galt nun zu klären, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen CLL und dem Auftreten der malignen Hauttumore bestehen könnte. Die B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, zu denen auch das CLL gehört, treten in der Bevölkerung mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 16 Fällen pro 100.000 Einwohner auf und sind damit die 7. häufigste Krebserkrankung. Bei einem kleinen Prozentsatz (anerkannte Fälle der BK 1318 (2016): n=355) kann ein Zusammenhang mit einer beruflichen Benzolexposition hergestellt werden. Die Berufskrankheit 1318 umfasst ausschließlich Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Sys-

tems durch Benzol. Die Einwirkung entsprechender Mengen Benzols am Arbeitsplatz kann Erkrankungen des Nervensystems nach der BK Nr. 1317 und Erkrankungen anderer Organe (zum Beispiel Nieren und Leber) nach BK Nr. 1303 verursachen.

Durch die Einwirkung von Benzol selbst entstehen keine malignen Veränderungen der Haut. Bei NHL/CLL ist jedoch das Auftreten von sogenannten Zweittumoren bekannt. Dabei ist die Haut davon am häufigsten betroffen.

Als verursachende Faktoren für das Auftreten der Zweittumore der Haut bei den NHL wird meist die Therapie mit Immunsuppressiva und der mutagene Effekt von Chemotherapien und Radiotherapien angesehen, und zwar proportional zur Häufigkeit, Gesamtdauer und Intensität der Therapien. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass bereits ohne Immuno- beziehungsweise Chemotherapie die CLL mit einem erhöhten Krankheitsrisiko für den hellen Hautkrebs einhergeht (Brewer 2014).

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen einschließlich der chronischen lymphatischen Leukämie liegt ein 8-13fach erhöhtes Hautkrebsrisiko vor, wobei die Plattenepithelkarzinome im Vergleich zu den Basalzellkarzinom häufiger auftreten (Perez-Reyes und Farhi 1987; Levi et al. 1996). Hinzu kommt, dass ein Plattenepithelkarzinom bei gleichzeitigem NHL ein aggressives Wachstumsverhalten mit hoher Rezidiv- und Metastasierungsrate aufweist (Brewer et al. 2015; Mehrahy et al. 2004). Obwohl die PEKs normalerweise nach ihrer Entfernung ein niedriges Metastasierungsrisiko aufweisen (0,3% - 6%), zeigen sie bei einer CLL/NHL ein erhöhtes Metastasierungsrisiko von bis zu 30 Prozent (Martinez und Otley 2001). Auch die lokale Rezidivrate nach histologischer Randkontrolle beziehungsweise serieller Aufarbeitung der Histologiepräparate zeigt eine 7fach erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu Patienten ohne NHL (Mehrahy et al. 2004).

Auch die Basalzellkarzinome weisen nach Exzision mit histologischer Randkontrolle eine hohe Rezidivrate auf. So mussten bei dem Versicherten aufgrund des BZK mehrfache Nachexzisionen durchgeführt werden – was auf das aggressive Verhalten des BZKs bei CLL auch in diesem Falle spricht.

Sonnenschutz bei Immunsupprimierten

Der helle Hautkrebs in UV-exponierten Arealen kann bei Patienten mit NHL bereits innerhalb weniger Monate beobachtet werden (Buoy et al. 2010). Hierbei scheinen vor allen Dingen die Lichttypen I-II nach Fitzpatrick, mit bereits klinisch sichtbarer Lichtschädigung besonders davon betroffen zu

Heller Hautkrebs

Unter hellem Hautkrebs subsummiert man sowohl die häufigen **Basalzellkarzinome** als auch die **Plattenepithelkarzinome**, die in einem Verhältnis von 4 zu 1 auftreten.

Bei dem Basalzellkarzinom handelt es sich um einen semimaligen Tumor, der nicht metastasiert und operativ entfernt werden kann. Das Basalzellkarzinom hat eine geschätzte Inzidenzrate von 60 bis 162 pro 100.000 Einwohner. Es sind jährlich 130.000 Neuerkrankungen. Das Plattenepithelkarzinom wächst destruktiv und kann metastasieren. Die Frühformen des Plattenepithelkarzinoms sind die aktinische Keratose oder der Morbus Bowen. Beim Plattenepithelkarzinom liegt die Inzidenzrate bei 20 bis 30 pro 100.000 Einwohner und die jährlichen Neuerkrankungen liegen bei ca. 24.000. Studien zeigten, dass Aktinische Keratosen im Alter von 70 Jahren bereits bei etwa 15 Prozent der Männer und 6 Prozent der Frauen nachweisbar waren. Mit zunehmendem Alter treten sie häufiger auf.

sein (Buoy et al. 2010). Australische Studien konnten zeigen, dass durch UV-Schutzmittel weniger Tumoren im Kollektiv der immunsupprimierten Patienten auftraten. Deshalb werden seit dieser Zeit Sonnenschutzmittel im Rahmen eines Standardvorgehens nach Diagnose eines NHL in Australien zur Verfügung gestellt (Ulrich et al. 2009; Ulrich et al. 2014).

Bei beruflich bedingter CLL sollte das schnelle, vermehrte Auftreten und das aggressive Verhalten des hellen Hautkrebses daher auch Anlass für eine arbeitsmedizinische/berufsdermatologische Beratung zu UV-Schutz-Maßnahmen sein. Eine frühzeitige Aufklärung der CLL-Patienten über die Risiken, die durch eine zusätzliche UV-Strahlungsbelastung sowohl im beruflichen als auch im Freizeitbereich auftreten können, sollte stets sichergestellt werden.

Auch bei dem hier vorgestellten Fall des Versicherten mit CLL und Immuno/Chemotherapien ist mit einem aggressiven Verhalten der Hauttumoren, auch des Basalzellkarzinoms, zu rechnen. Außerdem kann es zur schnelleren Entwicklung von neuen Hauttumoren kommen. Hierbei spielt – wie oben bereits ausgeführt – eine UV-Exposition eine große Rolle. Aufgrund der bei dem Versicherten beobachteten Verteilung der chronischen Lichtschädigung mit Bräunung der Oberarme, des Rückens und der Beine, ist zu schließen, dass der

Versicherte bis dato keine Schulung zum Lichtschutzverhalten erhalten haben dürfte, da er offensichtlich im Freizeitbereich stärker exponiert war. Es sollte daher eine engmaschige klinische Kontrolle nach den vorgeschriebenen Intervallen wie bei organtransplantierten beziehungsweise immunsupprimierten Patienten erfolgen.

Zusammenfassende gutachterliche Beurteilung

Auf Grund der Evidenz in der Literatur wurden die Basalzellkarzinome und die Plattenepithelkarzinome sowie deren Frühformen (Carcinomata in situ wie AKs und Morbus Bowen) der Haut als wahrscheinliche, mittelbare Folge der CLL und deren Therapie eingeschätzt. Im Hinblick auf die MdE-Einschätzung in diesem Fall wurde vorgeschlagen, analog zur BK Nr. 5102 zu verfahren (Diepgen et al. 2017). Nach der publizierten MdE-Tabelle der neuen „Bamberger Empfehlung“, Teil 2 für die BK Nr. 5102, 1108 und 2402 können neben Plattenepithelkarzinomen und ihren Vorstufen ebenfalls Basalzellkarzinome anerkannt werden. Aufgrund des BZK und der drei Carcinomata in situ, die bei dem Versicherten aufgetreten sind, geht man dann bezüglich der Krankheitsaktivität von einer geringen Intensität beziehungsweise Aktivität aus. Hier wäre eine MdE von 0 Prozent zu schätzen.

Fazit für die Praxis

- Das Auftreten von malignen Hauttumoren kann Folge eines beruflich erworbenen Non-Hodgkin-Lymphoms sein und sollte bei der Begutachtung Berücksichtigung finden.
- Durch immunsuppressive/chemotherapeutische Therapien wird das Risiko weiter erhöht. Die Tumore zeigen ein aggressives Wachstum mit Lokalrezidiven und schnelleren Metastasierungen.
- Liegt eine berufsbedingtes NHL (oder eine Organtransplantation) bei einem Versicherten vor, so sollte frühzeitig eine Lichtschutzberatung angeboten werden, da die malignen Tumore vorzugsweise in UV-exponierten Areale auftreten.
- Eine engmaschige dermatologische Kontrolle sollte in kürzeren Intervallen erfolgen.
- Bei Erst- und Nachbegutachtungen in BK-Verfahren hämatolymphatischer Erkrankungen sollte auf das Auftreten von Hauttumoren besonderes Augenmerk gelegt werden.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Prof. Dr. Manigé Fartasch, PD Dr. Wolfgang Zschiesche
 IPA

Literatur

- Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318. „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ Bek. des BMAS vom 30.12.2009 – IVa4-45222-1318 -GMBI 5/6/2010, S. 94 ff.
- Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL et al. Increased incidence and recurrence rates of non-melanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma. A Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Academy Dermatol* 2015; 72: 302–309
- Buoy, AG, Yoo S, Alam M, Ortiz S, West DP, Robinson JK. Distribution of skin type and skin cancer in organ transplant recipients. *Archives of dermatology* 2010; 146: 344–346
- Diepgen TL. Hautkrebsrisiko bei Immunsuppression. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2010; 58: 178–184
- Diepgen TL, Bauer A, Klimt CB, Elsner P, Drexler H, Fartasch M et al. Minderung der Erwerbsfähigkeit bei arbeitsbedingten Hautkrebskrankungen. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2017; 65: 7–12
- Diepgen TL, Krohn S, Bauer A, Bernhard-Klimt C, Brandenburg S, Drexler H, et al. Empfehlung zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebskrankungen – Bamberger Empfehlung. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2016; 64: 89–136
- Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer. *Clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. Dt Ärzteblatt int* 2012; 109: 715–720
- Fartasch M, Zaghaw M, Brüning T. Heller Hautkrebs und arbeitsbedingte solare ultraviolette Strahlung. Aktuelle Entwicklungen für die medizinische Begutachtung und Sekundärprävention. *IPA-Journal* 2014; 1: 6–11
- Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma. An epidemiological review. *Brit J Dermatol* 2017; 177: 373–381
- Jenni D, Hofbauer GFL: Keratinocyte cancer and its precursors in organ transplant patients. *Curr Problems Dermatol* 2015; 46: 49–57
- Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation. The role of immunosuppression in malignancy and a review of antineoplastic agents in solid organ transplant recipients. *Am J Transplantation* 2017; 17: 1974–1991
- Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Brit J Cancer* 1996; 74, 1847–1850
- Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes Bavinck JN, Toland AE, Green AC. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Brit J Dermatol* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1111/bjd.15931.
- Martinez JC, Otley CC. The management of melanoma and non-melanoma skin cancer. A review for the primary care physician. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76: 1253–1265
- Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, Roenigk RK, Otley CC. High recurrence rates of Basal cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 985–988
- Perez-Reyes N, Farhi DC: Squamous cell carcinoma of head and neck in patients with well-differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1987; 59: 540–544
- Swerdlow, Steven H. (Hg.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours, 2008; 2 der 4. ed
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390
- Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen. A 24 months, prospective, case-control study. *Brit J Dermatol* 2009; 161 Suppl 3: 78–84
- Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E. Skin changes following organ transplantation. An interdisciplinary challenge. *Dt Ärztebl Int* 2014; 111: 188–194
- Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318. „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ GMBI 49-51/2007; S.974 ff GMBI 5/8/2010; S 94ff

ProDi – Das Forschungszentrum für molekulare Proteindiagnostik feiert Richtfest

Klaus Gerwert, Thomas Brüning

Auf dem Gesundheitscampus NRW, eingerahmt von der Hochschule für Gesundheit und von der Fakultät für Sportwissenschaft der Ruhr-Universität Bochum (RUB), schließt das Forschungszentrum für molekulare Proteindiagnostik, kurz ProDi, städtebaulich eine Lücke. Mit der Arbeit, die dort zukünftig geleistet werden wird, schlägt es zudem eine Brücke zu den Universitätskliniken.

ProDi feierte nun Richtfest. Die derzeitige Planung sieht vor, dass ab Ende 2018 in dem Forschungsbau Forscherinnen und Forscher sowie Klinikerinnen und Kliniker eng auf dem Gebiet der Diagnostik von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen zusammen arbeiten, um insbesondere die Früherkennungsdiagnostik zukünftig schneller in die klinische Anwendung zu überführen. Ausgangspunkt von ProDi waren die Forschungsarbeiten des Verbunds Protein Research Unit Ruhr within Europe (PURE, Sprecher Prof. Dr. K. Gerwert). Durch eine verbesserte Diagnostik, insbesondere früher Krankheitsstadien, können die Heilungschancen potenziell verbessert werden.

Unter dem Dach von PURE bilden derzeit fünf Forschungsschwerpunkte die tragenden Säulen. Hierzu gehören die Biospektroskopie (Leitung: Prof. K. Gerwert/Prof. A. Mosig), die Krebsprävention (Leitung: Prof. T. Brüning/Prof. T. Behrens), neuropsychiatrische Erkrankungen (Leitung: Prof. R. Gold/Prof. L. Tönges), das Medizinische Proteom-Center

(Leitung: Prof. K. Marcus/Prof. B. Sitek) und die Klinische Onkologie (Leitung: Prof. W. Schmiegel/Prof. A. Tannapfel). Die vom IPA getragene Säule Krebsprävention untersucht dabei mit einem humanbasierten Ansatz die Signalwege und Mechanismen der Entstehung von Blasen- und Lungenkrebs, um hieraus erfolgreiche Konzepte zur Früherkennung mittels Biomarker abzuleiten. PURE unterstützt somit die Arbeit der DGUV bei der Entwicklung von Maßnahmen zur Sekundärprävention von Berufskrankheiten und arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren. Mit der Arbeit, die am neuen Forschungszentrum für molekulare Proteindiagnostik zukünftig geleistet wird, schlägt es zudem eine Brücke zu den Universitätskliniken.

„Von dieser Zusammenarbeit an einem Ort versprechen wir uns erhebliche Synergieeffekte zwischen Forschung und Anwendung, so können neue Erkenntnisse schneller umgesetzt werden“, betont Ulrich Schüller, Abteilungsleiter im Bundesministerium für Bildung und Forschung.

„Der Forschungsbau ist am Gesundheitscampus in ein ideales Umfeld eingebettet. Hier entsteht ein weithin sichtbarer Meilenstein unserer Forschungsleistung“, freut sich Prof. Dr. Axel Schölmerich, Rektor der RUB, über den Baufortschritt. „Der Forschungsbau hat für uns eine doppelte Strahlkraft: Er steht für die internationale Ausrichtung der Proteinforschung in unserer Region und für die Zugkraft der Gesundheitswirtschaft am Standort Bochum“ so Schölmerich weiter.

Ina Scharrenbach, Ministerin für Heimat, Kommunales, Bau und Gleichstellung, betont aus Sicht des Landes NRW: „Dieses Bauwerk ist ein weiterer Meilenstein für die Stadt Bochum auf ihrem Weg zu einem Zukunftsstandort der Forschungs- und Immobilienbranche.“

„Langfristig soll ProDi auch Startups unterstützen und somit als Bindeglied zwischen universitärer Grundlagenforschung und Ausgründung in Unternehmen fungieren. Darüber hinaus soll der Forschungsbau später auch weiteren Forschern und Klinikern der Universitätsallianz Ruhr zur Verfügung stehen“, wie Prof. Dr. Klaus Gerwert erläutert.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning
IPA

Prof. Dr. Klaus Gerwert
Gründungsdirektor ProDi
Ruhr-Universität Bochum



UV-Strahlung und Hautkrebs

Forschungsprojekt „Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumore“ – berufliche und außerberufliche Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs



Thomas Diepgen

Mit der Novellierung der Berufskrankheiten-Verordnung zum 01. Januar 2015 wurde die neue BK 5103 in die Liste der Berufskrankheiten in den Anhang 1 der Berufskrankheiten-Verordnung aufgenommen: „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“. Primäres Ziel des hier vorgestellten Forschungsprojektes, an dem sich unter anderem auch das IPA beteiligte, war die Abschätzung des Risikos der UV-Exposition unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher Faktoren auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes FB 181 liefern wesentliche neue Ansatzpunkte für die Diskussion der Rolle der beruflichen und nichtberuflichen UV-Exposition bei der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs.

Als multipel gelten aktinische Keratosen im Sinne einer BK 5103 („Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“) wenn sie:

- mit einer Zahl von mehr als fünf pro Jahr einzeln oder
- konfluierend in einer Fläche von größer als 4 cm² (Feldkanzerisierung) auftreten.

In der wissenschaftlichen Begründung zu der BK 5103 wird auch zur möglichen beruflichen Verursachung von Basalzellkarzinomen Stellung genommen: UV-Strahlung ist generell auch für die Entstehung von Basalzellkarzinomen ein Risikofaktor (1). Die Erkenntnislage aus den bisher vorliegenden epidemiologischen Studien lässt aber – anders als beim Plattenepithelkarzinom – noch keine eindeutige Aussage über die Risikoerhöhung durch eine arbeitsbedingte Exposition zu. Daher können derzeit Basalzellkarzinome nicht als Berufserkrankung anerkannt werden.

Natürliche UV-Strahlung gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (PEK) und

Basalzellkarzinomen (BZK). Nicht abschließend untersucht ist bisher jedoch die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für beide Entitäten sowie die Relevanz beruflicher UV-Exposition für die Entstehung von Basalzellkarzinomen.

Hier setzt das Forschungsvorhaben FB 181 an, das den 2. Teil des Forschungsvorhabens „Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumore – Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung“ darstellt. Nachdem Teil 1 „DGUV-Forschungsprojekt FB 170“ erfolgreich abgeschlossen wurde, lautet der Titel von Teil 2 „Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang arbeitsbedingter und nicht arbeitsbedingter Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs bei A) Plattenepithelkarzinomen und B) Basalzellkarzinomen (FB 181)“.

Im Rahmen des Vorläufer-Forschungsvorhabens FB 170 wurden Instrumente zur dermatologischen Erfassung und

Kurz gefasst

- Primäres Ziel des Forschungsvorhabens FB 181 war die Abschätzung des Risikos der UV-Exposition auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut.
- Die Studie ergab, dass Personen mit hoher Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung ein signifikant höheres Risiko haben, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Für die Basalzellkarzinome war der Zusammenhang statistisch nicht signifikant.

Quantifizierung der Lichtschädigung entwickelt und in einer Multicenterstudie validiert. Ein zweiter Schwerpunkt war die Entwicklung von Instrumenten zur Erfassung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung. Im Rahmen des Projektes erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) in Sankt Augustin. Das Forschungsvorhaben erfolgte insbesondere in enger und früher Kooperationen mit ausgewählten Präventionsdiensten. Es wurden Methoden entwickelt, mit deren Hilfe berufliche UV-Expositionen im Einzelfall möglichst genau ermittelt werden können. Dadurch ergaben sich wichtige Erkenntnisse zur Quantifizierung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung, sowie zukünftige Hilfestellungen zur beruflichen Gefährdungserhebung durch den Präventionsdienst der Unfallversicherungsträger sowie die Ableitung sich daraus ergebender Präventionsmaßnahmen.

Primäres Ziel des Forschungsvorhabens FB 181 war die Abschätzung des Risikos von UV-Exposition auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut. Darüber hinaus sollten die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition validiert und bezüglich ihrer Praktikabilität untersucht werden.

Methodik

Anhand einer methodisch anspruchsvollen, bevölkerungsbasierten, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie mit zwei Fallgruppen (inzidente spontane Plattenepithelkarzinome; inzidente spontane Basalzellkarzinome) und einer Kontrollgruppe wurden Risikofaktoren für die Entstehung

spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher UV-Exposition ermittelt. Zur Sicherstellung einer Balancierung von Alter und Geschlecht zwischen den Fallgruppen und der Kontrollgruppe wurde ein Propensity Score Matching vorgenommen (Abb. 1 und 2). Die Analyse des Zusammenhangs von UV-Exposition und Erkrankungsrisiko erfolgte jeweils unter Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren wie positiver Familienanamnese, Hauttyp, Immunsuppression, Alter und Geschlecht.

Insgesamt wurden 626 Personen mit Plattenepithelkarzinom/Aktinischen Keratosen Grad III (AK III) oder Morbus Bowen (MB) und 739 Personen mit Basalzellkarzinom sowie 996 Kontrollen rekrutiert und untersucht.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit hoher Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Gesamtexposition ein signifikant

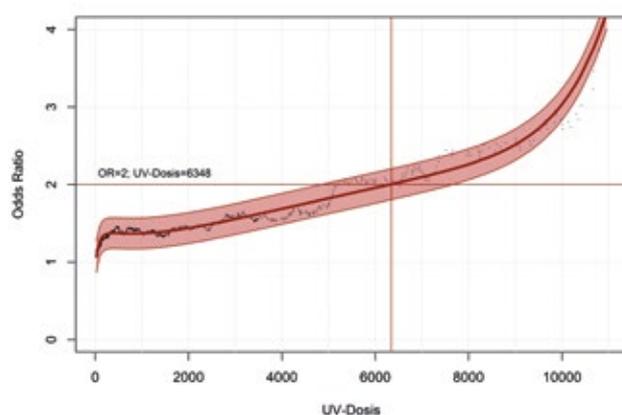


Abb. 1: Fall-Kontroll-Studie A (PEK/AK III/MB): Dosis-Wirkungs-Beziehung ($R^2=0,950$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 11.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzintervall und Verdopplungsdosis.

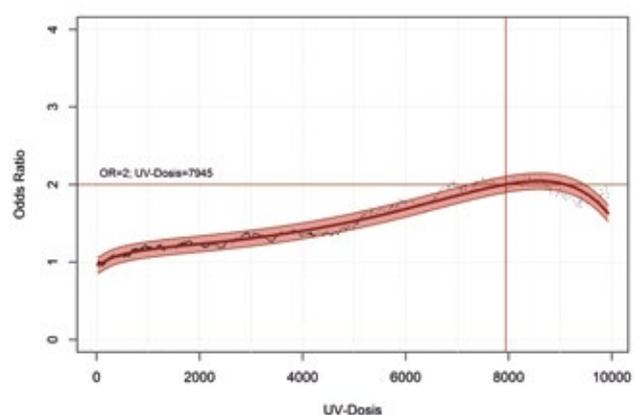


Abb. 2: Fall-Kontroll-Studie B (BZK): Dosis-Wirkungs-Beziehung ($R^2=0,965$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 10.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzintervall und Verdopplungsdosis.



höheres Risiko haben, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken. Für Personen mit Basalzellkarzinom ließ sich dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant belegen, aber ein klarer Trend nachweisen. Berufsgruppen mit besonders hohem Erkrankungsrisiko waren für beide Tumor-entitäten Berufe in den Bereichen Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter, Bau-Außengewerbe und Schlosser / Installateure / Rohrleitungsbauer (mit Außenbeschäftigung).

Eine mögliche Modifikation durch den Hauttyp wurde nicht untersucht. Dies bleibt weiterführenden Analysen vorbehalten. Für die Art der UV-Exposition (natürlich / künstlich) zeigte sich sowohl bei PEK als auch beim BZK, dass Solarienbesuche das Erkrankungsrisiko erhöhen. Die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition erwiesen sich auch in der Feldstudie bei Nutzung durch nicht an der Instrumentenentwicklung beteiligte Untersucher als ausreichend valide, reliabel und praktikabel. Sie setzen jedoch eine Schulung des medizinischen Personals voraus.

Schlussfolgerung

Die erhobenen Studiendaten zeichnen sich sowohl durch ihre Repräsentativität bezüglich ausgewählter Parameter als auch durch mittels Monitoring, elektronischer Datenerfassung und sorgfältiger Plausibilitätskontrollen gesicherte

hohe Qualität aus. Mit dem Abschluss des Forschungsprojektes FB 181 liegen insgesamt Ergebnisse vor, die wesentliche neue Ansatzpunkte für die Diskussion der Rolle der beruflichen und nichtberuflichen UV-Exposition bei der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs liefern. Die Teilnehmer warnen jedoch davor, Teilergebnisse des Projektes über zu interpretieren, da die Ergebnisse sehr komplex sind und auch die epidemiologischen Besonderheiten mit möglichen Fallstricken zu beachten sind. Die Ergebnisse wurden inzwischen in zwei führenden Journalen (zum Plattenepithelkarzinom im *British Journal of Dermatology*; zum Basalzellkarzinom im *Journal of Occupational and Environmental Medicine*) publiziert (2, 3). Zum beruflich verursachten Plattenepithelkarzinom bestätigen sich im Wesentlichen die Erkenntnisse, die zur Einführung der BK 5103 geführt haben. Zum Basalzellkarzinom ergeben sich neue wichtige Hinweise zur beruflichen Verursachung. Da das Basalzellkarzinom in unterschiedlichen klinischen und histologischen Subtypen auftritt, werden derzeit weitere Analysen von entsprechenden Subgruppen durchgeführt, um die berufliche Verursachung besser beurteilen zu können.

Der Autor:

Prof. Dr. Thomas Diepgen

Universitätsklinikum Heidelberg

Klin. Sozialmedizin mit Schwerpunkt Berufs- und

Umweltdermatologie

Studiengruppe und beteiligte Institutionen

J. Schmitt^{1,2}, E. Haufe^{1,2}, F. Trautmann², J.P. Allam³, K. Bachmann⁴, A. Bauer⁵, T. Bieber³, S. Bonness⁶, R. Brans⁷, B. Brecht², T. Brüning⁸, I. Bruhn⁵, H. Drexler⁹, S. Dugas-Breit¹⁰, P. Elsner¹¹, M. Fartasch⁸, M. Gina¹¹, S. Grabbe¹², W. Grobe³, S.M. John⁷, P. Knuschke¹³, D. Küster^{1,2}, B. Lang¹², S. Letzel¹⁴, L. Ruppert⁴, H.J. Schulze¹⁰, A. Seidler¹, T. Stange², V. Stephan², A. Thielitz⁶, W. Weistenhöfer⁹, S. Westerhausen¹⁵, M. Wittlich¹⁵, E. Zimmermann⁴ und T.L. Diepgen⁴

- ¹ Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Medizinische Fakultät der TU Dresden,
- ² Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum, Dresden,
- ³ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Bonn,
- ⁴ Institut für Klinische Sozialmedizin, Universität Heidelberg,
- ⁵ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden,
- ⁶ Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, Standort BG Klinikum Hamburg,
- ⁷ Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück und Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück,
- ⁸ Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA),
- ⁹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg,
- ¹⁰ Abteilung Dermatologie, dermatologische Strahlentherapie und Dermatohistopathologie, Fachklinik Hornheide,
- ¹¹ Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Jena,
- ¹² Hautklinik und Poliklinik, Universität Mainz,
- ¹³ Bereich Experimentelle Photobiologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden,
- ¹⁴ Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Universität Mainz,
- ¹⁵ Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), Referat Strahlung, Sankt Augustin

Literatur

1. Wissenschaftliche Begründung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales, GMBI 2013, Nr. 35, S. 671ff, (690)
2. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL; FB 181 Study Group, Bieber T, Brans R, Brecht B, Grabbe S, Küster D, Ruppert L, Stephan V, Thielitz A, Zimmermann E. Is UV-exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. *Br J Dermatol.* 2017 Epub ahead of Print DOI: 10.1111/bjd.15906
3. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL; FB 181 Study Group. Occupational UV-exposure is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma: Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181. *J Occup Environ Med.* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1097/JOM.0000000000001217

Warum Schichtarbeit nicht gleich Schichtarbeit ist

Was bedeutet dies für die Einschätzung potenzieller Gesundheitsrisiken?

Sylvia Rabstein, Thomas Behrens, Dirk Pallapies, Thomas Brüning



Knapp dreieinhalb Millionen Beschäftigte in Deutschland arbeiten laut Mikrozensus 2015 ständig oder regelmäßig in Nachtarbeit. Eine Reihe von Forschungsprojekten befasst sich in den letzten Jahren mit den gesundheitlichen Konsequenzen der Schichtarbeit. Nach wie vor ist es jedoch schwierig, eindeutige Schlussfolgerungen aus diesen Studien zu ziehen. Woran das liegt und wie die Probleme gelöst werden können, wird im Folgenden erläutert.

Nicht erst seit der Einschätzung der Internationalen Krebsagentur (IARC) aus dem Jahr 2007, dass langjährige Schichtarbeit wahrscheinlich krebserregend beim Menschen ist, werden die gesundheitlichen Folgen von Schicht- und Nachtarbeit in einer Vielzahl von Studien untersucht [1]. Als gesundheitliche Effekte werden neben chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Magen-Darm Beschwerden und Krebs auch zum Beispiel Schlafstörungen, Reproduktionsstörungen und Depression diskutiert. Bei fast allen Aspekten erschweren unterschiedliche Definitionen, Erhebungs-Methoden und Expositionsmaße für Schichtarbeit in den verschiedenen Studien eindeutige Schlussfolgerungen.

Circadiane Rhythmen

Die Autoren der IARC-Einschätzung bezogen sich in ihrer Begründung auf langjährige Schichtarbeit, die mit circadianen Störungen verbunden ist ("shift-work that involves circadian disruption"). Circadiane Rhythmen sind biologische Rhythmen, die einen Zyklus in etwa einem Tag durchlaufen (*circa diem*, rund einen Tag). Beim Menschen sind die biologischen Rhythmen aber nicht genau 24 Stunden lang, sondern im Schnitt etwa 24,2 Stunden, mit leichten Unterschieden zwischen Männern und Frauen [2]. Für eine Synchronisierung

mit dem natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus der Erde sorgt eine Struktur im Gehirn, der *Nucleus suprachiasmaticus*, der auch als „master circadian clock“ bezeichnet wird. Über spezifische Ganglienzellen im Auge erhält die innere Uhr das Licht-Dunkel-Signal der Umwelt und sendet hormonelle sowie nervale Signale an den Körper. Alle Organe und Gewebe werden somit hierüber synchronisiert. Kommt dieses Gefüge wiederholt oder dauerhaft außer Takt, so kann dies die Gesundheit beeinträchtigen [3]. Ab wann genau aber kann von einer Schädigung oder circadianen Störung ausgegangen werden? Dies herauszufinden ist das Ziel verschiedener wissenschaftlicher Studien. Dabei untersucht man die Rolle von Licht in der Nacht, Signalmarker für die circadiane Uhr wie das Hormon Melatonin, aber auch Schlaf, Aufmerksamkeit und weitere Hormone wie zum Beispiel Cortisol. Sicher ist, dass eine dauerhafte circadiane Störung nicht schon nach einer nächtlichen Feier in der Disko hervorgerufen wird.

Präzise Charakterisierung: Chronotyp, Schicht- und Nachtarbeit

Die individuelle Reaktion auf eine Störung in der Nacht hängt ab vom sogenannten Chronotyp [4]. Der Chronotyp beschreibt, wie die Uhr einer Person im Alltag getaktet ist. Man unterscheidet hierbei grob den Frühtyp, den Intermediärtyp

Kurz gefasst

- In verschiedenen Forschungsprojekten am IPA wird untersucht, welche gesundheitlichen Auswirkungen Schichtarbeit hat.
- Bisherige Untersuchungen zeigen, dass Schicht-/Nachtarbeit je nach Alter und Chronotyp unterschiedliche gesundheitliche Effekte haben können und es nicht das eine für alle optimale System geben kann.
- Hier kann es bei der Planung von Schichtarbeit sinnvoll sein, die individuellen Voraussetzungen zu berücksichtigen.

und den Spättyp. Frühtypen haben keine Schwierigkeiten, früh aufzustehen, kommen an Werktagen bei untertägigen Arbeitszeiten bezüglich der Schlafzeiten gut zurecht, und entwickeln eher ein Schlafdefizit am Wochenende, wenn sich der Schlaf zum Beispiel durch private Aktivitäten am Abend hinauszögert. Bei Spättypen ist es umgekehrt. Sie können gut in den langen Abend hinein wach bleiben und entwickeln meist ein Schlafdefizit in der Woche, wenn sie früh aufstehen müssen.

In der Schichtarbeitsforschung spielt daher die Chronobiologie eine besondere Rolle. Fragen sind, wie Schichtarbeit optimal auf Beschäftigte zum Beispiel unter Berücksichtigung des Chronotyps abgestimmt werden kann, welche Beleuchtung am besten geeignet ist und ob es eine Altersgrenze für Schichtarbeit gibt. Idealerweise würde die circadiane Störung – also die Abweichung der Arbeits- und Wachzeiten von der inneren Wachzeit – für jede Person in Abhängigkeit vom individuellen Chronotyp bestimmt [5]. In wissenschaftlichen Studien ist es jedoch schwer, das Ausmaß der circadianen Störung über Jahre hinweg zu erfassen. Zum einen kann sich der Chronotyp im Verlauf des Lebens ändern und es sind noch keine retrospektiven Verfahren für die Bestimmung des Chronotyps vorhanden. Zum anderen lassen sich Arbeitszeiten und Lebensgewohnheiten, die länger zurück liegen, vielfach nur noch ungenau nachvollziehen. Welche Leserin oder Leser dieses Artikels kennt heute noch den genauen Stundenplan im letzten Jahrgang ihrer Schulzeit? Eine Möglichkeit Schlaf- und Wachzeiten detailliert zur erfassen, wäre die Durchführung von großen prospektiven Studien



Bei der Planung von Schichtarbeit sollten die individuellen Angaben der Beschäftigten berücksichtigt werden.

zur Chronobiologie, die es bisher – auch wegen des damit verbundenen logistischen und zeitlichen Aufwandes – noch nicht gibt.

Aber noch ein weiterer wichtiger Aspekt für die Einschätzung der Schichtarbeit spielt eine Rolle. Anhand einer einzigen epidemiologischen Studie kann in der Regel gerade bei vermuteten komplexen Ursachen-Wirkungsbeziehungen kein ursächlicher Zusammenhang aufgestellt oder „bewiesen“ werden. Hierfür müssen viele Studien zusammengefasst und bewertet werden. Dafür sind eindeutige und studienübergreifende Definitionen der Exposition notwendig. Am Beispiel „Nachtarbeit“ lässt es sich recht gut verdeutlichen. Zwar ist der Begriff Nachtarbeit intuitiv klar und wird auch von den meisten Studienteilnehmenden richtig beantwortet. Definitionen hierzu liegen jedoch im Detail zum Teil weit auseinander. Die International Labour Organisation (ILO) definiert Nachtarbeit als Arbeit, die mindestens den Zeitraum von Mitternacht bis fünf Uhr morgens umspannt. Im Mikrozensus wird von Nachtarbeit ausgegangen, wenn eine Tätigkeit zwischen 23 und sechs Uhr morgens ausgeübt wird [6]. Auch epidemiologische Studien unterscheiden sich zum Teil im Hinblick auf Detailfragen stark. So werden zum Beispiel in manchen Studien Nachtarbeitende nur als solche bezeichnet, wenn mindestens 50 Prozent ihrer Tätigkeit in Nachtarbeit stattfindet.

Das IPA hat sich im Rahmen der GENICA Studie, einer populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie zu Brustkrebs, mit dem Thema Schichtarbeit und Brustkrebs intensiv befasst [7–9]. Analysen zum Antwortverhalten bei Mehrfachbefragungen anhand der GENICA Daten zeigten, dass Nachtarbeit intuitiv richtig eingeschätzt wird [10]. Die Erfahrungen aus GENICA beeinflussten dabei die Zusammenstellung relevanter Fragen zu Schichtarbeit für epidemiologische Stu-



dien im Rahmen eines IARC Workshops, die ein internationales Team von Experten im Jahr 2011 veröffentlichte [11]. Demnach sollte in Studien zu Schichtarbeit neben Fragen zu konkreten Arbeitszeiten, der Umfang und die Intensität der Schichtarbeit, Schichtrotation und Rotationsrichtung, Ruhezeiten und auch Informationen zu Jetlag, Schlaf und Beleuchtung umfassen.

Nicht alle diese Details sind in Studien immer komplett abbildbar. So zeigten zum Beispiel IPA-Analysen, dass man die Rotationsrichtung, also die Richtung des Wechsels der Schichten, nur schwierig im Detail analysieren kann. Man spricht von einer Vorwärtsrotation, wenn die Schichten im Verlauf immer später beginnen, wenn auf eine Frühschicht die Spät- und dann die Nachtschicht folgt. Bei Personen, die im Laufe ihres Lebens an mehreren Arbeitsstellen beschäftigt waren, resultiert dieses schnell in einer Mischung aus verschiedenen Rotationsrichtungen, mit unterschiedlichen Arbeitszeiten in unterschiedlichen Alters- und Lebensstufen, so dass sich einzelne Effekte hier nur noch schwer untersuchen lassen.

Aktuelle Forschungsprojekte

Um auf Grundlage einer größeren Studienpopulation genauere Aussagen zu potentiellen Risiken von Schichtarbeit treffen zu können, wurde auf Initiative des IPA eine Studie der fünf großen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien zu

Brustkrebs initiiert. Bei den Studien aus Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland und Spanien handelt es sich um solche, für die umfangreiche Berufsbiographien und detailliertere Schichtarbeits-Informationen zur Verfügung stehen. Der harmonisierte Datensatz umfasst über 6.000 Brustkrebsfälle und knapp 7.000 Bevölkerungskontrollen. Er erlaubt neben der Dauer der Tätigkeit in Schichtarbeit auch die Analyse der Intensität der Belastung mit einheitlichen Definitionen. Die Ergebnisse dieser Studie, die 2017 erstmals auf der wissenschaftlichen Jahrestagung des Scientific Committee on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH) der International Commission on Occupational Health (ICOH) in Edinburgh präsentiert und diskutiert wurden, können dazu beitragen, die offenen Fragen zum Zusammenhang von Schichtarbeit und Brustkrebs weiter zu präzisieren.

Besser charakterisierbar ist die Schichtarbeit in prospektiven Studien oder Querschnitts-Studien. So wurde vom IPA eine Studie an Mitarbeiterinnen des BG Klinikums Bergmannsheil durchgeführt. Bei dieser Studie wurden verschiedene Gesundheitsparameter (z.B. Schlaf, Hormone und Reaktionsfähigkeit) an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen mit entweder Tagschichten oder Nachtschichten beobachtet. Arbeitszeiten, Schlaf-Wach-Zeiten und Chronotypen sowie Lifestyle-Faktoren wurden in dieser Studie präzise erfasst. Ergebnisse aus der Studie werden im Laufe des Jahres 2018 publiziert.

Fazit

Klar ist heute, dass es eine Vielzahl unterschiedlicher Schichtarbeitsformen gibt, diese allerdings in den meisten Studien zu gesundheitlichen Wirkungen nicht adäquat differenziert betrachtet werden beziehungsweise werden können. Je nach Alter und persönlichem Chronotyp kann der Einfluss der Nacht-/Schichtarbeit ganz unterschiedlich sein. Insofern ist es überhaupt nicht überraschend, dass es zur Einschätzung fast aller potenziellen gesundheitlichen Risiken von Nacht-/Schichtarbeit bislang keine eindeutige Evidenz gibt. An Stelle der Frage „Macht Nacht-/Schichtarbeit krank?“ ist vielmehr in Zukunft die Frage zu beantworten: Welche Schichtarbeitsform ist für welchen Beschäftigten (individuell) in welchem Lebensalter am besten geeignet?

Solange es darauf keine klaren Antworten gibt, scheint es zumindest sinnvoll, bei der Schichtarbeitsplanung im Rahmen der betrieblichen Möglichkeiten so weit wie möglich die individuellen Angaben der Beschäftigten zu berücksichtigen, wann sie persönlich am wenigsten unter Schichtarbeit leiden, welche Form für sie am verträglichsten ist.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Sylvia Rabstein, Dr. Dirk Pallapies
 IPA

Literatur

1. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007;8: 1065–6
2. Duffy JF, Cain SW, Chang A-M, Phillips AJK, Münch MY, Gronfier C, et al. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108 Suppl 3:15602–8
3. Albrecht U. Timing to perfection: The biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron.* 2012; 74: 246–60
4. Roenneberg T, Kuehne T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 429–38
5. Erren TC, Morfeld P. Computing chronodisruption: How to avoid potential chronobiological errors in epidemiological studies of shift work and cancer. *Chronobiol. Int.* 2014; 31: 589-99
6. Bundesamt S. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit - Beruf, Ausbildung und Arbeitsbedingungen der Erwerbstätigen in Deutschland - 2015. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Arbeitsmarkt/Erwerbstaeetige/BerufArbeitsbedingungErwerbstaetigen.html>.
7. Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, et al. Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health.* 2010; 36: 134–41
8. Rabstein S, Harth V, Pesch B, Pallapies D, Lotz A, Justenhoven C, et al. Night work and breast cancer estrogen receptor status--results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health.* 2013; 39: 448–55
9. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C, Pesch B, Plöttner S, Heinze E, et al. Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study. *Chronobiol Int.* 2014; 31: 1115–22
10. Rabstein S, Pesch B, Harth V, Bonberg N, Heinze E, Pallapies D, et al. Untersuchung von Eigenangaben zu Schichtarbeit. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin;*2010; 60: 280–1
11. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining ‚shift work‘ in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011; 68: 154–62

Schichtarbeit und Prostatakrebs

Untersuchungen auf Basis der Heinz Nixdorf Recall Kohorte



Thomas Behrens, Karl-Heinz Jöckel, Thomas Brüning

Die Internationale Krebsagentur (IARC) bewertete vor zehn Jahren Schichtarbeit, die mit einer zirkadianen Disruption einhergeht, als wahrscheinliches Karzinogen für Brustkrebs. In der Folge untersuchten viele Studien auch das Risiko für andere Tumorlokalisationen. Eine aktuelle Untersuchung auf Basis der Heinz Nixdorf Recall Kohorte aus dem Ruhrgebiet beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen Schicht-beziehungswise Nachtarbeit und dem Risiko für Prostatakrebs.

Die Internationale Krebsagentur (IARC) in Lyon stuft 2007 Schichtarbeit, die mit einer zirkadianen Disruption verbunden ist, als wahrscheinlich krebserregend ein (1). Die Einstufung stützte sich dabei überwiegend auf Studien zu weiblichem Brustkrebs. Nach der „Light-at-Night-Hypothese“ (s. Kasten) sind hiervon potenziell jedoch auch männliche hormonsensible Krebsgewebe betroffen (2). Zum Zeitpunkt der IARC Einstufung lagen nur wenige belastbare Studien zu Schichtarbeit und dem Risiko für Prostatakrebs vor. In den Folgejahren änderte sich diese Situation, jedoch bleibt die Faktenlage nicht eindeutig: So zeigte eine kanadische Fall-Kontrollstudie ein nahezu dreifach erhöhtes Prostatakrebsrisiko für Nachtschichtarbeiter (3). Ebenso berichtete eine spanische Fall-Kontrollstudie über ein erhöhtes Risiko nach mehr als 28-jähriger Nachtarbeit bei Männern mit frühem Chronotyp (s. Kasten) (4). In einer deutschen Kohorte aus

der chemischen Industrie (BASF) zeigten sich beim Vergleich von Tag- und Nachtschichtarbeitern dagegen keine Unterschiede hinsichtlich der Prostatakrebsinzidenz (5). Um den Zusammenhang zwischen Prostatakrebsrisiko und Schicht-beziehungswise Nachtarbeit zu untersuchen, werteten wir Daten der bevölkerungsbezogenen, prospektiven Heinz-Nixdorf Studie (HNR) aus dem Ruhrgebiet aus.

Die Basiserhebung der HNR fand zwischen den Jahren 2000 und 2003 statt und schloss eine zufällige Stichprobe von 2.395 Männern im Alter von 45 bis 74 Jahren ein. Von 2011 bis 2014 wurde eine Nachfolgebefragung durchgeführt, in dem ausführliche Fragen zu einer Tätigkeit in Schicht-beziehungswise Nachtarbeit erhoben wurden, die Empfehlungen einer IARC-Arbeitsgruppe für epidemiologische Schicht-arbeitsstudien folgte (6). 1.757 Männer mit ausreichenden

Angaben zu Schichtarbeit und anderen Co-Variablen, die zur Eingangsuntersuchung nicht an Prostatakrebs erkrankt waren, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurden Hazard Ratios (HR) mit Alter zum Ereigniszeitpunkt als Zeitskala berechnet. Zusätzlich wurden die statistischen Modelle adjustiert für Rauchstatus, eine positive Familienanamnese für Prostatakrebs, Schulbildung und das Nettoäquivalenzeinkommen analysiert. Außerberufliche Risikofaktoren wie der Body Mass Index, körperliche Aktivität, Vitamin D-Status zu Untersuchungsbeginn und Alkoholkonsum beeinflussten den Zusammenhang zwischen Schicht/Nachtarbeit und dem Prostatakrebsrisiko nicht und wurden deshalb nicht in das Modell aufgenommen. Alle Analysen wurden nach bevorzugter mittlerer Schlafpräferenz (► Kasten) als Parameter für den Chronotyp zur Basiserhebung geschichtet.

Schicht- bzw. Nachtarbeit könnte Risiko für Prostatakrebs erhöhen

Bis zum Ende der Anschlussuntersuchung im September 2014 erkrankten 76 Männer neu an einem Prostatatumor. Für Schicht- beziehungsweise Nachtarbeit wurde ein mehr als doppelt erhöhtes Prostatakrebsrisiko beobachtet. Eine mehr als 20-jährige Tätigkeit in Schichtarbeit war mit einem dreifach, eine gleich lange Tätigkeit in Nachtarbeit mit einem fast vierfach erhöhten Risiko assoziiert. Da fast 80 Prozent der Männer sowohl in Schicht- als auch in Nachtarbeit tätig waren, waren die einzelnen Effekte für Schicht- und Nachtarbeit jedoch nur schwer voneinander zu trennen.

Beschäftigte mit früher Schlafpräferenz zeigten besonders stark erhöhte HR, die nach 10-jähriger Schichtarbeit auf das sechsfache, bei langjähriger Nachtarbeit auf einen 7-fach erhöhten Wert anstiegen. Für die mittlere Schlafpräferenz beobachteten wir mehr als doppelt so hohe Risikoschätzer, während Männer mit später Schlafpräferenz kein erhöhtes Prostatakrebsrisiko aufwiesen. Da nur wenige Fälle in die nach Schlafpräferenz geschichteten Analysen eingeschlossen wurden, wiesen die Ergebnisse sehr weite 95 Prozent Konfidenzintervalle auf.

Bei der Interpretation zu berücksichtigende Faktoren

Anders als in der Untersuchung von Beschäftigten der BASF, die in einem einheitlichen Schichtsystem arbeiteten (5), wurde in der HNR eine Vielzahl von unterschiedlichen Berufen, die mit unterschiedlichen Formen von Schicht- und Nachtarbeit verbunden sind, untersucht. Hier waren z.B. für die Studienregion typisch relativ viele ehemalige Bergarbeiter vertreten, aber auch Beschäftigte aus der Metallindustrie oder dem öffentlichen Dienst. Für alle Gruppen deutete sich eine Erhöhung des Prostatakrebsrisikos an.

Light-at-Night Hypothese

Die „Light-At-Night“-Hypothese fokussiert auf eine Störung der physiologischen zirkadianen Rhythmik des Organismus durch nächtliche Exposition gegenüber elektrischem Licht, die in einer Unterdrückung der nächtlichen Melatoninausschüttung resultiert. Die Unterdrückung von Melatonin kann dabei einen Effekt auf verschiedene andere physiologische Parameter haben. In Bezug auf Brustkrebs wird eine Steigerung der Östrogenproduktion, die die Brustkrebsentstehung begünstigen kann, diskutiert. Melatonin selber werden aber auch onkostatistische Effekte zugeschrieben.

Chronotyp

Der Chronotyp bezeichnet das unterschiedliche Verhalten von Menschen hinsichtlich ihrer „inneren biologischen Uhr“ (circadiane Rhythmik). Diese kommt vor allem im Schlafverhalten zum Ausdruck und hat seine Extreme in Frühaufstehern („Lerche“) und sogenannten „Nachteulen“ mit später Schlafperiode, betrifft aber auch Merkmale wie den Hormonspiegel, die Körpertemperatur und das Leistungsvermögen zu unterschiedlichen Tageszeiten.

Bevorzugte mittlere Schlafpräferenz

Der bevorzugte Schlafmittelpunkt wurde anhand von zwei Fragen zur bevorzugten Schlafens- beziehungsweise Aufwachzeit an freien Tagen ermittelt. Die Definition der frühen, mittleren beziehungsweise späten Schlafpräferenz wurde dabei anhand der Verteilung der Schlafmittelpunkte (mit Trennung beim 25. und 75. Perzentil) separat für jede 5-Jahresaltersgruppe festgelegt.

Überraschend war, dass Indikatoren eines niedrigen sozioökonomischen Status (SES) mit einem verringerten Prostatakrebsrisiko assoziiert waren. Nichtteilnehmer an der Nachfolgeuntersuchung zeigten eine höhere Erkrankungsrate für Prostatakrebs und hatten einen niedrigeren SES, so dass Selektionseffekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten, nicht ausgeschlossen werden können. Ein derartiger Effekt müsste jedoch sehr stark sein, um die beobachteten hohen Risiken auf einen Nulleffekt zu reduzieren. Gegen einen systematischen Fehler sprechen auch die durchgehend konsistenten Ergebnisse mit steigenden Risikoschätzern bei zunehmender Tätigkeitsdauer in Schicht- oder Nachtarbeit und die erhöhten Risiken für Männer mit früherer und mittlerer, aber nicht später Schlafpräferenz. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass durch Pro-

statakrebscreening mittels Prostataspezifischem Antigen (PSA) vermehrt Tumoren mit niedrigen Stadien bei Männern mit höherem SES diagnostiziert wurden. Ein Vergleich der Tumorstadien nach Indikatoren des SES zur Überprüfung dieser Hypothese war jedoch nicht möglich, da das Tumorstadium nicht zur Verfügung stand.

Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Schicht- und Nachtarbeit in der bevölkerungsbasierten HNR mit erhöhten Neuerkrankungsraten an Prostatakrebs assoziiert waren, die mit zunehmender Dauer der Tätigkeit weiter zunahmen. In Übereinstimmung mit der Hypothese, dass Personen mit frühem Chronotyp besonders suszeptibel auf Schichtarbeit und Nachtarbeit reagieren, beobachteten wir erhöhte Risiken vor allem bei Männern mit früher und mittlerer, aber nicht später Schlafpräferenz.

Im Gegensatz zur industriebasierten BASF Kohorte mit einem einheitlichen Schichtsystem wurden durch den bevölkerungsbezogenen Ansatz der HNR eine Vielzahl von Berufen mit unterschiedlichen Formen von Schicht- und Nachtarbeit untersucht. Details der Schichtarbeit (zum Beispiel Schichtsystem, Rotationsrichtung etc.) konnten bei der Vielschichtigkeit der beobachteten Berufsbiographien deshalb nicht berücksichtigt werden, so dass wir eine breite Definition von Schicht und Nachtarbeit verwandt haben. Die konsistenten Ergebnisse aus der HNR liefern somit einen weiteren Baustein in der Diskussion um eine mögliche krebserzeugende Wirkung von Nacht- beziehungsweise Schichtarbeit.

Alle Studienergebnisse sind im Detail auch im Scandinavian Journal of Work and Environmental Health publiziert (7).

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning

IPA

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und
Epidemiologie, Universität Duisburg-Essen

Literatur

1. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncology* 2007; 8: 1065–6
2. Stevens RG, Rea MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 279–87
3. Parent MÉ, El-Zein M, Rousseau M-C, Pintos J, Siemiatycki J. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 751–9
4. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Burgos J, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 2015; 137: 1147–57
5. Yong M, Blettner M, Emrich K, Nasterlack M, Oberlinner C, Hammer GP. A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers. *Scand J Work Environ Health* 2014; 40: 502–10
6. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011; 68: 154–62
7. Behrens T, Rabstein S, Wichert K, Erbel R, Eisele L, Arendt M, Dragano N, Brüning T, Jöckel KH. Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43: 560–568



IPA-Biobank – Nachhaltige Entwicklung

Datenschutzkonzept, Qualitätssicherungsmaßnahmen
und zentrale Bereitstellung von Biomaterialien

Antje Müller, Jan Hovanec, Georg Johnen, Thorsten Wiethage, Thomas Brüning, Thomas Behrens

Biomaterialsammlungen menschlicher Körpermaterialien mit zugehörigen, in Datenbanken gespeicherten Informationen haben sich zu einem unverzichtbaren Werkzeug unter anderem für die Biomarker-gestützte Präventionsforschung entwickelt. Der nachfolgende Beitrag beschreibt Maßnahmen zur Realisierung eines übergreifenden Biobankkonzeptes sowie die Grundlagen des Datenschutzkonzeptes der IPA-Biobank.

Am IPA werden Biomaterialsammlungen im Rahmen von einzelnen Forschungsprojekten gewonnen, zu einem großen Teil in Ultratiefkühlsystemen gelagert und durch die Projekte selbst verwaltet. Für die Probenverwaltung von bestehenden sowie zukünftigen Sammlungen wurde am IPA eine zentrale Software zur Biomaterialverwaltung (BIMS) eingerichtet und weiterentwickelt (Müller et al. 2015). Aktuell werden über das BIMS zehn, in Kürze dreizehn, Biomaterialsammlungen verwaltet.

Die Integration der Biomaterialsammlungen in ein zentrales Probenverwaltungssystem ist nur eine Teilaufgabe zur nachhaltigen Weiterentwicklung des übergreifenden Biobankkonzeptes am IPA. Im Wesentlichen werden dabei zwei Ziele verfolgt: Erstens eine zentrale Unterstützung und Qualitätssicherung aller Prozesse des Aufbaus und Betriebs von projektbezogenen Biomaterialsammlungen am IPA, zweitens

die zentrale Bereitstellung und Nutzung von Biomaterialien und Daten aus abgeschlossenen Forschungsprojekten für weitere arbeitsmedizinische Forschungsfragen.

Unterstützung und Qualitätssicherung

Um die Biomaterialsammlungen am IPA adäquat zu unterstützen, müssen technische Strukturen sowie Leitfäden und Standards für den Aufbau und Betrieb von Biomaterialsammlungen bereitgestellt werden. Konkret bedeutet dies:

Die Möglichkeiten der Lagerung von Biomaterial am IPA werden zukünftig durch ein Kryolagersystem ergänzt. Damit werden die Lagerungskapazitäten unter anderem dem steigenden Bedarf angepasst und deutlich erweitert. Die automatisierte Lagerung von Biomaterial in der Gasphase von Flüssigstickstoff gewährleistet darüber hinaus eine erhöhte Probenqualität durch standardisiertes Arbeiten

Kurz gefasst

- Biomaterialsammlungen mit den dazugehörigen Datenbanken sind ein unverzichtbares Werkzeug für die Präventionsforschung.
- Am IPA werden zurzeit Strukturen etabliert bzw. weiterentwickelt, um die nachhaltige Entwicklung einer zentralen Biobank zu ermöglichen. Dazu gehören: Erweiterung des zentralen Probenlagersystems, Bereitstellung eines Biomaterialinformations-Management-Systems, Entwicklung von Leitfäden und Standard Operating Procedures, ein erweitertes Datenschutzkonzept.

und eine geschlossene Kühlkette in tiefen Temperaturbereichen.

Das BIMS (Biomaterial-Information-Management-System) muss aufgrund der vielfältigen, individuellen und sich ständig verändernden Anforderungen an die Registrierung und Verwaltung von Proben kontinuierlich weiterentwickelt werden. Für nachhaltige und flexible Strukturen wird ein bereits umfassender Anforderungskatalog weiter ergänzt und umgesetzt.

Mit der Entwicklung von generellen Leitfäden und Standard Operating Procedures (SOPs) werden die Biomaterialsammlungen weiter unterstützt. Zentrale SOPs stellen wichtige Instrumente der Qualitätssicherung dar, mit welchen eine Wertsteigerung einzelner Sammlungen für die spätere Nutzung in weiteren Forschungsvorhaben erreicht wird. Sie umfassen konkrete Vorlagen für Dokumente, Dokumentationsverfahren, (Minimal-)Datensätze, Probanden- und Einverständniserklärungen, die unter Berücksichtigung der rechtlichen, ethischen und qualitativen Aspekte sowie den langjährigen Erfahrungen des Instituts erstellt werden.

Verfügbarkeit für spätere Forschungszwecke

Während der Laufzeit der Projekte werden die Biomaterialien über das BIMS und die zugehörigen Daten in projekteigenen Datenbanken verwaltet. Wenn die Forschungsprojekte beendet sind, werden nichtverbrauchte Biomaterialien mit den zugehörigen Daten weiter aufbewahrt. Das gleiche gilt für Biomaterialien, welche gezielt für spätere Forschungszwecke gesammelt wurden. Eine Aufbewahrung setzt jedoch voraus, dass ein entsprechendes Einverständnis der Probanden vorliegt. Diese Proben können für Forschungszwecke und Analysen genutzt werden, die zum Zeitpunkt der Probengewinnung noch nicht bekannt oder absehbar waren. Ein wesentlicher Vorteil für die spätere Nutzung der

Biomaterialien ist, dass die Daten zum Probenmaterial in zentralen Datenbanken gespeichert werden, und Forscher gezielt – über alle Sammlungen hinweg – nach geeignetem Biomaterial für die entsprechende Fragestellung recherchieren können.

Datenschutzkonzept der IPA-Biobank

Die technisch-organisatorische Struktur der Biobank, die für eine solche zentrale Datenspeicherung erforderlich ist, wird in den zentralen Merkmalen im Datenschutzkonzept abgebildet. Das Datenschutzkonzept einer Biobank erfordert dabei strengere Datenschutzmaßnahmen als die Datenhaltung auf der Ebene einzelner Projekte. Das liegt insbesondere an der langfristigen und zweckoffenen Datenverarbeitung in der Biobank. Demgegenüber beziehen sich die Datenschutzmaßnahmen der einzelnen Projekte auf eine zweckgebundene und zeitlich befristete Datenverarbeitung, deren Anforderungen je nach Projekt variieren können.

Das Datenschutzkonzept der IPA-Biobank orientiert sich an den anerkannten Leitlinien der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) und erhielt nach Beratung ein positives Votum der TMF. Das Konzept sieht unter anderem vor, dass bei der Überführung von probandenbezogenen Daten aus dem Projektbezug in die Forschungsdatenbank der IPA-Biobank das projektspezifische Pseudonym des Probanden ein zweites Mal verschlüsselt und so durch ein biobankeigenes Pseudonym ersetzt wird (siehe Abb. 1). Dadurch wird der Zugriff auf die Daten neu geregelt. Es wird eine symmetrische Verschlüsselung verwendet und der kryptografische Zuordnungsschlüssel am IPA – gesondert von allen übrigen Datenbanken – gespeichert.

Somit lässt sich die Verschlüsselung zum einen wiederholen und erlaubt die praktische Umsetzung möglicher Auskunftersuchen oder Widerrufe von Probanden. Zum anderen können eventuelle Zufallsbefunde an die Probanden weitergegeben werden, sofern dies im jeweiligen Projekt mit dem Probanden vereinbart worden ist. Weiterhin sieht das Konzept eine strikte Aufteilung von Informationen auf verschiedene Datenbanken des Biobankmoduls (das BIMS, eine Analysedatenbank sowie eine Bilddatenbank) und die Forschungsdatenbank und eine Trennung von Zugriffsberechtigungen vor. Bei der Überführung von Daten aus dem Projektbezug in das Biobankmodul der IPA-Biobank werden sämtliche probandenbezogene Informationen entfernt, so dass die Informationen in der Probandendatenbank auf den Barcode der Probe, Lagerort und Qualitätsdaten beschränkt werden (Abb. 1). Erst über einen weiteren Zuordnungsschlüssel

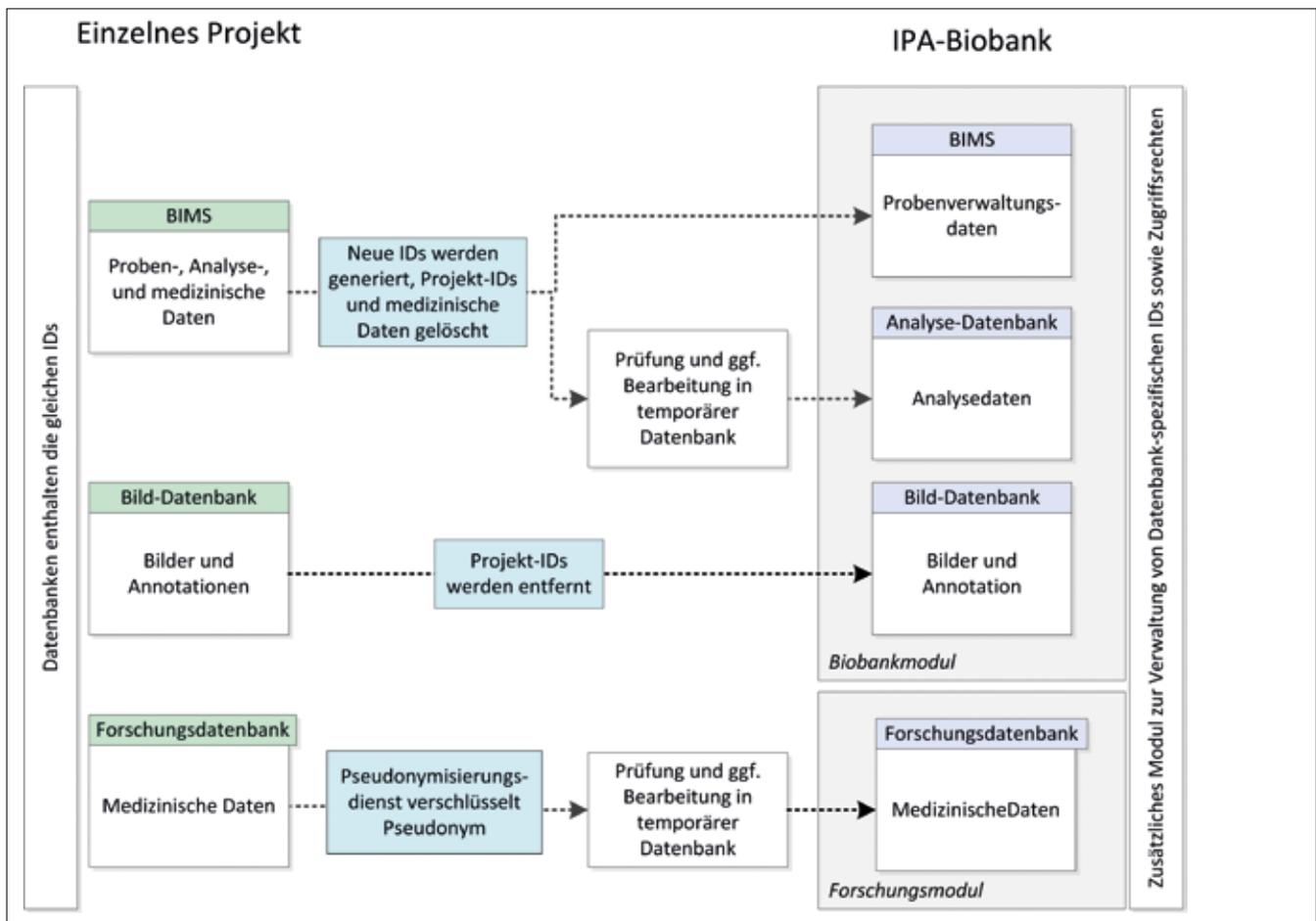


Abb. 1: Vereinfachtes Schema zum Übergang von Daten einzelner Projekte in die IPA-Biobank

sel können die Daten der Probandendatenbank mit Daten zum Probanden verknüpft werden. So wird es selbst im Szenario eines unerlaubten Zugriffs auf mehr als eine Datenbank nicht möglich sein, die Informationen zu einem Probanden zusammenzutragen und ihn aufgrund von Alleinstellungsmerkmalen zu re-identifizieren. Mit den entsprechenden Rechten ausgestattet, können die getrennt gespeicherten Daten aber temporär zusammengeführt werden, um die geeigneten Proben für neue Forschungsvorhaben zu recherchieren und bereitzustellen.

Zusammenfassung

Auf dem Weg zu einer zentralen Biobank des IPA müssen Strukturen parallel etabliert und weiterentwickelt werden, um sowohl die aktuellen Biomaterialsammlungen zu verwalten als auch die zukünftige Nutzung von Proben und Daten möglich zu machen. Für die Verwaltung der Biomaterialien wird das BIMS des IPA fortlaufend an neue Anforderungen der wachsenden Zahl von integrierten Biomaterialsammlungen angepasst. Zur Qualitätssicherung werden Standards und Dokumentationen weiterentwickelt und ein neues Lagerungssystem etabliert, das gleichzeitig die Lagerkapazitäten erhöht und an den Bedarf der nächsten Jahre anpasst.

Um wertvolle Biomaterialien verwenden zu können, ist eine zentrale IT-Struktur notwendig, die aufgrund der langfristigen Speicherung durch ein höheres Datenschutzniveau abgesichert sein muss. Für die IPA-Biobank wurde ein entsprechendes Datenschutzkonzept anhand der TMF-Leitlinien erstellt. Dies wurde zwischenzeitlich von der TMF beraten und positiv votiert.

Die Autoren:

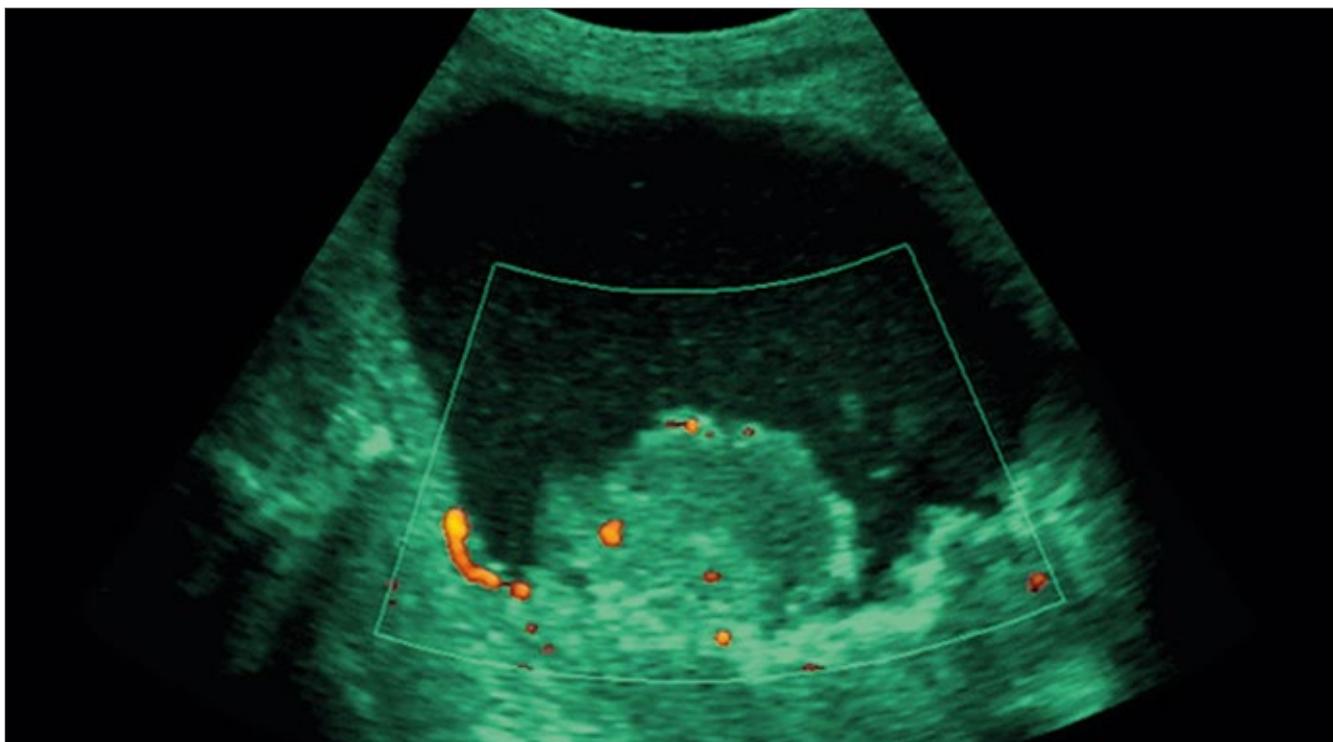
Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning, Jan Hovanec, Dr. Georg Johnen, Antje Müller, Dr. Thorsten Wiethage
IPA

Literatur

Müller A, Behrens T, Johnen G, Lanzer A, Josephs B, Brüning T : IPA-Biobank - Softwaregestütztes Management von Biomaterialsammlungen am IPA. IPA-Journal 2015; 3: 16-19

Verifizierung von Biomarkern zur Früherkennung von Harnblasenkrebs

Die Bedeutung lokal und transregional tätiger Netzwerke sowie die Entwicklung kostengünstiger Verfahren



Heiko U. Käfferlein, Kerstin Lang, Sabine Plöttner, Thomas Brüning

Das IPA ist an der wissenschaftlichen Entwicklung verschiedener neuer Verfahren zur Sekundärprävention von Krebserkrankungen beteiligt, für die es derzeit noch keine effizienten Früherkennungs- beziehungsweise Vorsorgeverfahren gibt. So erforscht es in einem humanbasierten Ansatz Biomarker zur Diagnose von Harnblasenkrebs, einer auch für die Unfallversicherungsträger wichtigen Krebserkrankung. Die Verifizierung potenzieller Markerkandidaten in unabhängigen Probandenkollektiven stellt dabei einen wichtigen Schritt in der Entwicklungskette „vom Labor in die Praxis“ dar. Das IPA startete nun die Verifizierung von mehreren neu identifizierten Markerkandidaten in einem lokalen Netzwerk aus Kliniken und niedergelassenen Facharztpraxen. Ziel ist die Etablierung eines transregionalen Verbunds sowie die Entwicklung effizienterer Testverfahren, die den Markernachweis unmittelbar in der Klinik oder der Arztpraxis erlauben.

Derzeit treten in Deutschland jährlich knapp 30.000 neue Erkrankungen an Harnblasenkrebs auf (RKI 2015). Es handelt sich dabei um eine Krebserkrankung, die vor allem mit dem Alter und bestimmten Lebensstilfaktoren (z.B. dem Rauchverhalten der Betroffenen) assoziiert ist. Aber auch individuelle Bedingungen wie Expositionen gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen über die Umwelt oder am Arbeitsplatz können im Zusammenspiel mit genetischen Faktoren (sogenannte Gen-/Umweltinteraktionen) eine wesentliche Ursache des Harnblasenkarzinoms darstellen (Selinski et al. 2017). So sind derzeit mehr als 200 Gefahrstoffe am Arbeitsplatz oder in unserer Umwelt anerkanntermaßen krebserzeugend beim Menschen beziehungsweise als krebserzeugend für den Menschen anzusehen (DFG 2017) von denen wiederum

eine Vielzahl auch mit Harnblasenkrebs assoziiert sind. Dazu gehören unter anderem aromatische Amine und Nitroverbindungen, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine.

Nicht-invasive Biomarker von besonderer Bedeutung

Wird ein Harnblasenkrebs in einem frühen Stadium erkannt, bestehen gute Erfolgsaussichten für eine kurative Therapie (Siegel et al. 2012). Somit kommt im Rahmen der medizinischen Versorgungskette „Diagnostik – Therapie – Nachsorge“ vor allem der frühzeitigen Diagnostik eine besonders hohe Bedeutung zu. Da darüber hinaus Harnblasenkrebs auch eine hohe Rezidivrate aufweist, gilt dies nicht nur für die Erstdiagnostik sondern auch für alle folgediagnostischen

Kurz gefasst

Maßnahmen im Rahmen der Nachsorge. Aufgrund der langjährigen und engmaschigen Nachsorge von Harnblasenkrebs sollte die damit verbundene insgesamt größere Zahl an diagnostischen Maßnahmen idealerweise kostengünstig und nicht-invasiver Natur sein. Hierbei kann der Nachweis zum Beispiel durch harnblasenkrebspezifische Biomarker im Urin oder Blut erfolgen. Innerhalb der letzten Jahre wurden dementsprechend in der biomedizinischen Grundlagenforschung durch nationale wie internationale Forschergruppen zahlreiche Biomarkerkandidaten identifiziert, die sich für eine nicht-invasive Diagnostik von Harnblasenkarzinomen im Urin eignen. Unter anderem erfolgte dies auch am IPA im Rahmen des Europäischen Proteinforschungszentrums PURE (Lang et al. 2017, 2014; Köhler et al. 2014). Die Überführung dieser Grundlagenforschungsergebnisse in die Praxis und damit letztendlich auch in die medizinische Versorgung einer breiteren Bevölkerung beziehungsweise der Betroffenen scheiterte bisher jedoch deshalb, weil es zurzeit an Forschungs- und Entwicklungskonzepten zum konkreten Nachweis einer erfolgreichen Anwendung im klinischen beziehungsweise fachärztlichen Alltag mangelt.

Studiendesign zur Verifizierung von Markerkandidaten

Eine große Herausforderung besteht in der Abgrenzung von potenziellen Markerkandidaten für Blasenkrebs im Urin gegenüber anderen tumorösen wie nicht tumorösen Erkrankungen des Urogenitalsystems. Hierzu müssen in Klinik- und Praxisverbänden entsprechende Untersuchungen an Probanden vorgenommen werden, die sich aufgrund akuter oder chronischer Beschwerden zur Behandlung urogenitaler Erkrankungen beziehungsweise Beschwerden vorstellen. Da die Untersuchung von Freiwilligen mit einem möglichst breiten Spektrum an unterschiedlichen urogenitalen Erkrankungen erwünscht und notwendig ist, eignen sich Urinproben von derartigen Patientenkollektiven besonders, um Biomarkerkandidaten zu verifizieren. Zusätzlich stellen sich in den Kliniken und Praxen regelmäßig auch chronisch erkrankte Patientinnen und Patienten aber vor allem auch diejenigen in der Nachsorge von Harnblasenkrebs wiederholt zur Untersuchung vor, so dass im Rahmen dieser Studien auch die Möglichkeit besteht, potenzielle Biomarkerkandidaten nicht nur im Querschnitt sondern bereits auch im Längsschnitt zu untersuchen.

Erfolgreiche Etablierung lokalen Klinik- und Praxisverbands

Im erweiterten Ruhrgebiet mit den Schwerpunkten in Bochum, Herne, Witten und Ratingen konnte nun erstmals ein Verbund des IPA mit lokalen Kliniken und niedergelassenen Facharztpraxen etabliert werden, der es ermöglicht, die im Rahmen des Europäischen Proteinforschungszent-

- Für viele Krebserkrankungen, wie z.B. dem Harnblasenkrebs gibt es noch keine effizienten Früherkennungsverfahren mittels Biomarker.
- Das IPA verifiziert aktuell neue Marker in einem lokalen Netzwerk von Kliniken und niedergelassenen Arztpraxen.
- Die Etablierung transregionaler Netzwerke zur schnelleren Markervalidierung sowie Testverfahren für den Markernachweis auf der Krankenstation oder der Arztpraxis steht im Fokus zukünftiger Arbeiten.

rum PURE am IPA identifizierten Biomarkerkandidaten zu verifizieren. Dazu wurden innerhalb von zwei Jahren bereits mehr als 900 Patientinnen und Patienten in urologischen und gynäkologischen Facharztpraxen sowie entsprechenden Kliniken für die Studie rekrutiert. Insbesondere die Einbeziehung niedergelassener Facharztpraxen und damit die direkte Berücksichtigung weiterer wesentlicher Elemente der medizinischen Versorgungsstruktur erwiesen sich als eine logistische wie personelle Herausforderung. Diese war letztendlich nur möglich mit fachärztlich tätigen Kollegen, die – ungeachtet hoher Arbeitsdichte – der translationalen Forschung und der Überführung von Forschungsergebnissen in die aktuellen Versorgungsstrukturen von Beginn an positiv gegenüber eingestellt waren. Neben der regulären Diagnostik (u.a. Combur-Teststreifen, bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Zystoskopie, etc.) klären die beteiligten Ärztinnen und Ärzte im Rahmen der Anamnese die Probanden über die zusätzlichen freiwilligen und von der zuständigen Ethik-Kommission positiv votierten Markeruntersuchungen im Urin auf und gewinnen bei Einverständnis eine weitere Urinprobe zu Studienzwecken. Gerade in urologischen Praxen können hierfür Anteile der bereits zu Beginn der Untersuchung abgegebenen Urinproben verwendet werden. Die Ergebnisse der Biomarkeranalysen werden zusammen mit weiteren Befunddaten aus der regulären Diagnostik sowie unter Berücksichtigung ausgewählter Basisinformationen (u.a. Alter, Geschlecht, Rauchstatus, evtl. Vorerkrankungen) von den freiwillig Teilnehmenden unter präventionsmedizinischen Gesichtspunkten wissenschaftlich gemeinsam ausgewertet.

Transregional tätige Forschungsnetzwerke

Um die Erkenntnisse der eher grundlagenorientierten biomedizinischen Forschung im Bereich der Biomarker in die präventionsmedizinische Versorgung zu bekommen und einer breiteren Bevölkerung zur Verfügung zu stellen, müssen vor

allein die Entwicklungsphasen von der Identifizierung über die Verifizierung bis hin zur Validierung der Marker zukünftig deutlich verkürzt werden. Dazu sollten zunächst die rein lokal und projektspezifisch arbeitenden Gruppen zu dauerhaft transregional tätigen Netzwerken erweitert werden, um jederzeit die logistischen Voraussetzungen vorhalten zu können. So könnten mit einer ausreichend hohen Anzahl an Studienteilnehmenden rasch qualitätsgesicherte Ergebnisse zur Geeignetheit von Biomarkern in der medizinischen Versorgung geliefert werden. Um Patientenströme nicht zu verändern, den (oftmals chronisch erkrankten) Probanden die Ergebnisse der Forschung auch persönlich erlebbar zu machen aber vor allem auch um schnell und unbürokratisch ortsspezifische Gegebenheiten und Herausforderungen zu lösen, sollte eine gewisse Eigenständigkeit der lokal tätigen Gruppen sowie beteiligten Kliniken und Praxen in jedem Fall aufrechterhalten bleiben.

Bedarf an kostengünstigen „Point-of-Care“-Testverfahren

Neben einer Zusammenarbeit im Klinik- und Praxisverbund können auch transregionale und –nationale Kooperationen zwischen unterschiedlichen Biobanken und unter Verwendung der in ihnen gelagerten Bioproben einen Beitrag zur Biomarkerverifizierung und -validierung leisten. Dies gilt aufgrund ihrer Stabilität insbesondere für Biomarker auf (epi)genetischer Ebene. Im Gegensatz dazu ist die strukturelle Stabilität von Proteinen in hohem Maße abhängig von der Probengewinnung und -lagerung, so dass nicht alle in Biobanken gelagerten Proben per se auch zur Verifizierung derartiger Marker herangezogen werden können. Gerade im Bereich der Proteinbiomarker ist daher die zukünftige Entwicklung kostengünstiger quantitativer wie semi-quantitativer „point-of-care“-Testverfahren von essentieller Bedeutung. So könnte mit diesen Tests der Nachweis des entsprechenden Markers bereits unmittelbar auf der Krankenstation oder der Arztpraxis durchgeführt werden. Dies wiederum setzt jedoch die oben genannte vorherige Verifizierung und Validierung des Markers voraus, um die mit hohen Kosten und Risiken behaftete Entwicklung solcher Assays für Unternehmen planbar zu gestalten.

Fazit

Etablierte, bereits über einen längeren Zeitraum zusammenarbeitende und lokal tätige Forschungsverbünde wie die in Bochum, Herne, Witten und Ratingen zur Verifizierung und Validierung von Biomarkern für Harnblasenkrebs sind an der direkten Nutzung aktueller Grundlagenforschungsergebnisse für die präventionsmedizinische Versorgung interessiert und arbeiten damit schwerpunktmäßig umsetzungsorientiert. Im Verbund erhalten die Patientinnen und Patienten

sowie die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte direkten Zugang zu den derzeit aus technischer Sicht modernsten Diagnoseverfahren. Darüber hinaus entfällt mit der Untersuchung nicht-invasiv gewonnenen Probenmaterials wie Urin jegliche zusätzliche körperliche Belastung für die Probanden. Im Gegenzug können im Rahmen des Verbundes große Probandenkollektive unter den Bedingungen aktueller medizinischer Versorgungsstrukturen untersucht werden. Dies kann die Entwicklungszeiten für Biomarker verkürzen und damit zu einem schnelleren Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom Labor in die Praxis führen.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko U. Käfferlein,
PD Dr. Kerstin Lang, Dr. Sabine Plöttner**
IPA

Literatur

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. 2017 Mitteilung 53, Wiley-VCH, Weinheim

Köhler C et al. Identification of a specific and sensitive urinary DNA hypermethylation signature for bladder cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2014; 50: S105

Lang K et al. β IGH3 in urine as biomarker for high grade bladder cancer diagnostics, *Eur Urol* 2014; Suppl 13: 148

Lang K et al. Soluble chemokine (C-X-C motif) ligand 16 (CXCL16) in urine as a novel biomarker candidate to identify high grade and muscle invasive urothelial carcinomas, *Oncotarget* 2017, in press

RKI Krebs in Deutschland 2011/2012. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015; 10. Auflage, Berlin

Selinski S et al. Identification and replication of the interplay of four genetic high risk variants for urinary bladder cancer. *Carcinogenesis* 2017 Epub ahead of Print

Siegel R et al. Cancer treatment and survivorship statistics, *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 220-241

Die aktuelle Dieseldebatte: Können Biokraftstoffe ein Teil der Lösung sein?

Interview mit Prof. Dr. Jürgen Krahl,
Präsident der Hochschule Ostwestfalen-Lippe



Die Nichteinhaltung der Grenzwerte für Dieselmotoremissionen durch zahlreiche Euro-V und Euro VI-Pkw-Modelle verschiedener Automobilhersteller hat eine Grundsatzdebatte ausgelöst, die darin gipfelt, dass von Umweltverbänden und politischen Kreisen der Ersatz dieser Technologie durch emissionsneutrale Alternativen bis 2030 gefordert wird. Im Gespräch mit Prof. Krahl, der auf dem Forschungsgebiet der Minderung von Motoremissionen seit fast 30 Jahren tätig ist, möchten wir erfahren, welche weiteren Anstrengungen unternommen werden müssen, damit die Abgase von Dieselmotorkraftfahrzeugen sauberer werden, und inwieweit Biokraftstoffe dazu beitragen können.

Herr Prof. Krahl, zusammen mit Ingenieuren und Ärzten arbeiten Sie als Chemiker seit vielen Jahren daran, dass die Abgase unserer Dieselfahrzeuge sauberer werden. Was sind die aus Ihrer Sicht entscheidenden Stellschrauben?

Um eine effiziente und saubere Verbrennung zu erzielen, muss man das Gesamtsystem aus Kraftstoff, Motor und Abgasnachbehandlung betrachten. Es gibt hier keine einzelne Stellschraube, die mit einem Mal alles verbessert. Nur der systemische Ansatz, der den Kraftstoff als motorische Komponente betrachtet, führt zum Erfolg.

Gibt es Erfolge und – wenn ja – wodurch wurden Sie erzielt?

Der Antrieb für die kontinuierliche Verbesserung der Abgasqualität ist der immer strenger werdenden Abgasgesetzgebung geschuldet. Im Gegensatz dazu haben sich die Anforderungen an die Kraftstoffgüte vergleichsweise moderat entwickelt.

Als wesentliche Verbesserungen sind bei der Kraftstoffentwicklung die Begrenzung des Aromaten- und des Schwefelgehalts zu nennen. Auch die Einführung von Biokraftstoffen ist ein großer Schritt, der allerdings auch in

Richtung der Diversifizierung der Kraftstoffe zu sehen ist. Bei Biodiesel und auch bei hydriertem Pflanzenöl steht der Nachhaltigkeitsgedanke im Vordergrund.

Sind denn Biokraftstoffe per se besser als Kraftstoffe aus Mineralöl?

Der Vorläufer der modernen Biokraftstoffe ist das reine Pflanzenöl, das schon zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts zum Einsatz kam. Gut hundert Jahre später stellte sich dann heraus, dass bei Verbrennung von Pflanzenöl in nicht oder nachträglich umgerüste-



Prof. Dr. Jürgen Krahl, Präsident der Hochschule Ostwestfalen-Lippe

ten Motoren die Mutagenität des Abgases um bis zum 30-fachen gegenüber Dieselkraftstoff ansteigt. Das heißt, es traten durch das Abgas in Zellkulturen vermehrt genetische Zellschäden auf. Die zunächst überraschenden Ergebnisse mit einem „grünen“ Kraftstoff verdeutlichen drastisch, dass allein die Brennbarkeit eines Kraftstoffs und seine natürliche Herkunft keine hinreichenden Kriterien sind, um auf eine emissionsarme Verbrennung zu schließen, sondern dass Kraftstoffe systematisch entwickelt, ja sogar „designed“ werden müssen.

Welche Schritte wurden bisher unternommen, um das „Design“ von Biokraftstoffen zu verbessern?

Ein wichtiger Schritt bestand in den letzten Jahren darin, verschiedene Biokraftstoffe mit fossilem Dieselkraftstoff so zu mischen, dass sowohl alle alten als auch neue Motoren problemlos damit

betrieben werden können, die Kraftstoffnorm und die Abgasgrenzwerte eingehalten werden und durch die Verwendung nachwachsender Rohstoffe eine deutliche Nettoerzeugung klimaschädlicher Gase erzielt wird.

Das bislang erfolgreichste Beispiel ist Diesel R33: Ein Kraftstoff aus 26 Prozent hydriertem Pflanzenöl, sieben Prozent Altspeiseölmethylester, 67 Prozent Dieselkraftstoff und einem hochwertigen Additivpaket. Diesel R33 wurde im Rahmen eines Großversuchs in mehr als 280 Fahrzeugen in Coburg erprobt, ohne dass Probleme entstanden. Das wichtigste Ergebnis neben der technischen und abgasseitigen Bewertung war die Klimagaseinsparung von ca. 20 Prozent in derzeit auf der Straße laufenden Motoren allein durch Verwendung dieses Kraftstoffs. Für einen derartigen Effekt müsste bei der Motorenentwicklung ein ungleich höherer Aufwand betrieben werden. Da die Kraftstoffforschung im Vergleich zur Motorenentwicklung noch fast am Anfang steht, zeigt Diesel R33 das große Potenzial dieses jungen Forschungsgebietes.

Was brauchen Sie, um erfolgreich auf Ihrem Gebiet forschen zu können?

Das wichtigste bei der Kraftstoffforschung ist der interdisziplinäre Ansatz. Hier bedarf es nicht nur technischen Know-hows, sondern Maschinenbauer müssen mit Chemikern, Sensorentwicklern und Agrarwissenschaftlern sowie mit Mess- und Verfahrenstechnikern zusammenarbeiten wollen und können. Und wie das Beispiel der stark erhöhten Mutagenität bei der Verbrennung von Rapsöl gezeigt hat, kommt auch der Arbeitsmedizin und der Toxikologie eine sehr wichtige Aufgabe zu.

Im Jahr 2012 hat sich die Fuels Joint Research Group gebildet, die exakt diesem interdisziplinären Ansatz folgt und sowohl fossile als auch biogene Kraftstoffe adressiert.

Welche Protagonisten müssen bei der Entwicklung von Biokraftstoffen berücksichtigt werden?

Kraftstoffe werden nicht für Grundlagenversuche entwickelt. Sie betreffen ein weites Feld: die Automobilherstellung, die Herstellung von Abgasnachbehandlungssystemen, die Biokraftstoff- und Mineralölindustrie sowie die einschlägigen Verbände. Da Motorabgase arbeitsplatzrelevant sind, müssen auch Einrichtungen wie die Unfallversicherungsträger in das Ausrollen neuer Kraftstoffkonzepte eingebunden sein. Kurz gesagt, benötigen Kraftstoffforscher nicht nur interdisziplinäres Fachwissen. Sie müssen darüber hinaus in besonderem Maße kommunikationsfähig sein, die unterschiedlichen Disziplinen und Protagonisten zusammenbringen und dabei auch die vielen Kritiker mit ins Boot holen können.

In den aktuellen Abgesang auf den Verbrennungsmotor würden Sie also nicht einstimmen?

Historisch ist der Elektromotor deutlich älter als die Verbrennungsmotoren. Ersterer hat sich im Transportwesen nur beim Schienenverkehr durchgesetzt. Das hat seinen Hauptgrund vor allem in der geringen Speicherkapazität der Batterien. Aber auch viele andere Probleme wie langen Ladezeiten oder die Umweltbelastungen bei Herstellung und Recycling von Batterien sind bei weitem nicht gelöst. Zumindest bis hier belastbare Konzepte gefunden sind, werden wir den Verbrennungsmotor weiter brauchen und am Markt sehen. Und wie gesagt: vor allem im Kraftstoffbereich liegt noch erhebliches Optimierungspotenzial zur Emissionsreduktion.

Wie würden Sie die jetzige Situation einschätzen? Brauchen wir noch strengere Grenzwerte? Oder sind wir vielleicht sogar schon über das Ziel hinausgeschossen?

Hier möchte ich meinen langjährigen

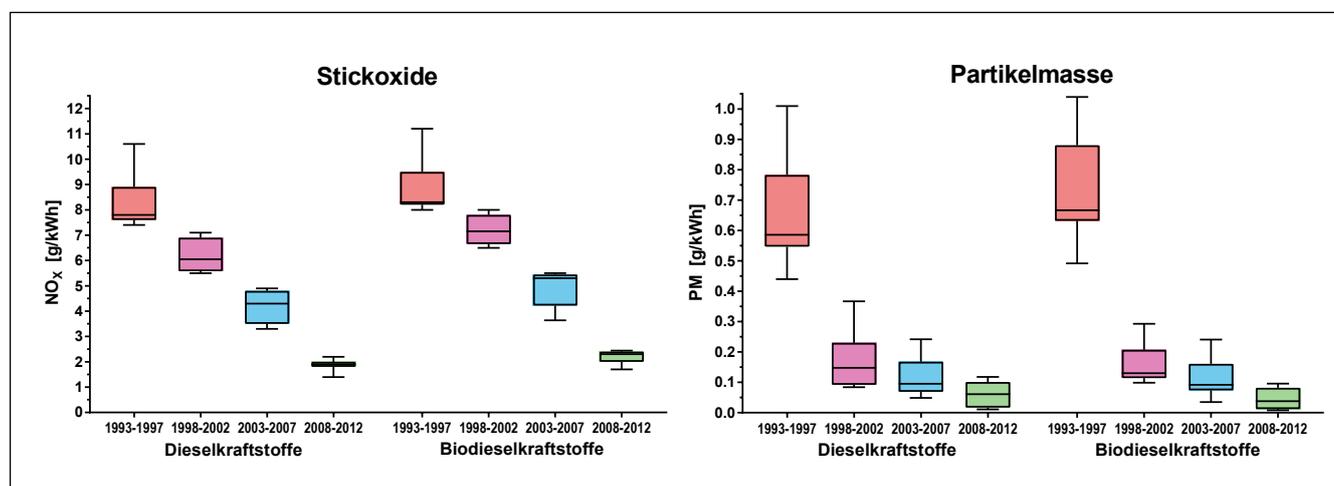


Abb. 1: Stickoxide (NO_x) und Partikelmasse (PM) bei Diesel- und Biodiesekraftstoffen über die Zeit

wissenschaftlichen Kooperationspartner Professor Jürgen Bünger zitieren, der diese Frage kurz und knapp wie folgt beantwortet hat (s. Abb. 1):

Man muss die einzelnen Abgas-Bestandteile differenzierter betrachten. Bei Gesamtkohlenwasserstoffen (HC) und Kohlenmonoxid (CO) in modernen Fahrzeugen gibt es kein Problem mehr. Bei der Senkung der ausgestoßenen Partikelmasse und den Partikelanzahlen haben wir schon viel erreicht, hier ist aber kraftstoffseitig noch deutlich Luft nach oben. Um gasförmige polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffen stärker zu senken, ist ebenfalls noch weitere Forschung erforderlich.

Bei Stickoxiden (NO_x) ist die Aussagekraft der Daten limitiert. Die derzeitigen NO_x-Grenzwerte für die Umwelt sind nicht evidenzbasiert abgeleitet worden. Die aktuell im Ausschuss für Gefahrstoffe verabschiedeten Arbeitsplatzgrenzwerte sind für alle Beschäftigte mit dem Ziel der Prävention abgeleitet. Man geht dabei davon aus, dass auch bei dauerhafter Exposition am Arbeitsplatz bis zur Höhe des Grenzwertes kein Gesundheitsschaden zu erwarten ist. Das bedeutet also nicht, dass eine Überschreitung der Werte direkt krank macht. Wichtige Hinweise, ob eine weitere Absenkung der Grenzwerte nötig

ist, können die derzeit laufenden Studien – zum Beispiel an Arbeitsplätzen mit deutlich über den derzeitigen Grenzwerten liegenden NO-Expositionen – liefern. Bestätigen diese Studien die bisherigen Ergebnisse, wäre sogar eine Wiederanhebung der Grenzwerte möglich.

Treffen die von Ihnen dargestellten großen Fortschritte auf alle Bereiche zu, in denen Dieselmotoren eingesetzt werden?

Im Bereich des Straßenverkehrs sind wir sowohl bei Pkw als auch bei den Lkw auf einem sehr guten Weg. Anders verhält es sich im sogenannten Offroad-Sektor, wie zum Beispiel bei landwirtschaftlichen Maschinen und bei Baufahrzeugen. Das hat vor allem mit der großen Vielfalt der Fahrzeuge und dem höheren Alter der Bestandsflotte zu tun. Der Aufwand maßgeschneiderter Lösungen für diese zum Teil in sehr kleinen Stückzahlen gebauten Maschinen ist natürlich pro Einheit viel höher als im Massensegment. Darüber hinaus trägt die Lebensdauer oft 30 bis 40 Jahre, so dass hier auch mit Nachrüstungsmaßnahmen gearbeitet werden muss. Ähnliches gilt auch für den Einsatz stationärer Dieselmotoren und in besonderem Ausmaß bei Schiffsdieselmotoren. Hier bestehen dringender

Nachholbedarf und ein großes Potenzial zur Einsparung von Emissionen. Da von diesen Abgasen insbesondere auch Beschäftigte am Arbeitsplatz betroffen sind, sollten sich hier auch die Unfallversicherungsträger noch stärker engagieren.

Welches ist denn für Sie die größte Herausforderung für die Kraftstoffforschung in den kommenden Jahren?

Die vielleicht größte Herausforderung der Kraftstoffforschung im Dieselsegment liegt derzeit in der Wechselwirkung zwischen verschiedenen Kraftstoffkomponenten: Mischkraftstoffe aus 20 Prozent Biodiesel und 80 Prozent Diesekraftstoff zeigen nicht nur eine maximale Neigung zur Bildung von Alterungsprodukten, sondern sehr oft das Maximum der Mutagenität im Abgas. Je komplexer die Kraftstoffzusammensetzung ist, desto mehr müssen chemische Reaktionen zwischen den Kraftstoffkomponenten einerseits und zwischen Kraftstoff- und Motorölbestandteilen andererseits beachtet werden.

Hier ist unser Wissen noch recht wenig ausgeprägt. Es deutet sich aber an, dass der Polarität von Kraftstoffen eine große Bedeutung zukommt. Das kann darin gipfeln, dass zukünftig die Polarität Eingang in die Kraftstoffnormung findet.

Umsetzung der TRGS 910 führt zum Präventionserfolg auch in kleineren Betrieben

Zielgerichtete Prävention kann die Belastung für Beschäftigte aus Recyclingunternehmen deutlich reduzieren



Vicki Marschall

Vor zehn Jahren hat der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) das „Risikokzept für krebserzeugende Stoffe“ beschlossen. 2008 wurde vom AGS die Bekanntmachung 910, ein „Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz“ publiziert und nach Anpassungen im Jahr 2014 als Technische Regel für Gefahrstoffe (TRGS 910) veröffentlicht. Allerdings stellen die darin enthaltenen Regelungen gerade kleine und mittelständische Unternehmen vielfach vor große Herausforderungen, denn praktikable Lösungen und realisierbare Ziele fehlen in der Bekanntmachung beziehungsweise der TRGS. Deshalb starteten das Landesinstitut für Arbeitsgestaltung NRW (LIA), die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und das IPA 2013 das Projekt ParKoURs. Ziel des Projektes war es, optimierte Arbeitsschutzmaßnahmen für die am Projekt beteiligten Unternehmen unter Berücksichtigung des Risikokzeptes zu erarbeiten und zu kontrollieren. Die teilnehmenden Unternehmen kommen aus sehr kleinen Branchen mit zum Teil hoch gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) exponierten Beschäftigten: dem Bahnschwellenrecycling und der Bodenaufbereitung.

„Die Sensibilität beim Gesundheitsschutz der Beschäftigten ist inzwischen sehr hoch“, stellt Dr. Michael Hagmann, Abteilungsleiter im Landesinstitut für Arbeitsgestaltung NRW (LIA), fest, „gerade bei krebserregenden Substanzen reagieren Behörden und Gremien sehr schnell“. Einen Auslöser sieht der Mediziner in dem PCB-Skandal von 2010: Im Blut der Mitarbeiter eines Dortmunder Recyclingunternehmens wurden extrem hohe Belastungen von Polychlorierte Biphenyle (PCB) festgestellt – zum Teil 25.000-fach über der Normalbelastung der Bevölkerung. Es folgte ein jahrelanger Prozess unter anderem um die Frage, ob das Management

bewusst fahrlässig beim Gesundheitsschutz seiner Mitarbeiter gehandelt hatte. „Alle Beteiligten waren schockiert und verunsichert“, erinnert sich Hagmann, der damals als Gewerbearzt für das Land NRW an den medizinischen Untersuchungen der Beschäftigten beteiligt war, „Envio hat PCB-belastete Transformatoren gereinigt und recycelt – also in einer sehr kleinen Branche agiert.“

Bereits 2007 hat der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) ein „Risikokzept für krebserzeugende Stoffe“ beschlossen und ein Jahr später veröffentlicht. Mit der Änderung der

Gefahrstoffverordnung 2013 wurde das Konzept angepasst und als TRGS 910 „Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“ bekannt gemacht. Die TRGS beinhaltet auch einen „Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz“. Das Risikokonzept ersetzte den technisch basierten Ansatz und ergänzte die bestehenden Instrumente um weitere Beurteilungsmaßstäbe sowie ein gestuftes Maßnahmenregime. Ziel ist es, den Betrieben und Aufsichtsdiensten mehr Transparenz sowie Planungs- und Rechtssicherheit zu geben.

Abkehr vom reinen Grenzwert

„Es ist die Abkehr vom reinen Grenzwert hin zu einem rot-gelb-grün-Konzept, also quasi einem Ampelsystem, das die Werte einordnet und einen Zielbereich vorgibt, zu dem sich die Belastungen am Arbeitsplatz absenken sollen“, erklärt Hagmann. Der Mediziner sieht in dem System eine deutliche Verbesserung, fragte sich allerdings, ob alle Betriebe es schaffen, das in der Praxis wirklich umzusetzen. „Gerade für kleine Unternehmen, die in Nischenbranchen arbeiten, ist das eine große Herausforderung. Für sie gibt es nur selten Standardlösungen.“ Michael Hagmann wollte genau das testen: Wie lassen sich optimierte Arbeitsschutzmaßnahmen auf betrieblicher Ebene unter Berücksichtigung des Risikokonzepts erarbeiten und kontrollieren?

In Zusammenarbeit mit dem IPA entstand die Idee einer Interventionsstudie: „Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe betriebliche Umsetzung des Risikoakzeptanzkonzeptes“ – kurz ParKoURs. Vor, während und nach der Umsetzung von betrieblichen Arbeitsschutzmaßnahmen sollte die Belastung in der Arbeitsplatzluft und im Urin der Beschäftigten nach einem gestuften, zeitlich vorgegebenen



Schreddern von Bahnschwellen



Annahmehereich in der Aufbereitungshalle des Bodensanierungsbetriebs

Plan untersucht werden. Gleichzeitig sollte mit Hilfe des Biomonitorings überprüft werden, inwieweit sich die risikobasierten Luftkonzentrationen in biologischem Material – in diesem Fall im Urin der Beschäftigten – widerspiegeln. Als Substanzgruppe mit Modellcharakter für krebserregende Stoffe fiel die Wahl auf polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sowie deren Leitkomponente Benzo[a]pyren. „Wir haben es hier mit Stoffen zu tun, die nicht nur eingeatmet, sondern auch über die Haut aufgenommen werden“, erklärt Dr. Tobias Weiß vom Kompetenz-Zentrum Toxikologie des IPA und Leiter des Bereichs Biomonitoring, „es reicht also nicht, die Beschäftigten mit Atemschutz auszurüsten.“

Augenmerk blieb bei Recyclingunternehmen

Bei der Auswahl der Branche blieb das Augenmerk von Michael Hagmann beim Recycling. Er sprach mehrere Betriebe aus dem Bahnschwellenrecycling und der Bodensanierung an, drei Unternehmen aus NRW sagten zu. „Ähnlich wie beim Transformatorenrecycling gibt es auch bei der Aufbereitung von Bahnschwellen und belasteten Böden nur wenige Unternehmen, die sich darauf spezialisiert haben“, so der Mediziner, „gerade weil es nur wenige gibt, haben Behörden sie meist nicht auf dem Schirm.“

PAK enthaltende Teeröle wurden früher insbesondere zur Imprägnierung von Holz für Bahnschwellen, Telegrafmasten oder Pfahlfüße verwendet. Ältere Holzbahnschwellen wurden bis Anfang der 1990er Jahre mit einer Imprägnierung behandelt, die bis zu 0,05 Prozent an krebserzeugendem Benzo[a]pyren enthielt. Aussortierte Bahnschwellen werden je nach Zustand entsorgt oder recycelt. Die Höhe der Belastung für die Beschäftigten in den Recyclingunternehmen schwankt sehr stark und ist davon abhängig, mit welcher Imprägnierung die Bahnschwellen behandelt worden sind. Ähnlich



Bahnschwellen-Abplattanlage mit schutzbelüfteter Kabine

verhält es sich bei der Aufbereitung mit PAK-kontaminierten Böden, die meist aus ehemaligen Industriegeländen stammen. Der Gehalt an PAK kann bis zu 10 Gramm pro Kilogramm Boden betragen.

An der Studie ParKoURs beteiligten sich zwei Unternehmen, die Bahnschwellen recyceln und eines, das Böden thermisch aufbereitet. Insgesamt nahmen 63 Beschäftigte teil. Von 2013 bis 2015 fanden insgesamt sechs Messreihen in den Betrieben statt, bei denen die innere und äußere Belastung der Beschäftigten gemessen wurde. „Die erste Messung war für uns der Status quo, also eine Bestandsaufnahme der Arbeitsplatzverhältnisse und der Belastung der Beschäftigten“, erklärt Tobias Weiß. Neben den Messungen füllten die Mitarbeiter der Unternehmen Fragebögen aus und ihre Tätigkeiten – auch der jeweils vorangegangenen Woche – wurden protokolliert. „Aus der Kombination der inneren und äußeren Belastung sowie der Tätigkeitsbeschreibungen lassen sich schnell Arbeitsplätze beziehungsweise Tätigkeiten mit besonders hohen Expositionen identifizieren.“

Einteilung in Expositionsgruppen nicht sinnvoll

Eine Erkenntnis stellte sich recht schnell heraus: Die Beschäftigten in Expositionsgruppen, wie „hoch“, „mittel“ oder „niedrig“ einzuteilen war nicht sinnvoll, denn die Tätigkeiten der Beschäftigten waren sehr gemischt. Expositionsspitzen kamen relativ häufig vor. Die mit Abstand höchsten Luftbelastungen konnten die Wissenschaftler im Betrieb der thermischen Bodensanierung messen: Im Bereich der Thermikhalle bei Instandhaltungsarbeiten und in der Aufbereitungshalle, wo die kontaminierten Böden angeliefert und danach mit Radladern in die thermische Aufbereitung

transportiert werden. „Mit bis zu 2.090 ng/m³ lag die Konzentration von Benzo[*a*]pyren teilweise deutlich oberhalb der Toleranzkonzentration von 700 ng/m³“, erklärt Dr. Ralph Hebisch, Leiter der Gruppe Gefahrstoffmessungen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und zuständig für die Messungen in der Arbeitsplatzluft. Eine weitere Belastung oberhalb der Toleranzkonzentration fiel beim Schreddern von Bahnschwellen in einem der beiden Recyclingunternehmen an. Durch die mechanische Zerstörung der Schwellen wurden einatembare Stäube freigesetzt. „Diese Konzentrationen lassen sich aber nicht voraussagen, denn es werden Bahnschwellen unterschiedlichen Alters, also auch mit unterschiedlicher Imprägnierung verwertet. Trotzdem müssen wir bei der Gestaltung der Arbeitsschutzmaßnahmen immer von der Annahme ausgehen, dass es alte Bahnschwellen mit krebserzeugenden Inhaltsstoffen sind.“

Die Experten nahmen die einzelnen Arbeitsplätze sowie Anforderungen vor Ort unter die Lupe und entwickelten eine Reihe von Schutzmaßnahmen. „Gemäß der Rangfolge technische Maßnahmen vor organisatorischen, organisatorische vor personenbezogenen“, so Hagmann. Einige Maßnahmen konnten kurzfristig umgesetzt werden: Stringente Beachtung der Hygienevorschriften bei Pausen, getrennte Aufbewahrung von Arbeits- und Freizeitkleidung, Verwenden von Einmalschutzanzügen in einem Betrieb beziehungsweise Reinigung der Arbeitskleidung durch eine Spezialfirma im anderen Unternehmen.

Maßgeschneiderte technische Konstruktionen entwickelt

Mittel- und langfristige Maßnahmen betrafen vor allem die technischen und organisatorischen Bereiche: Minimierung



Thermikhalle mit Drehrohröfen im Bodensanierungsbetrieb

der Expositionsdauer, Installation von Absaugeinrichtungen, spezielle Konstruktionen von belüfteten Kabinen an den Arbeitsplätzen mit hoher Belastung, so dass die Beschäftigten nun keinen direkten Kontakt mehr mit den belasteten Bahnschwellen haben. In einem Unternehmen wurde eine Schwarz-Weiß-Trennung eingerichtet, so dass die Umkleieräume für Arbeits- und Straßenkleidung voneinander getrennt und mit zusätzlichen Waschgelegenheiten ausgestattet sind.

Durch die regelmäßigen Messungen während der Studie wurden die jeweiligen Belastungen immer wieder überprüft und die Schutzmaßnahmen stetig angepasst. „Alle Maßnahmen wurden spezifisch auf die jeweiligen Anforderungen in den Betrieben zugeschnitten“, erklärt Michael Hagmann, „mit Standardlösungen hätten wir das Ziel – nämlich die drastische Reduktion der Belastungen – nicht erreicht.“ Beim Bahnschwellen-Recycling konnten im Laufe des Projekts die Belastungen im Mittel auf etwa 1/16 der eingangs beobachteten Werte reduziert werden. Sechs Messergebnisse in einem der beiden Bahnschwellen-Recycling-Unternehmen lagen am Ende der Studie auf dem Niveau der unbelasteten Allgemeinbevölkerung. Im Bodensanierungsbetrieb konnte die Belastung im Mittel gar um mehr als 80 Prozent reduziert werden. „Ein großer Erfolg für die Prävention. Gerade durch den Einsatz des Biomonitorings konnte die tatsächliche Belastung jedes einzelnen Beschäftigten sehr genau abgebildet werden, da der Anteil der dermalen Aufnahme miterfasst wurde“, so Dr. Weiß.

„Dieses Projekt ist schon ziemlich einmalig. Wir haben neue Wege beschritten und eine Win-Win-Situation für alle Beteiligten erreicht“, resümiert Michael Hagmann. Neben dem

LIA, dem IPA und der BAuA waren auch die jeweils für die Betriebe zuständigen Aufsichtsbehörden beteiligt. „Mit technischen Lösungen, organisatorischen Maßnahmen und Achtsamkeit können Unternehmen dem Minimierungsgebot und ihrer Pflicht für ein risikobezogenes Konzept nachkommen – selbst in Nischenbranchen“, sagt Michael Hagmann abschließend, „die Werkzeuge, die dabei zum Einsatz kommen können, haben wir mit der Studie ParKoURs erprobt und konnten so zeigen, dass eine erfolgreiche Umsetzung des gestuften Maßnahmenkonzeptes nach TRGS 910 auch in kleinen und mittleren Betrieben grundsätzlich machbar ist. Die entsprechenden „Werkzeuge“ sind auch auf andere Arbeitsplatzgegebenheiten übertragbar.“

Die Autorin:
Vicki Marschall
3satz Verlag

Beruf und Krebs

Studie untersucht sozioökonomische und gesundheitliche Auswirkungen von beruflichen Karzinogenen in Europa

Beate Pesch, Dirk Pallapies

Im Hinblick auf die Aktualisierung der EU Richtlinie 2004/37/EG zum Schutz der Beschäftigten vor krebserzeugenden und mutagenen Stoffen hat die europäische Union die hier vorgestellte Studie von Cherrie et al (2017) in Auftrag gegeben. Ziel war es, für 25 berufliche Gefahrstoffe abzuschätzen, wie viele Krebserkrankungen sie in den kommenden 60 Jahren verursachen könnten. Außerdem sollte ermittelt werden, wie viele Krebsfälle durch die Einführung von Grenzwerten in allen EU-Staaten verhindert werden könnten.

Krebs stellt neben dem immensen Leid für die Betroffenen und ihre Angehörigen auch eine große Herausforderung für das öffentliche Gesundheitssystem dar. Im Hinblick auf die Aktualisierung der EU Richtlinie 2004/37/EG zum Schutz der Beschäftigten vor krebserzeugenden und mutagenen Stoffen hat die Europäische Kommission eine wissenschaftliche Studie in Auftrag gegeben. Ziel war es zum einen für 25 berufliche Gefahrstoffe abzuschätzen, wie viele Krebserkrankungen in den Jahren 2010-2069 durch sie verursacht werden könnten und zum anderen wie viele Krebsfälle durch die Einführung von Grenzwerten in allen EU-Mitgliedsstaaten verhindert werden könnten. Nach den Berechnungen von John Cherrie und Kollegen werden in den nächsten 60 Jahren über 700.000 Krebsfälle in der EU als beruflich verursacht angenommen. Weiterhin kommen sie zu dem Schluss, dass insbesondere für Quarzfeinstaub, hexavalentes Chrom (Cr(VI)) und Hartholzstaub durch Begrenzung der Exposition eine große Zahl von Krebsfällen vermieden werden kann.



Rund 2,6 Millionen Beschäftigte sind in der EU gegenüber Holzstaub exponiert.

Beruflich bedingte Krebserkrankungen in Europa

In der Europäischen Union treten pro Jahr mehr als drei Millionen Neuerkrankungen an Krebs sowie insgesamt 1,7 Millionen Todesfälle durch bösartige Neubildungen auf.

Ziel dieser Auswertung war, die Zahl der beruflich verursachten und durch Expositionsbegrenzung vermeidbaren Krebsfälle für Europa abzuschätzen. Das zugrunde liegende Konzept ist das einer beruflichen Exposition zuschreibbare Risiko als Attributivrisiko in der Allgemeinbevölkerung, wobei Annahmen über den Anteil der Exponierten und das mit einer Exposition assoziierte relative Risiko dabei berücksichtigt werden. Für Großbritannien hatte diese Arbeitsgruppe geschätzt, dass einer von 20 Krebssterbefällen beruflich verursacht sein könnte (Rushton et al. 2012). Der Anteil der durch berufliche Exposition verursachten Fälle ist jedoch für die einzelnen Krebsarten sehr unterschiedlich. Um die vermeidbare Fallzahl abzuschätzen, ist es aber wichtig zu wissen, wie häufig eine Krebserkrankung vorkommt. Zu den Krebsarten mit einem besonders hohen berufsbedingten Risiko zählen in erster Linie seltene Krebserkrankungen wie das Mesotheliom und Karzinome der Nasenhöhlen und des Nasopharynx. Bei den weitaus häufigeren Krebsarten wie Lungen- und Brustkrebs ist das relative Risiko einer beruflichen Exposition zwar geringer, aber die absolute Zahl der beruflich bedingten Fälle kann insgesamt größer sein. Als berufliche Auslöser werden unter anderem Asbestexposition, Nachtarbeit, Hartholzstaub, Tätigkeiten wie Schweißen oder Anstreichen, Radon und Quarzfeinstaub angeführt.

Exposition gegenüber hohen Gefahrstoffkonzentrationen

Unter den 25 zu bewertenden Stoffen sind 13, die von der IARC als gesichertes Humankanzerogen klassifiziert wurden (IARC Gruppe 1), fünf Stoffe der IARC-Gruppe 2a und weitere acht Stoffe, die von der IARC als 2b eingestuft wurden. Aktuelle Einstufungen von beruflichen Expositionen als krebserzeugend für den Menschen durch die IARC, wie Schweißrauch, wurden hier noch nicht berücksichtigt.

Bei der weiteren Bewertung dieser Arbeit stehen hier vor allem die Gefahrstoffe Holzstaub, Quarzfeinstaub und Cr(VI) im Mittelpunkt. Bei diesen kann eine Expositionsbegren-

zung nach Angaben der Autoren helfen, eine größere Zahl von Krebsfällen zu vermeiden. Weiteres Thema sind Dieselmotoremissionen, bei denen nach Bewertung der Autoren keine Krebsfälle vergleichbar gut vermieden werden können.

Von den Autoren wurden verschiedene Datenbanken genutzt, um die Zahl der gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz exponierten Beschäftigten in Europa abzuschätzen. So wurde beispielsweise die Datenbank CAREX verwendet, in der für 15 EU-Länder die Zahl der Exponierten für alle bis 1995 von der IARC in Gruppe 1 und 2a sowie einige in 2b eingestuft Substanzen abgeschätzt wurde. Nach CAREX waren 2,6 Millionen Beschäftigte gegenüber Holzstaub, 800.000 gegenüber Cr(VI) und 3,2 Millionen gegenüber Quarzfeinstaub exponiert, bezogen auf insgesamt 32 Millionen Beschäftigte (Kauppinen et al. 2000). Konkrete Messwerte wurden hierbei nicht hinzugezogen, diese sind jedoch notwendig, um die vermeidbaren Krebsfälle in Hinblick auf Begrenzung der Exposition abschätzen zu können. Wissenschaftlich aufbereitete Messdaten wurden nur aus zwei Studien berücksichtigt: Holzstaubmessdaten wurden in dem EU-Projekt WOODDEX zusammengestellt, an dem auch das IPA zusammen mit der damaligen Berufsgenossenschaft Holz mitgewirkt hat. Daten zur Exposition in der Gummiindustrie wurden in der Datenbank Exasrub erfasst. Für Cr(VI) und andere Stoffe wie Quarzfeinstaub oder DME ist es schwierig, verlässliche Zahlen der Beschäftigten zu ermitteln, die oberhalb von bestimmten Grenzwerten exponiert sind.

Für die Bewertung der Zahl der hoch Exponierten als Risikogruppe für Krebs wurden bis zu drei unterschiedliche, überwiegend hypothetische Grenzwerte je Gefahrstoff angenommen. Die von uns aus der ursprünglichen Tabelle aus-

IARC Gruppe 1	Krebs-lokalisati-onen	Hypo-thetischer Grenzwert	Exponierte in %
Hexavalentes Chrom	Lunge, Nase (sinonasal)	25 µg/m ³	8%
Hartholzstaub (E)	Nase (Nasopharynx, sinonasal)	1 mg/m ³	8%
Quarzfeinstaub (A)	Lunge	50 µg/m ³	41%
Dieselmotoremissionen	Lunge, Blase	100 µg/m ³	1%

Tab. 1: Anteil der Beschäftigten mit Exposition gegenüber Cr(VI), Hartholzstaub, Quarzfeinstaub und Dieselemissionen über hypothetischen Grenzwerten in der EU

EU Krebsrichtlinie

Die Richtlinie 2004/37/EG (auch als EU Krebsrichtlinie bezeichnet) des europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 dient dem Schutz der Beschäftigten (auch vorbeugend) vor Gefährdung durch krebserzeugende und mutagene Stoffe bei der Arbeit. In ihr werden Mindestvorschriften und Grenzwerte festgelegt. Ausgenommen sind Asbest und Strahlenbelastung, da diese gesondert und strenger geregelt sind. Quarzfeinstaub oder Dieselmotoremissionen sind jedoch nicht enthalten. Für jede Tätigkeit mit einer Exposition gegenüber diesen Stoffen müssen die Art, das Ausmaß und die Dauer der Exposition der Arbeitnehmer ermittelt werden, damit die Gesundheitsgefahren bewertet und Maßnahmen festgelegt werden können. Der Arbeitgeber muss die entsprechenden Daten der zuständigen Behörde nach Aufforderung übermitteln und Möglichkeiten der Expositionsminderung der Aufsichtsbehörde anzeigen. Dazu gehören beispielsweise individuelle Schutzmaßnahmen, eine Substitution durch andere Stoffe oder die Verwendung in geschlossenen Systemen

Infos unter www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/185

gewählten Stoffe dienen als Beispiel. Bei einem Grenzwert von 1 mg/m³ für einatembaren Hartholzstaub schätzen Cherie und Kollegen, dass 8 Prozent aller Arbeitnehmer höher exponiert wären. In dem Projekt WOODDEX wurde ermittelt, dass dieser Anteil 62 Prozent beträgt, wenn er nur auf Beschäftigte mit Holzexposition bezogen wird (Kauppinen et al. 2006). Würde für Cr(VI) ein AGW von 25 µg/m³ gelten, so schätzen die Autoren, dass 8 Prozent aller Beschäftigten über diesem Limit liegen würden. Bei Quarzfeinstaub wären bei einem Grenzwert von 50 µg/m³ nach Cherie und Kollegen 41 Prozent höher exponiert.

In Tabelle 1 sind die Anteile der Exponierten unter allen Beschäftigten für vier Stoffe oder Stoffgemische mit hypothetischen Grenzwerten aus der entsprechenden Tabelle des Originalartikels ausgewählt worden, die von der IARC als gesichertes Humankarzinogen eingestuft wurden.

Beruflich vermeidbare Krebsfälle im Zeitraum 2010-2069

Um die vermeidbaren Krebsfälle abzuschätzen, wurden auch zeitliche Veränderungen der Arbeitnehmerzahlen, der Exposition und des Krebsgeschehens für den Zeitraum von 2010 bis 2069 berücksichtigt. Der Anteil der Beschäftigten mit

Krebserkrankungen, die beruflich verursacht sind, wurde unter anderem anhand von Risikoschätzungen bestimmt, die in epidemiologischen Studien ermittelt und in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben sind. Tabelle 2 zeigt die vermeidbaren Krebsfälle unter den dort angenommenen Grenzwerten für vier ausgewählte Stoffe beziehungsweise Stoffgemische. Danach wären 3.900 Nasenkrebsfälle vermeidbar, wenn die Exposition gegenüber Hartholzstaub auf 1 mg/m^3 begrenzt würde. Bei einer Exposition gegenüber Cr(VI) wird angenommen, dass 1.800 Krebsfälle vermeidbar wären, wenn der Grenzwert bei $25 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ liegen würde. Derzeit sind jedoch weitaus geringere nationale Expositionsbeschränkungen festgelegt worden ($1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ in Frankreich als Grenzwert, in Deutschland als Beurteilungsmaßstab). Während kein Todesfall bei einer Begrenzung der Dieselmotoremissionen auf $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ vermeidbar wäre, seien es 110.000 Krebsfälle bei einer Begrenzung der Exposition gegenüber Quarzfeinstaub auf $50 \text{ }\mu\text{g/m}^3$, einem Wert, der dem aktuellen Beurteilungsmaßstab in Deutschland entspricht.

Diskussion

Alle hier durchgeführten Schätzungen unterliegen auch nach Ansicht der Autoren erheblichen Unsicherheiten. Bereits zur Bewertung der erwarteten Krebsfälle fehlen für viele Stoffe belastbare epidemiologische Daten für berufliche Krebsrisiken. Auch sind für viele Stoffe nicht ausreichend Messwerte verfügbar oder wissenschaftlich ausgewertet, um den Anteil der Exponierten oberhalb bestimmter Grenzwerte zu ermitteln.

Ein Beispiel für Unsicherheiten ist die Exposition gegenüber Hartholzstaub und das damit verbundene Krebsrisiko für sino-nasale Karzinome. Umfangreiche Messdaten zu einatem-

Substanz	Erwartete Krebsfälle	AGW ($\mu\text{g/m}^3$)	Vermeidbare Fälle
Hartholzstaub	14.000	1000	3.900 (28%)
Cr(VI)	24.000	25	1.800 (7,5%)
Quarzfeinstaub	470.000	50	110.000 (23,4%)
Dieselmotoremissionen	270.000	100	0 (0%)

Tabelle 2: Erwartete expositionsbedingte Krebsneuerkrankungen und vermeidbare Krebsfälle in der EU bei Begrenzung der Exposition im Zeitraum 2010-2069 (Auszug aus Originaltabelle)

barem Holzstaub wurden in dem EU-Projekt WOODDEX unter Mitwirkung der damaligen BG Holz zusammengestellt. Es konnte jedoch nicht zuverlässig nach Hart- oder Weichholz unterschieden werden. Aus unserer Erfahrung muss auch angemerkt werden, dass es derzeit nicht einfach möglich ist, aus Krebsregistern Daten zur Inzidenz und Mortalität für Subtypen wie Krebs der Nasenhöhlen und -nebenhöhlen zu erhalten, die mit einem besonders hohen Risiko nach Holzstaubexposition verbunden sind. Die epidemiologischen Studien liefern weiterhin nur Risikoschätzungen für Fälle, die in der Vergangenheit meist hoch (z.B. über 5 mg/m^3) exponiert waren (Pesch et al. 2008). Unsicher ist daher das Krebsrisiko im Niedrigdosisbereich. Somit ist auch die Zahl der vermeidbaren Krebsfälle von 3.900 bei einem Grenzwert von 1 mg/m^3 unsicher.

Ein weiteres Beispiel sind die Abschätzungen der Exponierten und Krebsfälle in Bezug auf Cr(VI). Bei einer Exposition gegenüber Cr(VI) wurden 1.800 Krebsfälle als vermeidbar geschätzt, wenn der Grenzwert bei $25 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ liegen würde. Derzeit sind jedoch weitaus geringere nationale Expositionsbeschränkungen festgelegt worden ($1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ in Frankreich als Grenzwert, in Deutschland als Beurteilungsmaßstab). Im IPA wurden die in der MEGA-Datenbank erfassten Konzentrationen von Cr(VI) ausgewertet (Pesch et al. 2015). Hier lagen weniger als 10 Prozent der Messwerte aller Cr(VI)-Exponierten oberhalb von $25 \text{ }\mu\text{g/m}^3$, so dass es unwahrscheinlich ist, dass 8 Prozent aller Beschäftigten über $25 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ exponiert sind. Für Cr(VI) ist die epidemiologische Datenlage für das Krebsrisiko schwierig. Das Lungenkrebsrisiko wurde in historischen Kohortenstudien bei der Chromatherstellung ermittelt, in Europa gibt es jedoch derzeit kaum noch Beschäftigte in diesem Bereich. Dagegen stellen Schweißer eine zahlenmäßig große Beschäftigtengruppe dar. Es ist jedoch unklar, mit welchem Krebsrisiko eine Exposition gegenüber Cr(VI) bei Schweißern assoziiert ist (Gerin et al. 1993; Occupational Safety and Health Administration (OSHA) 2006).

Die Einstufung von Dieselmotoremissionen (DME) als Humankanzerogen (Gruppe 1) durch die IARC ist unter Epidemiologen weiterhin umstritten. Von Cherrie et al wurde nicht eingehend dargestellt, wie die hohe Zahl der 270.000 Krebsfälle durch DME ermittelt wurde. In Deutschland wurde ein Grenzwert von $50 \text{ }\mu\text{g EC/m}^3$ (EC: elemental carbon) beschlossen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Einhaltung dieses Wertes vor Krebserkrankungen durch DME schützt. Selbst für deutlich höhere DME-Konzentrationen konnte bislang nicht der Nachweis einer – aufgrund von Tierexperimenten vermuteten – kanzerogenen Wirkung beim Menschen erbracht werden.

Auch die Kosten der Maßnahmen zur Senkung der Exposition und im Gesundheitssektor wurden kalkuliert. Die größten Kosten-Nutzen-Effekte wären demnach für die Einführung von Grenzwerten für Hartholzstaub, Quarzfeinstaub und Cr(VI) zu erzielen. Auch hier sind die Unsicherheiten groß. So sind die Expositionsbedingungen und Kosten in den EU-Ländern je nach Branche und weiteren Faktoren sehr verschieden, so dass die Maßnahmen schwierig zu kalkulieren sind. Generell als problematisch muss angesehen werden, die Gesundheitskosten für den Todesfall als verlorene Lebensjahre abzuschätzen. Behandlungskosten für Krebserkrankungen können nur bedingt prognostiziert werden. Neue Therapieoptionen wurden gerade für Lungenkrebs in den letzten Jahren entwickelt, die eine aufwändige und teure molekulare Diagnostik erfordern.

Insgesamt ist es aber wichtig, Abschätzungen vermeidbarer Krebsfälle vorzunehmen, um Aktionen bezüglich beruflicher Kanzerogene in Europa zu priorisieren. Hartholzstaub, Quarzfeinstaub und Cr(VI) haben hier eine hohe Priorität. Die Schätzungen erwarteter Todesfälle und einzuspargerender Kosten sind allerdings mit noch größeren Unsicherheiten behaftet als in dem vorliegenden Artikel beschrieben. Diese sollten bei der weiteren Kommunikation, insbesondere außerhalb der wissenschaftlichen Medien, transparent dargestellt werden.

Die Autoren:

Dr. Dirk Pallapies, PD Dr. Beate Pesch
IPA

Literatur

Cherrie JW, Hutchings S, Gorman M, Mistry R, Corden C, Lamb J, Sánchez-Jiménez A, Shafir A, Sobey M, van Tongeren M, Rushton L. Prioritising action on occupational carcinogens in Europe: a socioeconomic and health impact assessment *BMC* 2017; 117: 274-281

Gerin M, Fletcher AC, Gray C, Winkelmann R, Boffetta P, Simonato L. Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders. *Int J Epidemiol* 1993; 22 Suppl 2: S22-S28

Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, Hansen J, Kromhout H, Maqueda BJ, Mirabelli D, de la Orden-Rivera V, Pannett B, Plato N, Savela A, Vincent R, Kogevinas M. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57: 10-18

Kauppinen T, Vincent R, Liukkonen T, Grzebyk M, Kauppinen A, Welling I et al. Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 549-561

Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Occupational Exposure to Hexavalent Chromium; Final Rule. *Federal Register* 2006; 71: 10099-10385

Pesch B, Kendzia B, Hauptmann K, Van Geldern R, Stamm R, Hahn JU, Zschesche W, Behrens T, Weiß T, Siemiatycki J, Lavoue J, Jöckel KH, Brüning T. Airborne exposure to inhalable hexavalent chromium in welders and other occupations: Estimates from the German MEGA database. *Int J Hyg* 2015; *Environ Health* 218: 500-506

Pesch B, Pierl CB, Gebel M, Gross I, Becker D, Johnen G, Rihs HP, Donhuijsen K, Lepentiotis V, Meier M, Schulze J, Brüning T. Occupational risks for adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in the German wood industry. *Occup Environ Med* 2008; 65: 191-196

Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, Young C, Evans GS, Brown T, Bevan R, Slack R, Holmes P, Bagga S, Cherrie JW, Van Tongeren M. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer* 2012; 107 Suppl 1: S3-S7

Für Sie gelesen

Dermale Penetration von lipophilen Substanzen

Marek EM, Koslitz S, Weiß T, Fartasch M, Schlüter G, Käferlein HU, Brüning T. Quantification of N-phenyl-2-naphthylamine by gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry and its percutaneous absorption *ex vivo* under workplace conditions. *Arch Toxicol* 2017; 91: 3587-3596

Berufliche Expositionen gegenüber N-Phenyl-2-Naphthylamin (P2NA; CAS 135-88-6) bestanden in Deutschland bis in die 90er Jahre im Wesentlichen im Bereich der Gummiindustrie. Hier wurde es als Alterungsschutzmittel eingesetzt, aber auch teilweise in Schmierfetten und Ölen, in Treibstoffen oder in Kühlschmierstoffen. In der Druckindustrie wurden ab Anfang der 60er Jahre bis ca. 1990 spezielle Gummituchregenerierer zum Auffrischen von Gummitüchern verwendet, bei denen es sich um chemische Zubereitungen handelte, die bis zu 1 Prozent P2NA als Alterungsschutzmittel enthalten konnten.

Zur dermalen Penetration von lipophilen Gefahrstoffen wie dem P2NA liegen nur wenige Untersuchungen vor. Ziel der am IPA durchgeführten Studie war es daher das Franz-Kammer-Modell zu optimieren, sowie die Hautpenetration von P2NA unter richtlinienkonformen (OECD) und arbeitsplatzspezifischen Bedingungen zu untersuchen.

Unter Einhaltung internationaler Richtlinien wurden statische wie dynamische Franz-Kammern mit frischer, dermatomierter Schweinehaut (*Sus Scrofa domestica*) bestückt und gemäß den Anforderungen in aufwändigen Voruntersuchungen optimiert und validiert. Dazu zählte eine Modifizierung des Rezeptormediums mit 5 Prozent Albumin sowie Vorversuche, bei denen die Ergebnisse der penetrierten Mengen von Anilin, *o*-Toluidin und 2-Naphthylamin (2-NA) mit denjenigen bereits publizierter Daten verglichen wurden. In den eigentlichen Versuchen mit P2NA wurde für dessen Nachweis ein neu entwickeltes sensitives analytisches Verfahren (GC-MS/MS inklusive Standardisierung mittels isotope markiertem P2NA-d.) eingesetzt. Die relative Wiederfindung von P2NA bei Konzentrationen von 10 und 30 µg/L betrug 95-103 Prozent beziehungsweise 98-102 Prozent. Die Intra- und Inter-Tag-Ungenauigkeiten wurden bei gleichen Konzentrationen zwischen 4,8 beziehungsweise 5,5 Prozent (10 µg/L) und 3,2 beziehungsweise 4,1 Prozent (30 µg/L) bestimmt und zeigten die Verlässlichkeit der analytischen Methode bei zu erwartenden niedrigen Konzentrationen in der Rezeptorflüssigkeit.

Für die finalen Untersuchungen wurde eine einprozentige P2NA-Lösung in Dichlormethan und Maisöl genutzt. Das Penetrationsverhalten des P2NA wurde dabei unter Simulation arbeitsplatzspezifischer Bedingungen mit kurzer Applikationszeit von einer Stunde sowie regulären OECD-richtlinienkonformen Bedingungen mit langer Applikationszeit über zwei Tage untersucht. Die Penetration wurde zusätzlich jeweils unter statischen wie auch dynamischen Franz-Zell-Bedingungen untersucht.

Bei einer Applikationszeit von zwei Tagen wurde für die P2NA-Formulierung ein mittlerer maximaler Flux von 0,03 (statisch) beziehungsweise 0,55 µg*cm⁻²*h⁻¹ (dynamisch) ermittelt. Die kumulativ penetrierten Mengen nach zwei Tagen betragen 0,95 (statisch) und 17,40 µg*cm⁻² (dynamisch), was einer relativen Wiederfindung im Rezeptormedium von 0,05 und 0,91 Prozent entspricht. Damit konnte gezeigt werden, dass P2NA durch die Haut penetriert. Vergleichbare und nur unwesentlich geringere Mengen ließen sich unter arbeitsplatztypischen Bedingungen bei einer Applikationszeit von einer Stunde ermitteln. Verglichen mit den Mengen an P2NA im Rezeptormedium war in den Hautschichten eine 10- bis 40-fach höhere Menge an P2NA zu finden. Zusätzliche durchgeführte Experimente zeigten weiterhin, dass die relativ hohe Menge an Dichlormethan (96%) die Penetration verstärkte und die Freisetzung der in der Haut befindlichen Menge an P2NA nach zwei Tagen noch nicht beendet war, sondern bis zu 160 Stunden nach Applikation anhielt.

Die Kombination aus einem optimierten Rezeptormedium und verbesserten Bedingungen für das Franz-Kammermodell sowie einer deutlich verbesserten Nachweisgrenze der P2NA-Analytik mittels GC-MS/MS führte am IPA zum gelungenen Nachweis einer Hautpenetration des lipophilen Gefahrstoffes P2NA.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass unter bestimmten Bedingungen am Arbeitsplatz auch die dermale Aufnahme von P2NA (und dessen anschließende Umsetzung in das kanzerogene 2-NA *in vivo*) in einer Gefährdungs- und Risikoanalyse berücksichtigt werden müssen und nicht nur die in P2NA enthaltenen Verunreinigungen an 2-NA.

Eike Maximilian Marek

Für Sie gelesen

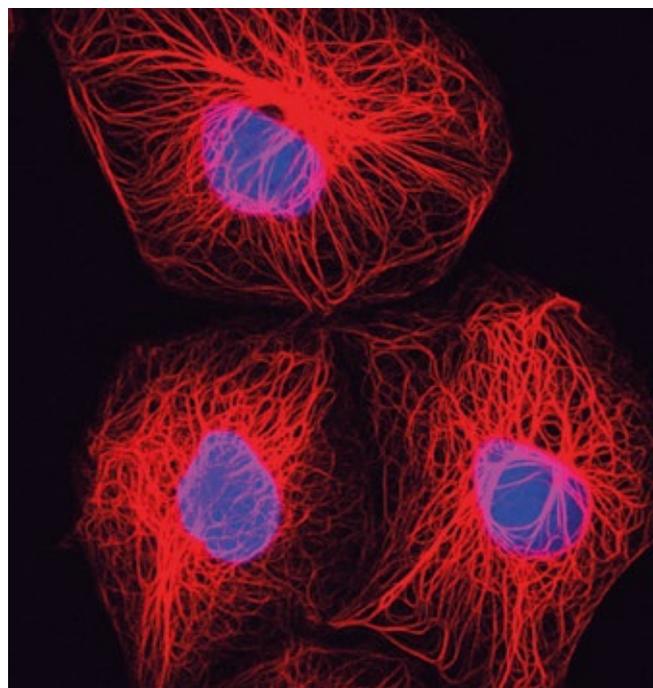
Weltweit angelegte Studie identifiziert 65 neue Risikomarker für Brustkrebs

Michailidou K, Lindström S, Dennis J, ..., Brauch H, Brüning T, Burwinkel B, ..., Hamann U, Chanock SJ, Dunning AM, Edwards SL, Bader GD, Chenevix-Trench G, Simard J, Kraft P, Easton DF. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92-94

Für die Entstehung von Brustkrebs werden verschiedene endogene und exogene Faktoren als Risikofaktoren diskutiert. Im beruflichen Umfeld wird seit einer entsprechenden Bewertung der IARC langjährige regelmäßige Nachtschichtarbeit als Risikofaktor diskutiert. Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass das Brustkrebsrisiko durch seltene Varianten in bestimmten Genen ungünstig beeinflusst wird. Diese Varianten werden als SNPs („single nucleotide polymorphisms“) bezeichnet, da sie sich nur in einem der „Buchstaben“ des genetischen Codes unterscheiden. Für familiären Brustkrebs wurden bisher rund 100 solcher SNPs entdeckt. Prominente Beispiele hierfür sind Mutationen in den Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2.

In der jüngsten Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature* berichtet ein weltweit agierender Verbund von Forschungsinstitutionen, dem auch das IPA angehört, über die Identifizierung von 65 weiteren genetischen Risikomarkern für Brustkrebs. Unter der Federführung von Wissenschaftlern aus Cambridge und Harvard wurden in diese Brustkrebsstudie Ergebnisse von knapp 123.000 Fällen beziehungsweise 106.000 Kontrollen europäischen Ursprungs, sowie rund 14.000 Fälle und 13.000 Kontrollen asiatischen Ursprungs ausgewertet. Mit Hilfe einer Datenbank, dem sogenannten „European Onco-Array Dataset“, welches Daten von 11,8 Millionen SNPs enthält, wurden über 568.000 Brustkrebs-relevante Varianten ausgewählt, die mit einer Frequenz von 5 Prozent oder mehr in der Bevölkerung vorkommen. Über 533.000 dieser Varianten konnten verwendet werden, um damit erfolgreich einen DNA-Chip zusammenzustellen, mit dem anschließend die Proben der Fälle und Kontrollen vermessen wurden. Die umfangreichen statistischen Auswertungen resultierten dann in den 65 neuen Risikomarkern.

Lag der Fokus in dieser Studie auf solchen SNPs, die mit einer bestimmten Mindestfrequenz in der Bevölkerung vorkommen, so werden in zukünftigen Studien auch solche SNPs berücksichtigt, die zwar seltener auftreten, aber dafür mit einem höheren Erkrankungsrisiko einhergehen. Bei der



näheren Betrachtung der neuen 65 Risikomarker fällt auf, dass nur ein kleiner Anteil in den Genabschnitten zu finden ist, die für ein Protein kodieren. Der Hauptanteil der Marker kommt in regulatorischen Bereichen vor, die weit außerhalb der kodierenden Genabschnitte liegen. Mit Hilfe von Computersimulationen konnte außerdem nachgewiesen werden, dass diese entfernten regulatorischen Abschnitte Prozesse in der Zelle steuern, die nachweislich an der Brustkrebsentstehung beteiligt sind. Diese Erkenntnisse verdanken wir einerseits der Grundlagenforschung zur Krebsentstehung und Epigenetik, die in den vergangenen Jahren zahlreiche neue Entdeckungen im Bereich der Genregulation, d.h. wie Gene ein- und ausgeschaltet werden, ermöglicht hat. Andererseits ermöglichte der technische Fortschritt die Generierung und Auswertung einer enormen Datenmenge – wobei hier entscheidend war, dass auch eine hinreichend große Zahl an Probanden untersucht wurde, um statistisch belastbare Aussagen zu erhalten.

Fazit

Die neu entdeckten 65 Risikomarker sind für rund vier Prozent des familiären Brustkrebsrisikos verantwortlich. Zählt man die bereits vorher bekannten 100 Risikomarker dazu, so lassen sich auf diese Art und Weise in der Summe aktuell geschätzte 18 Prozent des familiären Brustkrebsrisikos erklären. Die neuen Erkenntnisse werden dazu beitragen, die individuelle Risikoabschätzung bei Screening- und Präventionsprogrammen weiter zu verbessern.

Dr. Hans-Peter Rihs, Dr. Georg Johnen

Für Sie gelesen

Assoziation von Schichtarbeit mit Schlafproblemen und psychischer Gesundheit

Cheng WJ, Cheng Y. Night shift and rotating shift in association with sleep problems, burnout and minor mental disorder in male and female employees. *Occup Environ Med* 2017; 74: 483-488

Cheng und Cheng analysierten Daten eines repräsentativen, nationalen Beschäftigtensurveys aus Taiwan, um den Zusammenhang zwischen rotierender Schicht- und Nachtarbeit mit gestörtem Schlaf, Burnout und minimalen mentalen Störungen zu untersuchen. 16.440 Beschäftigte (56% Männer) zwischen 25 und 65 Jahren beantworteten Fragen zu Schichtarbeit, Schlafverhalten, Mentalstatus und beruflicher Belastung. Hierzu wurden verschiedene validierte Fragebogeninstrumente eingesetzt. Zur Analyse der Zusammenhänge wurden logistische Regressionsmodelle, adjustiert für verschiedene Confounder (wie zum Beispiel Alter, Bildung und psychosoziale Arbeitsbedingungen) und getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Feste Nachtschichten waren dabei mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Schlaflosigkeit und kurzer Schlafdauer assoziiert. Bei Frauen wurden deutliche Assoziationen mit Burnout-Symptomen und minimalen mentalen Störungen gefunden, die jedoch abnahmen, wenn in weiterführenden Modellen für Schlaflosigkeit adjustiert wurde. Für Beschäftigte in rotierenden Nachtschichten, bei denen sich Früh-, Spät- und Nachtschicht kontinuierlich abwechseln, wurden für alle untersuchten Endpunkte ebenfalls erhöhte Zusammenhänge berichtet, die vor allem bei Männern statistische Signifikanz erreichten.

Die Studie verdeutlicht die Bedeutung von Schichtsystemen mit Nachtarbeit auf die mentale Gesundheit von Beschäftigten, wobei gestörtem Schlaf eine wichtige Rolle bei der Erklärung psychischer Belastungen zukommen könnte. Limitationen sind der Querschnittscharakter der Studie mit Erfassung lediglich aktueller Schicht- und Nachtarbeit, die Verwendung selbstberichteter Arbeitsbedingungen und Symptome sowie die fehlende Erhebung des Chronotyps, dem eine wichtige Rolle bei der Suszeptibilität gegenüber Belastungen durch Nachtarbeit zukommt. Die direkte Übertragung der Ergebnisse auf andere Länder ist fraglich, da die Arbeitsbedingungen für Beschäftigte in Nachtschicht mit langen Arbeitszeiten ab 50 Stunden (23%), Gewalt am Arbeitsplatz (>17%) und einem hohen Maß von Arbeitsplatzunsicherheit (>50%) in der untersuchten Population aus Taiwan insgesamt als belastend angesehen werden können.

Prof. Dr. Thomas Behrens

Kongress

EPICOH – Arbeitsepidemiologische Tagung in Edingburgh

Die 26. Tagung International Epidemiology in Occupational Health (EPICOH) fand in diesem Jahr vom 28. bis 31. August 2017 in Edinburgh statt. Die EPICOH ist Teil der Internationalen Kommission für Arbeitsmedizin (ICOH) und soll die Kommunikation zu den Themen Epidemiologie, Industriehygiene und Arbeitsmedizin fördern. Das Konferenzthema „Eliminating Occupational Risk: Translating Research into Action“ spiegelt das Ziel wider, berufsbedingte Risiken durch den Transfer von Forschungsergebnissen in konkrete Maßnahmen zur Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit zu eliminieren.

Die Schlüsselvorträge beschäftigten sich mit aktuellen Fragestellungen zu berufsbedingten Erkrankungen und neuen Entwicklungen in der Arbeitswelt. Manolis Kogevinas hielt einen Vortrag zum berufsbedingten Krebs im 21. Jahrhundert und eine Podiumsdiskussion setzte sich mit der Frage auseinander wie die Zukunft der arbeitsepidemiologischen Forschung aussieht. David Coggon, Professor für Arbeits- und Umweltmedizin an der Universität Southampton, der für sein Lebenswerk ausgezeichnet wurde, referierte über den bisher noch nicht ausreichenden Schutz der Beschäftigten vor Rückenerkrankungen. Es gab allerdings auch viele einzelne Veranstaltungen für junge Wissenschaftler, so z.B. wie man es schafft, dass ein Manuskript von einem renommierten Journal publiziert wird.

Das IPA war mit drei Vorträgen auf der Tagung vertreten. In einem speziellen Minisymposium wurden die Hauptergebnisse der SYNERGY Studie zu beruflichem Lungenkrebs und möglicher synergistischer Effekte von fünf ausgewählten Modellkarzinogenen präsentiert. Dr. Dirk Taeger berichtete von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko in einer Kohorte von ehemals gegenüber aromatischen Aminen exponierten Beschäftigten und Benjamin Kendzia über die Modellierung einer beruflichen Nickel-Exposition auf Basis von Messdaten aus der MEGA-Datenbank. Die nächste internationale arbeitsmedizinische Konferenz wird mit der ICOH bereits vom 29. April bis zum 4. Mai 2018 in Dublin stattfinden, diesmal zum Thema „Occupational Health & Well Being Linking Research to Practice“ <http://icoh2018.org/wp/>.

Der Autor:
Dr. Dirk Taeger
IPA

A+A 2017 – Messe und Kongress in Düsseldorf

Monika Zaghaw

Der Mensch zählt“ so lautete das Motto der diesjährigen A+A in Düsseldorf. Wie sehr die Veranstalter mit diesem Motto den Nerv beim Arbeitsschutz und Sicherheit getroffen haben, zeigte das nach wie vor ungebrochene Interesse an der Fachmesse und dem begleitenden Kongress. Insgesamt 1.930 Aussteller aus 63 Nationen und mehr als 67.000 Fachbesucher kamen vom 17. bis 20. Oktober in der Messe Düsseldorf zusammen.

Die Unfallversicherungsträger präsentierten sich in Halle 10 mit einem Gemeinschaftsstand unter dem Motto „Die Lizenz zum Schützen“. Schwerpunkt bildete dabei die anlässlich der A+A gestartete Präventionskampagne „kommmitmensch Sicher.Gesund.Miteinander“.

Im Rahmen des Gemeinschaftsstandes war auch das IPA mit einem Stand vertreten. Schwerpunkt war in diesem Jahr das Thema „Staub“. Dabei ging es um Fragen, welche Arten von Stäuben es gibt, bei welchen Tätigkeiten sie vorkommen und welche gesundheitlichen Auswirkungen sie haben können und welche Forschungsprojekte das IPA durchführt, um für eine effektive Prävention zu sorgen.

Int. Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Traditionell fand im Rahmen der A+A der internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin statt. Schwerpunkte des zum 35. Mal stattfindenden Kongresses waren unter anderem: Digitalisierung der Arbeitswelt und die damit verbundenen Herausforderungen sowie die Entwicklung einer umfassenden Präventionskultur. Mit rund 60 Veranstaltungen und 350 referierenden aus Politik, Forschung und Praxis deckte der Kongress die aktuelle Bandbreite der Arbeitsschutzthemen ab. Anlässlich des Kongresses wurde unter anderem auch der Deutsche Arbeitsschutzpreis verliehen, der alle zwei Jahre von der Gemeinsamen Deutschen Arbeitsschutzstrategie, dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales, der DGUV und dem Länderausschuss für Arbeitsschutz und Sicherheitstechnik vergeben wird. Mit diesem Preis werden Unternehmen ausgezeichnet, die sich in besonderem Maße für die Sicherheit und Gesundheit ihrer Beschäftigten engagieren.

Im Rahmen des Kongresses gab es die vom IPA organisierte und moderierte Veranstaltung zum Thema „Nachgehende Vorsorge – was, wann, wie, wo – das Angebot der Gesetzlichen Unfallversicherung“. Hier wurden unter anderem die rechtlichen Rahmenbedingungen und das umfassende Angebot der gesetzlichen Unfallversicherung vorgestellt.

Marcus Hussing von der DGUV erläuterte die rechtlichen Grundlagen und Rahmenbedingungen für die nachgehende Vorsorge. Wie die nachgehende Vorsorge organisiert ist, war das Thema des Vortrags von Dr. Annette Wahl-Wachendorf von der BG BAU. Prof. Volker Harth von der Universität Hamburg stellte in seinem Beitrag das neue Angebot der LD-HRCT Untersuchungen zur Früherkennung von asbestverursachten Lungentumoren vor. Dr. Roger Stamm vom Institut für Arbeitsschutz der DGUV in St. Augustin stellte die Zentrale Expositionsdatenbank vor. Moderiert wurde die Veranstaltung von Prof. Thomas Brüning aus dem IPA und Dr. Matthias Kluckert von der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie. In der abschließenden Podiumsdiskussion waren sich sowohl Referenten, Moderatoren als auch das Publikum einig, dass die verschiedenen Angebote für die nachgehende Vorsorge noch stärker in den Betrieben bekannt gemacht werden müssen, man jetzt aber bereits schon ein schlagkräftiges Instrument habe, um erfolgreich Beschäftigte nach Expositionen mit Gefahrstoffen zu unterstützen.

Die Autorin:
Dr. Monika Zaghaw
 IPA



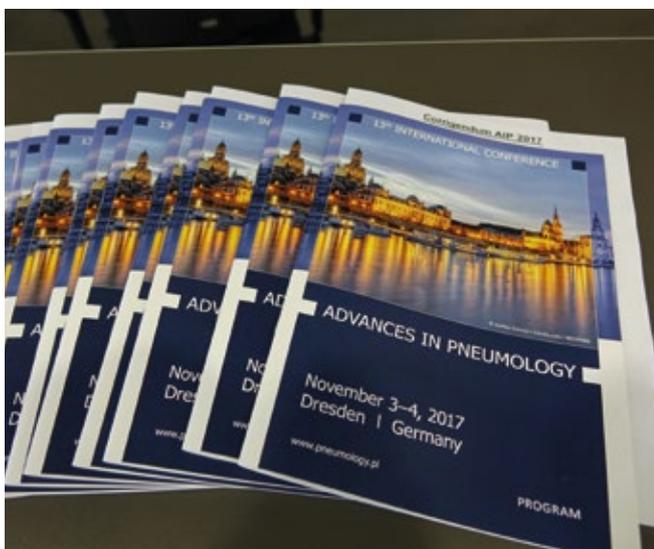
Referenten und Moderatoren der Veranstaltung zur nachgehenden Vorsorge v.l.n.r.: Dr. R. Stamm, Prof. T. Brüning, Dr. M. Kluckert, Dr. A. Wahl-Wachendorf, Prof. V. Harth, M. Hussing

Advances in Pneumology in Dresden

Vom 03. bis zum 04. November fand in Dresden die 13. Internationale Konferenz „Advances in Pneumology“ statt. Nach der Initiierung der Veranstaltung 2005 in Oppeln/Polen wurde diese bereits traditionsreiche Veranstaltung 2017 federführend vom IPA organisiert. Zum wissenschaftlichen Komitee gehörten neben der Tagungspräsidentin Prof. Dr. Monika Raulf auch Prof. Dr. Mieczyslaw Pokorski, der polnische Initiator der Veranstaltungsreihe und Prof. Dr. Kurt Rasche aus Wuppertal, der schon seit vielen Jahren von deutscher Seite dieses internationale Kongressformat unterstützt. Besonders erfreulich für die diesjährige Veranstaltung war die finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Als Veranstaltungsort wurde Dresden als kulturell attraktive Stadt mit Nähe zur polnischen Grenze und das Tagungszentrum DGUV Congress gewählt.

Der Kongress richtete sich an Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem Bereich der Atemwegs- und Lungenforschung mit klinischer Erfahrung und Forschungskompetenz. Das wissenschaftliche Programm umfasste in diesem Jahr die unterschiedlichsten wissenschaftlichen und klinischen Aspekte der Pneumologie von der Physiologie und Neuropharmakologie der Atmung, den Pathomechanismen unterschiedlicher Atemwegserkrankungen sowie den Auswirkungen von beruflicher Gefahrstoffeinwirkung auf die Atemwege (www.pneumology.pl).

Die Themenschwerpunkte der eingereichten 90 Abstrakte lagen in diesem Jahr auf den Gebieten Entzündung, Asthma, COPD, respiratorische Infektionen, Prävention von Erkrankungen des Respirationstraktes, Onkologie, berufliche Atemwegserkrankungen, Lungenfunktion, Schlafbedingte Atemstörungen sowie kardiorespiratorische Funktionen und psychosomatische Aspekte. Alle eingereichten Beiträge wur-



Das wissenschaftliche Komitee v.l.n.r.: Prof. M. Pokorski, Prof. M. Raulf, Prof. K. Rasche

den in Form von Vorträgen in jeweils drei parallel laufenden Veranstaltungssträngen vorgestellt und anschließend diskutiert. Einige Sessions wurden durch Impulsvorträge eingeführt. So gab unter anderem Dr. R. Siekmeier vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn einen Überblick über Vitamin D und COPD und Prof. Jolanta Walusiak-Skorupa vom Nofer-Institut in Lodz/Polen referierte zum Thema Einsatz und Bedeutung von Biomarkern für die Diagnostik beruflicher Atemwegserkrankungen.

Aus dem IPA wurden aktuelle Ergebnisse der IPA-Forschung unter anderem zur mobilen Spiroergometrie, zu gesundheitlichen Effekten von Bioaerosolen, zum methodischen Einsatz der Bestimmung von nasalem Stickstoffmonoxid, der Diagnostik allergischer Berufserkrankungen und Aspekte der Entzündungsforschung vorgestellt.

Die positive Resonanz der Teilnehmer am Ende des zweiten Veranstaltungstages zeigte den Erfolg auch der diesjährigen Tagung, die 2018 – dann wieder in Polen und zwar in Białystok – fortgesetzt wird.

Die Autorin:
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 17. Januar 2018

Wie digital kann oder muss BGM heute sein?

Sven Pudiel, Göttingen

Mittwoch, 07. Februar 2018

Der Ergo-Truck - ein nützliches Instrument betrieblicher Gesundheitsförderung in KMU?

Frank Stockey, Herne

Mittwoch, 21.03.2018

Zahngesundheit im Betrieb - Kann die Arbeitsmedizin dazu beitragen?

N.N.

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

DGAUM 2018

07. - 09. März 2018, München

Die 58. wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. findet in München statt. Schwerpunktthemen sind: Arbeiten im Alter, Arbeit im Gesundheitswesen und Arbeiten mit chronischen Erkrankungen. Im Rahmen der Jahrestagung findet am Mittwoch, den 07. März ab 14:30 Uhr auch das Arbeitsmedizinische Kolloquium der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung zum Themenkomplex „Vision Zero“ statt. Näher beleuchtet werden die Aspekte Unfälle, Berufskrankheiten und arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren.

www.dgaum.de

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

Die vollständige Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) kann innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06.2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch PD Dr. Horst Christoph Broding. Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: Mo. 12.02 - Mi. 21.02.18	Abschnitt B1: Mo. 12.03 - Mi. 21.03.18	Abschnitt C1: Mo. 08.01. - Mi. 17.01.18 Mo. 04.06 - Mi. 13.06.18
Abschnitt A2: Mo. 26.02. - Mi. 07.03.18	Abschnitt B2: Mo. 09.04. - Mi. 18.04.18	Abschnitt C2: Mo. 29.01. - Mi. 07.02.18 Mo. 18.06. - Mi. 13.06.18
Zeiten: jeweils von 9.00 - 16.30 Uhr		
Teilnehmergebühren pro Kursteil:		
Mitglieder der Akademie: Euro 615,00	Nichtmitglieder: Euro 675,00	Arbeitslose Ärzte / Ärztinnen: Euro 555,00

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

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

Int. Symposium zum Schutz vor Chemikalien

12.06.2018, Frankfurt

Während der ACHEMA, der Messe der Prozessindustrie für chemische Technik, findet das internationale Symposium „Sicherheit und Gesundheitsschutz in der Lieferkette von Chemikalien“ statt. Die Bedeutung des Transports von Chemikalien über Ländergrenzen und Kontinente hinaus nimmt ständig zu. Sicherheit und Gesundheitsschutz der Beschäftigten sind wichtige Anliegen der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS) Sektion Chemie und der IVSS Sektion Transportwesen.

Gemeinsam veranstalten diese beiden Sektionen das Symposium. Die Teilnahme am Symposium ist nach vorheriger Anmeldung kostenfrei. www.ivss-chemie.de



issa



Sektion für Prävention in der chemischen Industrie

Neue Publikationen aus dem IPA

- Behrens T, Rabstein S, Wichert K, Erbel R, Eisele L, Arendt M, Dragano N, Brüning T, Jöckel KH. Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43: 560–568
- Bauer AK, Velmurugan K, Plöttner S, Siegrist KJ, Romo D, Welge P, Brüning T, Xiong KN, Käfferlein HU. Environmentally prevalent polycyclic aromatic hydrocarbons can elicit co-carcinogenic properties in an *in vitro* murine lung epithelial cell model. *Arch Tox* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1007/s00204-017-2124-5
- Bury D, Belov V, Qi Y, Hayen H, Volmer DA, Brüning T, Koch HM. Determination of urinary metabolites of the emerging UV filter Octocrylene by online-SPE-LC-MS/MS. *Anal Chem* 2017 Epub ahead of print DOI: 10.1021/acs.analchem.7b03996
- Casjens S, Weber DG, Johnen G, Raiko I, Taeger D, Meinig C, Moebus S., Jöckel KH, Brüning T, Pesch B. Assessment of potential predictors of calretinin and mesothelin to improve the diagnostic performance to detect malignant mesothelioma. Results from a population-based cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e017104
- Correia-Sá L, Kasper-Sonnenberg M, Schütze A, Pälmeke C, Norberto S, Calhau C, Domingues VF, Koch HM. Exposure assessment to bisphenol A (BPA) in Portuguese children by human biomonitoring. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1007/s11356-017-0358-7
- Kasper-Sonnenberg M, Wittsiepe J, Wald K, Koch HM, Wilhelm M. Pre-pubertal exposure with phthalates and bisphenol A and pubertal development. *PLoS ONE* 2017; 12: e0187922
- Kaul S, Zimmer J, Dehus O, Constanzo A, ..., Raulf M, Reese G, Sandberg E, Sander I, Smith B, Strecker D, Valerio C, van Ree R, Weber B, Vieths S. Validation of ELISA methods for quantification of the major birch allergen Bet v 1 (BSP090). *Pharmeur Bio Sci Notes* 2017; 2017: 69–87
- Kendzia B, van Gelder R, Schwank T, Hagemann C, Zschiesche W, Behrens T, Weiß T, Brüning T, Pesch B. Occupational exposure to inhalable manganese at German workplaces. *Ann Work Exp Health* 2017; 61: 1108-117
- Lang K, Bonberg N, Robens S, Behrens T, Hovanec J, Deix T, Braun K, Roghmann F, Noldus J, Harth V, Jöckel KH, Erbel R, Chun Tam Y, Tannapfel A, Käfferlein HU, Brüning T. Soluble chemokine (C-X-C motif) ligand 16 (CXCL16) in urine as a novel biomarker candidate to identify high grade and muscle invasive urothelial carcinomas. *Oncotarget* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.18632/oncotarget.20737
- Lessmann F, Bury D, Weiß T, Hayen H, Brüning T, Koch HM. De-novo identification of specific exposure biomarkers of the alternative plasticizer di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) after low oral dosage to male volunteers by HPLC-Q-Orbitrap-MS. *Biomarkers* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1080/1354750X.2017.1410856
- Marek EM, Koslitz S, Weiß T, Fartasch M, Schlüter G, Käfferlein HU, Brüning T. Quantification of N-phenyl-2-naphthylamine by gas chromatography and isotope-dilution mass spectrometry and its percutaneous absorption *ex vivo* under workplace conditions. *Arch Toxicol* 2017; 91: 3587-3596
- Merget R, Sander I, Fartasch M, van Kampen V, Röseler S, Merk HF, Wurpts G, Raulf M, Brüning T. Occupational generalized urticaria and anaphylaxis after inhalation of cefuroxime in a nurse. *Am J Ind Med* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1002/ajim.22788
- Michailidou K, Lindström S, ..., Brauch H, Brüning T, Burwinkel B, ..., Hamann U, Chanock SJ, Dunning AM, Edwards SL, Bader GD, Chenevix-Trench G, Simard J, Kraft P, Easton DF. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92-94
- Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Beesley J, Kar S, Lindström S, ..., Brauch H, Brenner H, Bressac-de Paillerets B, Brewer C, Brinton L, Broberg P, Brooks-Wilson A, Brunet J, Brüning T, Burwinkel B, ..., Hamann S, Simard J. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1038/ng.3785
- Pesch B, Casjens S, Weiß T, Kendzia B, Arendt M, Eisele L, Behrens T, Ulrich N, Pundt N, Marr A, Robens S, van Thriel C, van Gelder R, Aschner M, Moebus S., Dragano N, Brüning T; Jöckel, K. H. Occupational exposure to manganese and fine motor skills in elderly men. Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Ann Work Exp Health* 2017; 61: 1118-1131

Neue Publikationen aus dem IPA

16. Raulf M. Component-resolved and complementary tests in the diagnosis of occupational allergy. Advantages and limitations. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4: 171–180
17. Rolla G, Heffler E, Boita M, Doyen V, Mairesse M, Cvackova M, Debarbieux S, Kleine-Tebbe J, Ollert M, Raulf M, Bircher AJ, Hilger C. Pigeon tick bite. A neglected cause of idiopathic nocturnal anaphylaxis. *Allergy* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1111/all.13344
18. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze H-J, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I; Lang, Berenice M, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL. Occupational UV-exposure is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma. Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181. *J. Occup. Environ. Med.* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1097/JOM.0000000000001217
19. Tarlo SM, Malo J-L, Blay F de, Le Moual N, Henneberger P, Heederik D, Raulf M, Carlsten C, Cartier A. An Official American Thoracic Society Workshop Report. Presentations and Discussion of the Sixth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1361–1372

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

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