

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 isotoopenmarkiertem 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

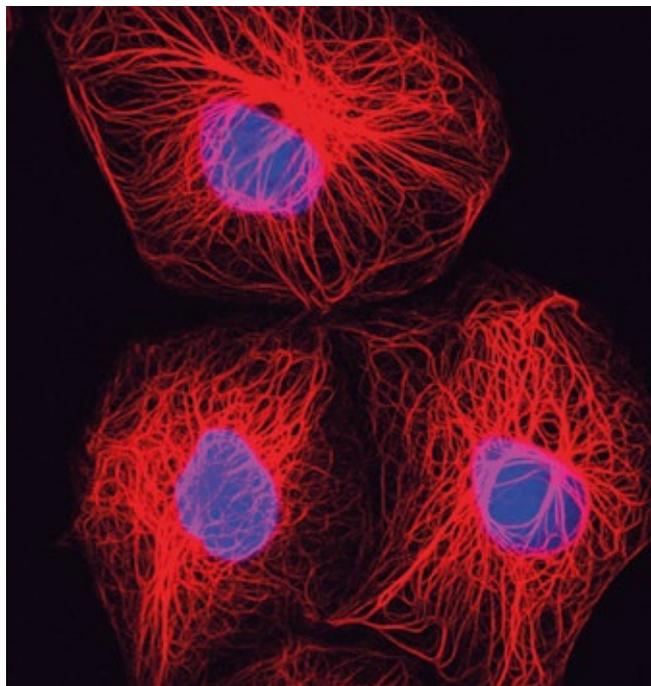
Weltweit angelegte Studie identifiziert 65 neue Risikomarker für Brustkrebs

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