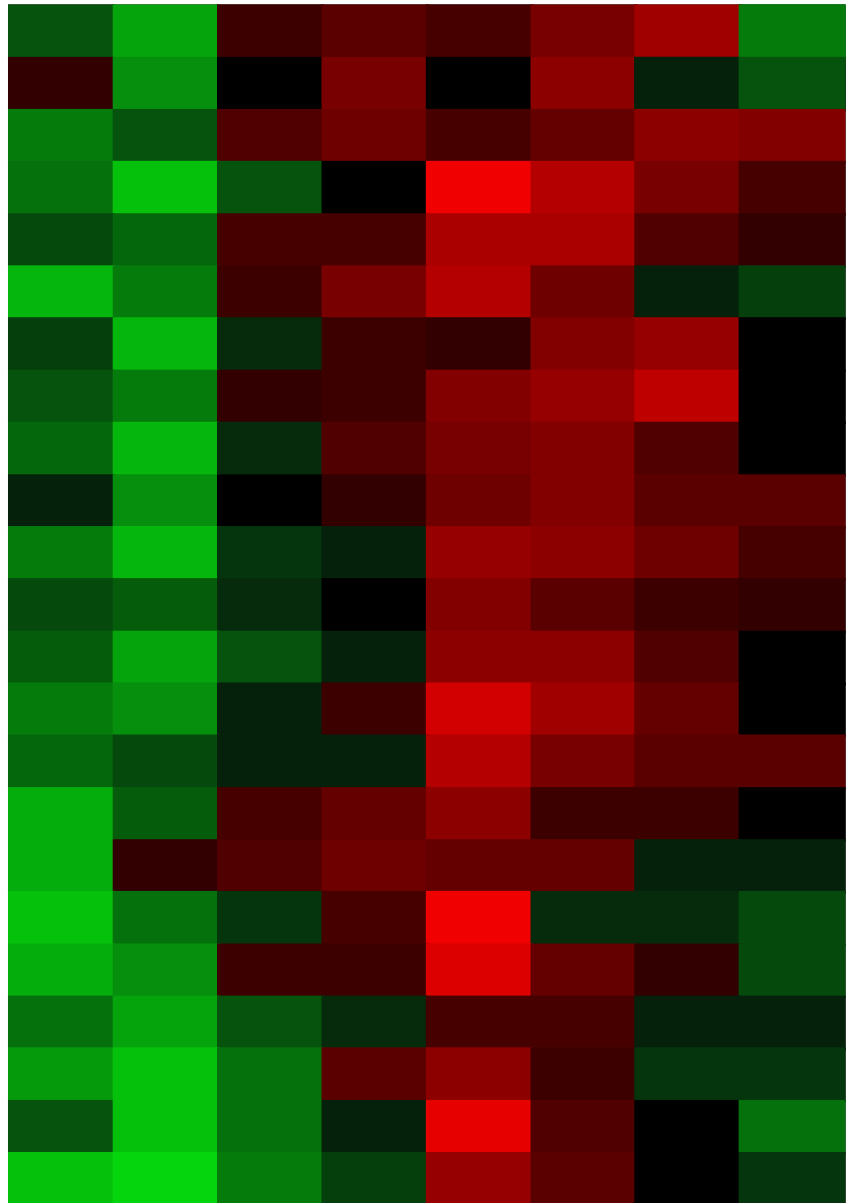


ÖSTERREICHISCHES FORUM ARBEITSMEDIZIN



OMICS TECHNIKEN
IN DER TOXIKOLOGIE

01/09

Inhalt

REACH the Impossible 3

A. Pilger

Ärztegesundheit: Zwischen Burnout und Depression? 4

W. Osterode

OMICS-Techniken in der Toxikologie: Möglichkeiten und Grenzen 11

J. Hengstler

Das österreichische Tabakgesetz: Ein Trauerspiel ohne Ende 19

M. Neuberger

Die AUVA informiert

M. Nikl

Sonne mit Maß und Ziel, vor allem bei der Arbeit 23

E. Kitz

Veranstaltungen der AUVA 26

Die Zentral-Arbeitsinspektion informiert

Der Bereich Arbeit wieder im Bundesministerium für Soziales 27

Die Webseite der Arbeitsinspektion 27

Österreichischer Aktionsplan Nanotechnologie 27

Europäische Chemikalienagentur 28

Die Europäische Kampagne zur Gefährdungsbeurteilung 2008–2009

„Gesunde Arbeitsplätze – ein Gewinn für alle“ 28

Geschlechtsspezifische Wirkungen von Arbeitsschutzmaßnahmen 30

E. Huber

Aus den Arbeitsmedizinischen Einrichtungen der Medizinischen
Universität Wien

Stellenwert der Analyse des Atemkondensats (Exhaled breath condensate)
bei COPD und berufsbedingten Lungenerkrankungen 31

P. Pühringer



ALEXANDER PILGER

REACH THE IMPOSSIBLE

„No Data – No Market“, so lautet das erklärte Ziel der neuen europäischen Chemikaliengesetzgebung REACH. Gemeint ist damit, dass am europäischen Markt in Zukunft keine Chemikalien mehr im Umlauf sein sollen, über deren Gefährdungspotentiale unzureichende Informationen vorliegen. Betont wird auch, dass besonders besorgniserregende Stoffe durch weniger gefährliche Stoffe ersetzt werden müssen, falls solche Alternativen verfügbar sind. Diese Anliegen sind sehr begrüßenswert, doch stellen sie das Gebiet der Toxikologie vor immense Aufgaben. Immerhin ist mit den REACH-Zielen eine systematische Risikobewertung für etwa 30.000 etablierte und neue Industriechemikalien vorgesehen. Das wird mit hohen Forschungskosten verbunden sein, und es bleibt abzuschätzen, ob die Toxikologie mit ihren konventionellen Testverfahren diesen Anforderungen überhaupt gewachsen ist. Welche Methoden sollen eingesetzt werden, wie vergleichbar sind die Ergebnisse, und wie lange wird es dauern, bis hinreichende Daten für die Vielzahl der Substanzen vorliegen? An die Bewertung von Substanzgemischen möchte man da noch gar nicht denken.

Kritiker bekundeten, dass durch REACH mit einer hohen Zunahme an Tierexperimenten zu rechnen sei. Damit wurde auch die Forderung nach alternativen Untersuchungsmethoden immer stärker, was in der Tat Initiativen zum Einsatz innovativer *In-vitro*-Verfahren stimulierte. Seitdem Analysen großer Mengen an Genen und Proteinen möglich geworden sind, zählen die sog. OMICS-Techniken zu jenen Anwendungen, die die größten Hoffnungen in verschiedenen Bereichen der Biologie und Medizin wecken. RNA-Profilings, Proteomics und Metabonomics geben Momentaufnahmen aus der Zelle, die auch für die Beurteilung von toxischen Wirkungen gut genutzt werden könnten, und das bei hohem Probendurchsatz und relativ kurzen Analysezeiten. Die Entwicklung auf diesem Gebiet war rasch, doch die neuen Verfahren sind noch lange nicht ausgereift. Welche Indikatoren sind für die Bewertung der Toxizität eines Stoffes am zuverlässigsten und inwieweit können aus den *In-vitro*-Ergebnissen dann Rückschlüsse auf die Situation *in vivo* gezogen werden? Beim gegenwärtigen Stand der Forschung können die OMICS-Techniken noch nicht als Grundlage für die Ableitung von Grenzwerten verwendet werden und sind noch weit vom Routineeinsatz entfernt. Herr Professor Jan Hengstler vom IfADo-Leibniz Research Centre gibt einen aktuellen Überblick über die Anwendung und die Grenzen von OMICS-Techniken (S. 11).



WOLF OSTERODE
ARBEITSMEDIZINISCHE
EINRICHTUNGEN
MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN
WÄHRINGER
GÜRTEL 18–20
1090 WIEN
TEL.: 43 1 40400-3432
FAX: 43 1 4088011
E-MAIL:
WOLF.OSTERODE@
MEDUNIWIEN.AC.AT

**Stress gehört zum
Alltag**

ÄRZTEGESUNDHEIT: ZWISCHEN BURNOUT UND DEPRESSION?

Kritische Betrachtungen

Die Berufsrealität und das professionelle Selbstverständnis von Ärztinnen und Ärzten haben sich in den letzten Jahren verändert. Finanzielle Restriktionen im Gesundheitswesen, leitlinienkonforme Behandlungsprozesse, Zunahme der Erwartungen an die Ärzteschaft sowie Reduktion des Ansehens in der Öffentlichkeit werden dafür verantwortlich gemacht, dass einerseits die Attraktivität des Berufes und andererseits die Berufszufriedenheit von Ärztinnen und Ärzten abgenommen haben. Der Wandel in der Berufsrealität aufgrund der Erwartungshaltungen und der neuen Gegebenheiten wurde von Edwards et al. 2002 in einer Übersicht gegenübergestellt (Edwards et al. Unhappy doctors: What are the causes and what can be done? BMJ 324: 835–838, 2002) (siehe Abb. 1).

Anhand der realistischen Zahlen kann zumindest in Österreich nicht von einer Abnahme der Attraktivität des ärztlichen Berufes gesprochen werden. Seit 1995 sind die Ersteintragungen in der Österreichischen Ärztekammer pro Jahr für Ärzte etwa gleich geblieben, während die der Ärztinnen sogar stetig zugenommen haben und inzwischen die der männlichen Kollegen übersteigen (Abb. 2).

Publikationen über Ärztegesundheit, psychomentele Belastungen und Beanspruchungen im Beruf sowie deren Auswirkungen auf die ärztliche Berufsausübung haben in den letzten Jahren stark zugenommen. Ausgehend von der amerikanischen Literatur lassen sich solche

Veröffentlichungen inzwischen auch in der europäischen vermehrt recherchieren.

Für Österreich bestehen hinsichtlich dieser Thematik erst einige wenige Untersuchungen. Deshalb wird im Folgenden – soweit nötig – auch auf Untersuchungsergebnisse aus Deutschland und der Schweiz unter der Annahme zurückgegriffen, dass in diesen Ländern vergleichbare Gesundheitssysteme bestehen.

Die Vielfalt der ärztlichen Disziplinen beinhaltet unterschiedliche Aufgabenstellungen und Anforderungsprofile. Etwa 80 % der tätigen Ärzte sind in stationären und ambulanten Einrichtungen beschäftigt und stehen damit in direktem Patientenkontakt, während 20 % in der Verwaltung, in Vorsorgezentren, der Forschung oder in der pharmazeutischen Industrie etc. beschäftigt sind (Abb. 3). Deswegen beschränken sich die meisten Untersuchungen auf angestellte und niedergelassene Ärztinnen und Ärzte.

Ärztegesundheit allgemein

Nach Selbsteinschätzung von Ärztinnen und Ärzten gehört Stress zu ihrer beruflichen Normalität. Chronische, negativ-empfundene Stressexposition soll zu kardiovaskulären und psychischen Beschwerden bzw. Erkrankungen führen. Zumindest für angestellte Ärzte (ohne Geschlechtsdifferenzierung oder Differenzierung nach ärztlichen Fachbereichen etc.) findet sich im IKK-Branchenreport

The old promise and new imperatives

Doctors promised

- Reasonable work/life balance
- Autonomy
- Job security
- Deference and respect

New imperatives

- Greater accountabilities (guidelines etc.)
- Patient centred care
- Be more available to patients
- Work collectively with other doctors and staff
- Evaluation by non-technical criteria and patients' perceptions
- A growing blame culture

Abb. 1

Abb. 2: Anzahl der Erstanmeldungen seit 1995 (ÖÄK, 2008)

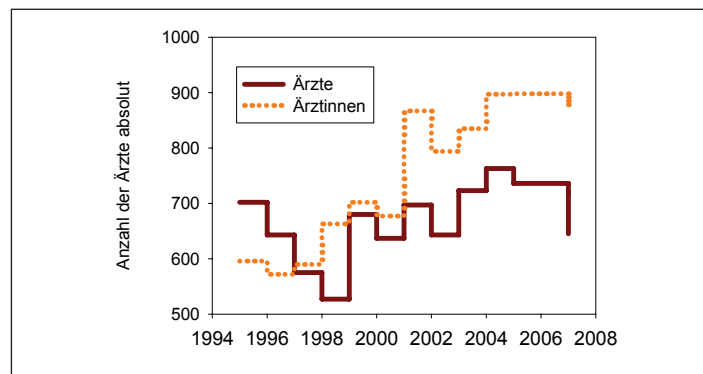


Abb. 3: Verteilung von Ärztinnen und Ärzten in verschiedenen Einrichtungen

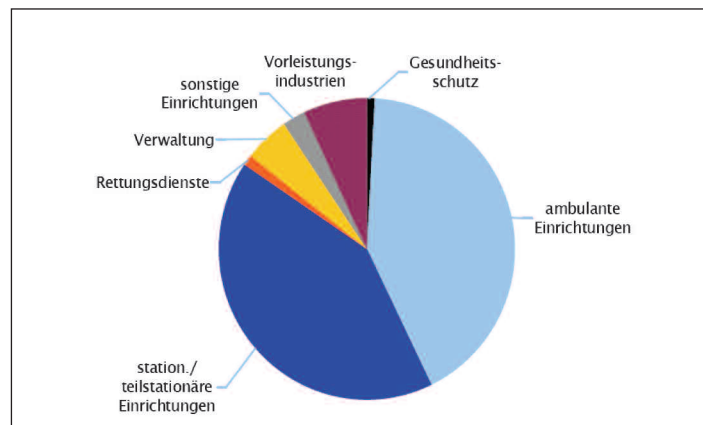


Abb. 4: Krankheitsarten nach Berufen 2006 (Anteile der AU-Tage in %) (IKK-Branchenreport, Gesundheitswesen 2007)

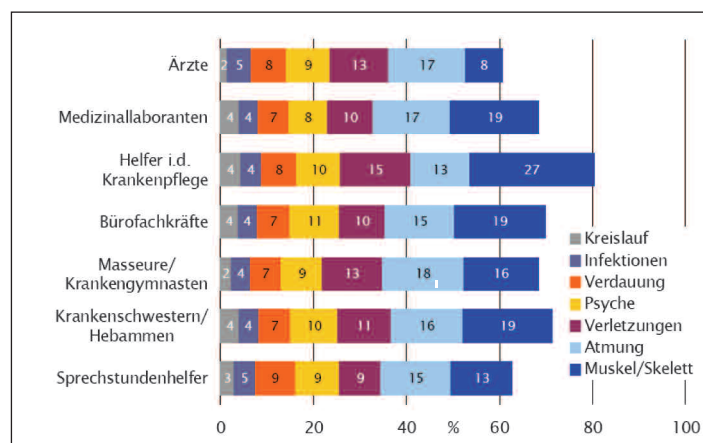
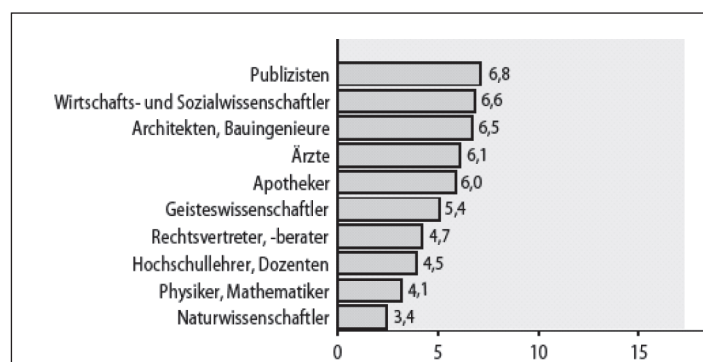


Abb. 5: Arbeitsunfähigkeits-tage (AU-Tage/Jahr) und Branchenzugehörigkeit von AOK-Mitgliedern (Allgemeine Ortskrankenkasse, 2006,D)



2007 (Kapitel Gesundheitswesen) kein Hinweis dafür, dass im Vergleich zu anderen Angestellten im medizinischen Bereich wie Bürokräfte oder MTAs (Abb. 4), ein essentieller Unterschied besteht. Dieses bestätigt sich auch in anderen rezenten Publikationen wie z. B. Hübler et al. (Gesundheitszustand und Berufszufriedenheit der Ärztinnen und Ärzte im Freistaat Sachsen, Teil III. Ärzteblatt Sachsen

2009, 1: 5–8). Verwendet man als zusätzliches Kriterium zur Beurteilung der Ärztegesundheit die Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage), so sind diese mit 6,1 AU-Tage/Jahr im unteren Drittel einer nach ‚Branchenzugehörigkeit‘ aufgestellten Rangliste angesiedelt (Abb. 5, Bundesverband der Innungskrankenkassen in Deutschland [IKK], Branchenreport Gesundheitswesen 2007), wobei auch in dieser Statistik nur angestellte Ärzte berücksichtigt sind.

Ein entsprechender Wert um 6 Tage/Jahr ist auch für Österreich erhebbar. Die Rangliste der AU-Tage wird von der Baubranche mit über 20 AU-Tagen/Jahr angeführt. Der Mittelwert für die österreichische Gesamtbevölkerung beträgt 11 Tage/Jahr (Österreichisches Institut für Wirtschaftsforschung, Fehlzeitenreport 2007). Dass ein Großteil der angestellten Ärzte auch bei leichteren Erkrankungen trotzdem ihren beruflichen Verpflichtungen nachkommt, ist dokumentiert, darf aber auch von anderen Berufsgruppen angenommen werden. Interessanterweise besteht im Gesundheitswesen seit 2000 ein stetiger Abwärtstrend hinsichtlich der AU-Tage (IKK-Krankenstandsreport, 2007). Zwar sind Krankenstandstage kein absolutes Maß – die meisten Krankenstandstage werden statistisch Montag und Freitag beobachtet –, können aber als ein grober Indikator für den Gesundheitszustand einer Berufsgruppe gewertet werden.

Ein weiterer relativ **harter Indikator** ist die mittlere **Lebenserwartung** von Ärztinnen und Ärzten. Diese entspricht in etwa dem des Bevölkerungsdurchschnitts. Die Untersuchungsergebnisse dazu sind teil-

Die Lebenserwartung von Ärztinnen und Ärzten liegt im Bevölkerungsdurchschnitt

70 Stunden pro Woche sind bei Spitals-ärztinnen und -ärzten keine Seltenheit

Psychische Erkrankungen im Gesundheitswesen nehmen zu

weise nicht ganz kohärent. Für Österreich ist es überraschend schwierig, zu verlässlichen Daten zu gelangen. Nach Jurkat 82: 1745–1750, 2001) ist die ärztliche Lebenserwartung jedoch niedriger als diejenige von sozioökonomisch vergleichbaren Gruppen. Es kann nur spekuliert werden, dass Ärztinnen und Ärzten sich trotz ihres Wissens weniger Zeit für ihre Gesundheit nehmen als der Durchschnitt der Bevölkerung oder im Vergleich zu sozioökonomisch entsprechenden Gruppen.

Und doch zeigt die IKK-Statistik 2007, dass die relative Häufigkeit von psychischen Erkrankungen von im Gesundheitswesen zu nicht im Gesundheitswesen Beschäftigten in den letzten Jahren um etwa 27 % zugenommen hat (Abb. 6). Ein ähnlicher Trend findet sich auch im Report der Deutschen Angestelltenkrankenkasse (DAK) für die Gesamtheit der Versicherten seit 1997. Es mag sein, wie kürzlich vermutet, dass diesbezüglich eine Überdiagnostik betrieben wird (doktorinwien 01/2009). Andererseits scheint für viele Ärzte eine berufliche Überbelastung und zum Teil auch eine Überbeanspruchung nicht von der Hand zu weisen zu sein, betrachtet man Tab. 1 mit den durchschnittlichen Arbeitszeiten.

Die Ärztin, der Arzt – engagiert, idealistisch und opferbereit

Nüchtern betrachtet ist die ärztliche Tätigkeit eine Dienstleistung. Der eigene Anspruch nämlich **engagiert, idealistisch und opferbereit** zu sein, wird üblicherweise auch von denen erwartet, die ärztliche Leistungen in Anspruch nehmen. Werte für Wochenarbeitsstunden von Ärzten sind in der Tabelle 1 angegeben. Im Mittel arbeiten niedergelassene Ärztinnen und Ärzte etwa 54 Std./Woche und ange-

stellte Spitalsärztinnen und -ärzte 61 Std./Woche. Nicht mitberücksichtigt sind bei diesen Daten die erwarteten und verlangten Weiter- und Fortbildungen. An Universitätskliniken oder Spitälern tätige Ärztinnen und Ärzte, die sich nach der Routinearbeit der Forschung widmen, kommen selbst mit 70 Std./Woche nicht aus. Forschung aber ist ein wesentlicher Faktor der medizinischen und der gesellschaftlichen Weiterentwicklung, ohne die es lediglich zu einer Stagnation bzw. einer Systemerhaltung käme. Die Bereitschaft, mit oder ohne Forschungstätigkeit, weit über das normale Arbeitszeitmaß hinaus zu arbeiten, unterstreicht die Engagiertheit, Opferbereitschaft insbesondere junger Ärztinnen und Ärzte.

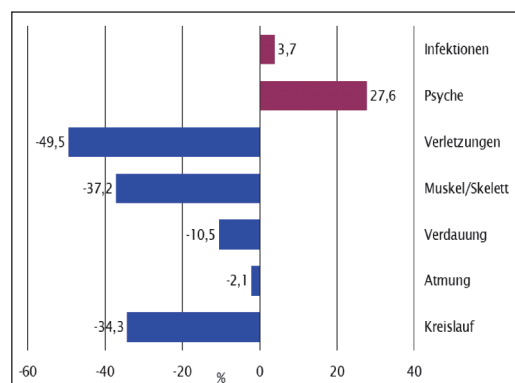
Tab. 1: Vergleich von mittleren Arbeitszeiten (keine Geschlechtsdifferenzierung)

Mittlere Arbeitszeit/Woche	
Jurkat, Reimer Schweizerische Ärztezeitung 82: 1745–1750, 2001	
Chirurgen (N = 51)	61,7 Std.
Internisten (N = 51)	57,3 Std.
Allgemeinmediziner (N = 64)	54,4 Std.
Wegner et al. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed 37: 60–75, 2002	
Krankenhausärzte (N = 326)	61,3 Std.
Niedergelassene Ärzte (N = 106)	53,4 Std.
Niederösterreichische Ärztekammer 2008	
Krankenhausärzte	60,1 Std.
Niedergelassene Ärzte	50,6 Std.

Work-Life-Balance

Es stellt sich die Frage, wie mit den bei Ärztinnen und Ärzten üblichen Arbeitszeiten eine Work-Life-Balance (WLB) erreicht werden kann, noch dazu im derzeitigen gesellschaftspolitischen Umfeld, in dem Wellness und Freizeit als die wesentlichen Lebensschwerpunkte angesehen werden? Ein ausgewogenes zeitliches Verhältnis von Beruf und Aktivitäten in einem persönlichen, sozialen Netz sind essentiell für eine psychische Balance. Der Begriff Work-Life-Balance tauchte erstmals 1986 in den USA auf und wurde wesentlich von der Familiensoziologin Ellen Galinsky geprägt, zu deren Forschungsschwerpunkt die Vereinbarkeit von Arbeit und Familie zählt. Arbeits- und Berufszufriedenheit sind ein zentraler Faktor für eine WLB und Zufrie-

Abb. 6: Relative Häufigkeit von Erkrankungen im Gesundheitswesen (nicht nur Ärztinnen oder Ärzte) zu nicht im Gesundheitswesen Beschäftigten (IKK-Branchenreport, Gesundheitswesen 2007)



Zufriedenheit im Beruf
ist der beste Schutz vor
Burnout

Es gibt keine allgemein
anerkannte Definition
für das Burnout-
Syndrom

Berufszufriedenheit
bei Ärztinnen und
Ärzten nimmt mit
der Arbeitszeitdauer
und Patientenfrequenz
ab

denheit im Beruf gilt als der beste Schutz vor einem **Burnout-Syndrom** (Graham J, Potts HW, Ramirez AJ. Stress and burnout in doctors. Lancet 360: 1975–1976, 2002).

Bemerkungen zum Burnout

Nachdem der Begriff „Burnout“ Eingang in die Umgangssprache gefunden hat und häufig lediglich als Umschreibung für kurzzeitige arbeits- und/oder gefühlsmäßige Überlastungen verwendet wird, sei eine kurze Erläuterung zum Burnout erlaubt. Der Begriff Burnout, Burnout-Syndrom wurde erstmals 1974 von H. Freudenberger für Personengruppen geprägt, die in helfenden Berufen tätig sind. Inzwischen gibt es eine Vielzahl an Burnout-Definitionen und Burnout-Modellen. Eine allgemein anerkannte Definition liegt aber bisher nicht vor. Im Gegensatz zu einer depressiven Episode ist Burnout keine klinische Diagnose im ICD-10. Dort ist Burnout als Z-Diagnose erwähnt. Auch im DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ist Burnout nicht als Diagnose vermerkt.

Während z. B. Maslach und Jackson Burnout als ein Syndrom der emotionalen Erschöpfung (gefühlsmäßige Überforderung), Depersonalisierung (wenig, keine Anteilnahme) und subjektiv reduzierte Leistungsfähigkeit verbunden mit einem negativen Selbstbild definieren, führt Burisch (1994) auf Grund der Heterogenität der verschiedenen Ansätze, sieben Oberkategorien in sein Burnout-Konzept ein. Überwiegend wird allerdings eine Quantifizierung der Symptomatik mit dem *Maslach Burnout Inventory* vorgenommen, allerdings sind abweichende Ergebnisse und Interpretationen mit unterschiedlichen Konzepten zu erwarten.

Hinsichtlich einer WBL wurden hauptsächlich zwei Faktoren bei Ärztinnen und Ärzten wiederholt untersucht, nämlich die Berufszufriedenheit und die Zufriedenheit mit dem sozialen Umfeld. Bewusst ausgeklammert sind hier *effort-reward imbalance*, *job-strain* oder *demand-control*-Modelle für Stressuntersuchungen am Arbeitsplatz und sollten nur am Rande erwähnt werden. Allerdings wird bei entsprechender *imbalance* eine Risikoerhöhung für eine psychische Erkrankung von etwa 80 % angegeben (Stansfeld S, Candy B.

Psychosocial work environment and mental health – a meta analytic review. Scand J Work Environ Health 32: 443–462, 2006).

a) Berufszufriedenheit

Wie bereits vorher erwähnt, ist die Berufszufriedenheit ein wesentlicher Faktor der WLB. In einer Übersichtsarbeit über die Arbeits- und Berufszufriedenheit von Ärzten (Gothe et al. Arbeits- und Berufszufriedenheit von Ärzten. Dtsch Ärztebl 104(20): A1394–A1399, 2007) zeigten sich die Ergebnisse im Spiegel der internationalen Literatur äußerst heterogen. Dies ist verständlich, da Ergebnisse von Untersuchungen aus dem angloamerikanischen Raum, Beobachtungsstudien mit Querschnittcharakter und die Verwendung von unterschiedlichen, teilweise nicht evaluierten Fragebögen kein schlüssiges Bild ergeben können. Selbst eine offensichtlich einheitlich durchgeführte Studie über die Berufszufriedenheit von Hausärzten in Europa ergab ein eher länderspezifisches Bild. Ein solches ist auch zu erwarten, wenn Sprechstundenzeiten in der Ordination in Österreich und Deutschland rund 50 % betragen und in Dänemark, Norwegen oder Finnland lediglich zwischen 0–8 %. Österreichische und deutsche Hausärzte waren dabei fast identisch im Grad ihrer Berufszufriedenheit bzw. -unzufriedenheit (Weber, I., Hohe qualitative Arbeitsbelastung deutscher Allgemeinärzte. Dtsch Ärztebl 93: A376–378, 1996). Andeutungsweise ließ sich bei dieser Studie erkennen, dass sowohl mit zunehmender Arbeitszeitdauer und Patientenfrequenz die Zufriedenheit abnimmt. Allerdings korrelieren Arbeitsdauer und Patientenfrequenz.

Ein berufliches „Störfaktorprofil“ von Ärzten wurde 2008 vom Marburger Bund (Verband der angestellten und beamteten Ärztinnen und Ärzte, D) nach Umfragen herausgegeben (Abb. 7). Auffällig ist, dass in diesem die Familienunfreundlichkeit bedingt durch Wochenarbeitszeiten bis zu 80 Std. erst an neunter Stelle zu finden ist. Eine ähnliche Rangliste mit ausufernder Bürokratie als wesentlichen Störfaktor fand sich auch für (Ober-)Österreichische Internisten (Abb. 7). Offensichtlich wurde bei dieser Umfrage das familiäre Umfeld als weiteren Work-Life-Balance-Faktor nicht hinterfragt.

Störfaktor „Bürokratie“ an erster Stelle

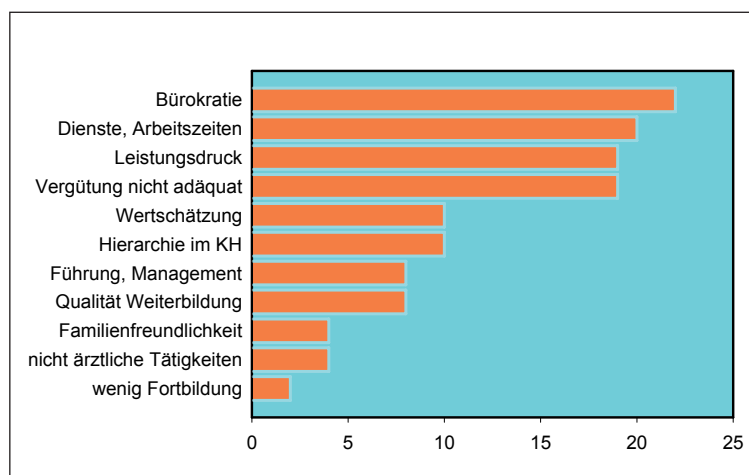


Abb. 7: Was Ärzte am meisten stört in rel. % (adaptiert, Marburger Bund 2008).

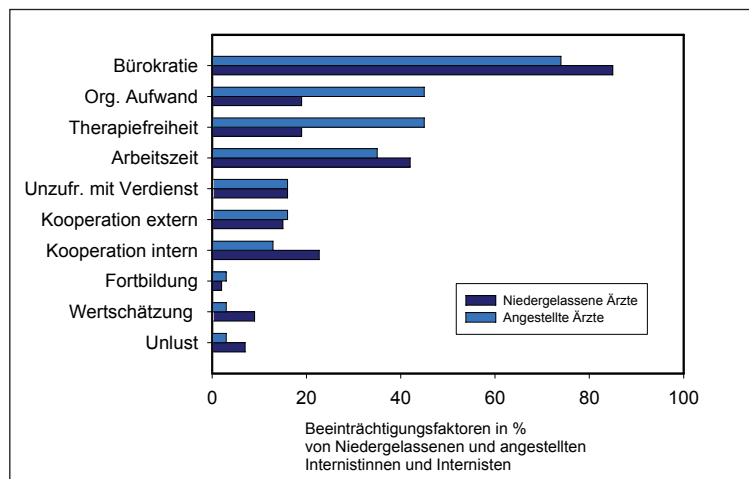


Abb. 8: Unzufriedenheitsrangliste oberösterreichischer Internistinnen und Internisten. Adaptiert nach R. Puchner (Wien Klin. Wochenschr 119, 2007)

Österreichische Internisten sind mit ihrem Beruf im Allgemeinen zufrieden. Zumindest drei Viertel einer in Oberösterreich befragten Gruppe (N = 120) gab dies an. Ähnlich in der von Jurkat und Reimer 2001 durchgeführten Untersuchung über die Zufriedenheit mit der Arbeitssituation lässt sich für die gesamte Ärzteschaft eine vergleichbare Prozentzahl finden, wenn man die Antworten mit Bewertungen mit „sehr zufrieden“ und „im Großen und Ganzen zufrieden“ zusammenfasst. In beiden Studien scheinen Ärztinnen mit ihrem Beruf und der Berufssituation zufriedener zu sein als ihre männlichen Kollegen. Nachdem etwa ein Viertel der Ärzteschaft mit ihrem Beruf unzufrieden ist, erwartet man auch einen entsprechenden Prozentsatz

Gesundheit und Entwicklung Graz/Schloss Seggau. Thesis 2005). Ein signifikanter Geschlechtsunterschied bestand dabei nicht.

a1) Fachbereiche

Hinsichtlich der ärztlichen Berufszufriedenheit lassen sich Unterschiede zwischen den einzelnen medizinischen Fachbereichen zeigen, wie die Longitudinaluntersuchungen an norwegischen Ärzten belegen. Während Ärzte aus dem Public-Health-Bereich am zufriedensten zeigten, sind dies bekanntermaßen Anästhesisten am wenigsten.

b) Konflikt Beruf – Familie

Zu einer Work-Life-Balance gehört auch ein familiäres bzw. soziales Netz, das Entspannung als Ausgleich zu den beruflichen Anforderungen ermöglicht. Fuß et al. (Working Conditions and Work-Family Conflict in German hospital physicians: psychological and organisational predictors and consequences. BMC Public Health 8: 353, 2008) untersuchten Faktoren, die das fa-

Ärztinnen zufriedener als Ärzte?

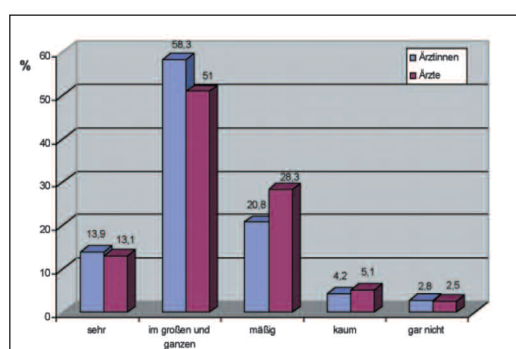


Abb. 9: Zufriedenheit mit der jetzigen Arbeitssituation Jurkat und Reimer, Lebensqualität und Gesundheitsverhalten, Schweizerische Ärztezeitung 82, 1739–1744; 2001

Beruf-Familie-Konflikt-potential ist bei Ärztinnen und Ärzten höher als in der Allgemeinbevölkerung

miliäre Zusammenleben belasten, und fanden dabei heraus, dass Ärzte (geschlechtsunabhängig) gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Beruf-Familien-Konfliktpotential aufweisen, wobei dieses korreliert ist mit:

- a) Dauer der Arbeitszeit,
- b) häufiges Arbeiten trotz einer Erkrankung,
- c) Verschiebung geplanter Urlaube aus beruflichen Gründen,
- d) Alter. Je jünger die Ärzte waren, desto höher wird das Konflikt-Potential.

Andererseits scheint ein guter Teamgeist am Arbeitsplatz ein burnout-protektiver Faktor zu sein.

nehmen zu können (Angerer et al. Arbeitsbedingungen und Depression bei Ärzten. Dtsch Med Wochenschr 133: 26–29, 2008). Die Gegenüberstellung von Ärzten und Ärztinnen von Burnout und depressiven Ärzten über ihre jeweilige Gesundheitseinschätzung und *job performance* aus der Publikation von Fahrenkopf et al. (Rates of medication errors among depressed and burned out residents. BMJ 336: 488–491. 2008) mag daher zur Verdeutlichung dienen: Eine signifikant erhöhte Quote von Behandlungsfehlern ließ sich in der Gruppe der depressiven Ärzte feststellen, nicht aber in der Gruppe der Ärzte, bei denen ein Burnout diagnostiziert wurde.

Burnout versus Depression

Symptome von einem Burnout und einer Depression sind einander sehr ähnlich, auch wenn sie in ihrer Ausprägung verschieden sind (z. B. Abb. 11). Zu ihrer Diagnostik werden unterschiedliche Fragebögen eingesetzt. Geringe Unterschiede lassen sich in der Weise feststellen, dass in der Depressionssymptomatik vielfach Gefühle von Schuld, Wertlosigkeit, Hoffnungslosigkeit und suizidale Gedanken bestehen, während in der Burnout-Symptomatik meist Ängste im Vordergrund stehen.

Untersuchungen zur Prävalenz depressiver Störungen bei Medizinstudenten oder Ärzten sind wahrscheinlich aufgrund von unterschiedlichen methodischen Ansätzen heterogen. Mehrere Arbeiten finden zwar ein erhöhtes Risiko, allerdings wären Vergleiche mit einer Normstichprobe und mit sozioökonomisch entsprechenden Berufsgruppen mit ähnlichen Verantwortlichkeitsstrukturen nötig, um eine tatsächliche Risikoabschätzung vor-

Prognose für ein Burnout?

Abschließend stellt sich die Frage, ob es anhand spezifischer Eignungstests vor Eintritt des Medizinstudiums mit Bezug auf das spätere, berufliche Anforderungsprofil möglich ist, eine individuelle Risikoabschätzung und in Verbindung damit gegebenenfalls eine Prävention zur Minimierung eines späteren Burnouts oder einer berufsbedingten Depression zu erreichen. Dazu sind Longitudinalstudien notwendig. Diesbezügliche rezente Untersuchungen an Medizinstudenten im ersten und im fünften Studienjahr weisen darauf hin, dass bereits zu Beginn des Studiums eine Risikokonstellation im studienbezogenen Verhalten und Erleben besteht. Nach fünf Jahren hatte die anfängliche Selbstüberforderung zwar abgenommen, die Erschöpfung aber bei gleichzeitiger Abnahme der Gesundheitsqualität zugenommen (Vollmer et al. Studienbezogenes psychosoziales Verhalten und Erleben von Medizinstudenten im ersten und fünften Studienjahr. Gesundheitswesen 70: 98–104, 2008). Hinweise für relevante Angstsymptome zur Risikoabschätzung zeigten bei den Untersuchungen von Buddeberg-Fischer et al. (Angst und Depression bei jungen Ärztinnen und Ärzten – Ergebnisse einer Schweizer Longitudinalstudie. Z. Psychosom Med Psychother 55: 37–50, 2009) bei 30 % junger Ärztinnen und Ärzten. Zwei Verlaufstypen kristallisierten sich während des Untersuchungszeitraums von 2002 bis 2007 bei Berufseinstiegern heraus: Typ I mit anhaltend erhöhten Angst- und Depressionswerten und

Ängste stehen bei der Burnout-Symptomatik meist im Vordergrund

Abb. 10: Adaptiert aus: Unhappy doctors? A longitudinal study of job satisfaction among Norwegian doctors. BMC Health Services Research 44: 1994–2002, 2005

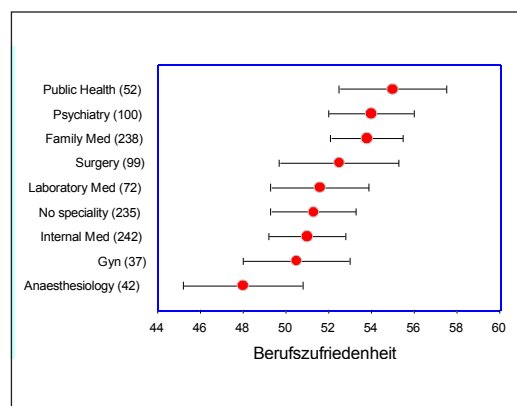
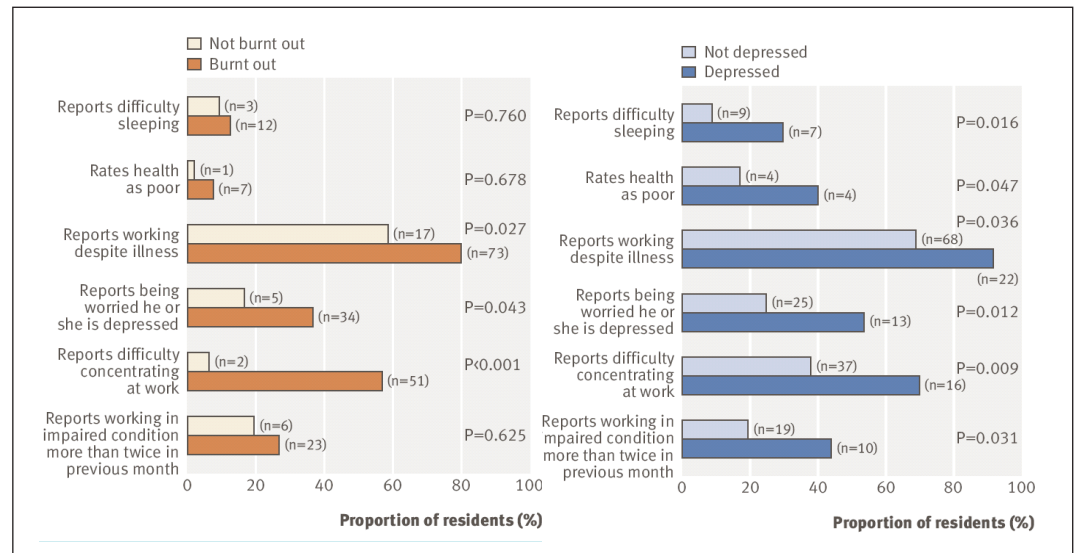


Abb. 11: Health and job performance ratings in burned out and depressed residents (adaptiert aus Fahrenkopf et al. BMJ 336: 488–491, 2008)



Bis zu 30 % der Berufseinsteiger bringen nicht genügend protektive Ressourcen und Bewältigungsstrategien mit

Typ II mit durchgehend unauffälligen Werten (65,4 %). Individuelle Eigenschaften wie Kohärenzgefühl, *self-esteem*, berufliche Selbstwirksamkeitserwartungen und ein *overcommitment* hatten einen entscheidenden Einfluss zur Zuordnung in Gruppe I oder Gruppe II. Auch hinsichtlich der Fragebogenangaben z. B. zu Arbeitszeit, Zufriedenheit mit der beruflichen Laufbahn und WLB unterschieden sich Typ I und Typ II voneinander. Die Ergebnisse einzelner Studien belegen, dass offensichtlich bereits bei der Berufswahl und zu Berufsbeginn bis zu 30 % nicht die nötigen persönlichen, protektiven Ressourcen und Bewältigungsstrategien für den medizinischen Beruf mitbringen.

Zusammenfassung

Wie Abb. 4 zeigte, bestehen derzeit keine Auffälligkeiten hinsichtlich einer Häufung von besonderen Erkrankungen von Ärztinnen und Ärzten im Vergleich zu anderen im Gesundheitswesen Beschäftigten. Die meisten Querschnittsuntersuchungen über die psychische Verfassung von Ärztinnen und Ärzten zeigten einen Burnout-Prozentsatz zwischen 20–30 % in den untersuchten Gruppen, obwohl nicht ganz klar ist, was ein gelegentlich beschriebenes – beginnendes Burnout oder lediglich ein Burnout-Risiko bedeutet, das ein solches ja noch keinen Krankheitswert beinhaltet. Auffälligerweise ließ sich ein vergleichbarer Prozentsatz von etwa 30 % bei jungen Ärztinnen und Ärzten eruieren, die bereits in

der Berufseinsteigerphase erhöhte Angst- und Depressionswerte aufwiesen.

In der Folge kann angenommen werden, dass Fehleinschätzungen der eigenen Persönlichkeit, der eigenen Ressourcen und Bewältigungsstrategien verbunden mit idealistisch-schwärmerischen Vorstellungen über den Beruf einer Ärztin oder eines Arztes (engagiert, idealistisch und opferbereit) in ein Burnout führen können und dass dieser Anteil im Durchschnitt 20–30 % beträgt. Strategien einer diesbezüglichen Prävention bereits vor oder während des Medizinstudiums scheinen daher notwendig. Als eine essentielle Prophylaxe für ein Burnout gilt neben einem beruflichen, kollegialen Umfeld vor allem ein außerberufliches soziales Netz als positiv erlebte Unterstützung (Vollmer und Spahn, Soziale Unterstützung und Gesundheit von Ärzten, Z. Psychosom Med Psychother 55: 51–69, 2009).

In diesem Zusammenhang ist vor allem auf die Problematik des Beruf-Familien-Konflikts besonders bei jungen Ärzten beiderlei Geschlechts hinzuweisen. Daher bedarf es grundlegender Änderungen der Arbeitszeiten von Ärztinnen und Ärzten, die auch die außerberufliche Aufrechterhaltung positiv erlebter und vor allem familienfreundlicher sozialer Netze erlauben.

Vortrag vor der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin im September 2008 in Eisenstadt.

Weitere Literatur bei Verfasser.



JAN G. HENGSTLER
DEPARTMENT OF
TOXICOLOGY
IFADO – LEIBNIZ
RESEARCH CENTRE
ARDEYSTRASSE 67
D-44139 DORTMUND
FON +49(0)231/1084-348
FAX +49(0)231/1084-403
E-MAIL: HENGSTLER@
IFADO.DE
HTTP://WWW.IFADO.DE/

**Schnellere und kosten-
günstigere Toxizitäts-
tests sind gefragt**

**Computergestützte
Vorhersagemodelle
werden schon
eingesetzt**

**Ca. 30.000 Industrie-
chemikalien müssen
in den nächsten
12–15 Jahren bewertet
werden**

OMICS-TECHNIKEN IN DER TOXIKOLOGIE: MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN

Zusammenfassung

Wegen der aktuellen Überlastung toxikologischer Prüfkapazitäten besteht ein großer Bedarf, schnellere und aussagefähigere Prüfmethoden zu entwickeln, welche eine Beurteilung des toxischen Potentials von Chemikalien ermöglichen. Die „OMICS-Technologien“ Genomics (RNA-Profilng), Proteomics und Metabonomics könnten hierzu einen Beitrag leisten. Technisch am ausgereiftesten sind die Methoden zum RNA-Profilng. Sie erfassen Expressionsspektren genomweit und ermöglichen darüber hinaus auch Aussagen über die RNA-Prozessierung in der Zelle. Im vorliegenden Übersichtsartikel wird gezeigt, wie mit dieser Technik zwischen gentoxischen und nichtgentoxischen Leberkarzinogenen differenziert werden kann. Metabonomics erfassen die Spektren kleinmolekularer Metaboliten in Blut und Urin und ermöglichen die Identifizierung und Klassifizierung von Chemikalien, welche den endogenen Stoffwechsel beeinflussen. Langfristig haben möglicherweise Proteomics-Techniken das größte Potential, weil die komplexe Proteinebene am unmittelbarsten mit pathophysiologischen Prozessen assoziiert ist. Dies erfordert jedoch zunächst noch weitere Fortschritte auf diesem Gebiet, da zurzeit nur wenige hundert Proteine in einer Analyse quantifiziert werden können, was die Identifikation der für eine toxikologische Klassifizierung erforderlichen Faktoren schwieriger gestaltet, verglichen mit genomweitem RNA-Profilng. Im vorliegenden Artikel werden Möglichkeiten und Grenzen der OMICS-Technologien für die toxikologische Substanzbewertung diskutiert.

Überforderung der aktuellen Prüfkapazitäten

Die neue europäische Chemikaliengesetzgebung REACH erfordert die toxikologische Bewertung von etwa 30.000 Sub-

stanzen innerhalb der nächsten 12–15 Jahre (Hengstler et al. 2006). Bei der Vielzahl der vorgeschriebenen In-vitro-Tests und Tierversuche ist abzusehen, dass die aktuell verfügbaren Kapazitäten zur Durchführung toxikologischer Tests massiv überfordert sein werden. Doch nicht nur REACH stellt eine Herausforderung an die Toxikologie dar. Hinzu kommen jährlich eine Vielzahl neuer Substanzen, darunter zum Teil mit neuartigen, noch unverstandenen Wirkprinzipien wie zum Beispiel die zurzeit auf den Markt drängenden Nanoformulierungen. Hinzu kommt, dass Menschen an vielen Arbeitsplätzen und Verbraucher in der Regel nicht gegenüber einzelnen Substanzen exponiert sind, sondern gegenüber Substanzgemischen. Über mögliche additive oder auch überadditive Effekte einzelner Bestandteile solcher Gemische ist nur wenig bekannt. Aus dieser Situation heraus ergibt sich die Notwendigkeit, aber auch die historische Chance, schnellere und ressourcensparende Toxizitätstests mit besserer Aussagekraft als bei konventionellen Tests zu entwickeln. Computergestützte Vorhersagemodelle gehören zu den Kandidaten, welche zu dem dringend benötigten Fortschritt beitragen könnten (Lilienblum et al., 2007). Diese streben an, aufgrund der chemischen Struktur eines Moleküls dessen biologische Effekte vorherzusagen. Für weniger komplexe Endpunkte wie Mutagenität sind bereits relativ gute Vorhersagen möglich. Für komplexere Endpunkte wie Karzinogenität, Reproduktionstoxizität oder Organtoxizität sind Vorhersagen noch nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Weiterer Fortschritt auf diesen Gebieten wird weniger durch die Möglichkeiten der mathematischen Modellierung behindert, als vielmehr durch die mangelnde Verfügbarkeit zuverlässiger toxikologischer Daten zu ausreichend großen Zahlen an Substanzen. Weitere Technologien, die Fortschritte bei der Toxizitätsbewertung versprechen, sind die „OMICS-Technologien“, bei denen genomweit RNA-Expres-

Proteomics ist noch nicht im großen Maßstab verwirklicht

Chiptechnologie deckt alle Gene ab

Die Datenauswertung ist anspruchsvoller als die Datenerfassung

Metabonomische Gesundheitskarten für die Diagnostik

Proteomics verspricht mehr Information als RNA-Profilung

sionsmuster (Genomics), Proteinexpressionsspektren (Proteomics) oder größere Zahlen kleinmolekularer Metaboliten in Serum oder Urin (Metabonomics) bestimmt werden.

Die „OMICS-Techniken“

Unter den OMICS-Techniken sind die Methoden zur Erfassung von RNA-Expressionsspektren insofern am weitesten fortgeschritten, dass nahezu alle Gene erfasst werden. Bisher enthielten Gene Arrays nur Oligonukleotide aus der 3'-Region von Genen. Seit kurzem sind darüber hinaus Chips erhältlich, welche jedes Exon aller Gene mit mehreren Oligonukleotiden abdecken. Dadurch, dass jedes Exon individuell erfasst wird, ist auch der Nachweis von differentielltem Splicing an der RNA möglich. Die Durchführung solcher Gene-Array-Experimente ist für den Anwender denkbar einfach. Zellen nach Substanzexposition oder Gewebe aus Versuchstieren werden in einem kommerziell erhältlichen Stabilisierungspuffer aufgenommen und an eine Gene-Array-Plattform geschickt, welche in der Regel in relativ kurzer Zeit das gesamte Genom umfassende Tabellen mit den Expressionsdaten an den Anwender schickt. Jetzt erst beginnt der anspruchsvolle Teil der Toxicogenomics-Forschung: die Auswertung der komplexen Daten. Wegen ihrer Anwenderfreundlichkeit, der Möglichkeit, RNA-Spezies genomweit zu erfassen, und weil die Preise in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken sind, erfreuen sich genomweite Genexpressionsanalysen zunehmender Beliebtheit.

Funktionell betrachtet, befindet sich RNA jedoch in einer niedrigeren Hierarchie als die Proteine. Schließlich sind es Proteine, welche bei Störung ihres Zusammenspiels zu maligner Entartung und anderer Störung führen, welche durch Chemikalien ausgelöst werden. Von der RNA zum Protein nimmt die Komplexität um mehrere Größenordnungen zu. Hierfür verantwortlich sind vor allem posttranslationale Modifikationen wie zum Beispiel Phosphorylierungen, welche die Funktionalität der Proteine entscheidend beeinflussen. Daher wird man langfristig mit Hilfe von Proteomics eine bessere Charakterisierung der toxischen Wirkung

von Chemikalien erreichen als mit RNA-Profilung. Hiervon ist man heute jedoch noch weit entfernt. Dies liegt daran, dass auch mit den besten heute verfügbaren auf Massenspektrometrie beruhenden Techniken nur einige hundert Proteine quantitativ erfasst werden können. Es ist zwar möglich, gleichzeitig die Phosphorylierung und die Gesamtmenge einiger hundert Proteine zu erfassen. Dies quantitativ zu erreichen, stellt jedoch noch eine technische Herausforderung dar.

Unter Metabonomics versteht man die quantitative Erfassung einer größeren Zahl von Metaboliten und ihrer zeitabhängigen Veränderung nach einem Stimulus, zum Beispiel der Exposition gegenüber einer Prüfsubstanz. Zum Nachweis der kleinmolekularen Metabolite kommen in der Regel NMR-Spektroskopie oder Massenspektrometrie-basierte Techniken zum Einsatz. Doch auch mit diesen Techniken werden in der Regel nur einige hundert Metabolite erfasst. Metabonomics werden meist durch die Analyse von Serum oder Urin durchgeführt. Ein Vorteil dieses Vorgehens besteht darin, dass pathophysiologische Veränderungen zahlreicher Organe, zum Beispiel der Leber, der Schilddrüse, der Lunge oder des Fettgewebes, zu Veränderungen des Metabolitenspektrums im Blut führen können. Daher können mit Metabonomics besonders gut Substanzen erfasst und klassifiziert werden, welche in endogene metabolische Funktionen eingreifen. Besonders ambitionierte Forschungsvorhaben streben zurzeit die Erstellung metabonomischer Gesundheitskarten an. Hierdurch soll durch das Abweichen bestimmter Metabolitenmuster von einer Norm besonders früh und präzise eine Erkrankung diagnostiziert werden. Das Prinzip ist nicht neu. Der Hausarzt unternimmt nichts anderes, wenn er aus Blutzucker und Cholesterinwerten seine Schlüsse zieht. Doch es ist wahrscheinlich nicht übertrieben, wenn man die Genauigkeit von Aussagen zur Pathophysiologie bei den heute eingesetzten diagnostischen Metaboliten mit einer Weltkarte aus dem 14. Jahrhundert vergleicht. Es ist anzunehmen, dass in den nächsten 10–20 Jahren aufgrund metabonomischer Studien eine Reihe aussagekräftiger neuer Metaboliten unser diagnostisches Spektrum erweitern werden. Grenzen haben

Keine der OMICS-Techniken erfasst alle Bereiche der Toxikologie

Virtuelle Galaxien als Basis für die Analyse

Abb. 1: Veranschaulichung des Prinzips der Hauptkomponentenanalyse. Die gezeigte Galaxie könnte man durch die drei Achsen (PCA 1–3) beschreiben, welche in Richtung der größten (PCA 1), zweitgrößten (PCA 2) und drittgrößten (PCA 3) Ausdehnung verlaufen. Bei der Veranschaulichung komplexer Daten aus OMICS-Analysen geht man umgekehrt vor: Die Daten werden anhand von Achsen (Hauptkomponenten), welche die größte, zweitgrößte etc., Variabilität erklären, zu einer virtuellen Galaxie aufgespannt (Galaxie aus: www.astronomia.de/messier/m31.htm).

Metabonomics-basierte Techniken besonders da, wo toxische Substanzen keine oder nur geringe Auswirkungen auf Prozesse des endogenen Metabolismus haben. Zum Beispiel wird ein gentoxisches Karzinogen anfangs keine Auswirkungen auf den endogenen Metabolismus haben, wenn es zur Initiierung durch DNA-Addukte kommt. Letztes zu erfassen, ist wiederum eine besondere Stärke des RNA-Profilings, wie unten noch ausgeführt wird. Dieses Beispiel zeigt, dass zurzeit keine der drei OMICS-Techniken alle Bereiche der Toxikologie abdeckt. Wie auch für konventionelle Techniken haben sie ihre speziellen Indikationen und müssen komplementär eingesetzt werden.

Darstellung und Auswertung komplexer Daten

Unter den zahlreichen Auswertungsstrategien erfreuen sich die Hauptkomponentenanalyse und Clusterverfahren einer besonderen Beliebtheit, wenn man sich einen ersten Überblick über die komplexen, durch OMICS-Techniken generierten Daten verschaffen möchte. Die Hauptkomponentenanalyse (englisch: Principal Component Analysis) ist ein multivariates Verfahren, das dazu dient, komplexe Datensätze zu vereinfachen, um einen ers-

ten Überblick zu erhalten. Das Prinzip besteht darin, eine Vielzahl von Variablen, im Falle der OMICS-Techniken Gene, Proteine oder Metaboliten durch eine geringe Zahl möglichst aussagekräftiger Linearkombinationen, die Hauptkomponenten, zu beschreiben. Die Auswahl der Hauptkomponenten erfolgt dabei so, dass sie die dem Datensatz zugrunde liegende Variabilität möglichst gut erklären. Da wir gewohnt sind, zwei- oder dreidimensional zu denken, wird die Darstellung in der Regel auf die zwei oder drei wichtigsten Hauptkomponenten eingeschränkt. Was sich hinter diesem multivariaten statistischen Verfahren verbirgt, ist einfacher zu verstehen, wenn wir von der anderen Seite an das Problem herangehen. Stellen wir uns vor, wir hätten die Aufgabe, die Position jedes einzelnen Sterns einer Galaxie zu beschreiben (Abb. 1). Eine praktische Vorgehensweise würde darin bestehen, eine erste Achse entlang der größten Ausdehnung der Galaxie (bei OMICS-Daten entsprechend der größten Variabilität) zu legen (PCA1). Eine zweite Achse würde senkrecht dazu stehen und die Breite des Ovals der Galaxie beschreiben (PCA2). Weil Galaxien meist relativ flache Gebilde darstellen, erklärt die dritte, in die Tiefe gehende Achse (PCA3) nur weniger Variabilität und ist daher nur die drittrangige Hauptkomponente. Mit Hilfe von PCA1, PCA2 und PCA3 können wir nun die Posi-

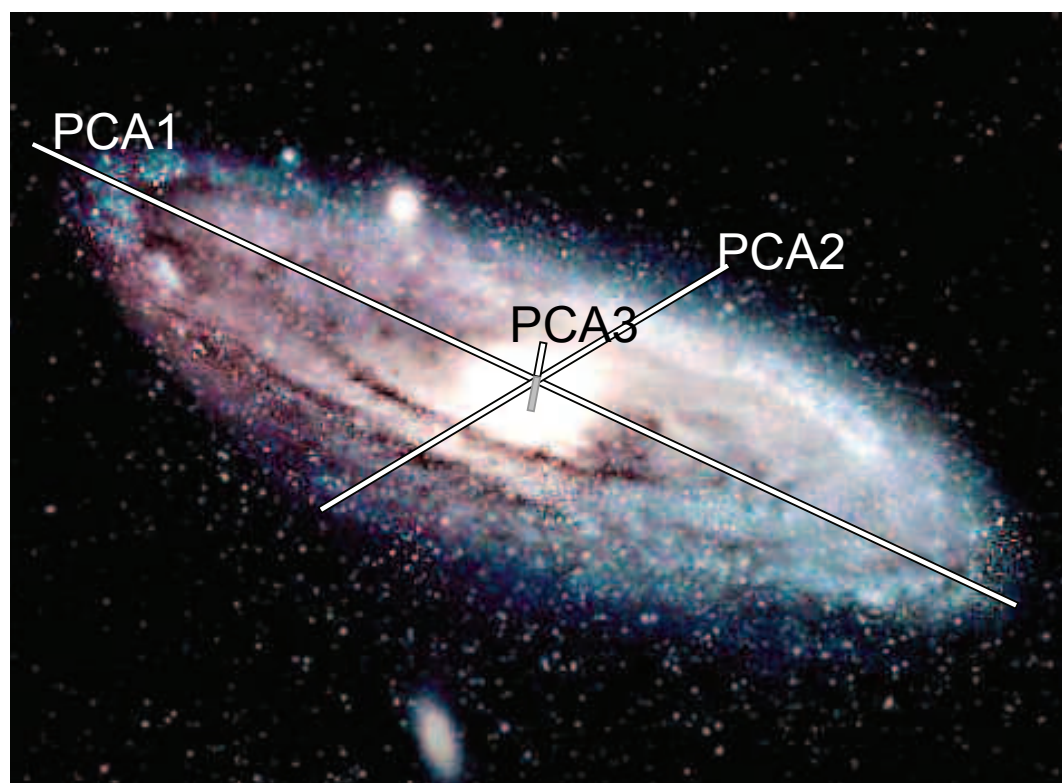
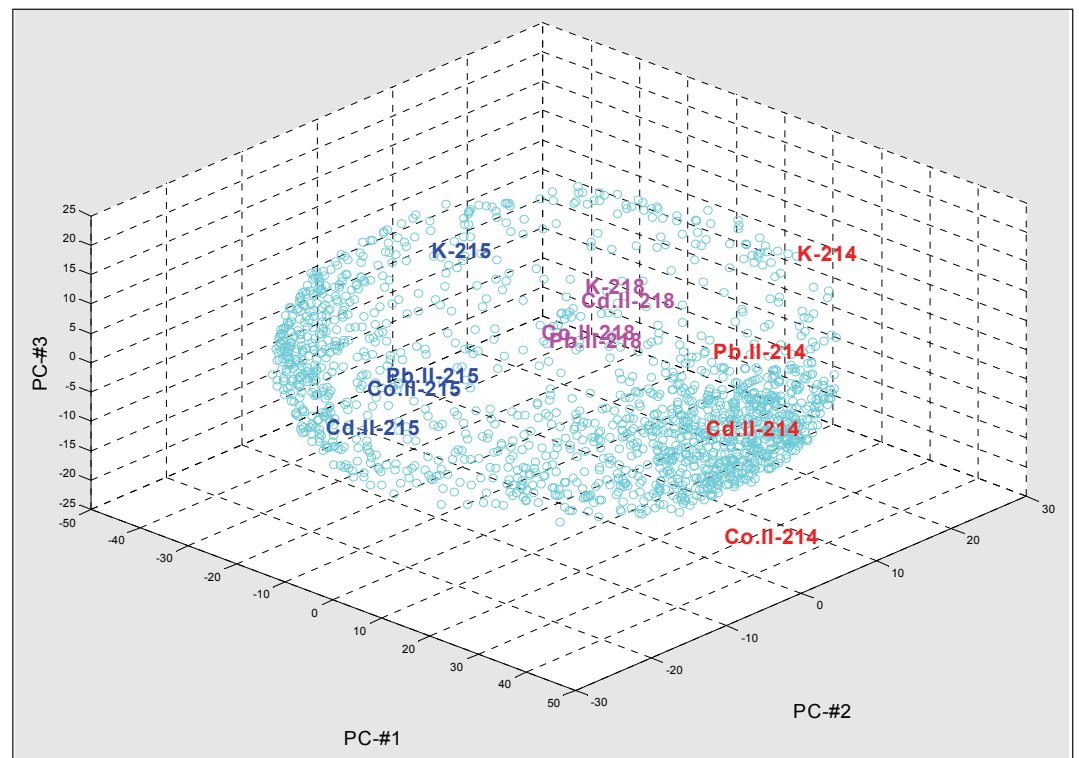


Abb. 2: Anwendung der Hauptkomponentenanalyse auf ein toxikologisches Beispiel. Cadmium, Cobalt und Blei verursachen systematische Veränderungen der Genexpressionsspektren in menschlichen Bronchialepithelzellen. Die unterschiedlichen Farben stellen Daten aus Präparationen von drei Patienten dar. Die blauen Kreise sind die einzelnen Gene, aus denen die Positionen der jeweils durch Buchstaben angezeigten individuellen Bronchialepithelpräparationen errechnet wurden. K: Kontrolle; Pb: Blei (550 mg/l); Co: Cobalt (25 mg/l); Cd: Cadmium (15 mg/l) (aus Glahn et al., 2008).



tion jedes einzelnen Sterns der Galaxie exakt beschreiben. Im Falle der OMICS-Datensätze geht man umgekehrt vor. Wir haben einen Datensatz mit tausenden von Genen und ihren Expressionsstärken und überführen sie in eine virtuelle Galaxie, um einen Überblick zu erhalten.

Ein Beispiel aus der Toxikologie ist in Abb. 2 dargestellt. Menschliche Bronchialepithelzellen wurden gegenüber den Schwermetallen Cadmium, Cobalt und Blei exponiert, wobei die Konzentrationen den früheren Grenzwerten im Blut entsprachen (15, 25 und 550 mg/l). Zunächst fällt auf, dass sich die Kontrollzellen an sehr unterschiedlichen Positionen der virtuellen Galaxie befinden (Abb. 2). Dies besagt, dass die Genexpressionsspektren der drei Individuen in ihrer Gesamtheit deutlich variieren, was nicht überrascht. Interessanterweise beeinflussen die Einwirkungen der Schwermetalle die Genexpressionsspektren in eine Richtung, die bei allen drei Patienten gleich ist, nämlich in Richtung der dritten Hauptkomponente. Hiermit zeigt also eine erste Visualisierung der Daten einen plausiblen Zusammenhang der Substanzexposition mit der Art der Genexpressionsänderung. Die Ergebnisse können somit für detaillierte Auswertungsverfahren, etwa die Etablierung von Klassifikationsalgorithmen (siehe unten) herangezogen werden.

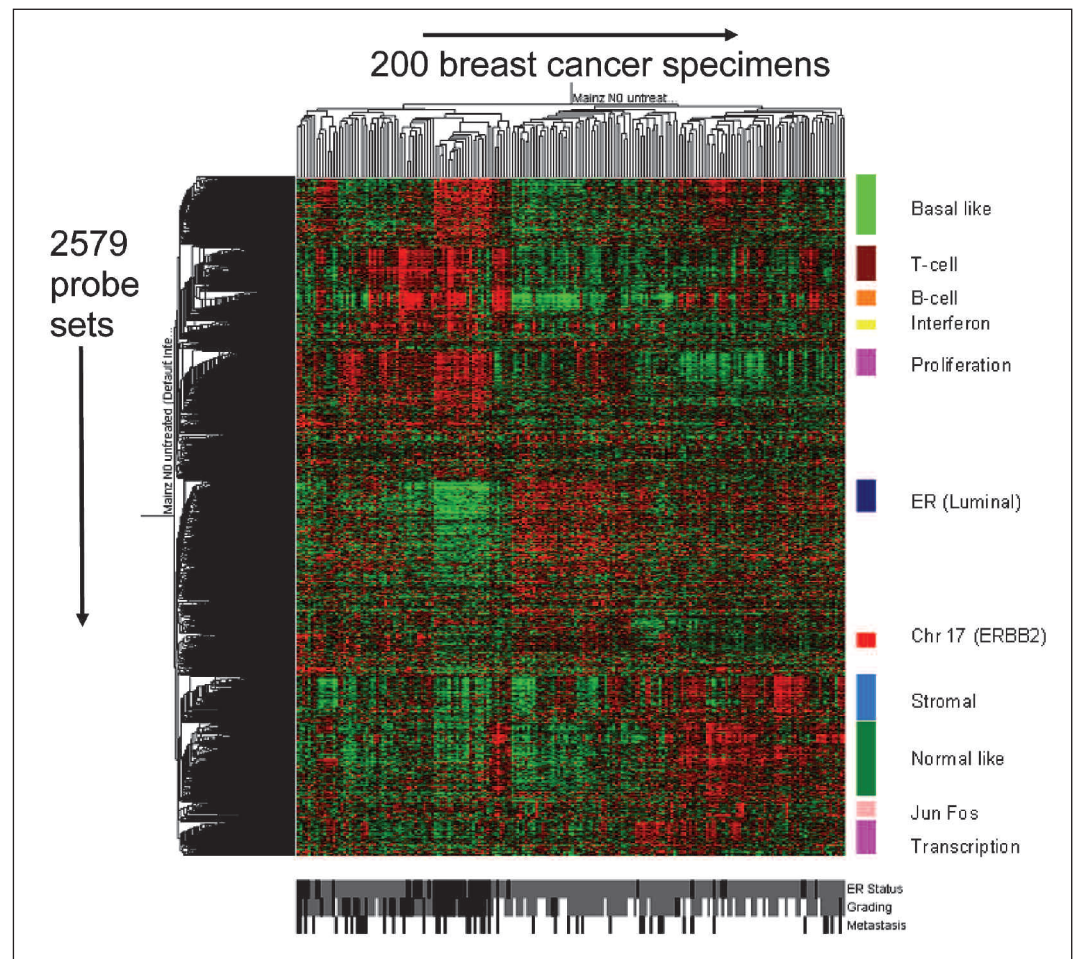
Das zweite für eine erste Auswertung komplexer Daten häufig eingesetzte Verfahren, ist die Clusteranalyse. Hierunter versteht man multivariate statistische Verfahren zur Ermittlung von Gruppen an Proben, die ähnliche Eigenschaften aufweisen. Zum Beispiel können Gene aus Tumoren, welche ein ähnliches Expressionsmuster in Patienten aufweisen, zusammengeclustert werden (Abb. 3). Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass auf diese Weise biologische Motive identifiziert werden können, zum Beispiel Gene, welche für Proliferation von Tumorzellen benötigt werden und die anzeigen, dass es sich um einen besonders Proliferationsaktiven Tumor handelt, oder Gene, welche in T- oder B-Zellen vorkommen und anzeigen, dass im Tumorgewebe eine Immunzellantwort stattfindet (Schmidt et al., 2008; 2009). In ähnlicher Weise können mit diesem Verfahren Gene und biologische Motive identifiziert werden, welche eine Antwort von Zellen oder Geweben auf toxische Substanzen anzeigen.

Richtungsweisende Toxigenomics-Studien

Dieses Prinzip soll am Beispiel von zwei Studien verdeutlicht werden, welche dieses Forschungsgebiet ganz besonders

Hauptkomponentenanalyse und Clusterverfahren

Abb. 3: Verdeutlichung des Prinzips des hierarchischen Clusterings. Untersucht wurden Mammakarzinomgewebe aus 200 Patientinnen. In der Vertikalen sind die Probesets dargestellt, welche einzelne Gene repräsentieren. Diese werden durch das Clusterverfahren so sortiert, dass Gene mit ähnlichen Expressionsmustern in Tumoren in Nähe zueinander gelangen. Der Vorzug dieses Verfahrens ist, dass Gencluster identifiziert werden können, welche biologische Motive repräsentieren, zum Beispiel Gene, welche typischerweise von B- oder T-Zellen exprimiert werden und eine Infiltration der Tumore mit Immunzellen anzeigen oder das ERBB2-Cluster, welches Gene enthält, welche mit diesem Onkogen assoziiert sind. Rot: hochregulierte Expression, grün: herunterregulierte Expression (aus: Schmidt et al., 2008).



Algorithmen zur Unterscheidung zwischen genotoxischen Karzinogenen, nicht-genotoxischen Karzinogenen und Nicht-Karzinogenen

vorangebracht haben (Ellinger-Ziegelbauer et al., 2005; 2008). Hierbei wurden Ratten gegenüber genotoxischen und nicht genotoxischen Leberkarzinogenen für 1, 3, 7 und 14 Tage exponiert. Die Untersuchung des Lebergewebes der exponierten Tiere ergab nach Gene Array und Clusteranalyse offensichtlich sehr unterschiedliche Genexpressionsmuster (Abb. 4).

Die detaillierte Untersuchung zeigte, dass nicht genotoxische Karzinogene zum Beispiel einen besonders starken Einfluss auf Gene nehmen, welche den Zellzyklus voranbringen (blau in Abb. 5). Hingegen beeinflussen genotoxische Karzinogene besonders DNA-Reparaturgene und Gene, welche in die DNA-Replikationskontrolle involviert sind (rot in Abb. 5).

Diese Beobachtung veranlasste dieselbe Gruppe, eine systematische Klassifizierungsstudie mit einem Set an Trainings- und Validierungssubstanzen durchzuführen. Mit Hilfe der Trainingssubstanzen wurden Algorithmen etabliert, welche zwischen genotoxischen und nicht genotoxischen Leberkarzinogenen sowie nicht karzinogenen Substanzen differenzieren. Ein solcher Algorithmus kann zum Beispiel

eine Summe der Expressionswerte bestimmter Gene darstellen, wobei die einzelnen Gene mit Wichtungsfaktoren versehen werden. Überschreitet diese Summe einen bestimmten Wert, erfolgt die Klassifikation zum Beispiel als genotoxisches Karzinogen. Zur Validierung der so gefundenen Algorithmen wurden weitere Ratten mit anderen Substanzen behandelt und die Genexpressionsspektren des Lebergewebes bestimmt. Unter Anwendung der Algorithmen, welche mit den Trainingssubstanzen entwickelt worden waren, konnten etwa 90 % der Substanzen richtig als genotoxische Karzinogene, nicht genotoxische Karzinogene oder Nichtkarzinogene klassifiziert werden. Besonders interessant sind jedoch die Substanzen, welche vermeintlich falsch klassifiziert wurden. Hierzu gehört Ethionin, welches als nicht genotoxisches Karzinogen in den Satz der Validierungssubstanzen aufgenommen, aber durch den Algorithmus als genotoxisches Karzinogen klassifiziert wurde. Weitere Recherchen ergaben jedoch, dass Ethionin im Ames Test zwar keine Mutation verursacht, aber durchaus DNA-Brüche induzieren kann.

Abb. 4: Anwendungsbeispiel der Clusteranalyse zur Differenzierung gentoxischer und nicht gentoxischer Leberkarzinogene. Gentoxischen Karzinogene verursachen deutlich unterschiedliche Änderungen der Expressionsmuster in der Rattenleber als nicht gentoxische Karzinogene. 2-NF: 2-Nitrofluoren, DMN: Dimethylnitrosamin; NNK: 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone; AB1: Aflatoxin B1; MPY: Methapyrilen; DES: Diethylstilbestrol; WY: WY-14643; PBO: Piperonylbutoxyd. Am rechten Rand der Abbildung ist die Position von Genen angezeigt, welche besonders gut zur Differenzierung beitragen (aus: Ellinger-Ziegelbauer, 2005; 2008).

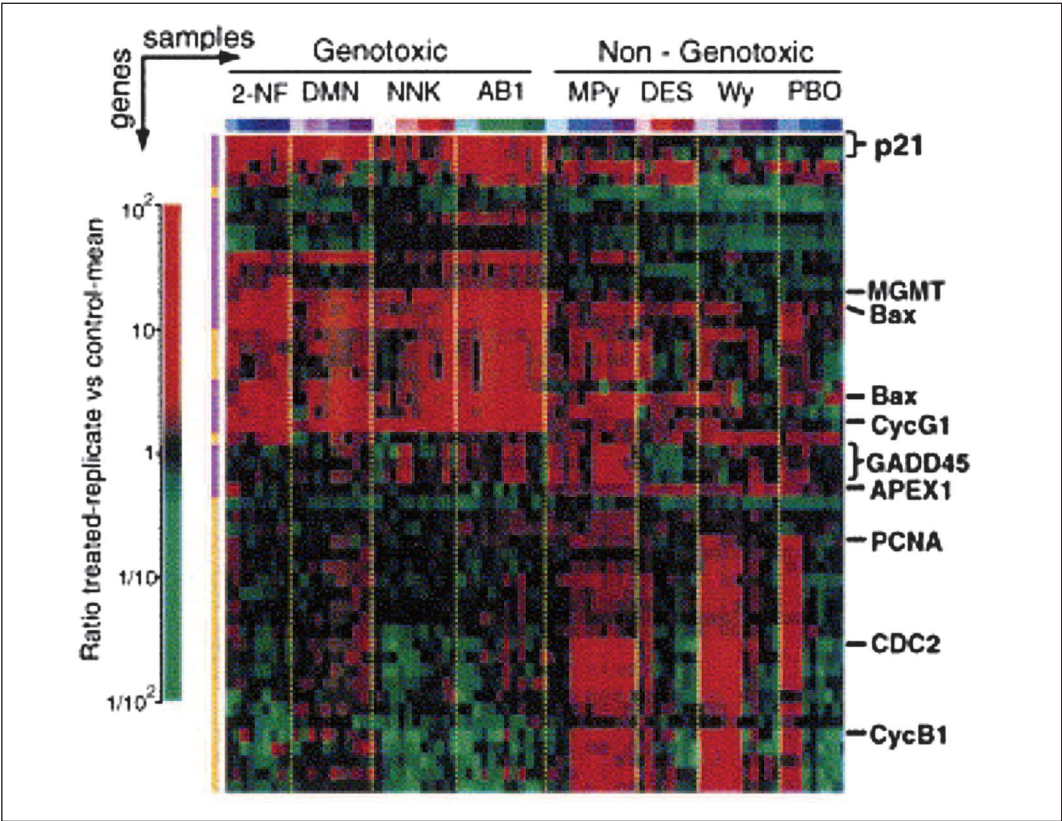
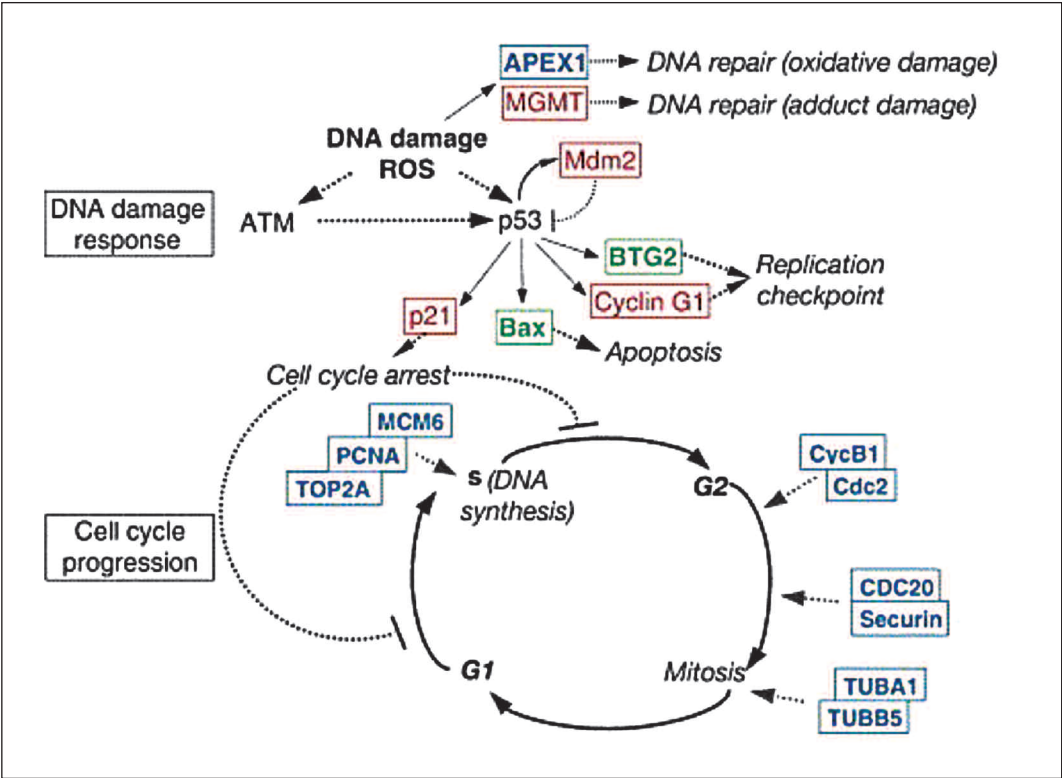


Abb. 5: Gene, welche besonders gut zwischen gentoxischen und nicht gentoxischen Leberkarzinogenen differenzieren, können bestimmten molekularen Mechanismen zugeordnet werden. Blau: nicht gentoxische Leberkarzinogene; rot: gentoxische Leberkarzinogene; grün: gentoxische und nicht gentoxische Leberkarzinogene (aus: Ellinger-Ziegelbauer et al., 2005; 2008).



Genexpressionsdaten machen erstmalig die Klassifizierung toxischer Substanzen möglich

Es ist daher gut möglich, dass das neue auf Genomics beruhende Klassifikationssystem zu einer differenzierteren Einstufung führt als herkömmliche Systeme. Auf jeden Fall ist mit dieser Studie (Ellinger-Ziegelbauer et al., 2008) erstmals überzeugend gezeigt worden, dass eine Klassifizierung toxischer Substanzen anhand von Genexpressionsdaten in vivo

prinzipiell möglich ist. Der praktische Fortschritt besteht hierbei darin, dass keine Zweijahres-Karzinogenitätsstudie durchgeführt werden muss, sondern bereits anhand der Genexpressionsdaten nach 14 Tagen oder eventuell noch früher abgelesen werden kann, ob voraussichtlich Lebertumore bei langfristiger Chemikalienexposition auftreten werden.

Tierversuche sollen durch In-vitro-Systeme ersetzt werden

Große Unterschiede zwischen Zellen *in vivo* und Zellen in Kultur stellen ein Problem dar

Welchen veränderten Genexpressionen machen krank?

Die OMICS-Forschung an In-vitro-Systemen ist noch im Grundlagenstadium

Genomweite Analysen finden für den Routineeinsatz in Zukunft wahrscheinlich keine Verwendung

Substanzklassifikation mit OMICS-Techniken auch *in vitro*?

Zurzeit existiert ein enormer politischer Druck, Tierversuche durch In-vitro-Systeme zu ersetzen. Dies gilt für die europäische Chemikaliengesetzgebung REACH, als auch für das Verbot, Kosmetika im Tierversuch zu testen. Daher stellt sich die Frage, ob es ähnlich wie *in vivo* prinzipiell bereits gezeigt auch in kultivierten Zellen möglich ist, mit OMICS-Techniken das toxische Potential von Substanzen einzuschätzen. Bisher ist dies noch nicht gelungen. Eine Ursache sind zu große Unterschiede zwischen Zellen *in vivo* auf der einen und Zelllinien oder auch Primärzellkulturen auf der anderen Seite. Am Beispiel von kultivierten Leberzellen (Hepatozyten) kann gut nachvollzogen werden, wodurch Schwierigkeiten entstehen. Werden Hepatozyten aus der Maus oder der Ratte entnommen und auf herkömmliche Weise kultiviert, gehen sie in einen antiapoptotischen Zustand über. Dies bedeutet, dass Apoptose induzierende Substanzen viel weniger Wirkung entfalten als *in vivo* und auch nicht zu den von der In-vivo-Situation bekannten Genexpressionsänderungen führen. Kürzlich konnte geklärt werden, woran das liegt: Unter den gewählten Kulturbedingungen kommt es anders als *in vivo* zu einer starken Aktivierung der „focal adhesion kinase“ (FAK), mit der Folge der Aktivierung der Akt/PKB-Kinase und einer daraus resultierenden Hemmung der pro-apoptotischen P38-Kinase (Godoy et al., 2009). Basierend auf diesem grundlegenden Verständnis kann nun systematisch nach Bedingungen gesucht werden, bei denen es nicht zu den beschriebenen Abweichungen von der In-vivo-Situation kommt. Dieses Beispiel soll verdeutlichen, dass sich das Gebiet der OMICS-Forschung an In-vitro-Systemen noch in einem Stadium der Grundlagenforschung befindet und systematisch erarbeitet werden muss.

Grenzen der OMICS-Techniken

Für die Risikobewertung von Chemikalien ist die Identifizierung von „no observed effect levels“ (NOEL) und die darauf aufbauende Ableitung von Grenzwerten von entscheidender Bedeutung. Dieser Aspekt

wird jedoch beim gegenwärtigen Stand der Forschung von den OMICS-Techniken noch nicht geleistet. Toxicogenomics ermöglicht zwar eine qualitative Einschätzung, ob eine Substanz bestimmte toxizitätsassoziierte Gene induzieren kann. Eine quantitative Ableitung sicherer beziehungsweise risikobehafteter Konzentrationsbereiche ist aber zurzeit noch nicht möglich. Hierzu ein Beispiel: Bei Schwermetallexpositionen, wie Cadmium und Cobalt, beobachteten wir bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen, die bei beruflicher Exposition üblicherweise auftreten, Induktion bestimmter RNA-Spezies. Diese übten zum Teil durchaus Funktionen aus, welchen eine pathophysiologische Relevanz zukommt, wie zum Beispiel antioxidative Abwehr. Dennoch ist es zurzeit noch nicht klar, ob bzw. welchen veränderten Genexpressionen eine unmittelbare Krankheitsrelevanz zukommt. Es ist jedoch anzunehmen, dass solche Fragen in den nächsten fünf bis zehn Jahren gelöst werden.

Ausblick

Es ist zu erwarten, dass in den nächsten fünf bis zehn Jahren Klassifikationssysteme basierend auf OMICS-Techniken an *in vivo* Kurzzeit-exponierten Labortieren zur Verfügung stehen werden, die eine genauere, schnellere und kostengünstigere Substanzklassifikation zulassen werden. Hierzu müssen umfassendere Sets an Trainings- und Validierungssubstanzen erfasst werden, als dies bisher der Fall ist. Über die laborinterne Prüfung von Validierungssubstanzen hinaus müsste in Zukunft untersucht werden, welche Klassifizierungsalgorithmen auch beim Vergleich mehrerer Labors stabil sind. Es ist nicht anzunehmen, dass in Zukunft für Routineuntersuchungen zur Klassifizierung von Substanzen immer genomweite Analysen durchgeführt werden. Wahrscheinlicher ist es, dass genomweite OMICS-Techniken zunächst für die Identifizierung aussagekräftiger Algorithmen eingesetzt werden, um dann in der Routine nur einen überschaubaren Set geeigneter Marker mit einer weniger aufwändigen Technik wie zum Beispiel der quantitativen RT-PCR zu bestimmen.

Referenzen

- Hengstler JG, Foth H, Kahl R, Kramer PJ, Lilienblum W, Schulz T, Schweinfurth H. The REACH concept and its impact on toxicological sciences. *Toxicology*. 2006 Mar 15; 220(2-3): 232-9.
- Lilienblum W, Dekant W, Foth H, Gebel T, Hengstler JG, Kahl R, Kramer PJ, Schweinfurth H, Wollin KM. Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH). *Arch Toxicol*. 2008 Apr; 82(4): 211-36.
- Glahn F, Schmidt-Heck W, Zellmer S, Guthke R, Wiese J, Golka K, Hergenröder R, Degen GH, Lehmann T, Hermes M, Schormann W, Brulport M, Bauer A, Bedawy E, Gebhardt R, Hengstler JG, Foth H. Cadmium, cobalt and lead cause stress response, cell cycle deregulation and increased steroid as well as xenobiotic metabolism in primary normal human bronchial epithelial cells which is coordinated by at least nine transcription factors. *Arch Toxicol*. 2008 Aug; 82(8): 513-24.
- Schmidt M, Böhm D, von Törne C, Steiner E, Puhl A, Pilch H, Lehr HA, Hengstler JG, Kölbl H, Gehrman M. The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2008 Jul 1; 68(13): 5405-13.
- Schmidt M, Hengstler JG, von Törne C, Kölbl H, Gehrman MC. Coordinates in the universe of node-negative breast cancer revisited. *Cancer Res*. 2009 Apr 1; 69(7): 2695-8.
- Ellinger-Ziegelbauer H, Gmuender H, Bandenburg A, Ahr HJ. Prediction of a carcinogenic potential of rat hepatocarcinogens using toxicogenomics analysis of short-term in vivo studies. *Mutat Res*. 2008 Jan 1; 637(1-2): 23-39.
- Ellinger-Ziegelbauer H, Stuart B, Wahle B, Bommann W, Ahr HJ. Comparison of the expression profiles induced by genotoxic and nongenotoxic carcinogens in rat liver. *Mutat Res*. 2005 Aug 4; 575(1-2): 61-84.
- Godoy P, Hengstler JG, Ilkavets I, Meyer C, Bachmann A, Müller A, Tuschl G, Mueller SO, Dooley S. Extracellular matrix modulates sensitivity of hepatocytes to fibroblastoid dedifferentiation and transforming growth factor beta-induced apoptosis. *Hepatology*. 2009 Feb 2. [Epub ahead of print]



DAS ÖSTERREICHISCHE TABAKGESETZ: EIN TRAUERSPIEL OHNE ENDE

1992 präsentierte Dr. Außerwinkler auf einer Enquete, die er gemeinsam mit der Initiative Ärzte gegen Raucherschäden im Gesundheitsministerium veranstaltete, seine Pläne für das erste Tabakgesetz. Dieser Gesetzentwurf war damals der fortschrittlichste in Europa und wurde deshalb auch auf einer WHO-Konferenz in Wien gelobt, zu der Außerwinkler 1993 eingeladen hatte. 1995 verbot Kalifornien das Rauchen in Restaurants und im gleichen Jahr trat das österreichische Tabakgesetz in Kraft, dem Wirtschaftsminister Dr. Schüssel aber inzwischen die Zähne gezogen hatte: Das Gastgewerbe wurde ausgenommen und beim übrigen Nichtraucherschutz wurden die Sanktionen gestrichen. Die Tabakgesetzgebung kam zum Stillstand und erlebte unter Hostasch (1997–2000) sogar einen Rückschritt. Die österreichische Politik folgte auch unter Sickl & Haupt (2000–2003), Rauch-Kallat (2003–2007) und Kdolsky (2007–2008) nur widerwillig den Direktiven der EU, die sie (z. T. in Kooperation mit Deutschland und den Tabakkonzernen) nicht verhindern konnte. Während z. B. Norwegen die WHO-Rahmenkonvention zur Tabakkontrolle schon 2003 ratifizierte und 2004 sogar auch Deutschland, konnte sich Österreich erst 2005 zu einer Ratifikation entschließen, die am 15.9.2005 rechtskräftig, aber bisher nicht umgesetzt wurde. Als Vertragspartei hat Österreich zwar anerkannt, „dass wissenschaftliche Untersuchungen eindeutig bewiesen, dass Passivrauchen Krankheit, Invalidität und Tod verursacht“, und sich verpflichtet, binnen fünf Jahren wirksame gesetzgeberische und sonstige Maßnahmen zum Schutz vor Passivrauchen am Arbeitsplatz in geschlossenen Räumen zu treffen, doch scheinen maßgebliche Politiker trotzdem noch immer zu hoffen, die Kooperation mit Tabakindustrie und -handel einfach fortsetzen zu können. Österreichische Finanzminister haben bisher keinen einzigen Cent aus Mitteln der Tabaksteuer für die Tabakprävention bereitgestellt; die Raucherraten bei Kindern und

Jugendlichen stiegen dramatisch, bis Österreich die höchste Rate bei den 15-Jährigen in Europa erreichte. Bei der Tabakkontrolle fiel Österreich immer weiter zurück und wurde zuletzt auch von seinen Nachbarländern überholt. Schon 2005 hatten nur wenige EU-Mitglieder eine noch schlechtere Tabakpolitik gemacht (Joossens & Raw, Tob. Control 2006; 15: 247–253) und 2007 wurde Österreich von 30 Ländern auf den letzten Platz gereiht (www.ensp.org/files/30_european_countries_text_final.pdf).

Während Außerwinkler für seine Pionierleistung bei der Tabakgesetzgebung am Deutschen Internistenkongress 2008 geehrt wurde, verhinderte Kdolsky eine Anpassung des Gesetzes an den Stand der Wissenschaft und verweigerte den Angestellten in Gaststätten unter 50–80 m² einen Schutz vor giftigen und krebserregenden Stoffen. Unter dem Einfluss der (von der Tabakindustrie gegängelten) Wirtschaftskammer versuchte diese gewissenlose Ärztin sogar, die „Lüftungslüge“ wieder ins Tabakgesetz zu bringen, die schon 2001 aus dem § 30 des Arbeitnehmerschutzgesetzes mit der Begründung gestrichen wurde, dass nur ein Rauchverbot Schäden durch Passivrauchen verhindern kann. Dabei wollte sie MAK-Werte als Maßstab heranziehen, die zum Schutz der Allgemeinbevölkerung in Gaststätten völlig ungeeignet und für Karzinogene auch am Arbeitsplatz nicht anwendbar sind. Die wenigen Verbesserungen im Tabakgesetz 2008 musste ihr der Koalitionspartner mühsam abringen. Statt – wie in Italien – in der Einführungsphase der Rauchverbote die Polizei mit der Kontrolle zu beauftragen (was nach Studien in Schottland keinen größeren Personaleinsatz erforderte als bei Einführung der Gurtenpflicht im Auto) oder wenigstens die Arbeits- oder Lebensmittelspektoren, verlangt das österreichische Gesetz für eine Anzeige vom Gast den Gang zur Verwaltungsbehörde, mit namentlicher Nennung der Raucher und Beweisfotos oder Zeugen. Einfacher ist

MANFRED NEUBERGER
INSTITUT FÜR UMWELT-
HYGIENE
MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN
A-1095 WIEN,
KINDERSPITALGASSE 15
TEL/FAX :
(+431) 4277 647-10/-99
MANFRED.NEUBERGER@
MEDUNIWIEN.AC.AT

**Rechtskräftig, aber
nicht umgesetzt**

**Keine Mittel für die
Tabakprävention aus
der Tabaksteuer**

Verdopplung des Lungenkrebsrisikos bei Nichtraucher nach 8 Jahren Tätigkeit in Raucherlokalen

Wirte wollen jetzt keine rauchenden Gäste verlieren

Österreichs Gastronomiebetriebe haben die höchste Nikotinbelastung

Grenzwertüberschreitungen auch in Nichtraucher-Bereichen

Rückgang der Herzinfarkte durch Rauchverbote

eine Meldung an die Bezirkshauptmannschaft oder das Magistratische Bezirksamt, bei der es der Behörde selbst überlassen bleibt, eine Beweisaufnahme durchzuführen, was aber – wenn überhaupt – erst Tage später erfolgt. In Lokalen bis 50 m² (mit Segen der Baupolizei sogar bis 80 m²) ist es überhaupt dem Wirt überlassen, ob er Gäste und Personal freiwillig schützt. Bevor er seine rauchenden Gäste an die nächste Raucherkneipe verliert, wird er sich für ein Raucherlokal entscheiden, auch wenn er das mit seiner eigenen Gesundheit bezahlt. In Innenräumen und Gastronomiebetrieben von sieben EU-Ländern wurden in Österreich die höchsten Nikotinbelastungen der Raumluft gemessen, besonders in Bars, Diskotheken und Jugendlokalen. Während in Italien beim Großteil der beprobten Gaststätten die Nikotinkonzentration zwei Jahre nach Inkrafttreten des Rauchverbots unter der Nachweisgrenze lag, war in Österreich im selben Zeitraum und mit gleicher Methodik keinerlei Verbesserung nachweisbar. Auch 2009 (nach Inkrafttreten der Tabakgesetznovelle 2008) haben wir in Wiener Lokalen noch immer gefährliche Feinstaubkonzentrationen gemessen, die Alarmwerte der Außenluft weit übertrafen und für Risikopersonen (Asthmatiker, Koronarpatienten) schon während einer einzigen Mahlzeit lebensgefährlich werden können.

Sogar eine Verdrehung der Kennzeichnungspflicht hat die Tabaklobby 2008 erreicht: Statt die Stop- und Warnfarbe Rot für Raucherlokale vorzuschreiben, wurde sie den Nichtraucher-Lokalen verordnet, während die Raucherlokale ein einladendes Grün erhielten. Nichtraucher-Bereiche zeigten zwar geringere Feinstaub- und Nikotinbelastungen, doch werden die in der Außenluft zulässigen Grenzwerte auch hier überschritten, weil keine räumliche und Lüftungstechnische Trennung vom Raucherbereich wie in Italien existiert. Während die akute Gefährdung, in dieser Atmosphäre einen Asthmaanfall, Herzinfarkt oder Schlaganfall zu bekommen, nur für vorgeschädigte Personen besteht, sind über Jahre auch beim gesunden, nichtrauchenden Gaststättenpersonal, das im Raucherbereich servieren muss, die Entwicklung von ischämischen Herzerkrankungen ebenso zu erwarten

wie chronische Bronchitis und COPD. Im Blut nichtrauchender Kellner nimmt das potenteste Lungenkarzinogen des Tabakrauches um 6 % pro Stunde zu, während sie ihren Dienst versehen. Aufgrund der hohen Belastungen in Raucherlokalen ist bereits nach acht Jahren Tätigkeit mit einer Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos bei Nichtrauchern zu rechnen.

Die letzte Regierung hatte bei der Verhandlung des Tabakgesetzes zunächst die Zusage an die Arbeitnehmervertretung gemacht, wenigstens Lungenkrebs im Gastgewerbe bei Niemalsrauchern als Berufskrankheit anzuerkennen, aber dieses Versprechen wurde ebenso gebrochen wie das zum Schutz der Lehrlinge. Nur die Freistellung von Schwangeren und das Kündigungsrecht für nichtrauchende Angestellte in Raucherlokalen wurden eingehalten. Das Tabakgesetz 2008 sieht nur vage eine verstärkte Überprüfung der Lüftungen in Raucherbereichen vor. Sowohl Klimakammerexperimente wie Feldstudien zeigten aber, dass auch die besten Lüftungsanlagen und Luftreinigungsgeräte die Atemluft in einem Raum, in dem geraucht wird, nicht so reinigen können, dass das Infarkt- und Krebsrisiko auf akzeptable Werte sinkt. Dagegen wurde in der Bevölkerung der Länder und Städte, die ein generelles Rauchverbot in der Gastronomie wie an allen anderen Arbeitsplätzen einführten, ein signifikanter Rückgang der Herzinfarktrate beobachtet. Die erste derartige Beobachtung wurde in den USA in der Stadt Helena gemacht, wo nach Einführung des Rauchverbots in Lokalen eine signifikante Abnahme der Spitalsaufnahmen wegen Herzinfarkt und nach Aufhebung des Rauchverbots ein Wiederanstieg beschrieben wurde. Danach folgten Studien in anderen US-Städten wie Pueblo, Bowling Green oder New York, die alle eine rasche Abnahme der Herzinfarkte mit den Rauchverboten bestätigten; ebenso in Europa, wo Studien aus Irland, Italien, dem Vereinigten Königreich und Frankreich vorliegen. Im Piedmont sowie in Rom konnte nachgewiesen werden, dass der Rückgang der Herzinfarkte vor allem jüngere Altersgruppen betraf, die auch häufiger Lokale aufsuchen. Besonders aufschlussreich war eine Studie in Schottland, die im Jahr nach Einführung des Rauchverbotes einen Rückgang von Herzinfarkten bzw.

**Keine Evidenz für
Geschäftsverluste in
der Gastronomie durch
generelle Rauchverbote**

**Hohe Zustimmungsraten auch bei
Rauchern**

**Teure Umbauten in
Gaststätten statt kostenloses Rauchverbot**

Spitalsaufnahmen wegen akutem Koronarsyndrom bei Nichtrauchern um 21 % und bei Exrauchern um 19 % fand, was nur durch Wegfall des Passivrauchens erklärbar war. Auch bei Rauchern kam es zu einer signifikanten Abnahme um 14 %, von der anzunehmen ist, dass sie am nachhaltigsten sein wird, wenn die Reduktion des Tabakkonsums infolge des Rauchverbots anhält und Raucher vermehrt aus der Nikotinsucht aussteigen. Denn der Wegfall der Möglichkeit, in angenehmer Atmosphäre beim Essen und Trinken zu rauchen, reduziert den Tabakkonsum und strenge Verbote machen auch dem Raucher den Tabakrauch als Luftverschmutzung bewusst. Nach dem Verbot stieg in Irland die Zustimmungsrate von insgesamt 67 % innerhalb eines Jahres auf 93 % und erreichte bei Rauchern 80 %. Das Gesetz bezeichneten 96 % als Erfolg (89 % der Raucher) und 98 % fanden, dass die Arbeitsplätze dadurch gesünder wurden (94 % der Raucher). Ähnliche Zunahmen der Zustimmungsraten (von Ausgangswerten ähnlich wie in Österreich) wurden auch in Italien und anderen Ländern beobachtet, die das Rauchen in der Gastronomie ganz untersagten oder auf Raucherzimmer mit Selbstbedienung und strengen Lüftungstechnischen Auflagen beschränkten. Mit der geringeren Sichtbarkeit des Rauchens in der Öffentlichkeit (als scheinbar normales Verhalten) sinkt auch seine soziale Akzeptanz und die Verführung jugendlicher (inklusive der Lehrlinge im Gastgewerbe) wird erschwert. Für manchen Raucher sind Rauchverbote ein Motiv zum Aufhören und mit dem Tabakkonsum der verbleibenden Raucher sinken auch ihre Krankenstände. Die Wirte entdecken, dass sie anstelle einiger uneinsichtiger Raucher andere Kunden gewonnen haben, dass ihr Umsatz nicht sinkt und sie sich Reinigungskosten sparen. Voraussetzung für gleichbleibenden Umsatz ist allerdings, dass keine Schmutzkonkurrenz in Form von Raucher kneipen in der Nachbarschaft bestehen bleibt. Dann stiege die Kunden- und Mitarbeiterzufriedenheit und es würden insgesamt weniger Zigaretten konsumiert, was nur der Tabakindustrie schadet, die in Österreich einem japanischen Konzern gehört. Studien wie z. B. in Schottland wiesen auch nach, dass durch das Rauchverbot in Lo-

kalen das Rauchen zu Hause in Gegenwart von Kindern nicht zunimmt. Obwohl eine Publikation der IARC vor kurzem eindeutig feststellte, dass es eine Evidenz für positive Gesundheitseffekte von Rauchverbotten auf Personal und Gäste gibt, dass aber keine Evidenz dafür vorliegt, dass generelle Rauchverbote zu Geschäftsverlusten der Gastronomie führen, operiert die Wirtschaftskammer hierzulande noch immer mit Angstparolen, um einem ausländischen Konzern das Geschäft in Österreich zu sichern.

Nur ein generelles Rauchverbot in der Gastronomie ist gerecht, kostengünstig, leicht kontrollierbar und als einziges medizinisch zu verantworten. Die Ärzteinitiative (www.aerzteinitiative.at) hatte die Politiker rechtzeitig vor dem jetzigen Fiasko gewarnt und ein Expertenhearing gefordert, doch scheint der Gesetzgeber am kostenlosen Rat unabhängiger Wissenschaftler nicht interessiert gewesen und Minister hatten lieber in teure Beraterfirmen investiert, um die von Lobbyisten vorgegebenen Meinungen argumentativ zu untermauern, und in PR-Agenturen, um ihre resultierenden Fehlentscheidungen schöngefärbt zu verkaufen. So ließen sich Entscheidungsträger von engstirnigen Interessen der Tabaklobby leiten und Ministerin Kdolsky fand nicht einmal die Zeit, über 30.000 Unterschriften einer Bürgerinitiative entgegenzunehmen.

Während Präsident Obama nur wenige Tage brauchte, um die ersten Fehlentscheidungen seines Vorgängers Bush rückgängig zu machen, verlangt Minister Stöger eine einjährige Evaluation des verunglückten Tabakgesetzes und macht sich so mitschuldig, dass Passivrauchen in der Gastronomie weitere Opfer fordert und ein Teil der Wirte in Umbauten investiert, die ein (kostenloses) Rauchverbot nie ersetzen können. Die Österreichische Akademie der Wissenschaften (Clean Air Commission) hatte das Gesundheitsministerium schon 2007 darauf aufmerksam gemacht und Experimente und Feldstudien vorgelegt, die eindeutig nachweisen, dass Raucherräume nur mit baulicher Trennung, selbstschließender Tür und einem entsprechenden Unterdruck gegenüber den umgebenden Räumen akzeptabel sind. Die Teilnehmer der letzten Jahrestagung der Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie & Präventivmedizin

Warnungen und Forderungen von österreichischen Experten und Fachgesellschaften bleiben ungehört

Lüftung kann das Rauchverbot nicht ersetzen

Eine Frage der gesellschaftlichen Akzeptanz

sandten der Regierung eine einstimmig beschlossene Resolution, die diese Forderungen zum Gesundheitsschutz von Gästen und Personal unterstreicht. Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde wies Gesetzgeber und Regierung darauf hin, dass in anderen Ländern (z. B. Deutschland, Chile) wenigstens Personen unter 18 Jahren keinen Zutritt zu Raucherräumen haben und dass Österreich beim Kinder- und Jugendschutz bisher versagt hat. Die Forderung der Pädiater nach einem Rauchverbot im Auto in Gegenwart von Kindern sowie einem ausnahmslosen Rauchverbot in öffentlich zugänglichen Innenräumen der Gastronomie blieben ebenso ungehört wie die Warnungen der Kardiologischen Gesellschaft, die auf das seit über 100 Jahren bewährte Rauchverbot in öffentlichen Verkehrsbetrieben hinwies und auf die Tatsache, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen die führende Todesursache in Österreich und Europa sind, wobei koronare Herzkrankheiten durch Passivrauchen um 23–31 % gesteigert werden und in der Folge in einem von neun Fällen für das frühzeitige Ableben verantwortlich sind. Schon zuvor war das Gesundheitsministerium von der Mitteilung des U.S. Center of Disease Control in Kenntnis gesetzt worden, das Koronarpatienten vor dem Betreten verrauchter Lokale warnte. Die Gesellschaft für Arbeitsmedizin hatte die Ministerin rechtzeitig darauf hingewiesen, dass Lüftung ein Rauchverbot nicht ersetzen kann, weil trotz verstärkter Be- und Entlüftung ein unakzeptables Risiko für Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestehen bleibt. Außerdem verlangte die Präsidentin der arbeitsmedizinischen Gesellschaft ein Verbot des Servierens in Raucherräumen, um einen Arbeitnehmerschutz wie in Schweden oder Slowenien zu gewährleisten. Auch der frühere Vorstand des Institutes für Krebsforschung und Vorsitzende der Gesellschaft für Toxikologie klärte die Ministerin darüber auf, dass in Deutschland das Passivrauchen bereits seit 1995 als Krebsursache am Arbeitsplatz anerkannt und der Kausalzusammenhang seither durch zahlreiche weitere Studien eindeutig gesichert sei. Der Rektor der Medizinischen Universität Wien schrieb in seiner Stellungnahme zum Tabakgesetz (das damals noch in Begutachtung war): „Mit der derzeit vorliegenden Fassung des Ge-

setzesentwurfs wird die ökonomische Zwangslage zahlloser Beschäftigter in der Gastronomie und anderen öffentlichen Bereichen ignoriert. Sie alle werden so – wissentlich? – einer wissenschaftlich belegten Gesundheitsgefährdung ausgesetzt.“ Diese Stellungnahme wurde unter dem Titel „Novellierungsvorschlag des Tabakgesetzes – medizinisch und moralisch gesehen hoch problematisch: Schäden durch Passivrauchen werden im derzeitigen Entwurf in Kauf genommen“ am 9.10.2007 veröffentlicht und ist bisher ebenso ignoriert worden wie alle späteren Stellungnahmen der medizinischen Fachwelt des In- und Auslandes.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Bundesregierung bisher alle Stellungnahmen medizinischer Experten und Fachgesellschaften ebenso missachtete wie das Grünbuch der EU und die Verpflichtungen, die Österreich mit der Ratifizierung des Rahmenübereinkommens der WHO zur Tabakkontrolle übernahm. EU-Gesundheitskommissarin Vassiliou hat Österreich deshalb bereits ermahnt. Es ist zu hoffen, dass der EU-Kommissar für Arbeit und Soziales Spidla sich nicht damit abfindet, dass der österreichische Gesetzgeber den Gesundheitsschutz von Angestellten den Geschäftsinteressen der Tabakindustrie geopfert hat, und seine Möglichkeit nützt, ein europaweites Rauchverbot an allen Arbeitsplätzen vorzuschreiben. Damit müsste sich auch im rückständigen Österreich etwas ändern, wo 2006–2007 noch ein Viertel der Nichtraucherangaben, am Arbeitsplatz gelegentlich Tabakrauch ausgesetzt zu sein. In der Gastronomie besteht diese Belastung sogar hochgradig und ständig; KellnerInnen gelten sozusagen als ArbeitnehmerInnen zweiter Klasse, denen ein Schutz vor Karzinogenen nicht zusteht und die nach jeder Schicht tabakspezifische Karzinogene in ihrem Harn ausscheiden. Mit der Sanierung dieser Arbeitsplätze sollte dann aber endlich auch die Gefährdung der Gäste und insbesondere der Kinder verschwinden. Das wäre der erste Schritt, um auch die Verführung der Jugend zum Rauchen zu beseitigen. Sobald die gesellschaftliche Akzeptanz verschwindet, werden sich Aschenbecher und Rauchverbotsschilder ebenso erübrigen wie einst Spucknapfe und die Schilder „Freies Ausspucken verboten“.



EMMERICH KITZ

AUVA, ADALBERT-
STIFTER-STRASSE 65,
1200 WIEN

TEL.: (+43 1) 331 11-974

FAX: (+43 1) 331 11-347

E-MAIL:

EMMERICH.KITZ@AUVA.AT



**TOP-Prinzip: techni-
sche vor organisa-
torischen und vor
persönlichen
Schutzmaßnahmen**

DIE AUVA INFORMIERT

Sonne mit Maß und Ziel, vor allem bei der Arbeit

Im Frühling und im Sommer braucht man UV-Schutzmaßnahmen für einen 8-Stunden-Arbeitstag, um im Alter nicht zur Risikogruppe der Hautkrebspatienten zu gehören. Der richtige Hautschutz ist weder kompliziert noch teuer. Die AUVA gibt Vorsorgetipps.

Die UV-Strahlung, die im Sonnenlicht enthalten ist, wirkt überwiegend schädigend auf die Haut und die Augen. Dementsprechend sind beide Organe zu schützen. Entgegen landläufiger Meinung beginnt sich auch bei Menschen mit dunklem Teint (Hauttyp 4) ab ca. 45 Minuten Sonneneinstrahlung ein Sonnenbrand zu entwickeln. Das heißt, dass auch solche Menschen nicht für einen 8-Stunden-Arbeitstag im Frühling und im Sommer von Natur aus gerüstet sind.

Wie lange man in der Sonne bleiben kann, das sagt einem die AUVA-Sonnenuhr (Abb. 1). Mit ihrer Hilfe lässt sich die maximale Aufenthaltsdauer an der Sonne oder aber der notwendige Lichtschutzfaktor, beispielsweise für 4 Stunden an der prallen Sonne, ermitteln.

Bevor man sich aber ausrechnet, wie lange man es an der Sonne aushält, sollte man vielmehr überlegen, ob man die Sonnenbestrahlung nicht von vornherein vermeiden oder verringern kann. Diese Vorgehensweise ist im Arbeitnehmerschutz als TOP-Prinzip bekannt, d. h., dass technische vor organisatorischen und vor persönlichen Schutzmaßnahmen zu setzen sind. Bei den persönlichen Schutzmaßnahmen ist generell Kleidung zu bevorzugen. Lediglich Körperstellen, die dann nicht bedeckt sind, sollten mit einer Sonnenschutzcreme eingecremt werden. Dies sind üblicherweise die Hände, ev. die Unterarme und das Gesicht. Für die Augen ist eine Sonnenschutzbrille wichtig.

TOP im Detail:

1. Technische Schutzmaßnahmen: direkte Sonne meiden, Beschattungen vorsehen (z. B. Sonnensegel)
2. Organisatorische Schutzmaßnahmen: Arbeitszeit verlegen (z. B. längere Mittagspause)
3. Persönliche Schutzmaßnahmen:
 - a) Kleidung (Oberkörper, Waden, Kopf und vor allem Nacken) tragen
 - b) Sonnenschutzbrillen tragen
 - c) Sonnenschutzcremen (für unbedeckte Körperstellen) verwenden

Der Nacken ist am stärksten betroffen

Eine wissenschaftliche Studie¹ der AUVA über die UV-Belastung von Straßenbauarbeitern, Spenglern, Verschubarbeitern sowie Gleisbauarbeitern zeigt eindeutig: Der am stärksten UV-belastete Bereich ist der Nacken. Alle untersuchten Berufsgruppen hatten eine durchschnittliche Belastung deutlich über dem Grenzwert von 30 Joule/m². Die Überschreitung reichte allgemein vom 3-fachen bis zum 14-fachen des empfohlenen Werts. Auch der Grenzwert bei der Belastung der Augen wurde in manchen Arbeitssituationen überschritten.

Woran erkennt man in der Praxis die UV-Belastung?

Generell ist die Belastung sehr hoch in den Monaten April bis August zwischen 11.00 und 15.00 Uhr (Sommerzeit). Gerade im Frühjahr ist es wichtig, die noch ungewohnte Haut langsam an die UV-Belastung zu gewöhnen und nicht extremen Belastungen auszusetzen. (Die Haut baut einen gewissen, wenn auch geringen Eigenschutz auf.) Wer in großer Seehöhe

¹ Forschungsprojekt „Entwicklung und Umsetzung von UV-Schutzmaßnahmen in der Praxis“, Studie zur „UV-Belastung beim Arbeiten im Freien“, AUVA, 2007. Download: www.auva.at/publikationen (unter Menüpunkt Studien)

Bewölkung garantiert keinen Schutz vor UV-Belastung

Schattenregel: Schutz- maßnahmen sind erforderlich, wenn der eigene Schatten kleiner als die Körpergröße ist

Lichtschutzfaktor beachten!

Abb. 1: AUVA-„Sonnenuhr“
(Fotocredit: AUVA/R. Gryc)

und dazu noch bei reflektierender Schneumgebung arbeitet, für den sind Schutzmaßnahmen das ganze Jahr über notwendig. Ein bewölkter Himmel ist kein Garant für niedrige UV-Bestrahlung. Wer es genau wissen will, kann den sog. UV-Index zu Rate ziehen oder nach der Schattenregel vorgehen.

Der UV-Index ist eine Maßzahl für die Belastung durch UV-Strahlung der Sonne und reicht in Mitteleuropa von 1 bis 8. Je höher die Zahl, desto höher die Belastung. Schutzmaßnahmen sind bei sensibler Haut ab einem UV-Index von 3 zu ergreifen, jedenfalls aber bei einem UV-Index von 6. Je höher der UV-Index, umso mehr Schutzmaßnahmen müssen kombiniert werden. Der UV-Index kann unter www.uv-index.at abgerufen werden. Die Schattenregel gibt in einfacher Weise Auskunft über die UV-Belastung. Nach dieser Regel sind Schutzmaßnahmen jedenfalls dann anzuwenden, wenn der eigene Schatten kürzer als die Körpergröße ist (also die Sonne mehr als 45° über dem Horizont steht). Sie gilt zu allen Tages- und Jahreszeiten.

Wichtig ist, dass man sich der Tatsache bewusst ist, dass die UV-Belastung zunächst nicht zu spüren ist und Schäden erst später erkennbar werden. Darum ist es wichtig, sich bereits vor der Exposition zu schützen.

Sonnenschutz am Arbeitsplatz beginnt damit, nach Möglichkeit im Schatten zu arbeiten oder für Schatten zu sorgen (z. B. mit einem Sonnensegel), setzt sich fort mit der Verlegung der Arbeitszeit in die Morgen- und Abendstunden (z. B. durch eine verlängerte Mittagspause) und geht bis zum persönlichen Schutz jedes Arbeitnehmers. UV-dichte Kleidung, zu er-

kennen am UPF (= ultraviolet protection factor), schützt nicht nur verlässlich vor allen Arten von UV-Strahlung, sondern kann vor allem in hellen Farben auch ein Hitzeschutz sein. Firmen können die Kleidung gleichzeitig für ihre Unternehmensidentität (Corporate identity) verwenden.

Besondere Aufmerksamkeit verdient – aufgrund seiner Exponiertheit – der Nacken. Eine Kappe mit Nackenschutz oder ein Tuch für den Schutzhelm, wie es die AUVA entwickeln ließ und propagiert, schützt in Verbindung mit UV-dichter Kleidung dauerhaft. Meist bleiben nur noch die Hände und das Gesicht zum Eincremen mit Sonnenschutzcreme übrig. Bei der Wahl des richtigen persönlichen Lichtschutzfaktors hilft die AUVA-Sonnenuhr (siehe Abb. 1).

Für die Augen gibt es Sonnenschutzbrillen der unterschiedlichsten Preisklassen, die die UV-Strahlung zur Gänze absorbieren und das Auge allseitig vor der Einstrahlung abschirmen sollen. Neben dem CE-Kennzeichen sollte eine gute Schutzbrille mit der Aufschrift „100 % UV-Schutz“ gekennzeichnet sein. Andere Bezeichnungen sind Handelsbezeichnungen. Ein Nachweis der Wirksamkeit kann hier nur mit einem Messgerät erbracht werden.

Sonnenschutz – Wie geht es richtig?

- Nie länger als unbedingt notwendig in der Sonne bleiben und die Mittagssonne meiden, d. h. wenn möglich flexible Arbeitszeit nützen
- Den Arbeitsbereich beschatten (Sonnensegel oder -schirm)
- Möglichst viel Haut bedecken – wenn möglich mit UV-dichter Kleidung, Kopfbedeckung und Nackenschutz
- Unbedeckte Körperregionen rechtzeitig mit Sonnenschutzmittel mit ausreichend hohem Lichtschutzfaktor (bei der Auswahl hilft die AUVA-Sonnenuhr) eincremen, besonders exponierte Stellen wie Nasenrücken, Stirn, Ohren, Nacken und Lippen besonders beachten
- Bei Schwitzen auf das Nachcremen nicht vergessen
- Sonnenschutzbrille mit ausreichendem UV-Filter tragen
- Reichlich Wasser trinken



Die AUVA wird auch heuer wieder, wie schon in den Jahren 2007 und 2008, den Sonnenschutz am Arbeitsplatz zum Thema machen (Abb. 2). Wichtig ist dabei, dem Arbeitgeber und dem Arbeitnehmer praxistaugliche, angenehme und preiswerte Schutzmaßnahmen aufzuzeigen. Diese Schutzmaßnahmen können im Fal-

le von UV in einfacher Art und Weise mit einer Corporate Identity versehen werden. UV-Schutz ist eine Investition in die Gesundheit und Zukunft der Arbeitnehmer.

Weitere Informationen zum Thema UV-Strahlung – ob „outdoor“ oder „indoor“ – erhalten Sie auf der AUVA-Homepage unter www.auva.at/merkblaetter.



Sonnenschutz

**... auch harte Männer
haben eine empfindliche Haut.**

**Haut-
schutz** 

**Augen-
schutz** 

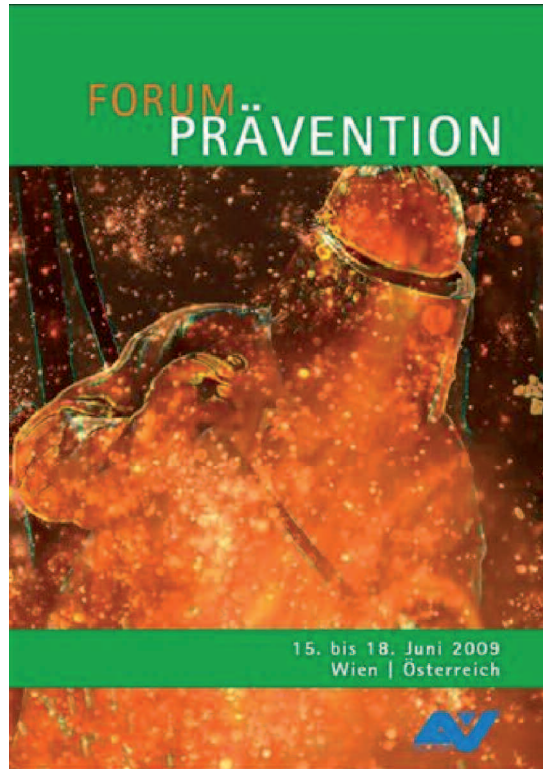
**Kopf-
schutz** 

**Nacken-
schutz** 

- 1. Direkte Sonne meiden**
- 2. Kleidung schützt am besten**
- 3. Unbedeckte Körperstellen eincremen**



Abb. 2: Poster zur UV-Kampagne der AUVA



Forum Prävention 2009 in Wien

Das diesjährige Forum Prävention, Österreichs größte Fortbildungsveranstaltung für Präventivfachkräfte, findet vom 15. bis 18. Juni im Kongresszentrum Hofburg in Wien statt. Schwerpunktthemen der Plenarsitzung sind

- Sicherheit und Gesundheit als Unternehmenskultur,
- Arbeit und Alter sowie
- die Tätigkeit der Sicherheitsfachkräfte.

Unter anderem werden die Schwerpunktthemen in den Tagungen der Arbeitsgruppen „Bau“, „Chemische Industrie und Papierindustrie“, „Erdöl- und Erdgasbergbau“, „Krankenanstalten“, „Metall und Elektro“, „Verkehr und Transport“ sowie „Ergonomie“ vertieft. Besonders zu erwähnen sind die Sondertagung „Arbeitsmedizin“ und die Sondertagung anlässlich des 60-Jahr-Jubiläums der Österreichischen Staub(Silikose-)Bekämpfungsstelle. Weiters gibt's noch den internationalen Workshop „Schlüssel zum Erfolg für Sicherheit und Gesundheit in KMU“.

Mehrere Workshops, ein AUVA-Infocenter und Mediencorner sowie die Ausstellung „Arbeitssicherheit aktuell“ runden das fachliche Angebot des Forums Prävention 2009 ab. Weitere Informationen und Anmeldung unter www.auva.at/forumpraevention.



Informationsveranstaltung „Raumpflege mit Hautpflege“

Datum: 28. Mai 2009

Veranstaltungsort: Tech Gate Vienna, Donau-City-Straße 1, 1220 Wien

Teilnahmebeitrag: € 70,-

Infos: www.auva.at/veranstaltungen

Anmeldung: hsp@auva.at



DIE ZENTRAL-ARBEITSINSPEKTION INFORMIERT

Der Bereich Arbeit wieder im Bundesministerium für Soziales

Mit Inkrafttreten der Bundesministerien-gesetz-Novelle 2009 wurden die Bereiche Arbeit und Soziales nach neuen Jahren in getrennten Ressorts wieder im Bundesministerium für Soziales zusammengeführt. Die Sektion Arbeitsrecht und Zentral-Arbeitsinspektorat sowie die Sektion Arbeitsmarkt haben nun sowohl eine neue CI als

auch eine neue Adresse, nämlich das **Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz (BMASK)**, Sektion VI, Arbeitsmarkt und Sektion VII, Arbeitsrecht und Zentral-Arbeitsinspektorat.

Weitere Informationen:
<http://www.bmask.gv.at>

Die Webseite der Arbeitsinspektion nach wie vor ein großer Erfolg – www.arbeitsinspektion.gv.at

Die Website der Arbeitsinspektion ist seit 15. Jänner 2005 online und erfreut sich immer größerer Beliebtheit. Erfreulicherweise haben die Zugriffe auf die Webseite der Arbeitsinspektion im Jahr 2008 weiterhin zugenommen und auch die aktuellen Informationen zur Arbeitsschutz-

strategie 2007–2012 und sonstigen Informationen garantieren anhaltendes Interesse (<http://www.arbeitsinspektion.gv.at/AI/Arbeitsschutz/strategie/default.htm>)

Besuche	2005	2006	2007	2008
Summe	156.323	316.124	462.357	607.738

Österreichischer Aktionsplan Nanotechnologie

Wie bereits an dieser Stelle angekündigt, haben mit Jahresbeginn 2009 die Arbeiten an der Erstellung des **Österreichischen Aktionsplans Nanotechnologie** begonnen. Mehrere Bundesministerien, u. a. BM für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz, sowie zahlreiche relevante österreichische NGOs sind daran beteiligt.

Fachlich wird der Aktionsplan von vier Arbeitsgruppen entwickelt, die folgende Themen abdecken:

- Gesundheit inkl. ArbeitnehmerInnen-schutz,
- Innovation, Forschung und Wissen-schaft,
- Umwelt,
- Wirtschaft.

Die Arbeitsgruppe Gesundheit inkl. ArbeitnehmerInnenschutz wird vom BM für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz,

Abteilung Arbeitsmedizin in Kooperation mit dem BM für Gesundheit geleitet.

Im Rahmen des Aktionsplans sollen die bereits erfolgten Aktivitäten im Bereich Nanotechnologien in Österreich transparent dargestellt, Chancen in/für Österreich beleuchtet, Risiken für Mensch und/oder Umwelt und vorhandene Wissenslücken, z. B. im Bereich der Risikobewertung, aufgedeckt werden. Darauf aufbauend sollen österreichischer Handlungsbedarf und konkrete Maßnahmen formuliert werden. So könnten z. B. Empfehlungen für österreichische Forschungsprojekte, Förderprogramme oder Maßnahmen zur Schließung von Wissenslücken Resultate des Aktionsplans sein.

Die fachlichen Arbeiten an diesem Aktionsplan sowie der darauf folgende politische Entscheidungsprozess sollen bis Ende 2009 abgeschlossen sein.

Von österreichischer Seite wurden bisher zwei Stoffe als besonders besorgniserregend eingestuft

Die Kampagne richtet sich an Hochrisikobranchen und an kleine und mittlere Unternehmen

Prävention hängt mit der Gefährdungsbeurteilung zusammen

Europäische Chemikalienagentur – Liste besonders besorgniserregender Stoffe

Die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) veröffentlicht alle Informationen im Zusammenhang mit der REACH-Verordnung, u. a. auch eine Liste von besonders besorgniserregenden Stoffen. Solche Stoffe sind gemäß Artikel 57 REACHVO z. B. eindeutig krebserregende oder PBT- (persistente, bioakkumulierbare, toxische) Stoffe. Für diese Stoffe sieht die REACHVO eine besondere, auf Substitution abzielende Regelung vor, die „Zulassung“.

Mitgliedstaaten können Stoffe, die sie als besonders besorgniserregend ansehen, als „Kandidaten“ bei der ECHA einreichen. Die ECHA stellt Stoffe, die die obligate Begutachtung passiert haben, dann in die „Kandidatenliste“ ein. Bereits

für „Kandidatenstoffe“ gelten eigene Informationsweitergabeverpflichtungen (Artikel 33 REACHVO).

Nach Priorität gereiht, kommen Kandidatenstoffe schließlich in den Annex XIV REACHVO und Zulassungsbedingungen werden festgelegt.

Zwei besonders besorgniserregende Stoffe in der Kandidatenliste wurden von Österreich eingebracht: Benzylbutylphthalat (Reproduktionstoxizität) und Bis(tributylzinn)oxid (PBT-Eigenschaften).

Aktuelle Kandidatenliste:

http://echa.europa.eu/chem_data/candidate_list_en.asp.

Annex XIV: h

Die Europäische Kampagne zur Gefährdungsbeurteilung 2008–2009 „Gesunde Arbeitsplätze – ein Gewinn für alle“

Die Europäische Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz (EU-OSHA) hat eine europaweite Informationskampagne für Gefährdungsbeurteilung entwickelt. Die Kampagne richtet sich insbesondere an Hochrisikobranchen und an kleine und mittlere Unternehmen (KMU).

Die Gefährdungsbeurteilung ist der Eckpfeiler des europäischen Konzepts für Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Arbeit. Dafür gibt es gute Gründe. Wird der Prozess der Gefährdungsbeurteilung – der Ausgangspunkt des Risikomanagementkonzepts – nicht gut oder überhaupt nicht durchgeführt, sind aller Voraussicht nach auch keine geeigneten Präventionsmaßnahmen vorhanden.

Kontext

- 2004 wurde eine Mitteilung der Europäischen Kommission über die praktische Durchführung der Rahmenrichtlinie 89/391 und ihrer ersten fünf Einzelrichtlinien herausgegeben. Das Dokument unterstrich die Notwendigkeit einer allgemeinen Verbreitung der Gefährdungsbeurteilung. Außerdem be-

tonte es die Notwendigkeit, die Durchführung und Qualität der Gefährdungsbeurteilung zu verbessern.

- Gefährdungsbeurteilung, Dokumentation und Überwachung sind nicht allgemein verbreitet, auch nicht in den Mitgliedstaaten mit einer auf Prävention ausgerichteten Tradition.
- Gefährdungsbeurteilung wird oft als einmalige Maßnahme betrachtet und nicht zur Regel gemacht.
- Risiken werden nicht in ihrer Gesamtheit analysiert und beurteilt. Dies führt dazu, dass zwar Einzelmaßnahmen durchgeführt werden, aber ein integrierter Ansatz zur Analyse der Bedingungen am Arbeitsplatz fehlt.
- Bei der Durchführung oberflächlicher Gefährdungsbeurteilungen liegt der Schwerpunkt auf offensichtlichen und unmittelbaren Risiken; Langzeitwirkungen, wie sie z. B. durch chemische Stoffe verursacht werden, werden vernachlässigt.
- Psychosoziale Risiken und Faktoren der Arbeitsorganisation werden bei der Gefährdungsbeurteilung nur selten berücksichtigt. Die Effizienz der ergriffenen Maßnahmen wird von den Arbeitgebern nicht ausreichend überwacht.

**Gefährdungs-
beurteilung ist kein
Ziel an sich**

**Netzwerkbasierte
Kampagnenführung**

**Keine einmalige
Angelegenheit**

Ziele der Kampagne

Gefährdungsbeurteilung kann – insbesondere für kleine und mittlere Unternehmen – eine große Herausforderung darstellen, das muss aber nicht so sein. Durch die Kampagne zur Gefährdungsbeurteilung soll Folgendes erreicht werden:

- Sensibilisierung für die rechtliche Verantwortung sowie die Bedeutung und praktische Notwendigkeit der Bewertung von Risiken am Arbeitsplatz. Gefährdungsbeurteilung ist kein Ziel an sich, sondern ein wirksames Instrument zur Ermittlung der erforderlichen Präventionsmaßnahmen;
- Entmystifizierung des Verfahrens, um vor allem den KMU zu zeigen, dass Gefährdungsbeurteilung nicht unbedingt kompliziert, bürokratisch oder eine Aufgabe nur für ExpertInnen ist;
- Förderung eines fünfschrittigen Ansatzes zur Gefährdungsbeurteilung;
- Ermutigung der Unternehmen dazu, dass sie ihre Gefährdungsbeurteilung intern durchführen, sofern sie am Arbeitsplatz über entsprechend qualifizierte MitarbeiterInnen verfügen;
- Herausstellung der Tatsache, dass die Gefährdungsbeurteilung ein kontinuierlicher Prozess und nicht nur eine einmalige Verpflichtung ist;
- Unterstreichung der Tatsache, dass Qualität zählt (und dass es wichtig ist, die Gefährdungsbeurteilung zu dokumentieren, zu kontrollieren und zu überprüfen);
- Förderung der partizipatorischen Gefährdungsbeurteilung, d. h. der Beteiligung aller MitarbeiterInnen am Arbeitsplatz an der Beurteilung der Risiken, und
- Förderung guter praktischer Lösungen, die übertragbar sind und dazu beitragen, das Verfahren zu vereinfachen.

Letztendlich geht es natürlich um einen Beitrag dazu, dass die Zahl der Menschen, die aufgrund ihrer Arbeit Verletzungen oder gesundheitliche Schäden erleiden, jetzt und in Zukunft geringer wird.

Strategie der Kampagne

Beginnend mit der Kampagne zur Gefährdungsbeurteilung (2008–2009) geht

EU-OSHA erstmals zu einem **zweijährigen Kampagnenzyklus** über. Dies soll einer wirksameren Umsetzung der Kampagnen im Hinblick auf die Verwirklichung der Ziele der Gemeinschaftsstrategie für Gesundheit und Sicherheit am Arbeitsplatz 2007–2012 dienen.

Mit der Durchführung der Europäischen Woche in einem auf zwei Jahre verlängerten Zeitraum bleibt mehr Zeit für die Vorbereitung und für Folgemaßnahmen, für die Planung der Kampagnenstrategie und für die Vergabe von Aufträgen für neues Kampagnenmaterial und dessen Übersetzung, Herstellung und Verteilung. Der Erfolg der Kampagne hängt von der aktiven Unterstützung und Zusammenarbeit eines breiten Spektrums an AkteurInnen und KampagnenpartnerInnen ab, darin eingeschlossen die EU-OSHA-Focalpoints, d. h. in der Regel die in den verschiedenen Mitgliedstaaten für Gesundheit und Sicherheit zuständigen nationalen Behörden. Daher hat das neue Modell einen stärkeren Schwerpunkt auf einer netzwerkbasierten Kampagnenführung. Damit bleibt auch mehr Zeit für Folgemaßnahmen, d. h. insbesondere für die Förderung guter praktischer Lösungen und den Aufbau von Partnerschaften.

Ferner soll die Kampagne ein breites Spektrum von Unternehmen und Organisationen dazu veranlassen, dass sie ihren Zulieferern, Subunternehmen und NachbarInnen die zentralen Aussagen der Kampagne vermitteln und sie zur Teilnahme ermutigen. Große Unternehmen haben ein besonderes Interesse daran, die kleineren Unternehmen in ihrer Zuliefererkette zu unterstützen und mit ihnen zusammenzuarbeiten, um Erfahrungen und Fachkenntnisse auszutauschen.

Die Kampagne hat die Unterstützung der EU-Ratspräsidentschaften der Tschechischen Republik und Schwedens 2009, des Europäischen Parlaments, der Europäischen Kommission und der europäischen Sozialpartner.

Terminkalender der Kampagne

Die Kampagne läuft über die Jahre 2008 und 2009; in ihrem Verlauf wird heuer noch eine Europäische Woche für Sicherheit und Gesundheitsschutz (19.–25. Oktober 2009) veranstaltet, und der Höhe-

punkt wird im November 2009 ein Gipfel zum Thema Gefährdungsbeurteilung sein.

Das Zentral-Arbeitsinspektorat hat in Zusammenarbeit mit der AUVA, der WKÖ, der AKÖ, dem TÜV Austria, der Österreichischen Ärztekammer, dem VÖSI sowie der Verkehrsarbeitsinspektion und der Land- und Forstwirtschaftsinspektion im Rahmen der Arbeitsschutzstrategie und

zur Unterstützung der EU-Kampagne den Folder **„Das kleine Einmaleins der Arbeitsplatz Evaluierung – Grundlagen der Gefährdungsbeurteilung – ein Gewinn für alle“** fertig gestellt, der von der Webseite der Arbeitsinspektion heruntergeladen werden kann. <http://www.arbeitsinspektion.gv.at/AI/Arbeitsschutz/strategie/default.htm>

Die Arbeitsinspektion berücksichtigt geschlechtsspezifische Wirkungen von Arbeitsschutzmaßnahmen und bezieht diese in ihre Tätigkeit mit ein

Die Arbeitsinspektion trägt durch die verstärkte Berücksichtigung der Genderperspektive in ihrer Beratungs- und Kontrolltätigkeit zur Erfüllung ihres gesetzlichen Auftrags, auf die **Weiterentwicklung des Arbeitsschutzes** zu achten, auch unter Genderaspekten bei (Arbeitsinspektionsgesetz – § 3 ArbIG).

Good-Practice-Beispiele für Gender Mainstreaming im Sicherheits- und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz sind z. B.

- die Bestellung von Frauen und von Männern zu Sicherheitsvertrauenspersonen, Präventivfachkräften oder ErsthelferInnen,
- die Beteiligung von Männern und von Frauen in Arbeitsschutzfragen,
- die systematische Einbeziehung von Genderfragen in die Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz,
- in Maßnahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung und
- in die betriebliche Arbeitsschutzorganisation.

Die **Europäische Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz (OSHA)** hat ebenfalls ein Webportal zu geschlechtsspezifischen Fragen in der Arbeitswelt eingerichtet, mit weiteren Informationen zur Berücksichtigung von Genderaspekten im Arbeitsschutz, z. B.

- geschlechtsspezifische Fragen bei Sicherheit und Gesundheitsschutz: Gender FACTS-42

- Berücksichtigung des Geschlechteraspekts bei der Risikoanalyse: Gender FACTS-43

In **Publikationen der Arbeitsinspektion** zum Sicherheits- und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz werden Genderfragen themenbezogen integriert, z. B.

- Leitfaden für stationäre Altenpflege – schwere Arbeit leicht gemacht
- Ö-SGMS – Österreichischer Leitfaden für Sicherheits- und Gesundheitsschutzmanagementsysteme
- Alter(n)sgerechte Arbeitsgestaltung

Auch in Projekten der österreichischen Arbeitsschutzstrategie 2007–2012 und in Beiträgen der Arbeitsinspektion zu den „Europäischen Wochen“ werden Genderaspekte im Arbeitsschutz berücksichtigt – z. B. Gender Mainstreaming und Muskelskeletterkrankungen, Genderaspekte Orchestermusik/KODEX zur Lärmreduktion im Musik- und Unterhaltungssektor.

Weitergehende Informationen:

<http://www.arbeitsinspektion.gv.at/AI/Arbeitsschutz/gender/default.htm>



PETRA PÜHRINGER

Die Methode ist nichtinvasiv, leicht wiederholbar, und wird von den Patienten gut toleriert

Bisher ist noch kein Biomarker für den Einsatz von EBC in der Routine hinreichend evaluiert

Inflationsmarker in der Ausatemluft

AUS DEN ARBEITSMEDIZINISCHEN AMBULANZEN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT WIEN

Stellenwert der Analyse des Atemkondensats (Exhaled breath condensate) bei COPD und berufsbedingten Lungenerkrankungen

Die Lunge repräsentiert die erste Eintrittspforte für viele umwelt- und berufsbedingte Schadstoffe. Chronische Exposition gegenüber chemisch-irritativen oder immunologisch wirksamen Substanzen kann zu schweren respiratorischen Erkrankungen führen [1]. Oxidativer Stress und Entzündungsprozesse spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie chronischer Lungenerkrankungen, wie zum Beispiel bei COPD und Asthma. Für eine adäquate Abklärung entzündlicher Prozesse im Respirationstrakt können neben einer genauen Anamnese und Spirometrie auch invasive Untersuchungen wie Bronchoskopie notwendig sein.

Vorstellung der Methode „Exhaled breath condensate“ (EBC)

In den letzten Jahren richtete sich der Fokus der Diagnostik entzündlicher Atemwegserkrankungen immer mehr auf Inflationsmarker in der Ausatemluft, welche aus einem gasförmigen Anteil besteht (enthält flüchtige Substanzen wie z. B. Stickstoffdioxid, Kohlenmonoxid) und einem liquiden Anteil (Atemkondensat, enthält Aerosolpartikel mit nichtflüchtigen Substanzen, wie zum Beispiel Wasserstoffperoxid, Isoprostane, Leukotriene, Cytokine) [2]. Diese Technik, die als „Exhaled breath condensate“ (EBC) bezeichnet wird,

hat den Vorteil, dass sie eine nichtinvasive Methode ist, leicht wiederholt werden kann und von den Patienten sehr gut toleriert wird. EBC wird durch Kühlung der Ausatemluft auf -20°C gewonnen und erlaubt die Analyse verschiedenster Biomarker für Inflationsprozesse und oxidativen Stress. Genaue Guidelines wurden von der European Respiratory Society Task Force im Jahr 2005 veröffentlicht [3]. In den letzten 10 Jahren wurde die Analyse von EBC immer häufiger herangezogen, um pathologische Vorgänge des Respirationstraktes in verschiedenen Studiensettings zu untersuchen, doch trotz vielversprechender Ergebnisse ist bisher kein Biomarker ausreichend für die klinische Routine validiert. Dies ist einerseits durch die komplexe Zusammensetzung des Atemkondensats zu erklären, andererseits durch die limitierte Anzahl von Validierungsstudien [3]. Aufgrund des nichtinvasiven Charakters der EBC-Untersuchung und der Möglichkeit, mit biologischen Parametern frühe Stadien inflammatorischer respiratorischer Erkrankungen zu erkennen, könnte diese Methode eine wichtige Funktion im Screening beruflich exponierter Personen übernehmen.

EBC-Untersuchungen bei arbeitsplatzbezogener Schadstoffbelastung

Die Zahl der Publikationen, in denen die Bedeutung spezifischer Biomarker im Atemkondensat für die Diagnose respiratorischer Erkrankungen hervorgehoben wird, stieg in den letzten Jahren stetig. Vor allem für pH-Wert, Wasserstoffperoxid, Isoprostane, Leukotriene, Zytokine und Stickstoffdioxid gibt es viele Studien, die Effekte in unterschiedlich exponierten Untersuchungskollektiven zeigen. Signifikant höhe-

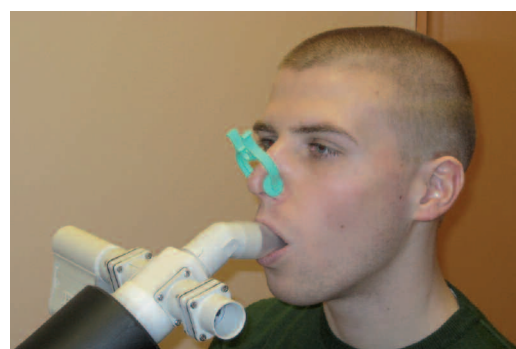


Abb. 1: Studienteilnehmer bei der EBC-Untersuchung

Parameter für die chronische Atemwegs-entzündung

Bis zu 15 % aller COPD-Erkrankungen haben arbeitsplatz-bezogene Ursachen

Projekt zur systematischen Analyse des Atemkondensates

re Werte von Stickstoffoxid und erhöhte Werte von Leukotrien B_4 (LTB_4) sowie 8-Isoprostan wurden bei Patienten mit Asbestose im Vergleich zu gesunden Personen gemessen, und erhöhte 8-Isoprostan-Werte wurden bei Personen, die in der Vergangenheit mit Asbest exponiert waren, festgestellt [4, 5]. Bei gesunden Nichtraucher wurden nach Exposition gegenüber Schweißnestall-Staub erhöhte NO-Werte gemessen, eine andere Studiengruppe zeigte nach chronischer Getreidestaubexposition erhöhte pH- und Ammoniumwerte im Atemkondensat. Bei akuter Belastung durch Getreidestaub wurden erhöhte 8-Isoprostan-Werte beobachtet [6, 7]. Die Untersuchung von Effekten von Schweißrauch auf Biomarker im Atemkondensat ergab grenzwertig signifikant erhöhte pH-Werte bei exponierten Personen nach der Arbeit im Vergleich zu Messungen vor der Arbeit [8].

EBC und COPD

COPD ist eine obstruktive Lungenerkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible Atemflussbehinderung und chronische Bronchitis charakterisiert ist. Die gerauchten pack/years sind ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD, die rezente Literatur weist jedoch darauf hin, dass bis zu 15 % aller COPD-Erkrankungen arbeitsplatzbezogene Ursachen haben können. Das höchste Risiko für die Entwicklung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung haben Arbeiter in Kohlebergwerken, Tunnelarbeiter und Arbeiter in der Gieß- und Betonindustrie [9]. Aufgrund der Tatsache, dass inhalierte Arbeitsstoffe lokal in der Lunge schädigend wirken können, erscheint die Untersuchung des Atemkondensates hilfreich, um frühe Entzündungsprozesse an der Bronchialschleimhaut zu erkennen. Der Großteil der bisher durchgeführten Studien konzentrierte sich auf die Bestimmung von Inflamationsparametern (Interleukine, Leukotriene, TNFalpha, Prostaglandine), Mediatoren für oxidativen Stress (H_2O_2 , 8-Isoprostan) und für Azidifikation der Atemwege (pH).

Inflamationsparameter

Da die chronische Atemwegs-entzündung ein Charakteristikum der COPD darstellt,

sind Biomarker nützlich, die mit entzündlichen Prozessen assoziiert sind. Sogenannte Eicosanoide, zu denen Prostaglandine und Leukotriene gehören, werden aus Arachidonsäure gebildet. PGE_2 wird durch Entzündungsmediatoren induziert und ist am Entzündungsschmerz sowie an der Fieberentstehung beteiligt, LTB_4 Rezeptoren finden sich vor allem im lymphatischen Gewebe und weisen auf eine immunmodulatorische Rolle hin. In unterschiedlichen Studien konnten erhöhte Werte von LTB_4 , PGE_2 und Zytokinen (hierzu zählen unter anderen die Interleukine, Interferone und Tumornekrosefaktoren) im Atemkondensat von COPD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden [10–14].

Parameter für oxidativen Stress

Exogene Faktoren (z. B. Rauchen) und endogene Faktoren (aktivierte Entzündungszellen) für reaktive Sauerstoffspezies (ROS), sind potentielle Quellen für oxidativen Stress im Respirationstrakt. Oxidation von Arachidonsäure führt zur Bildung von Isoprostanen, welche dann weiter die Entzündungskaskade vorantreiben. Bei der Untersuchung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und 8-Isoprostan im Atemkondensat konnten signifikant höhere Werte bei COPD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden; vor allem Exazerbationen einer COPD konnten mit erhöhten Wasserstoffperoxid-Leveln assoziiert werden [16–19].

Tabelle 1 zeigt im Hinblick auf die rezente Literatur, welche Parameter im Atemkondensat signifikante Unterschiede aufweisen.

Pilotprojekt an den Arbeitsmedizinischen Ambulanzen

In Zusammenarbeit mit der AUVA und der Klinischen Abteilung für Pulmologie an der Medizinischen Universität Wien wird an den Arbeitsmedizinischen Ambulanzen eine Untersuchung durchgeführt, in der erstmals bei einem großen Probandenkollektiv eine systematische Analyse des Atemkondensates vorgenommen wird.

Das Kollektiv setzt sich aus Probanden mit jahrelanger berufsbedingter Fein-

Sensitive und gut reproduzierbare Detektion von Leukotrien B₄

Erhöhte LTB₄-Werte bei COPD-Patienten

Abb. 2: Day to day variability LTB₄ im Atemkondensat, bestimmt mittels ELISA (LTB₄ = Tag 1, LTB₄Wh = Tag 2)

Tab. 1

Biomarker im Atemkondensat	Veränderung bei COPD	Referenz
Interleukine 1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12	↑ bei Exazerbationen	[10]*
PGE ₂	↑ bei stabiler COPD	[11]**
IL-6	↑ bei stabiler COPD	[12]**
TNF-alpha	↑ bei Exazerbationen ↑ bei stabiler COPD	[10]**, [13]* [14]*, [12]**
Leukotrien B ₄	↑ bei Exazerbationen ↑ bei stabiler COPD	[11]**, [13]*
pH	↓ bei stabiler COPD	[15]**, [12]**
H ₂ O ₂	↑ bei stabiler COPD ↑ bei Exazerbationen	[16]*, [17]*, [18]** [16]**
8-Isoprostan	↑ bei stabiler COPD	[19]**, [18]**

* p < 0.05 ** p < 0.01

staubbelastung zusammen, die bereits an COPD in unterschiedlichen Stadien erkrankt sind. Untersucht werden 100 Schweißer und Fernfahrer, die über einen Zeitraum von drei Jahren einmal jährlich visitiert werden und bei diesem Kontrolltermin neben der Atemkondensatmessung verschiedene Untersuchungen erhalten (Spirometrie, Bronchoskopie, Blutuntersuchung etc.).

Die Sammlung des „exhaled breath condensate“ erfolgt über 15 Minuten mittels EcoScreen (EcoScreen, Jaeger, Hoechberg, Germany) und liefert pro Proband ca. 2 ml Kondensat. Die Bestimmung von pH und H₂O₂ wird sofort nach der Abnahme aufgrund der Instabilität dieser Parameter durchgeführt, ansonsten werden die Proben auf -80° C tiefgefroren. Weitere Parameter (Leukotriene, Prostaglandine, Zytokine) werden mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) und Multiplex Bead Array (Luminex) gemessen.

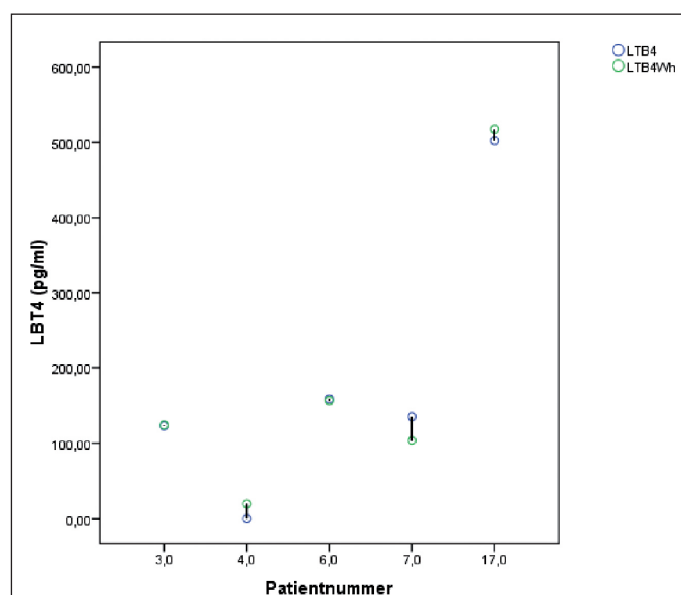
Ergebnisse aus Vorstudien

Um die Methodik zu etablieren, wurde in einer Pilotuntersuchung auf den Arbeitsmedizinischen Ambulanzen bei einem Kollektiv von 29 Probanden Atemkondensat gesammelt und analysiert. Als Positivkontrollen wurden 18 Patienten mit COPD (GOLD Stadium II<) herangezogen, die mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden. Als erster Parameter wurde Leukotrien B₄ mittels ELISA untersucht, wobei dieser Marker in allen Exhalatproben detektierbar und auch nach einem Tag reproduzierbar war.

Bei einem Vergleich der beiden Gruppen fällt auf, dass bei COPD-Patienten eine Tendenz zu höheren LTB₄-Werten erkennbar ist, mit einem grenzwertig signifikanten p < 0.056 zwischen den Gruppen (siehe Abb. 3). Die Ergebnisse des Vorversuches sind mit den Daten aus der Literatur kohärent, die ebenfalls erhöhte LTB₄-Werte im Atemkondensat von COPD-Patienten aufzeigen. Über die Eignung anderer Biomarker (LTB₄, PGE₂, Zytokine) wird die Analyse der Atemexhalatproben der Studienteilnehmer, die berufsbedingt gegenüber Schweißrauch oder Feinstaub exponiert sind und an einer COPD leiden, im Langzeitverlauf Aufschluss geben.

Ausblick

Aufgrund der gewonnenen Daten und genauen Arbeitsanamnese wird es möglich sein zu klären, inwieweit die untersuchten Biomarker im



Welche Marker sind mit der Progression von COPD assoziiert?

Rechtzeitige Erfassung progressiver entzündlicher Prozesse im Respirationstrakt

Atemkondensat mit der Progression der COPD korrelieren. Dies soll die Aussagekraft der EBC-Methodik und ihren Stellenwert als Screeningmethode festigen. Bisherige Ergebnisse und Daten aus der Literatur lassen darauf schließen, dass die Atemkondensatsammlung in Zukunft Einzug in den klinischen Alltag finden könnte, jedoch noch großer Bedarf an Studien besteht, die die Reproduzierbarkeit und Sensitivität potentieller Biomarker prüfen. Hier stellt unsere Untersuchung einen starken Ansatz dar, durch das Screening von chronisch belasteten Arbeitern die Wertigkeit dieser nichtinvasiven Methodik einzustufen und mögliche progressive entzündliche Vorgänge im Respirationstrakt vorzeitig zu erkennen.

Arbeitsgruppe

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Jasminka Godnic-Cvar
Petra Pühringer, Alexandra Budinsky, Angelika Girard

Literatur

- Hoffmeyer, F., et al., *Exhaled breath condensate analysis: evaluation of a methodological setting for epidemiological field studies*. J Physiol Pharmacol, 2007. **58 Suppl 5**(Pt 1): p. 289–98.
- Montuschi, P., *Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD*. Clin Chim Acta, 2005. **356**(1-2): p. 22–34.
- Horvath, I., et al., *Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions*. Eur Respir J, 2005. **26**(3): p. 523–48.
- Lehtonen, H., et al., *Increased alveolar nitric oxide concentration and high levels of leukotriene B(4) and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in patients with asbestosis*. Thorax, 2007. **62**(7): p. 602–7.

- Pelclova, D., et al., *Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress in exhaled breath condensate in subjects with asbestos exposure*. Ind Health, 2008. **46**(5): p. 484–9.
- Sundblad, B.M., et al., *Exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness in healthy subjects exposed to organic dust*. Eur Respir J, 2002. **20**(2): p. 426–31.
- Do, R., et al., *Biomarkers of airway acidity and oxidative stress in exhaled breath condensate from grain workers*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(10): p. 1048–54.
- Boyce, P.D., et al., *pH increase observed in exhaled breath condensate from welding fume exposure*. J Occup Environ Med, 2006. **48**(4): p. 353–6.
- Boschetto, P., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures*. J Occup Med Toxicol, 2006. **1**: p. 11.
- Gessner, C., et al., *Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Med, 2005. **99**(10): p. 1229–40.
- Montuschi, P., et al., *Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD*. Thorax, 2003. **58**(7): p. 585–8.
- Carpagnano, G.E., et al., *Use of exhaled breath condensate in the study of airway inflammation after hypertonic saline solution challenge*. Chest, 2005. **128**(5): p. 3159–66.
- Chen, J.L., et al., *[Determination and clinical implication of leukotriene B(4) and tumor necrosis factor-alpha in condensate of exhaled breath of chronic obstructive pulmonary disease patients]*. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2008. **20**(6): p. 357–60.
- Schumann, C., et al., *Detection of erythropoietin in exhaled breath condensate of nonhypoxic subjects using a multiplex bead array*. Mediators Inflamm, 2006. **2006**(5): p. 18061.
- Kostikas, K., et al., *pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(10): p. 1364–70.
- Dekhuijzen, P.N., et al., *Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(3 Pt 1): p. 813–6.
- Nowak, D., et al., *Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking*. Respir Med, 1999. **93**(6): p. 389–96.
- Kostikas, K., et al., *Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD*. Chest, 2003. **124**(4): p. 1373–80.
- Montuschi, P., et al., *Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(3 Pt 1): p. 1175–7.

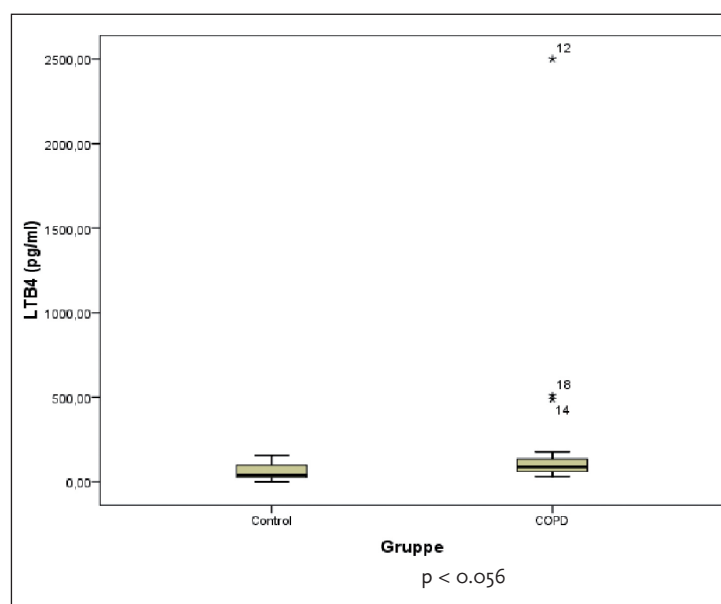


Abb. 3

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber:

Arbeitsmedizinische Ambulanzen der Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Österr. Gesellschaft für Arbeitsmedizin, AMD Linz
Kaplanhofstraße 1, A-4020 Linz

Redaktion:

Dipl.-Ing. Alexander Pilger (Chefredakteur)
Doz. Dr. Robert Winker (Stv. Chefredakteur)
Abteilung Arbeitsmedizin der Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Tel.: 01 40 400-4718 • e-mail: alexander.pilger@meduniwien.ac.at

Druck:

Facultas Verlags- und Buchhandels AG
Berggasse 5, A-1090 Wien
Tel.: 01 310 53 56 • Fax: 01 310 53 56-45 • www.facultas.at

Offenlegung nach § 25 Mediengesetz