

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Drexler)

Kompetenzzentrum
Arbeitsmedizinische Dermatotoxikologie
am
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Hans Drexler (Herausgeber)

Kompetenzzentrum Arbeitsmedizinische Dermatotoxikologie

© Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. Hans Drexler

Schillerstr. 25/29, D-91054 Erlangen
Tel. 09131 / 85-22312, Fax 09131 / 85-22317
Internet: www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de

*Diese Broschüre wurde mit freundlicher Unterstützung der Franz-Koelsch-Stiftung
e.V., Erlangen, gedruckt.*

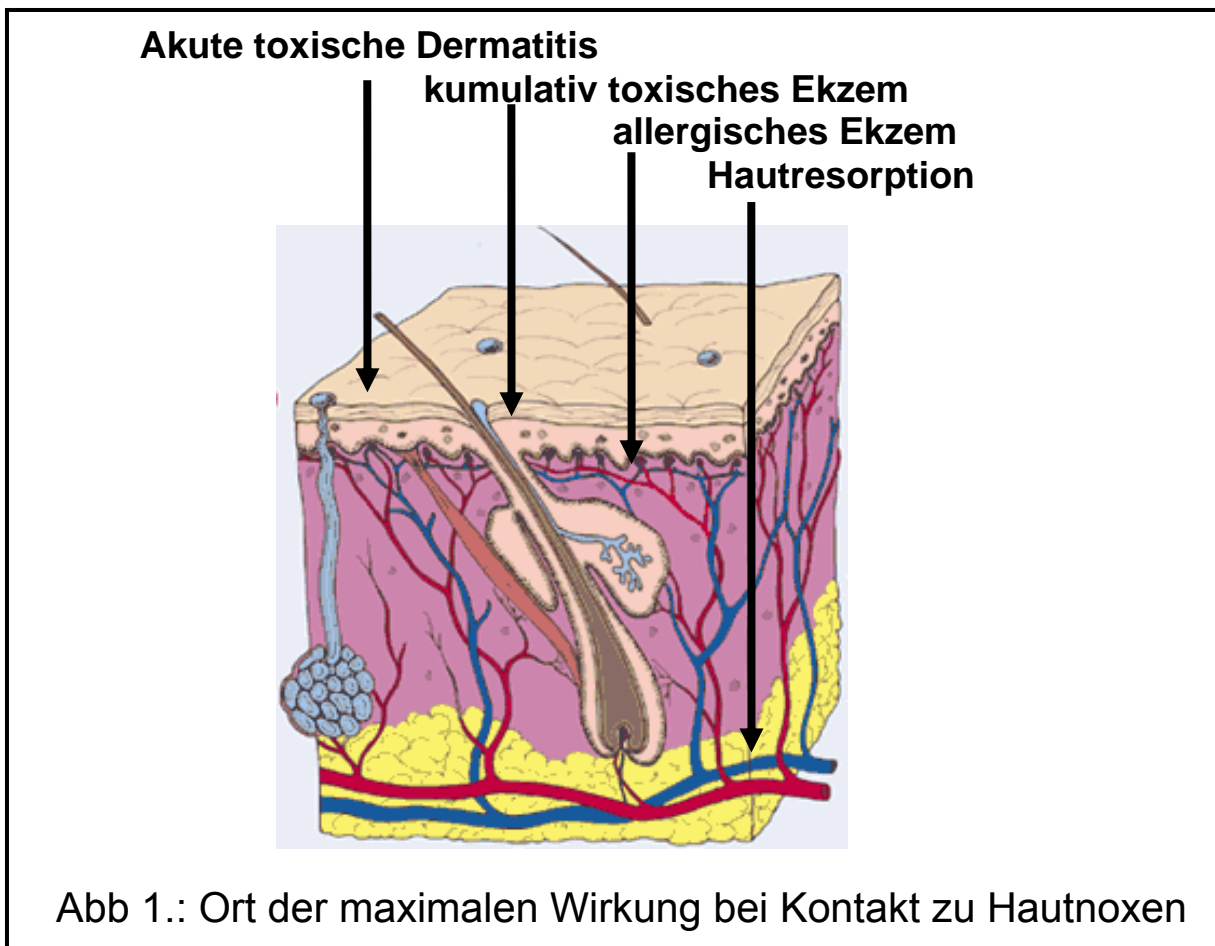
März 2007

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	Seite 4
2. Übersicht über die am IPASUM bearbeiteten Forschungsaufgaben	Seite 8
3. Forschungsprojekte	Seite 11
4. ANHANG	Seite 24

1. Vorwort

Die Haut ist das größte Organ unseres Körpers und ein Grenzorgan zur Umwelt. Gefährdende Einwirkungen können das Hautorgan direkt schädigen (z. B. Verätzung, Kontaktekzem), eine immunologische Reaktion initiieren (Sensibilisierung, Allergie) oder unbemerkt durch die Haut penetrieren und systemisch wirken (z.B. Hepatitis durch Dimethylformamid). Sowohl die Größe des Organs, als auch seine Bedeutung als Grenzorgan zur Umwelt mit den zahlreichen Interaktionen und Gefährdungen lassen es gerechtfertigt erscheinen, dass sich am IPASUM ein Kompetenzzentrum Dermatotoxikologie über Jahre hinweg entwickelt hat, das sich mit allen Aspekten der Interaktion Haut – (Arbeits-)Umwelt befasst.



Die **Toxikologie** (griechisch τοξικολογία, toxikologjía - die Giftkunde) ist ganz allgemein die Lehre von den Giftstoffen (Toxinen), den Vergiftungen und der Behandlung von Vergiftungen. Die Toxikologie beschäftigt sich mit der Toxikokinetik

(Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung), dem Metabolismus, den Wirkungsmechanismen, den toxikologischen Endpunkten (z.B. genotoxisch, fruchtschädigend, sensibilisierend, irritativ) und den quantitativen Betrachtungen (Dosis-Wirkungsbeziehung, akute, subakute, chronische Toxizität). Der Begriff ***Dermatotoxikologie*** bezieht daher alle Aspekte, sowohl die Hautresorption, die akuten Hautschäden durch Verätzung und Irritation sowie die exogen verursachten Hauterkrankungen mit ein. Eine ***arbeitsmedizinische Dermatotoxikologie*** beschränkt sich auf Arbeitsstoffe und arbeitsplatzrelevante Krankheitsbilder (z.B. Kontaktdermatitiden) ohne allerdings auf wichtige Erkenntnisse aus der Pharmakologie (z. B. Medikamentenpflaster), der Dermatologie (neue Diagnose- und Therapieverfahren), der Umweltmedizin (Zunahme atopischer Erkrankungen), der Genetik (genetische Polymorphismen und Sensibilisierungsrisiken) zu verzichten.

Hautresorption

Ein Fremdstoff kann den Organismus über drei Organsysteme erreichen, den Gastrointestinaltrakt, die Lungen und die Haut, wobei nur die ersten beiden Organsysteme sensorisch überwacht werden. Sowohl die Nase als auch die Zunge sind Sinnesorgane, die über eine Warnfunktion gegenüber Aufnahme gefährliche Stoffe durch Inhalation bzw. Ingestion verfügen. Dagegen fehlt ein derartiges Sinnesorgan mit Warnfunktion für die Aufnahme von exogenen Stoffen über die Haut. Durch die gewerbliche Spezialisierung und industriellen Einsatz der Arbeitskräfte ist allerdings insbesondere in der Neuzeit stieg die Zahl der Beschäftigten enorm, die während ihrer beruflichen und z. T. außerberuflichen Tätigkeit häufig Kontakt zu Gefahrstoffen haben, die in nennenswertem Ausmaß über die Haut aufgenommen werden können. Führen Irritantien oder Allergene zu einer Reaktion an der Haut, wird sich der Organismus noch bewusst, dass er Kontakt zu gefährlichen Fremdstoffen hat. Durchdringen Fremdstoffe jedoch die Haut, ohne dort Schaden anzurichten, entzieht sich dieser Aufnahmepfad unserem Bewusstsein.

Von großer Bedeutung ist die perkutane Resorption auch bei der systemischen Therapie mit differenten Wirkstoffen (Medikamentenpflaster = TTS = Transdermale Therapeutische Systeme). In zunehmendem Maße werden Medikamente für den Einsatz in transdermalen TS entwickelt, weil diese Applikationsart viele Vorzüge aufweist. Gerade bei älteren und pflegebedürftigen Patienten ist mit dieser Applikationsart gewährleistet, dass ein kontinuierlicher Wirkspiegel aufrechterhalten wird,

was angesichts der Überalterung unserer Gesellschaft auch von erheblichem sozialmedizinischem Interesse ist. Es werden daher wohl immer mehr Menschen mit derartigen Medikamentenpflastern versorgt werden. Emulgatoren, die sich zum Teil auch in Hautsalben finden, haben hier offensichtlich auch einen penetrationsfördernden Effekt.

Aus arbeits- und umweltmedizinischer Sicht ist die perkutane Resorption jedoch meist unerwünscht, nämlich dann, wenn arbeits- und umweltrelevante Gefahrstoffe über die Haut aufgenommen werden, ohne dass sich der Exponierte dieser Gefahr überhaupt bewusst ist. Bei hautgängigen gefährlichen Arbeitsstoffen wird auf die Gefahr durch eine perkutane Resorption stets explizit hingewiesen, da die Einhaltung von Luftgrenzwerten einen Arbeitnehmer nicht sicher schützen kann.

Für eine Risikoabschätzung wird hierzu immer häufiger auf Penetrationsraten zurückgegriffen, die in in-vitro-Experimenten ermittelt werden. Dabei sind die Validität und die Übertragbarkeit solcher Untersuchungen von großer Bedeutung.

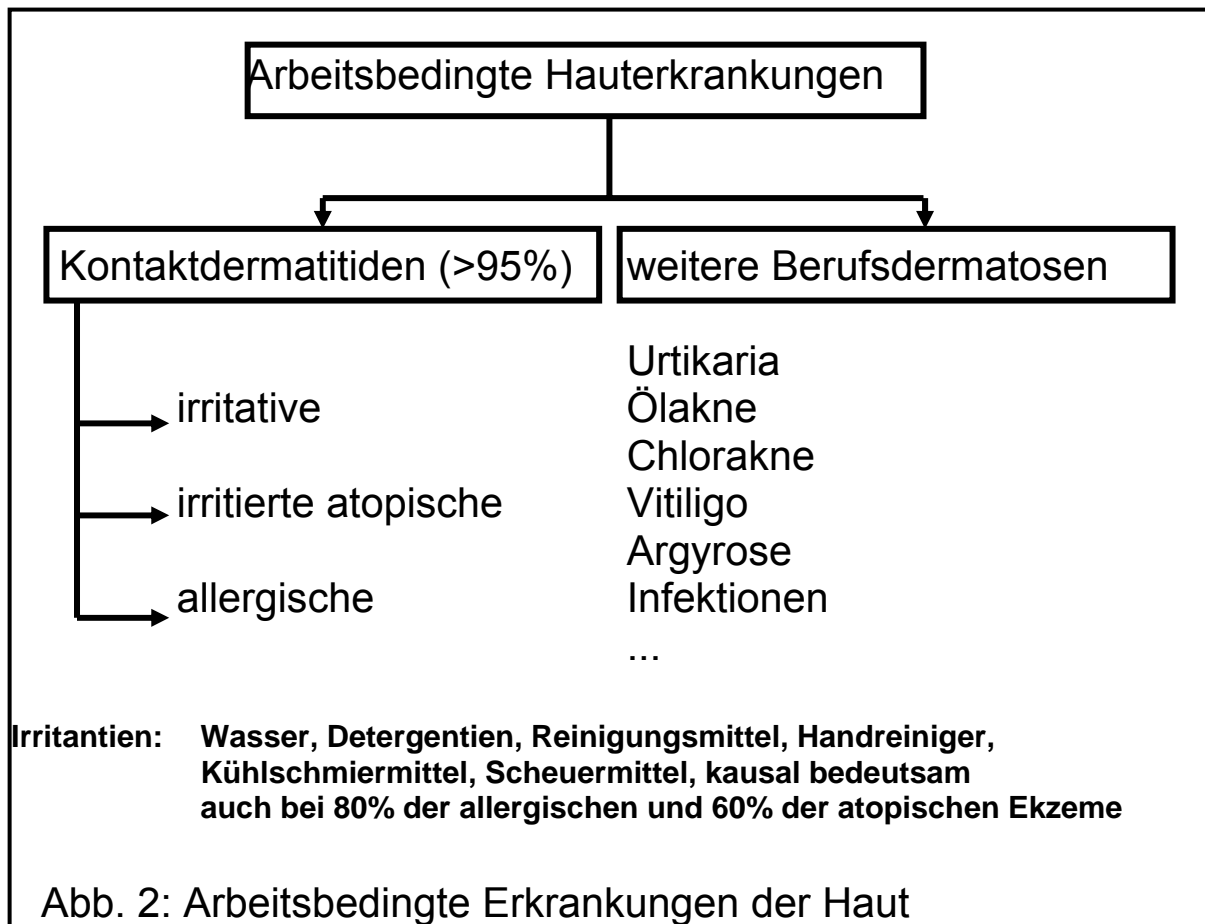
Die perkutane Resorption von Fremdstoffen, scheint in Bezug auf Hautkrankheiten oftmals auf den ersten Blick von nur untergeordneter Bedeutung zu sein. Aber eben nur auf den ersten Blick, denn die äußerliche Therapie mit Wirkstoffen setzt deren dermale Penetration ebenso voraus, wie die Überwindung der epidermalen Barriere von Allergenen für die Sensibilisierung und Auslösung einer Allergie eine unabdingbare Voraussetzung ist.

Hauterkrankungen

Hauterkrankungen an Arbeitsplätzen sind nach wie vor ein großes Problem und stellen eine Herausforderung für den Arbeitsschutz sowie die praktische und wissenschaftliche Arbeitsmedizin dar. Trotz der unbestreitbaren Bemühungen den Hauterkrankungen mit präventiven Maßnahmen entgegenzutreten, hat sich die Prävalenz und Inzidenz der Berufsdermatosen in den letzten Jahren kaum geändert. Dies betrifft nur die Handekzeme, den übrigen Berufsdermatosen kommt so gut wie keine sozialmedizinische Bedeutung zu, wenngleich das persönliche Schicksal eines Menschen davon abhängen kann.

Der arbeitsmedizinischen Hochschulmedizin wird gelegentlich vorgeworfen, sie würde praxisfern forschen, was für Hauterkrankungen aber überhaupt nicht zutrifft, da hier viele praxisrelevante Fragen noch völlig ungeklärt sind. Dies betrifft in ganz

besonderem Maße die Prävention und könnte erklären, warum Maßnahmen in der Vergangenheit so wenig effektiv gewesen sind.



Prävention wird allgemein in Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention eingeteilt. Primärprävention ist die Vermeidung oder Reduzierung von krankheitsauslösenden Ursachen. Sekundärprävention bezeichnet die Früherkennung und Frühtherapie und Tertiärprävention die Wiederherstellung der Gesundheit und Arbeitsfähigkeit. Die Prävention muss ebenso wie die therapeutische Medizin wissenschaftlich belegbar sein. Das heißt, dass auch die präventiven Instrumente daraufhin geprüft werden müssen, ob sie das wirklich leisten, was von ihnen erhofft wird. Alle unsere hier skizzierten Projekte fokussieren letztendlich immer genau auf diese Frage.

2. Übersicht über die am IPASUM bearbeiteten Forschungsaufgaben

Die Forschungsaufgaben, die sich aus der arbeitsmedizinisch-toxikologischer Sicht zum einen für die Hauterkrankungen und zu anderen für die Hautpenetration ergeben, sind vielseitig (siehe dazu Abb. 3).

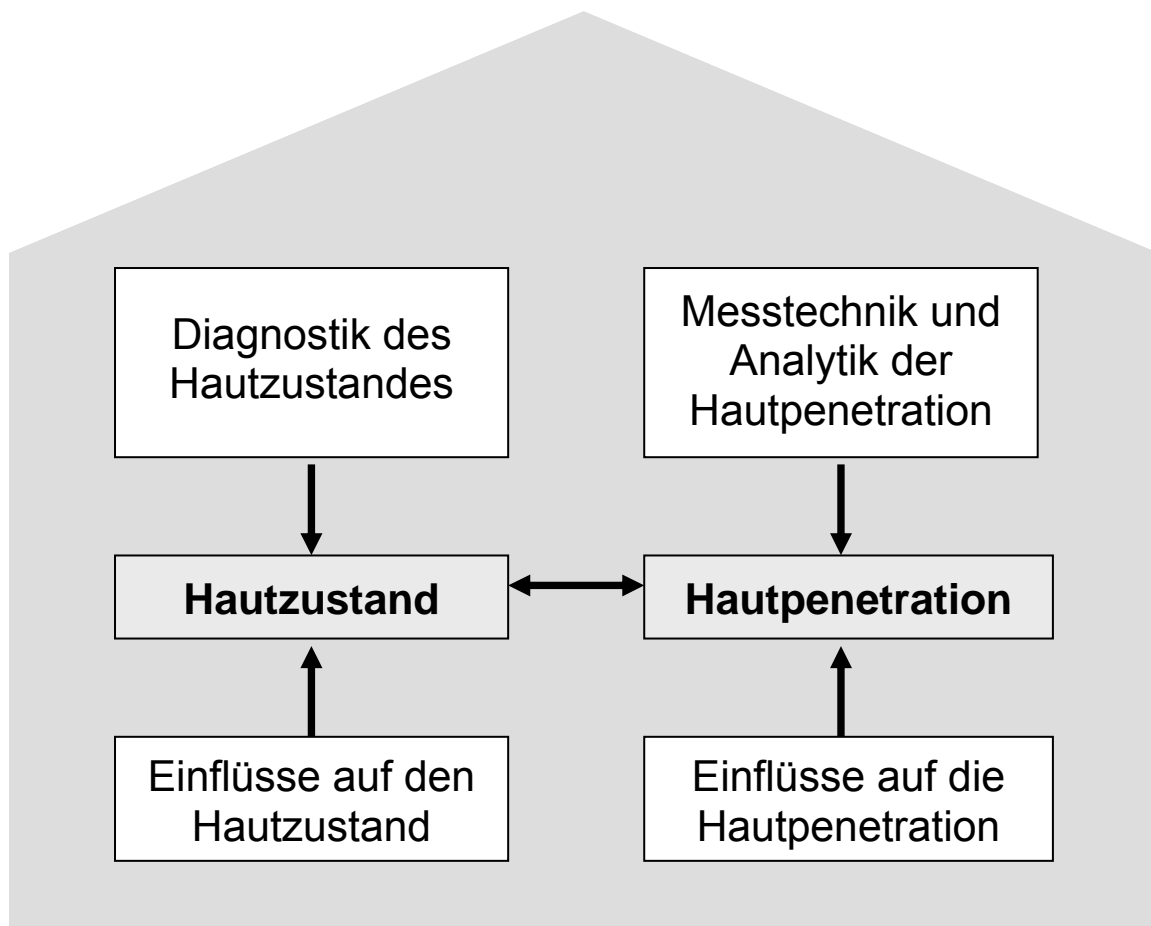


Abb. 3: Übersicht über die am IPASUM bearbeiteten Forschungsaufgaben

Für die Erfassung von Hautkrankheiten bzw. eines adversen Hautzustandes bedarf es zuverlässiger und standardisierbarer Diagnoseverfahren und Dokumentationen des Hautzustandes. Hier hat sich gezeigt, dass die arbeitsmedizinische Anforderung mit Blick auf eine Frühdiagnose von Hauterkrankungen mit den allgemeinen dermatologischen Beurteilungskriterien nicht hinreichend erfüllt wird, und deshalb ein neues Beurteilungsschema (Score-Schema) mit Blick auf kleinste Veränderungen der Haut benötigt wird. Eine Umsetzung solcher dermatologischer Beurteilungsverfahren in die Praxis erfordert dann aber auch eine optimale Kom-

munikation zwischen den Betriebsärzten und den arbeitsmedizinisch-dermatologischen Experten. Für diese Aufgabe bietet sich beispielsweise ein tele-dermatologisches Verfahren als innovative Lösung an. Für die Diagnose des Hautzustandes wird auch eine Reihe von hautphysiologischen Parametern genannt und diesbezügliche Meßsystemen angeboten. Es ist deshalb ebenfalls ein Teil der Forschung am IPASUM die Eignung derartige Parameter und Meßsysteme zu untersuchen.

Eine Vielzahl von Faktoren, die den Hautzustand negativ beeinflussen können, ist bekannt und es erfolgen große Anstrengungen, um die Beschäftigten am Arbeitsplatz gegenüber diesen Einflüssen zu schützen. Von großer Bedeutung ist es deshalb, sicherzustellen, dass durch derartige Interventionen die erhofften präventiven Effekte auch tatsächlich eintreten und gleichzeitig möglichst keine negativen Einflüsse durch die Interventionen aufgebaut werden. Da die menschliche Haut ein sehr komplexes und dynamisches System darstellt, sind bisher keine geeigneten in-vitro-Verfahren zur Untersuchungen solcher Einflüsse verfügbar. Demzufolge sind Untersuchungen der Beschäftigten in den Betrieben sowie Untersuchungen an Probanden bisher die einzigen Methoden, um die Effizienz und Verträglichkeit von Hautschutzverfahren zu erforschen.

Für die Quantifizierung der Hautpenetration bzw. der Penetrationsfähigkeit von Gefahrstoffen werden entsprechende Messtechniken und Analyseverfahren benötigt. Hierfür sind zum einen neue Verfahren zum Biomonitoring von Gefahrstoffen, deren Metaboliten und Addukten (in-vivo-Verfahren), aufzubauen, existierenden ex-vivo-Penetrationstestsystemen zu standardisieren sowie neuer innovative Messtechniken, wie z.B. die dermale Mikrodialyse (in-vivo und ex-vivo), zu entwickeln. Dabei weisen in-vivo- und ex-vivo-Verfahren unterschiedliche Vor- und Nachteile auf, so dass oftmals die gemeinsame Anwendung solcher Techniken erst eine valide Abschätzung der Hautresorption erlaubt.

Auch die Penetration von exogenen Stoffen durch die Haut kann durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren moduliert werden. Der Prozesse der Hautpenetration lässt sich annähernd mit einem statischem Modell beschreiben, so dass hierfür der Einsatz geeigneter ex-vivo-Verfahren sinnvoll erscheint. Dennoch sind auch hier Untersuchungen von Beschäftigten am Arbeitsplatz notwendig, um die Wirksamkeit solcher Einflüsse in der Praxis zu belegen.

Die Erforschung der genannten Wissensdefizite und Forschungsaufgaben bedarf der Kooperation von verschiedenen Fachdisziplinen. Am IPASUM arbeiten seit Jahren Experten aus dem arbeitsmedizinischen, dermatologischen und allergologischen Fachgebieten mit Fachleuten der analytisch-toxikologischen, chemischen und pharmazeutischen Fachgebiete zusammen, so dass sich am IPASUM ein einzigartiges Kompetenzzentrum zur kompetenten Bearbeitung von arbeitsmedizinisch-dermatotoxikologischer Forschungsaufgaben sowie zur Beantwortung von Frage aus der Praxis und Beratung von Stellen mit Verantwortung auf dem Gebiet der beruflichen Prävention entwickelt hat.

3. Forschungsprojekte seit 2000 in alphabetischer Reihenfolge der Projektleiter

Berufsdermatologische Expertensysteme in der Telemedizin (BEST)

Projektleiter: H. Drexler, H. C. Broding

Projektdauer : Seit 06/2004

Förderung: Berufsgenossenschaft der keramischen und Glas-Industrie,
Würzburg

Ziele des Projektes:

Validierung berufsdermatologischer Expertensysteme

Methoden des Projektes:

Digitale dermatologische Befunderfassung durch standardisierte Befundungs- und Dokumentationssoftware, Telemedizinischer Bild-/Daten-Transfer über verschlüsselte Internetverbindungen; Auswertung und Support durch berufsdermatologisch versierte Arbeitsmediziner und Einsatz des Systems in betriebsärztlichen Problembereichen sowie der Prävention, Qualitätssicherung der berufsdermatologischen Rehabilitation

Beteiligte im IPASUM:

H. C. Broding, H. Drexler

Kooperationspartner:

Klinik für Berufskrankheiten, Bad Reichenhall (Validierung im Bereich Rehabilitation), Volkswagen AG, Wolfsburg (Validierung im Bereich Prävention), Oehme, AG – Eckental (Validierung im Bereich Prävention),

Derzeitiger Stand des Projektes:

Einsatzbereites telemedizinisches stationäres und mobiles System; Validierungsphase in Kooperation mit Kliniken und Betrieben;. Aufbau einer berufsdermatologischen Datenbank mit Bilddokumentation

Aktuelle, wesentliche Ergebnisse des Projektes:

Erfolgreiche Standardisierung der Bildaufnahmetechnik und weitere Validierung im Zuge laufender Projekte.

Geplante Folgeprojekte:

Outsourcing als Projekt AG im netzwerk-Nordbayern
Zugangskonfiguration der Berufsdermatologischen SQL-Datenbank

Verbundvorhaben: „Vergleichende Untersuchung zur Überprüfung der Wirksamkeit von Hautschutzpräparaten im Rahmen des dreistufigen Hautschutzplanes. Gefährdungsanalyse und Schutzmaßnahme“

-Teilprojekt Erlangen

Projektleiter: H. Drexler, B. Kütting

Projektdauer: 2005 - 2008

Förderung: HVBG

Ziele des Projektes:

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, den Stellenwert der Hautschutzpräparate im bestehenden 3-stufigen Hautschutzplan wissenschaftlich zu überprüfen, damit künftig berufsgenossenschaftliche Empfehlungen zur Prävention von beruflichen Hauterkrankungen auf der Basis von gesicherten Erkenntnissen ausgesprochen werden können.

Methoden des Projektes:

Im Rahmen einer Interventionsstudie sollen Grundlagen für die Bewertung betrieblicher Hautschutzpräparate bei verschiedenen beruflichen Tätigkeiten mit starker Hautbelastung erarbeitet werden.

Hierzu wird im Teilprojekt Erlangen die metallbearbeitende Industrie (=Teilkohorte) untersucht, da in diesem Wirtschaftszweig einerseits die berufliche Belastung der Haut durch „Feuchtarbeit“ (Kühlschmiermittel) besonders hoch ist und andererseits eine für die Beurteilung der Ergebnisse störende mechanische Belastung der Haut vergleichsweise gering ist. In der Rekrutierungsphase werden Betriebe gemeinsam mit den Verantwortlichen des Arbeitsschutzes begangen, um geeignete Betriebe und Exponierte für die Interventionsstudie zu identifizieren. Geplant sind 4 Kollektive: (A) Beschäftigte, die motiviert werden im Betrieb vorhandene Hautschutz- und Hautpflegepräparate zu benutzen, (B) Beschäftigte, die nur zur Verwendung von im Betrieb vorhandenen Hautschutzpräparaten motiviert werden, (C) Beschäftigte, die nur zur Verwendung von im Betrieb vorhandenen Hautpflegepräparaten motiviert werden und (D) Beschäftigte, die keine Intervention erhalten. Die Motivationen zur Anwendung von Hautschutz- und Hautpflegepräparaten beziehen sich ausschließlich auf in dem jeweiligen Betrieb bereits eingesetzte Produkte. Verglichen werden Untersuchungsbefunde (Hautbefund, biophysikalische Messergebnisse) zwischen den 4 Kollektiven.

Da die Bestimmung des TEWL als Parameter der Hautbarrierefunktion abhängig von der Umgebungstemperatur und deshalb für Felduntersuchungen nur bedingt geeignet ist, wird im Rahmen der Rekrutierungsphase zunächst überprüft, ob der Hautkontakt mit Arbeitsstoffen (z. B. Kühlschmiermitteln, Reinigungsmittel) zu einer nennenswerten inneren Belastung führt. Gegebenenfalls kann die innere Belastung als Parameter für die Hautbarrierefunktion herangezogen werden, d. h. es wird zusätzlich ein biologisches Monitoring zur Beurteilung der epidermalen Barriere durchgeführt.

Beteiligte im IPASUM:

T. Baumeister, H. Drexler, T. Göen, B. Kütting, B. Schaller, W. Weistenhöfer

Kooperationspartner (mit Arbeits- bzw. Methodenzuordnung, auch Betriebe):

bisher 10 Betriebe der metallbearbeitenden Industrie (Stand 12/06)

Berufsgenossenschaftliche Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (Teilprojekt Bochum)

Derzeitiger Stand des Projektes (erreichte „Milestones“):

Zwischenbericht, Gewinnung von Betriebsärzten als Kooperationspartner, Rekrutierung von Probanden

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

noch ausstehend, da Rekrutierungsphase.

Die Penetration von Gefahrstoffen durch die Haut in vivo am Beispiel von 2-Butoxyethanol und Toluol

Projektleiter: H. Drexler

Projektdauer: 1998 - 2001

Förderung: DFG (DR-360/1 und DR 360/2)

Ziele des Projektes:

Für viele Gefahrstoffe der beruflichen und privaten Umwelt ist die dermale Resorption ein relevanter Aufnahmeweg. Durch Biomonitoring kann zwar häufig indirekt auf das Ausmaß der Hautresorption geschlossen werden, individuelle Einflußgrößen schränken jedoch die Beurteilung bezüglich der Resorptionswege ein. Toxikologische Kenntnisse über Kinetik der Hautpenetration, dermale Schadstoffkonzentrationen und dermalen Metabolismus stützen sich bislang auf tierexperimentelle und in-vitro Daten, wobei relevante Faktoren (Irritation, Okklusion), die zur Änderung der Barrierefunktion führen, nicht adäquat berücksichtigt werden können. Die Mikrodialyse ermöglicht dagegen in vivo die Beurteilung der Hautpenetration und Resorption. Durch die Kombination mit nicht invasiven hautphysiologischen Methoden zur individuellen Beurteilung der Barrierefunktion und der veränderten Durchblutungssituation kann den Besonderheiten der lebenden menschlichen Haut adäquat Rechnung getragen werden. Einerseits soll 2-Butoxyethanol, als Vertreter von Verbindungen mit sehr hohem Penetrationsvermögen, andererseits Toluol, als Verbindung mit geringerer Fähigkeit zur Hautpenetration, untersucht werden.

Methoden des Projektes:

In-vivo-Mikrodialyse; In-vitro-Mikrodialyse, Gaschromatographie, Biomonitoring

Beteiligte im IPASUM:

J. Angerer, H. Drexler, Th. Göen, G. Korinth

Kooperationspartner:

Hautklinik der FAU Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. med. Fartasch)
Institut für Physiologie und Pathophysiologie (Prof. Dr. med. Schmelz)

Derzeitiger Stand des Projektes

Die Projektziele wurden erreicht. Abschlussbericht von der DFG akzeptiert. Zwei Dissertationen, Darstellung der Ergebnisse (wissenschaftliche Vorträge, Publikationen) noch nicht abgeschlossen.

Wesentliche Ergebnisse des Projektes

Die Techniken (Mikrodialyse in vivo an Mensch und Tier) wurden standardisiert und aufbauend auf diesen Erfahrungen weiterentwickelt (Mikrodialyse an exzidierte Humanhaut, Franzkammerversuche mit Voll- und Spalthaut). Diese Erfahrungen waren Grundlage weiterer Projekte (u.a. des EU-Projektes EDETOX)

Erforschung der dermalen Permeation und des Metabolismus von transdermal applizierten Wirkstoffen mit Hilfe von In-vitro-Methoden

Projektleiter: H. Drexler

Projektdauer: 2003 - 2006

Förderung: Hexal Pharmaforschung GmbH

Ziele des Projektes:

- Verifizierung der In-vitro-Mikrodialyse für Clonidin TTS (Transdermale Therapeutische Systeme) und eventuelle Korrelation mit in vivo Plasmaspiegel.
- Untersuchung des dermalen Metabolismus eines ACE-Hemmer-Prodrugs.
- Anwendung der In-vitro-Mikrodialyse für ACE-Hemmer-TTS.

Methoden des Projektes:

Untersuchung der dermalen Penetration mittels In-vitro-Mikrodialyse und Diffusionszellen-Technik

Einsatz des Tape Strip-Probenahmeverfahrens

Konzentrationsbestimmungen und Untersuchungen zum Metabolismus in Haut-homogenisat

Analytik (HPLC) der Proben zur Hautpenetration

Gehaltsbestimmung aus TTS und Tape Strips

Beteiligte im IPASUM:

H. Drexler, G. Korinth, K.-H. Schaller, T. Wellner

Kooperationspartner:

Hexal Pharmaforschung GmbH

Derzeitiger Stand des Projektes:

Projekt steht kurz vor dem Abschluss

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

- ACE-Hemmer-Prodrug wird dermal verstoffwechselt, nicht aber in den pharmazeutisch aktiven Metaboliten
- In-vitro-Mikrodialyse ist auch für die Untersuchung der Penetration aus transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) geeignet.
- Die in-vitro-Mikrodialyse stellt im Vergleich zur Diffusionszelle die technisch aufwendigeren Anwendung dar

Vergleichende Untersuchung zur Belastung und Beanspruchung am Arbeitsplatz durch Reinigungsmittel auf Mineralöl- und auf Pflanzenölbasis unter besonderer Berücksichtigung akuter und chronischer Hauterkrankungen („Alternative Reinigungsmittel im Offsetdruck“)

Projektleiter: H. Drexler

Projektdauer: 2000 - 2003

Förderung: HVBG, BG Druck und Papierverarbeitung

Ziele des Projektes:

Das Ziel des Forschungsvorhabens war es, die Grundlagen für eine Bewertung des Lösemittel-Ersatzstoff-Konzeptes aus arbeitsmedizinisch-toxikologischer Sicht zu erarbeiten. Im Rahmen einer Querschnittsstudie sollte geprüft werden, ob sich Reinigungsmittel auf Mineralölbasis und Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis in der resultierenden inneren Belastung und in dem Hautzustand der Beschäftigten im Vergleich zu unbelasteten Kontrollpersonen unterscheiden.

Methoden des Projektes:

Querschnittsstudie an 772 Beschäftigten (487 Offset-Drucker, 285 Versandmitarbeiter) in 17 Zeitungsdruckereien

Fragebogen zur Hautbelastung und Hautschutz sowie zur Atopie

Klinische Erfassung des Hautbefundes

Biophysikalische Messungen (TEWL; Corneometrie; pH-Wert der Haut; Hauttemperatur)

Biologisches Monitoring von Lösemitteln (aromatische Kohlenwasserstoffe, Glykolether)

Untersuchung der Penetration von Arbeitsstoffen durch exzidierte Haut und durch Handschuhmaterial mittels Diffusionszellen

Beteiligte im IPASUM:

J. Angerer, H. Drexler, T. Göen, G. Korinth, K. H. Schaller

Kooperationspartner:

Institut für Arbeitsmedizin der RWTH Aachen (erste Projektphase)

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. W. Uter)

Derzeitiger Stand des Projektes:

Abgeschlossen, Teilergebnisse veröffentlicht (siehe Anhang).

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis haben, weisen eine höhere Hautbeanspruchung auf als Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis haben.

Keine toxikologisch relevante innere Belastung der Beschäftigten gegenüber aromatischen Kohlenwasserstoffen und Glykolethern.

Arbeitsstoffe in Gemischen und in verdünnter Form penetrieren oftmals besser durch die Haut als in Reinform.

Bei Verwendung von Hautschutzcremes zeigte sich eine Penetrationsförderung. Das verwendete Handschuhmaterial schützt effektiv vor wässrigen Arbeitsstoffen.

Feuchtarbeit vs. Tragen okklusiver Schutzhandschuhe – evidenz-basierte Bewertung potentiell hautschädigender Einflüsse

Projektleiter: H. Drexler, G. Korinth, E. Ochsmann, K. H. Schaller

Projektdauer: 2005

Förderung: Eigenmittel

Ziele des Projektes:

Auswertung der Literatur des Zeitraumes 2000-2005 (englischsprachige Literatur) bzw. 1996-2005 (deutschsprachige Literatur) hinsichtlich der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Handschuhtragen und der Verursachung irritativer Kontaktdermatitis im Sinne der Evidenz-basierten Medizin gegeben ist.

Methoden des Projektes:

Literaturrecherche via pubmed
Aufbau eine Datenbank

Beteiligte im IPASUM:

H. Drexler, G. Korinth, E. Ochsmann, K. H. Schaller

Kooperationspartner:

Dr. Roos (Werksarzt des Unternehmens „Infineon“)

Derzeitiger Stand des Projektes:

Abgeschlossen und veröffentlicht (siehe Anhang)

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur finden sich keine Hinweise, dass ein Zusammenhang zwischen dem Tragen okklusiv wirkender Schutzhandschuhe und der Verursachung irritativer Kontaktdermatitis besteht. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

Evaluations and predictions of dermal absorption of toxic chemicals (EDETUX).

- Projektleiter:** H. Drexler
- Projektdauer:** 2000 - 2003
- Förderung:** Europäische Union (EU).

Ziele des Projektes:

Gewinnung neuer Daten zum besseren Verständnis der Hautresorption von potentiell toxischen Chemikalien und deren dermalen Metaboliten.
Vergleich von in vitro und in vivo Methoden.

Methoden des Projektes:

Experimentelle Untersuchungen der Hautpenetration von arbeitsmedizinisch relevanten chemischen Stoffen verschiedener Gruppen an Probanden (Mikrodialyse) und in vitro (Diffusionszelle, Mikrodialyse).

Beteiligte im IPASUM:

H. Drexler, S. Geh, Th. Göen, G. Korinth, K.H. Schaller, T. Wellner.

Kooperationspartner:

EU-Verbundprojekt, besondere Kooperation mit Coronel Institut der Universität Amsterdam und TNO, Zeist, Niederlande.

Derzeitiger Stand des Projektes:

Abgeschlossen, Teilergebnisse veröffentlicht (siehe Anhang).

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

Die Hautpenetration von wässrigen Verdünnungen verschiedener Glykolether und Alkohole ist oftmals höher als die von unverdünnten Stoffen.

Die Mikrodialyse an Probanden weist Vorteile im Vergleich zur Diffusionszelle in vitro bei der Charakterisierung der Hautpenetrationskinetik auf.

Die von uns entwickelte Mikrodialyse-Technik in vitro ermöglicht durch den Einsatz von Kleinstmengen von alkoholischen Vehikeln die Hautresorption von mit anderen Methoden schwierig zu untersuchenden Stoffe wie Pyren sicher zu erfassen.

Es konnte gezeigt werden, dass der bisher eingesetzte Parameter zur Quantifizierung der Hautpenetration – der Permeabilitätskoeffizient – von fraglicher Aussagekraft ist.

Gefährdungsanalyse und Untersuchung der Hautbeanspruchung bei Auszubildenden in der pharmazeutischen Industrie.

Projektleiter: G. Korinth

Projektdauer: 2004 - 2006

Förderung: Werksärztlicher Dienst der Fa. Roche, Penzberg.

Ziele des Projektes:

Untersuchung des Hautstatus von Auszubildenden in einem Betrieb der pharmazeutischen Industrie und Erfassung von Ursachen der Hautbeanspruchung.

Methoden des Projektes:

Beurteilung von arbeitsplatzhygienischen Bedingungen hinsichtlich einer möglichen Hautbeanspruchung im Rahmen einer Begehung.

Erfassung der individuellen Gefährdung mittels eines Fragebogens.

Klinisch-dermatologische Untersuchung der Hautstatus.

Erfassung der Hautbeanspruchung mittels der Bioengineering-Verfahren (TEWL, Corneometrie, Chromametrie, pH-Wert der Hautoberfläche, Digitalphotographie der Hände).

Beteiligte im IPASUM:

H. C. Broding, G. Korinth, C. Laxy.

Kooperationspartner:

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. W. Uter)

Derzeitiger Stand des Projektes:

Projekt steht vor dem Abschluß.

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

Projekt befindet sich in der Auswertephase.

Aromatische Amine in der Gummiindustrie

Projektleiter: G. Korinth, J. Angerer, H. Drexler

Projektdauer: 2003 - 2006

Förderung: Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Ziele des Projektes:

Verbesserung der Prävention beruflich exponierter Arbeitnehmer vor den Wirkungen krebserzeugender Aminoaromaten in der Gummiindustrie und an vergleichbaren Arbeitsplätzen.

Methoden des Projektes:

Untersuchung des Hautstatus von exponierten Beschäftigten und Erfassung der arbeitshygienischen Bedingungen.

Erfassung der äußeren Belastung mittels des Luftmonitoring und der inneren Belastung mittels des Biomonitoring.

Hautpenetrationsuntersuchungen von aromatischen Aminen mittels der Diffusionszelle (verschiedene Verdünnungen, Einfluss von Hautcremes).

Beteiligte im IPASUM:

J. Angerer, H. Drexler, G. Korinth, S. Penkert, K. H. Schaller, T. Weiß.

Kooperationspartner:

4 Betriebe der Gummiindustrie; BG Chemie

Derzeitiger Stand des Projektes:

Abgeschlossen und größtenteils veröffentlicht (siehe Anhang).

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

Arbeitnehmer mit beanspruchter Haut haben eine signifikant höhere innere Belastung gegenüber aromatischen Aminen als Arbeitnehmer mit gesunder Haut. Eine häufige Anwendung von Hautschutzcremes führte bei Arbeitnehmern zu einer erhöhten Aufnahme von aromatischen Aminen, während Hautpflegecremes einen positiven Einfluss auf den Hautzustand und die Aufnahme von Arbeitsstoffen zeigten. Die Applikation von Hautcremes in Diffusionszelleexperimenten führte zu einer erheblichen Penetrationsförderung der Hautaufnahme von aromatischen Aminen.

Sicherheitsaspekte bei der Anwendung der intraperitonealen hyperthermen Chemo-Perfusion (HIPEC)

Projektleiter: K. Schmid
Projektdauer: 2002 - 2004
Förderung: Marohn-Stiftung Erlangen

Ziel des Projektes:

Die intraperitoneale hypertherme Chemo-Perfusion (HIPEC) ist ein neues, aussichtsreiches Verfahren in der Therapie von Patienten die an einer Peritonealcarcinose erkrankt sind.

Dabei wird unmittelbar im Operationssaal eine hypertherme Zytostatikalösung in die Bauchhöhle des Patienten appliziert. Dabei sind Fragen zur Sicherheit für die Anwender offen.

Methoden des Projektes:

Raumluftmessungen, Biomonitoring und In-vitro-Versuche zur Permeabilität der verwendeten Handschuhe (Versuche mittels Franzkammer und einem Glasgefäß).

Beteiligte im IPASUM:

J. Angerer, M. I. Böttcher, G. Korinth, K. Schmid

Kooperationspartner:

Chirurgische Universitätsklinik (Prof. Dr. Thomas Meyer und Dr. Jörg Pelz)

Derzeitiger Stand des Projektes:

Abgeschlossen und teilweise publiziert (siehe Anhang).

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

Durch die In-vitro-Versuche konnte nachgewiesen werden, dass die verwendeten Latexhandschuhe unter realen Expositionsbedingungen die Chirurgen vor einer dermalen Exposition schützen.

Bei den In-vitro-Versuchen wurde lediglich in einem von 40 Versuchen unter worst-case Exposition ein Durchbruch gefunden.

Transepidermaler Wasserverlust und Inzidenz von Handekzemen in einer prospektiven Verlaufsstudie an Krankenpflegeschülerinnen

Projektleiter: K. Schmid

Projektdauer: 2000 - 2004

Förderung: Eigenmittel

Ziele des Projektes:

Ziele des Projektes waren die Erfassung der Inzidenz von Handekzemen in einer Kohorte von Krankenpflegeschülerinnen, die Analyse von potentiellen Risikofaktoren sowie die Bestimmung der Validität von „Bioengineering“-Methoden für die Haut.

Methoden des Projektes:

Hautärztliche klinische Untersuchungen, Skin Bioengineering-Methoden (TEWL), Statistik des prospektiven Verlaufs

Beteiligte im IPASUM:

H. C. Broding, K. Schmid

Kooperationspartner:

Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie (Prof. Uter) für die statistische Auswertung

Derzeitiger Stand des Projektes:

Abgeschlossen und publiziert (siehe Anhang)

Wesentliche Ergebnisse des Projektes:

Die 12-Monats-Prävalenz von Symptomen eines Handekzems lag bei 37-43%. Die Ergebnisse der TEWL Messungen korrelierten mit dem Auftreten von Hautproblemen, sie besitzen jedoch keinen prädiktiven Wert.

4. ANHANG

Deckblätter und Abstracta
ausgewählter Publikationen des Kompetenzzentrums Arbeitsmedizinische
Dermatotoxikologie (2000 – 2006)