

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Bünger, Jürgen (bis 03/2005)	PD Dr. med.	buenger@bgfa.ruhr-uni-bochum.de	-
Hallier, Ernst	Prof. Dr. med.	ehallie@gwdg.de	39-4950
Müller, Michael	PD Dr. rer. nat.	mmuelle3@gwdg.de	39-8044
Westphal, Götz A.	PD Dr. rer. nat.	gwestph@gwdg.de	39-8046
Schulz, Thomas (bis 8/2004)	PD Dr. rer. nat.	-	-

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Heutelbeck, Astrid Dr. med. aheutel@gwdg.de 39-6189

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Innovative Strategien zur Prävention berufsbedingter Atemwegserkrankungen
- ▶ Genetische Dispositionsfaktoren für berufs- und umweltbedingte Erkrankungen
- ▶ Genotoxizität und sonstige Gesundheitsrisiken neuer industrieller Technologien und neuer Rohstoffe
- ▶ Gesundheitsrisiken durch biologische Gefahrstoffe: Mikroorganismen und ihre Metabolite in der Arbeits- und Umwelt
- ▶ Neuentwicklung von Parametern des biologischen Monitoring

Research Foci

- ▶ Innovative Strategies for the Prevention of Occupationally Induced Respiratory Diseases
- ▶ Genetic Factors of Individual Susceptibility to Occupational and Environmental Diseases
- ▶ Genotoxicity and other Health Risks from Novel Industrial Technologies and Raw Materials
- ▶ Health Risks from Biological Hazards: Microorganisms and their Metabolites in Industry and the Environment
- ▶ Development of Parameters of Biological Monitoring

Einleitung

Die Abteilung Arbeits- und Sozialmedizin versieht Aufgaben in Forschung, Lehre, Krankenversorgung und Dienstleistungen im Öffentlichen Gesundheitswesen. Das übergeordnete Forschungsziel ist die Gewinnung von Erkenntnissen über Ursache-Wirkungs-Beziehungen von Risikofaktoren in der Arbeitswelt und in der Umwelt sowie deren gesundheitlichen Auswirkungen. Diese Erkenntnisse unterstützen die Diagnose berufsbedingter Erkrankungen. Unsere Tätigkeit ermöglicht die Bereitstellung arbeitsmedizinischer und toxikologischer Expertise für Patienten, Ministerien und öffentliche Einrichtungen sowie für Betriebe. Die Erkenntnisse bilden eine wissenschaftliche Grundlage für regulatorische Maßnahmen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes, wie zum Beispiel die Festlegung von Arbeitsplatzgrenzwerten und die Feststellung von Berufskrankheiten. Diese Arbeit zielt auf die Vermeidung von persönlichem Leid durch Risiken am Arbeitsplatz. Sie hat somit direkte Auswirkungen auf die Verbesserung der allgemeinen Gesundheit und ist ein wichtiger Beitrag zur Kostenreduktion im Gesundheitswesen.

Preface

The Department of Occupational Medicine and Public Health is engaged in research, teaching, medical care and public health services. The paramount aim is basic research to provide knowledge on cause and effects of occupational and environmental risk factors and their impact on health. This knowledge supports the diagnosis of occupational diseases and provides scientific expertise for patients, government and other public authorities as well as for industrial enterprises. Members of the institute are involved in the immediate transfer of scientific results into regulatory measures such as the establishing of threshold limit values and legislation for the compensation of occupational diseases. Our efforts are aimed at the prevention of personal suffering as a consequence of occupational health hazards. They have direct impact on the improvement of public health and are important instruments of cost reduction in the health services.

1. Innovative Strategien zur Prävention berufsbedingter Atemwegserkrankungen

Berufsbedingte Atemwegserkrankungen sind von großer sozio-ökonomischer Bedeutung und verursachen in hohem Maße durch die Sozialversicherungsträger zu leistende Aufwendungen in Form von Präventionsmaßnahmen, Behandlung, Rehabilitation und Renten. Es besteht ein erheblicher Bedarf an effektiven (Früh)Diagnose- und Therapiestrategien.

Maligne Neubildungen der Atemwege

Im Rahmen einer interdisziplinären Untersuchung zu „Prädisponierenden Faktoren bösartiger Neubildungen und deren Vorstufen in Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf bei Beschäf-

tigten in der Bauwirtschaft“ wurde die Wertigkeit diagnostischer Verfahren im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge evaluiert. In einem späteren Follow-Up soll die kausale Wertigkeit beruflicher und außerberuflicher Risikoexpositionen vor dem Hintergrund relevanter genetischer Fremdstoffpolymorphismen untersucht werden.

Chronische Atemwegserkrankungen

Die Arbeitsgruppe „Prävention obstruktiver Atemwegserkrankungen“ entwickelt innovative Präventionskonzepte, die in Branchen mit hoher inhalativer Belastung wie der Metallindustrie und der Landwirtschaft evaluiert werden. Besondere Bedeutung kommt der Analyse möglicher Risikoprofile zu, um geeignete Primärpräventionsstrategien abzuleiten. So wurden alle in ganz Deutschland zwischen 1990 und 2002 gemeldeten Berufskrankheiten-Verdachtsfälle auf eine allergische Atemwegserkrankung durch Rinderallergen retrospektiv ausgewertet (Cattle allergy study: CAS). Unsere Ergebnisse unterstreichen die hohe sozioökonomische Bedeutung berufsbedingter Atemwegserkrankungen aufgrund des hohen Anteils junger Landwirte mit Atemwegserkrankung. Atopie scheint einen relevanten Risikofaktor darzustellen; daher werden in einem laufenden Projekt erstmals infektimmunologische und molekulargenetische Aspekte untersucht.

Aufgrund des hohen Anteils junger Landwirte mit obstruktiver Ventilationsstörung bedarf es dringend effektiver Früherkennungsuntersuchungen. Derzeit wird ein Früherkennungskonzept unter Berücksichtigung innovativer klinischer Diagnoseparameter an landwirtschaftlichen Berufsanfängern erprobt mit dem Ziel, noch vor der Manifestation von Krankheitssymptomen ein nach dem persönlichen Risiko gestaffeltes Präventionskonzept initiieren zu können. Als ein geeignetes Mittel der verbesserten Frühdiagnose konnten wir ein Immunoblotverfahren unter Nutzung individuell für den jeweiligen Patienten in unserem Laboratorium hergestellter Extrakte entwickeln.

Die Betreuung von Asthmatikern weist derzeit noch deutlichen Verbesserungsbedarf auf, insbesondere im Hinblick auf einen integrierten Ansatz unter Berücksichtigung klinisch-therapeutischer, arbeitstechnischer und umweltmedizinischer Aspekte. Die Arbeitsgruppe entwickelt daher innovative Konzepte des Wissenstransfers und der integrierten Betreuung, die in arbeitstechnischer-arbeitsmedizinischer Kooperation erprobt und evaluiert werden.

Grenzwerte für Stäube

In interdisziplinärer Zusammenarbeit im Rahmen der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) wird eine Grenzwertstrategie zur Prävention berufsbedingter Erkrankungen durch partikuläre und faserförmige Stäube fortentwickelt und einzelne Grenzwerte wissenschaftlich abgeleitet.

1. Innovative Strategies for the Prevention of Occupationally Induced Respiratory Diseases

Work-related airways diseases are of high social and economic relevance. They cause exceedingly high costs for prevention measures, therapy, rehabilitation and pensions, for the most part to be paid by social security institutions. Environmental and occupational health research indicates an urgent need to improve the strategies for both (early) diagnosis and therapy.

Malignant Airways Neoplasm

An interdisciplinary study conducted on construction workers analyzed the predisposing factors of malignant airways neoplasm and its pre-stages in the oral cavity, the pharynx, and the larynx. It evaluated the effectiveness of diagnostic methods in occupational health for early diagnosis. A follow-up study is intended to elucidate causality of occupational and lifestyle risk factors and modulatory effects of relevant genetic polymorphisms.

Chronic Airways Diseases

A working group on the prevention of obstructive lung diseases is developing innovative prevention strategies and is evaluating their implementation in settings with high inhalational dust exposure such as the agricultural and the metal industries. For example, all cattle-allergic farmers reported between 1990 and 2002 to the German Agricultural Occupational Accident Insurances were analyzed in a retrospective observational design epidemiologic study based on insurance records. The results underline the high public-health relevance of cattle-allergy in farmers, especially in light of the high proportion of young patients. Atopy is obviously an important risk factor for cattle-allergic asthma. A subsequent project investigates other infection immunology and molecular genetic aspects.

Due to the large number of younger farmers suffering from an obstructive airways disease, effective measures for early diagnosis are of utmost importance. A concept is currently on trial in a group of agricultural apprentices. Thus an individualized prevention concept can be implemented even before the first symptoms occur. An immunoblot assay based on allergen extracts prepared individually in our laboratory for each patient has been developed as a suitable diagnostic method.

There is still significant need to improve treatment of individuals suffering from asthma by establishing an all-embracing concept consisting of clinical-therapeutic, occupational-technical and environmental-health aspects. The working group is therefore developing innovative concepts for knowledge transfer and integrative care.

Threshold limit values for dusts and other aerosols

In an interdisciplinary collaboration within the framework of the "Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area" of the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) strategies for worksite prevention are developed and threshold limit values are established for individual particulate and fibrous dusts on the basis of scientific data.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Ernst Hallier
Dr. med. Astrid Heutelbeck

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. P. Ambrosch, HNO-Klinik, Universität Kiel, Kiel
Prof. Dr. Heike Bickeböller, Abteilung Genetische Epidemiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Prof. Dr. H. Drexler, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg, Nürnberg
Dr. H.-J. Elliehausen, Bau- Berufsgenossenschaft, Hannover
Prof. Dr. Hartmut Dunkelberg, Abteilung Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Prof. Dr. H. Greim, DFG-Senatskommission (Arbeitsstoffkommission), TU München
Prof. Dr. Reinhard Hilgers, Abteilung Medizinische Statistik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Prof. Dr. R. Nöring, Gesundheitsschutz, VolkswagenWerk Kassel-Baunatal
Dr. T. Rabente, Maschinenbau- und Metalberufsgenossenschaft, Düsseldorf
Dr. H.-J. Scheuermann, Landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft Niedersachsen-Bremen, Hannover
Prof. Dr. Wolfgang Steiner, Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
PD Dr. K. Straif, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, Frankreich
Dr. I. Warfolomeow, Süddeutsche Metall-Berufsgenossenschaft, Mainz

Drittmittelförderung | Funding

Lieselotte und Dr. Karl Otto Winkler-Stiftung, „Etablierung arbeitsmedizinischer Betreuung in der Landwirtschaft unter besonderer Berücksichtigung der Rinderallergie“, 2001-2003
DFG, Normalverfahren, 2004-2007
BMW, „Prävention von berufsbedingten Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft“ F2066, 2005-2007
BLB (Bundesverband der Landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften), „Erstellung, Erprobung und Bewertung eines Programms zur Prävention arbeitsbedingter Atemwegserkrankungen“, 2005-2007

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Pilotprojekt zur Rolle der genetischen Prädisposition bei der Entwicklung von berufsbedingten allergischen und irritativ-toxischen obstruktiven Atemwegserkrankungen (BK 4301; BK 4302)“ (Heutelbeck)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Hallier E, Schulz T, Förster G, Nöring R, Heutelbeck A (2005) Klinische und diagnostische Wertigkeiten verschiedener Expositionsparameter an kühlenschmierstoffbelasteten Arbeitsplätzen. *ATMUNGS- UND LUNGENKRANKHEITEN*, 31: 598-601.
Heutelbeck A, Janicke N, Langer C, Reck C, Kuetting B, Drexler H, Hallier E, Bickeböller H (2005) German cattle allergy study: prevention strategies for cattle allergy. *ALLERGY CLIN IMMUNOL INT: J WORLD ALLERGY ORG*, Suppl. 1: 385.
Heutelbeck A, Scheuermann HJ, Reck C, Bickeböller H, Hallier E (2005) Innovative Strategien zur Prävention von Berufsasthma in landwirtschaftlichen Berufsschulen. *JOURNAL OF PUBLIC HEALTH* 13, Suppl. 1: 62.
Heutelbeck, ARR (2005) Prävention allergischer Atemwegserkrankungen durch Katzenallergene. *ALLERGO J*, 14: 190-7.
Heutelbeck ARR, Seidel D, Ambrosch P, Böhm R, Caumanns Ch, Ewertz KB, Müller MM, Ruhnau P, Schulz TG, Turowski S, Wiechmann G-C, Steiner W, Straif K, Elliehausen H-J, Hallier E (2005) Prädisponierende Faktoren bösartiger Neubildungen und deren Vorstufen in Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf bei Beschäftigten in der Bauwirtschaft. *SCHRIFTENREIHE ARBEITSSICHERHEIT UND ARBEITSMEDIZIN IN DER BAUWIRTSCHAFT* 19, BG DER BAUWIRTSCHAFT BERLIN 2005; Seiten: 163.
Heutelbeck A, Janicke N, Bickeböller H, Schippke D, Langer C, Kütting B, Drexler H, Hallier E (2004) Epidemiologische Untersuchung zum Präventionsbedarf bei Rinderallergikern in Deutschland. *VERH Dt Ges ARBEITSMED*, 44: 508 – 510.
Heutelbeck A, Rinnau E, Luthin S, Thiemich J, Förster G, Nöring R, Rabente T, Glade T, Warfoloneow I, Dunkelberg H, Schulz TG, Hallier E (2004) Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf eine Schimmelpilzallergie beim Umgang mit Kühlschmierstoffen in der Metallindustrie. *Zbl ARBEITSMED*, 54: 138-45.
Kütting B, Janicke N, Schippke D, Langer C, Schulz TG, Turowski S, Drexler H, Hallier E, Bickeböller H, Heutelbeck ARR (2004) Sind Hautsymptome ein verlässliches

Frühwarnsymptom einer berufsbedingten allergischen Atemwegserkrankung durch Rinder bei Beschäftigten in der Landwirtschaft? *ALLERGO J*, 13: 44-5.

Nöring R, Förster G, Heutelbeck A, Schilling E, Dietrich H, Stork J (2004) Häufigkeit einer Metallallergie bei Auszubildenden vor Tätigkeitsaufnahme und bei Metallarbeitern mit berufsbezogenen Hauterkrankungen. *VERH DT GES ARBEITSMED*, 44: 122-3.

Heutelbeck A, Rinnau E, Nöring R, Stork J, Förster G, Rabente T, Glade T, Warfola-meow I, Hallier E (2003) Wertigkeit der Einzelkomponenten der inhalativen Expositionen am Arbeitsplatz atemwegssymptomatischer Arbeiter aus dem Gebriebebau. *VERH. DT. GES. ARBEITSMED*, 43: 370-3.

2. Genetische Dispositionsfaktoren für berufs- und umweltbedingte Erkrankungen

In gleicher Weise gegenüber Arbeitsstoffen exponierte Personen sind nicht in gleichem Ausmaß von berufsbedingten Erkrankungen betroffen. Dies gilt insbesondere für Allergene. Die Kontaktallergie gehört zu den Erkrankungen, die am häufigsten zur Berufsaufgabe zwingen. Interindividuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Kontaktallergenen sind unter anderem auf genetische Varianten pro- und antiinflammatorischer Mediatoren zurückzuführen. Funktionelle Polymorphismen in Genen, die für Mediatoren codieren, die für die Pathogenese der Kontaktallergie beim Menschen wahrscheinlich eine zentrale Rolle spielen, sind der Ausgangspunkt unserer Untersuchungen. In Kooperation mit dem Informationsnetzwerk Dermatologischer Kliniken (IVDK) und der Abteilung für Dermatologie und Venerologie der Georg-August-Universität wurden diese Polymorphismen mit verschiedenen PCR (Polymerase Chain Reaction) Techniken erfasst. Polysensibilisierte Individuen, die gegenüber para-substituierten Arylaminen und wenigstens einem weiteren, chemisch nicht verwandten Allergen sensibilisiert waren (n = 86) und gesunde Kontrollpersonen (n = 310) wurden verglichen. Homozygote Träger der varianten TNFA-308A, IL16-295C und IL6-174G Allele traten bei polysensibilisierten Patienten gehäuft auf. Keiner der übrigen genetischen Varianten wies eine unterschiedliche Verteilung zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe auf.

Da das variante TNFA-308A Allel mit einer niedrigen Schwelle gegenüber Irritantien und mit dem allergischen Kontaktekzem assoziiert ist, können diese Befunde als Bestätigung für das „Danger Modell“ interpretiert werden, welches davon ausgeht, dass ein Antigen allein dazu neigt, Toleranz auszulösen und ein zweites, proinflammatorisches („Danger“) Signal, wie beispielsweise Hautirritation, das Immunsystem aktiviert. Dieses Ergebnis zeigt auch Wege zur Prävention von kontaktallergischen Reaktionen auf, da die Schlüsselrolle irritativer Reaktionen während der Sensibilisierungsphase die Aufstellung effektiver Grenzwerte ermöglicht, die allergische Reaktionen zu vermeiden helfen. Eine Grenzwertstrategie hätte dagegen keinen Sinn, wenn die Allergenität einer Substanz vornehmlich durch die individuelle Prädisposition bestimmt wäre.

In Kooperation mit der Abteilung Dermatologie und Venerologie schlossen wir weitere, möglicherweise durch Umweltfaktoren beeinflusste Erkrankungen in diese Studien ein. Wir konnten Berichte bestätigen, dass das variante TNFA-238A Allel mit juveniler Psoriasis assoziiert ist und konnten zeigen, dass bei weißen Mitteleuropäern („caucasians“) diese Assozi-

ation auf Männer beschränkt zu sein scheint. Wir konnten allerdings keinen genetischen Faktor identifizieren, der mit der Atopischen Dermatitis assoziiert ist.

2. Genetic Factors of Individual Susceptibility to Occupational and Environmental Diseases

When a group of people is exposed to occupational risk factors, the effects on individual health can vary considerably. This is especially the case for sensitizers. Contact sensitization is among the main causes for a forced change of occupation. Inter-individual differences in the susceptibility towards contact sensitizers were proposed to be caused by genetic variants of the involved pro- and anti-inflammatory mediators. Functional polymorphisms in the genes encoding for several cytokines involved in the pathogenesis of contact allergic responses are known. In cooperation with the Information Network of Dermatological Departments (IVDK) and the Department of Dermatology and Venerology these polymorphisms using PCR (Polymerase Chain Reaction) techniques had been investigated. We compared polysensitized individuals, defined as individuals with confirmed contact sensitization to para-substituted aryl compounds and at least one other chemically not related allergen (n = 86), and healthy control individuals without a history of eczema (n = 310). Homozygous carriers of the variant TNF-308A, IL16-295C and IL6-174G alleles were more frequent among polysensitized patients. No significantly different distribution of genotypes was detected at any other polymorphic locus among control individuals without eczema and the polysensitized subjects.

Since TNFA-308A is linked to a reduced threshold towards irritants and to contact allergy, this finding supports the recently proposed ‚danger‘ model, which presumes that an antigenic signal on its own tends to produce tolerance and requires the presence of a second pro-inflammatory („danger“) signal, such as cutaneous irritancy, to activate the immune system. This finding has a direct impact on strategies for the prevention of contact sensitization. If contact sensitization requires irritating properties of the sensitizer, effective threshold limit values could be deduced. On the other hand, a threshold value cannot be established if reaction towards allergens were primarily influenced by individual genetic predisposition.

In cooperation with the Department of Dermatology and Venerology these investigations were extended to other environmentally influenced diseases. Our results support previous data on the association of the TNFA-238A allele with juvenile psoriasis. Furthermore, it could be shown that this association is restricted to males among Caucasians.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Götz Westphal

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Axel Schnuch, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Abteilung Dermatologie und Venerologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Christine Neumann und PD Dr. K. Reich, Abteilung Dermatologie und Venerologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. A. Ziegler, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität Lübeck

Drittmittelförderung | Funding

GEPA, 1996-2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Schupp P, Gutgesell C, Hallier E, Ziegler A, Neumann C (2003) Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. *BRIT J DERMATOL*, 148: 1-5.

Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, Neumann C, Schnuch A (2003) Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the *IL16* gene. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, 112:1191-4.

Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, König IR, Hallier E, Neumann C, Ziegler A, Reich K (2003) Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *CONTACT DERMATITIS*, 48: 93-8.

3. Genotoxizität und sonstige Gesundheitsrisiken neuer industrieller Technologien und neuer Rohstoffe

Dieselmotoren sind wegen ihres guten Wirkungsgrades im Vergleich zu Benzinaggregaten vor allem im Transportwesen unverzichtbar. Allerdings sind ihre Partikelemissionen mit den anhaftenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) als kanzerogen eingestuft. Der Einfluss von neuen und modifizierten Kraftstoffen aus fossilen und erneuerbaren Quellen auf die Mutagenität und Zytotoxizität von partikulären Dieselmotoremissionen wurde von unserer Arbeitsgruppe an modernen EURO III und EURO IV-Fahrzeugen und -Motoren mit und ohne Abgasnachbehandlung durch Partikelfilter, Oxidationskatalysatoren und Stickoxidreduktion (SCR-System) untersucht. Sowohl schwefelreduzierte fossile Kraftstoffe als auch Pflanzenölmethylester (Biodiesel) reduzieren die Emissionen von Partikeln und PAK. Die niedrigsten Emissionen werden mit den modernen „Designerkraftstoffen“ aus Erdgas (Gas to Liquid, GtL) und Biomasse (Biomass to Liquid, BtL) erreicht. Die Mutagenität wird immer deutlich vermindert, während die Zytotoxizität durch höhere Carbonyl-Emissionen ansteigen kann. Die Abgasnachbehandlung reduziert die Emissionen und die Zyto- und Genotoxizität weiter. Am effektivsten ist dabei das SCR-System. Im Gegensatz zum umgeesterten Rapsöl (Biodiesel) führt die Verbrennung des rohen Rapsöls zu einem signifikanten Anstieg der Partikel- und PAK-Emissionen und damit der Genotoxizität etwa um den Faktor 10 gegenüber herkömmlichem Tankstellen-Dieselmotorkraftstoff. Unter bestimmten Rahmenbedingungen können auch die Abgasnachbehandlung durch Katalysator und Partikelfilter zu Anstiegen der Emissionen und der Mutagenität führen.

Thiomersal wird als Konservierungsmittel in Medizinprodukten eingesetzt, insbesondere in Impfstoffen. Es liegen nur unzureichende Daten zu möglichen gesundheitsschädlichen Effekten und zum Metabolismus von Thiomersal vor. Toxikologische Studien zur Thiomersal sind widersprüchlich. Daher untersuchten wir mögliche genotoxische Eigenschaften von Thiomersal im „*in vitro* Cytochalasin-B Block Mikrokerntest“. Glutathion-S-transferasen (GST) sind wahrscheinlich an der Entgiftung von Thiomersal beteiligt. Da die Ergebnisse von Genotoxizitätstests von der metabolischen Kompetenz der

eingesetzten Zellen abhängen können, untersuchten wir in primären menschlichen Lymphozyten zusätzlich, ob unterschiedliche Ausstattung mit GST (GSTM1, GSTT1 oder GSTP1) die widersprüchlichen Ergebnisse in *in vitro* Tests erklären kann. Wir verwendeten hierzu Lymphozyten von Spendern mit unterschiedlichem GST-Status. Wir konnten in 14 von 16 durchgeführten Experimenten eine signifikante Induktion von Mikrokernen in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,05–0,5 µg/ml nachweisen. Genotoxische Effekte traten mithin in einem Konzentrationsbereich auf, der lokal an der Einstichstelle erreicht wird. Zwischen den verschiedenen Spendern bestand eine erhebliche interindividuelle und intraindividuelle Variabilität der Ergebnisse. Allerdings konnte kein Zusammenhang zum GST-Status belegt werden. Offenbar werden die beobachteten Schwankungen durch unterschiedlichen Kulturverlauf und interindividuell variierende Eigenschaften der Zellen der verschiedenen Spender verursacht, die nicht durch den GST-Status determiniert sind. Thiomersal ist demnach genotoxisch im *in vitro* Cytochalasin-B Block Mikrokerntest mit primären menschlichen Lymphozyten. Negative und inkonsistente Ergebnisse aus früheren Studien sind teilweise auf Unzulänglichkeiten in der Durchführung der Studien zurückzuführen, wie z. B. Mängel bei der Dosisfindung. Unsere Ergebnisse erwecken Zweifel an der Unbedenklichkeit von Thiomersal als Konservierungsstoff in Medizinprodukten.

3. Genotoxicity and other Health Risks from Novel Industrial Technologies and Raw Materials

Diesel engines are indispensable for transportation due to their favourable efficiency factor in comparison to gasoline units. However, their particle emissions are considered to be carcinogenic in combination with adsorbed polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). The influence of newly designed and modified fuels from fossil and from renewable sources on mutagenicity and cytotoxicity of diesel engine particles was investigated by our group in modern EURO III und EURO IV-vehicles and -engines with and without exhaust after treatment, using particle filters, oxidation catalysts, and nitrogen oxide reduction (SCR-system). Both sulphur-reduced fossil fuels and plant oil methyl esters (bio diesel) reduce emissions of particles and PAH. The lowest emissions are achieved with modern “Designer” fuels from natural gas (Gas to Liquid, GtL) and biomass (Biomass to Liquid, BtL). Mutagenicity is reduced in all experiments, while cytotoxicity may increase due to higher emissions of carbonyls. Mutagenicity and cytotoxicity are further reduced by after treatment of the exhaust. The SCR-system is the most effective device. In contrast to transesterified rape seed oil (biodiesel) the use of crude rape seed oil leads to a significant increase of particle and PAH-emissions and correspondingly of the genotoxicity by one order of magnitude compared to common diesel fuel. Under certain conditions the exhaust after treatment with oxidation catalyst and particle filter can cause an increase of emissions and mutagenicity.

Thimerosal is a widely used preservative in health care products, especially in vaccines. In light of possible adverse health effects, investigations on its metabolism and toxicity are urgently needed. Toxicological studies on thimerosal are contradictory. Therefore, we reinvestigated thimerosal in the cytochalasin-B block micronucleus test. Glutathione S-transferases were proposed to be involved in the detoxification of thimerosal or its decomposition products. Since the outcome of genotoxicity studies can be dependent on the metabolic competence of the cells used, we additionally investigated, if polymorphisms of glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1 or GSTP1) can explain the contradictory results of previous *in vitro* studies. Blood samples of six individuals with different glutathione S-transferase genotypes were tested in the study. A significant induction of micronuclei was seen at concentrations between 0.05–0.5 µg/ml in 14 out of 16 experiments. Thus, genotoxic effects were observed even at concentrations which can occur *in vivo* at the injection site. Marked inter-individual and intra-individual variations in the *in vitro* response to thimerosal occurred among the different blood donors. However, there was no association with any of the glutathione S-transferase polymorphisms investigated. In conclusion, thimerosal is genotoxic in the “cytochalasin-B block micronucleus test” with human lymphocytes. Negative and inconsistent results of previous studies can be in part attributed to shortcomings such as poor dose-finding. Our data raise concern regarding the widespread use of thimerosal.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Jürgen Büniger
PD Dr. rer. nat. Götz Westphal

Kooperationen | Cooperations

T. Garbe, Volkswagen AG, Wolfsburg
G. Knothe, U.S. Department of Agriculture, Peoria, USA
Prof. Dr. J. Krahl, Fachhochschule, Coburg
Prof. Dr. A. Munack, Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig
Prof. L. Schumacher, University of Missouri, Columbia, USA
Prof. Dr. H. Tschöke, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

Drittmittelförderung | Funding

Niedersächsisches Ministerium für Landwirtschaft, „Nachwachsende Rohstoffe“, 2003-2004
Volkswagen AG/FNR/UFOP, 3 Projekte, 2002-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Krahl J, Munack A, Schröder O, Büniger J (2005) The influence of fuel design on the exhaust gas emissions and health effects. SAE-PAPER 2005-1-3772, Society of Automotive Engineers, SAE 2005 Transactions, Journal of Fuels and Lubricants 114, Warrendale, PA, USA: pp. 1-6.
Krahl J, Munack A, Schröder O, Stein H, Herbst L, Kaufmann A, Büniger J (2005) Fuel design as constructional element with the example of biogenic and fossil diesel fuels. Manuscript EE 04 008. Vol. VII. March, 2005, pp.1-11.
Krahl J, Büniger J, Munack A, Bahadir M, Schröder O, Stein H, Dutz M (2003) Biodiesel and Swedish low sulfur diesel fuel as ecologically compatible fuels in modern diesel engines. FRESN ENVIRON BULL, 12: 640-7.
Krahl J, Munack A, Schröder O, Stein H, Büniger J (2003) Influence of biodiesel and different designed diesel fuels on the exhaust gas emissions and health effects. Society of Automotive Engineers, SAE 2003 Transactions, Journal of Fuels and Lubricants 112, Warrendale, PA, USA: 2447-55.
Westphal GA, Asgari S, Schulz TG, Büniger J, Müller M, Hallier E (2003) Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B- block micronucleus test with human lymphocytes. ARCH TOXICOL, 77: 50-5.

Westphal GA, Asgari S, Schulz T, Hallier E (2003) Thiomersal induziert Mikrokerne in primären humanen Lymphozyten. NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL, 367 (Suppl 1): Abstract 527.

Westphal G, Hallier E (2003) Mercury in infants given vaccines containing thiomersal. LANCET, 361: 699.

4. Gesundheitsrisiken durch biologische Gefahrstoffe: Mikroorganismen und ihre Metabolite in der Arbeits- und Umwelt

Initiale Forschungsarbeiten beinhalten Untersuchungen zur Toxizität und Genotoxizität von Schimmelpilzen aus Biomüllanlagen. In verschiedenen Zellkultursystemen konnte gezeigt werden, dass insbesondere *Aspergillus nidulans* bisher unbekannte toxische und genotoxische Prinzipien produziert. In laufenden Arbeiten sollen die chemischen Strukturen dieser Mykotoxine aufgeklärt und die Struktur-Wirkungsbeziehungen unter toxikologischen Aspekten im Detail charakterisiert werden.

4. Health Risks from Biological Hazards: Microorganisms and their Metabolites for Employees of Waste Treatment Industries and the Environment

Newly initiated research activities include investigations of the toxicity and genotoxicity of moulds from compost plants. Using cell test systems we were able to demonstrate that the mould *Aspergillus nidulans* produces yet unknown toxic and genotoxic principles. Ongoing research is dedicated to elucidation of the underlying chemical structures by a structure-activity approach and to further describe the toxic impact of these mycotoxins.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Jürgen Büniger
PD Dr. rer. nat. Michael Müller

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Normalverfahren, 2005-2007

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Büniger J, Westphal G, Mönnich A, Hinnendahl B, Hallier E, Müller M (2004) Cytotoxicity of occupationally and environmentally relevant mycotoxins. TOXICOLOGY, 2002: 199-211.

5. Neuentwicklung von Parametern des Biologischen Monitoring

Beim biologischen Monitoring handelt es sich um die Erfassung der individuellen Belastung mit Gefahrstoffen durch Analyse von Blut- oder Harnproben. Ein vorrangiges Ziel der Arbeitsgruppe ist es, ausgehend von den Ergebnissen der Grundlagenforschung validierte Standardverfahren für die Toxikologie, die Arbeits- und die Umweltmedizin im Rahmen des Biologischen Monitoring zu entwickeln. So wurde ein neues

Verfahren zur Phänotypisierung der humanen Glutathion-S-Transferase T1 (hGSTT1-1) erstmals in Felduntersuchungen eingesetzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass von Ethylenoxid erzeugte Hämoglobinadduktspiegel in Nichtraucher und Rauchern durch die vorliegende Enzymaktivität im Sinne einer Entgiftung moduliert werden. Untersuchungen an zwei Gruppen von Arbeitern in einer Dimethylsulfat-verarbeitenden Fabrik zeigten für die Gruppe der Hochexponierten ebenfalls eine Modulation der Hämoglobinadduktspiegel durch detoxifizierende hGSTT1-1-Aktivitäten, während für eine Gruppe von nur potentiell Exponierten kein solcher Effekt nachweisbar war.

Für den Nachweis der Bindung der Industriechemikalie Epichlorhydrin an menschliches Hämoglobin wurde eine neue hochempfindliche Analysenmethode entwickelt. Hierzu wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Organische und Biomolekulare Chemie (AK Prof. A. de Meijère) erstmals eine universell anwendbare Klasse von isotopenmarkierten Dipeptidstandards konzipiert, synthetisiert und erfolgreich in der Analytik eingesetzt. Das neuartige Hämoglobinaddukt-Nachweisverfahren für Epichlorhydrin hat sich inzwischen in Felduntersuchungen bewährt. Neue Standardverfahren zur Bestimmung der Confounder Rauchen (Cotinin als Metabolit des Nikotins) und Alkohol (Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT)) wurden etabliert und in Studien eingesetzt.

5. Development of Parameters of Biological Monitoring

Biological monitoring involves the measurement of toxic chemicals or their metabolites in human blood and urine samples. A major goal of the research group is to develop and validate "standard operating procedures" for Biological Monitoring in toxicological, occupational and environmental settings, based on the results of basic research. A new method for hGSTT1-1 phenotyping was introduced to studies in the field. Ethylene oxide haemoglobin adducts levels in non-smokers and smokers were found to be modulated by detoxifying hGSTT1-1 activities. Moreover, two groups of workers employed in a dimethyl sulphate using plant were examined. In the highly exposed group haemoglobin adduct levels were again modified by the detoxifying action of the hGSTT1-1, in the second potentially exposed group no effect on the haemoglobin adduct levels was detected.

To demonstrate the adduct formation of epichloro-hydrin with human haemoglobin a new highly sensitive biomonitoring method was devised. In cooperation with the Institute for Organic and Biomolecular Chemistry (Research group Prof. A. de Meijère) a new universal class of isotopically labelled dipeptide standards was synthesized and successfully introduced to analytical applications. The recently developed epichloro-hydrin haemoglobin adduct method has been used in field studies with great success. New standard operating procedures for the confounding factors smoking (cotinine determination) and alcohol (measurement of carbohydrate deficient trans-

ferrin (CDT)) were also established and used in occupational studies.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Michael Müller

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Armin de Meijère, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Fakultät Chemie, Universität Göttingen

Prof. Dr. J. Angerer, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg, Nürnberg

Prof. Dr. A. Windorfer, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA), Hannover

Drittmittelförderung | Funding

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA), 2003-2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Deutsche Forschungsgemeinschaft: Analyses of hazardous substances in biological materials. Volume 9 special issue: marker of susceptibility; hrsg. v. Angerer J, Müller M; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2004.

Belov VN, Müller M, Ignatenko O, Hallier E, de Meijère A (2005) Facile access to isotopically labeled valylleucyl anilides as biomarkers for the quantification of hemoglobin adducts to toxic electrophiles. *EUR J ORG CHEM*, 2005: 5094-9.

Ewertz K, Heutelbeck A, Müller M, Lange M, Heutelbeck K, Elliehausen HJ, Seidel D, Hallier E (2005) Anamnese und biologisches Monitoring bei Alkohol- und Nikotinkonsum. *VERH DT GES ARBEITSMED*, 45: 664-6.

Müller M., Belov V., de Meijere A., Bünger J., Emmert B., Heutelbeck A., Hallier E (2005) Entwicklung eines neuen Biomonitoringverfahrens zur Bestimmung des Hämoglobinadduktes N-(2,3-Dihydroxypropyl)-Valin nach einer Epichlorhydrinexposition. *VERH DT GES ARBEITSMED*, 45: 531-3.

Müller M, Schettgen T, Bünger J, Hallier E, Angerer J (2005) The human glutathione S-transferase T1 activity influences the N²-methylvaline adduct levels after high occupational exposure to dimethyl sulphate. *NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL*, 371, Suppl. 1: 128 -9.

Müller M, Schettgen T, Bünger J, Hallier E, Angerer J (2004) Influence of the human glutathione S-transferase T1 activity on the N²-hydroxyethylvaline adduct levels in non-smokers and smokers. *NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL*, Vol. 369, Suppl. 1: 140.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Müller M, Untersuchungen zur humanen Glutathion-S-Transferase T1 (hGSTT1-1) als Suszeptibilitätsmarker im Biological Monitoring. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Westphal GA, Untersuchungen zum Einfluss von genetischen Polymorphismen auf toxische Wirkungen von Kontaktallergenen. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Harfst A, Dr. med., Allgemeinärztliche Beurteilungen und Einstellungen zur Sterbehilfe – Eine nationale Erhebung. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Hinnendahl B, Dr. med., Die Zytotoxizität von arbeits- und umweltmedizinisch relevanten Mykotoxinen in verschiedenen Zelllinien. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Voss M, Dr. med., Entwicklung eines routinetauglichen Phänotypisierungsverfahrens für den Suszeptibilitätsmarker humane Glutathion-S-Transferase T1 (hGSTT1-1). Dissertation Universität Göttingen 2004.

Schmolke D, Dr. med., Veränderungen kardiovaskulärer Risikofaktoren bei jungen Facharbeitern nach Eintritt in die Schichtarbeit. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Priv.-Doz. Dr. Michael Müller, Nachwuchspreis „Toxikologie“ 2003 („Young Toxicologist's Award 2003“) der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Dr. Sigrun Büniger, Friedrich-Trendelenburg-Preis der Stiftung „Präventivmedizinische Forschung“, 2004.

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

PD. Dr. Jürgen Büniger

Mitglied des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe, Unterausschuss „Arbeitsmedizin“, beim Bundesminister für Wirtschaft und Arbeit

Mitglied des Ausschusses für Gefahrstoffe, Unterausschuss „Arbeitsmedizin“, beim Bundesminister für Wirtschaft und Arbeit

Mitglied Kommission „Reinhaltung der Luft“ beim DIN-Normenausschuss des VDI

Prof. Dr. Ernst Hallier

Mitglied der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe und Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten für Stäube“

Mitglied des Ausschusses für Gefahrstoffe beim Bundesminister für Wirtschaft und Arbeit sowie Vorsitzender des Unterausschusses „Arbeitsmedizin“

Mitglied und Stellvertretender Vorsitzende des Ärztlichen Sachverständigenbeirats, Sektion „Berufskrankheiten“, des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, Ständiger Arbeitskreis „Gesundheitsschäden durch Umwelteinflüsse“

Mitglied des Landesarbeitskreises für Arbeitssicherheit, Regionaler Arbeitskreis Göttingen, bei den Niedersächsischen Ministerien für Frauen, Arbeit und Soziales

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Berufsgenossenschaftlichen Forschungsinstituts für Arbeitsmedizin

Sachverständiger des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP)

Mitglied des Vorstandes der International Society for Environmental Medicine (ISEM)

Mitglied des Vorstandes des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

Mitglied des Ausschusses „Gesundheit und Umwelt“ der Ärztekammer Niedersachsen, Bezirk Göttingen

Dr. Astrid Heutelbeck

Mitglied der „Arbeitskreises Landwirtschaft“ des Ausschusses für Biologische (ABAS) beim Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit

Leitung der Arbeitsgruppe III „Verbesserte Betreuung Betroffener“ des Thematischen Initiativkreises „Integrierte Prävention in der Arbeitswelt – Neue Wege zur Bekämpfung chronischer obstruktiver Lungenkrankheiten“ der Initiative Neue Qualität der Arbeit (INQA) bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

PD. Dr. Michael Müller

Mitglied der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Mitglied der Kommission „Reinhaltung der Luft“ beim DIN-Normenausschuss des VDI

Mitglied der Ständigen Konferenz für Katastrophenvorsorge und Katastrophenschutz, Projektgruppe „Chemisch-biologische Risiken und Gefahrenlagen“

Mitglied der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Mitglied des Beirats der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin GHUP

Universitäre Gremien | University Boards

Prof. Dr. Ernst Hallier

Leiter (Ständiger Vertreter des Dekans) der Habilitationskommission

Vorsitz der klinischen Laborkommission

Mitglied der Kommission „Entwicklung und Finanzplanung“

Mitglied der Zulassungskommission

Mitglied des Vorstandes des Zentrums

Vorsitz und Mitgliedschaft in Berufungskommissionen

Dr. Astrid Heutelbeck

Mitglied der Kommission „Entwicklung und Finanzplanung“

Mitglied des Vorstandes des Zentrums

Mitglied der Arbeitsgruppe „Betriebliches Gesundheitsmanagement“ des Bereichs Humanmedizin

Mitgliedschaft in Berufungskommissionen

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Dr. A.L. Buchwald, Department of Emergency Medicine, Santa Cruz, USA

Prof. F.P. Guengerich, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA

Prof. H. Yamazaki, Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan

Prof. M.L. Zeise, Universidad Santiago, Santiago, Chile

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Pilotprojekt zur Rolle der genetischen Prädisposition bei der Entwicklung von berufsbedingten allergischen und irritativ-toxischen obstruktiven Atemwegserkrankungen (BK 4301; BK 4302)“ (Heutelbeck)

Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

H. Yamazaki, Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan, Juli 2005

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Volkswagen AG, Kassel-Baunatal

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

HPLC-Elektrosprayionisierung-Ionenfalle-Massenspektrometer