

## Zentrum Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und Dermatologie Abteilung Arbeits- und Sozialmedizin

Centre for Occupational, Social, Environmental Medicine and  
Dermatology - Department of Occupational Medicine and Public Health



Neue Erkenntnisse zu Gesundheitsrisiken durch biologische Arbeitsstoffe erfordern angepasste Präventionsstrategien: Beschäftigte mit Gebläse-unterstützte Atemschutzausrüstung (vorn) und Feinstaubmaske (im Hintergrund) bei der Arbeit in der Nutztierhaltung. Foto: Abt. Arbeits- und Sozialmedizin, UMG

### Forschungsschwerpunkte Research Foci

---

- ▷ Innovative Präventionsstrategien berufsbedingter Atemwegserkrankungen
  - ▷ Genetische Dispositionsfaktoren für berufs- und umweltbedingte Erkrankungen
  - ▷ Genotoxizität und sonstige Gesundheitsrisiken neuer industrieller Technologien und neuer Rohstoffe
  - ▷ Gesundheitsrisiken durch biologische Gefahrstoffe: Mikroorganismen und ihre Metabolite in der Arbeits- und Umwelt
  - ▷ Berufliche Leistungsfähigkeit im demographischen Wandel
  - ▷ Innovative Strategies for the Prevention of Occupationally Induced Respiratory Diseases
  - ▷ Genetic Factors of Individual Susceptibility to Occupational- and Environmental Diseases
  - ▷ Genotoxicity and other Health Risks from Novel Industrial Technologies and Raw Materials
  - ▷ Health Risks from Biological Hazards: Microorganisms and their Metabolites in Industry and the Environment
  - ▷ Influence of demographic change on occupational fitness and performance
-



**Abteilungsdirektor** Head of Department

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

**Kontaktdaten** Contact

Abteilung Arbeits- und Sozialmedizin

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN

Waldweg 37, D-37073 Göttingen

Telefon +49-551 / 39-4950, Fax +49-551 / 39-6184

ehallie@gwdg.de

www.arbeitsmedizin.uni-goettingen.de/

**Hochschullehrer/innen** Professors and Lecturers

+49-551 /

|                   |                  |                  |              |
|-------------------|------------------|------------------|--------------|
| Hallier, Ernst    | Prof. Dr. med.   | ehallie@gwdg.de  | 39-4950      |
| Bünger, Jürgen    | PD Dr. med.      | buenger@bgfa.de  | 0234-3024556 |
| Müller, Michael   | PD Dr. rer. nat. | mmuelle3@gwdg.de | 39-8046      |
| Westphal, Götz A. | PD Dr. rer. nat. | westphal@bgfa.de | 0234-3024577 |

**Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen** Other Group Leaders

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

## EINLEITUNG

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

## PREFACE

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

### 1. Innovative Strategien zur Prävention berufsbedingter Atemwegserkrankungen

Berufsbedingte Atemwegserkrankungen sind von großer sozioökonomischer Bedeutung und verursachen in hohem Maße durch die Sozialversicherungsträger zu leistende Aufwendungen in Form von Präventionsmaßnahmen, Behandlung, Rehabilitation und Renten. Sowohl aus umwelt- als auch aus arbeitsmedizinischer Sicht besteht noch ein erheblicher Bedarf an effektiven (Früh)Diagnose- und Therapiestrategien.

#### *Chronische Atemwegserkrankungen*

Die Arbeitsgruppe entwickelt innovative Präventionskonzepte, die in Branchen mit hoher inhalativer Belastung wie der Metallindustrie

und der Landwirtschaft evaluiert werden. Besondere Bedeutung kommt der Analyse möglicher Risikoprofile zu, um geeignete Primärpräventionsstrategien abzuleiten. Auf der Basis der Akten der landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften wurden alle in ganz Deutschland zwischen 1990 und 2002 gemeldeten Berufskrankheiten-Verdachtsfälle auf eine allergische Atemwegserkrankung durch Rinderallergen retrospektiv ausgewertet (Cattle allergy study: CAS). Unsere Ergebnisse unterstreichen die hohe sozioökonomische Bedeutung berufsbedingter Atemwegserkrankungen aufgrund des hohen Anteils junger Landwirte mit bereits bestehender Atemwegserkrankung. Atopie scheint einen relevanten Risikofaktor in der Entwicklung eines Rinderasthmas darzustellen. In einem weiteren Schritt wurden erstmals infektimmunologische und molekulargenetische Aspekte untersucht.

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

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

#### *Grenzwerte für Stäube*

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

### 1. Innovative Strategies to Prevent Chronic Obstructive Lung Diseases

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

### Chronic Airways Diseases

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

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

There is still significant need to improve treatment of individuals suffering from asthma by establishing an all-embracing concept consisting of clinical-therapeutic, occupational-technical and environmental-health aspects. The task group is therefore developing innovative concepts for knowledge transfer and integrative care, which are being evaluated in the course of cooperative occupational-health and occupational-technical projects.

### Threshold limit values for dusts and other aerosols

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

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. med. Astrid Heutelbeck

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

### Kooperationen Cooperations

A. Hartwig, TU Berlin, DFG-Senatskommission (Arbeitsstoffkommission)

H. Greim, TU München, DFG-Senatskommission (Arbeitsstoffkommission)

K. Straif, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon

H. Bickeböller, Abteilung Genetische Epidemiologie, Universität Göttingen

R. Hilgers, Abteilung Medizinische Statistik, Universität Göttingen

H.-J. Scheuermann / J. Jäger, Landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft Niedersachsen-Bremen

H. Drexler, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg

H. Dunkelberg, Abteilung Allgemeine Hygiene und Umweltmedizin, Universität Göttingen

D. Landmann, Lehr- und Versuchsanstalt (LVA) Echem

### Drittmittelförderung Funding

DFG, Normalverfahren, 2004-2009

BMWA, „Prävention von berufsbedingten Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft“ F2066, 2005-2007

BLB (Bundesverband der Landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften), „Erstellung, Erprobung und Bewertung eines Programms zur Prävention arbeitsbedingter Atemwegserkrankungen“, 2005-2007

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Heutelbeck AR, Schulz T, Bergmann KC, Hallier E (2008) Environmental exposure to allergens of different dog breeds and relevance in allergological diagnostics. *Journal of Toxicology and environmental Health A* 71: 751-758

German cattle allergy study (CAS): public health relevance of cattle-allergic farmers. Heutelbeck AR, Janicke N, Hilgers R, Kütting B, Drexler H, Hallier E, Bickeböller H. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 Nov;81(2):201-8. Epub 2007 Jul 17

Volatile organic compounds in dwelling houses and stables of dairy and cattle farms in Northern Germany. Beck JP, Heutelbeck A, Dunkelberg H. *Sci Total Environ*. 2007 Jan 1;372(2-3):440-54. Epub 2006 Nov 21

## 2. Genetische Dispositionsfaktoren für berufs- und umweltbedingte Erkrankungen

In gleicher Weise gegenüber Arbeitsstoffen exponierte Personen sind nicht in gleichem Ausmaß von berufsbedingten Erkrankungen betroffen. Dies gilt für stoffliche Einwirkungen, beispielsweise Allergene, aber auch für physikalische Einwirkungen, insbesondere UV-Strahlung. Die Inzidenz für das maligne Melanom nimmt nach wie vor stark zu. Neben exogenen Risikofaktoren wie intermittierender UV-Exposition spielen individuelle Faktoren eine Rolle. Anerkennungsmäßig ist hierbei der Hauttyp von großer Bedeutung. Genetisch wird der Hauttyp maßgebend durch Varianten im Melanocortin-1 Rezeptor (MC-1R) determiniert. Zudem werden individuelle Unterschiede in der Entgiftung von reaktiven Intermediaten diskutiert, die durch UV-Einwirkungen in der Haut entstehen können (beispielsweise Reaktive Sauerstoffspezies). PPARs (Peroxisome-Proliferator Activated-Receptors) sind eine weit verbreitete Rezeptorengruppe mit vielfältigen Effekten, die auch im Zusammenhang mit der Entstehung und der Therapie des malignen Melanoms diskutiert werden. Beispielsweise waren *PPARγ* Agonisten in der Lage, das Wachstum von Melanom-Zelllinien zu hemmen. In Kooperation mit der Abteilung Dermatologie und Venerologie an der Georg-August-Universität untersuchten wir diese genetischen Varianten mit verschiedenen PCR-(Polymerase Chain Reaction) Techniken. Der bereits von anderen Arbeitsgruppen gezeigte Zusammenhang zwischen MC-1R Varianten und Melanom konnte bestätigt werden. Das geschätzte Risiko an einem Melanom zu erkranken wuchs proportional zur Anzahl der *MC1R* Varianten, die ein Individuum aufwies. Zwei Untersuchungen zu möglichen Zusammenhängen zwischen genetischen *PPARγ* Varianten und dem geschätzten Melanom Risiko ergaben differierende Ergebnisse.

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

Equally exposed individuals are not affected by occupational diseases, such as contact allergy, to the same extent. This holds true for the effects of physical exposures such as UV-radiation. The

incidence for malignant melanoma is on the rise. Various factors such as sun exposure and genetic predisposition may play a role in pathogenesis. Skin type is known to contribute significantly to the disease. Skin type is predominantly determined by variants of the melanocortin-1 receptor (MC-1R). In addition detoxification of reactive intermediates which occur in the skin upon UV-exposure may play a role (such as reactive oxygen species). PPARs (Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptors) are a widespread group of receptors which show a multitude of effects. Among others these are discussed in context with malignant melanoma. *PPAR* $\gamma$  agonists are able to inhibit the growth of melanoma derived cell lines. In cooperation with the Department of Dermatology and Venerology we investigated these genetic variants by use of different PCR techniques. We were able to confirm the association between *MC1R* variants and melanoma. The odds ratio for melanoma increased with an increasing number of *MC1R* variants in each individual. Two investigations on *PPAR* $\gamma$  variants and melanoma risk yielded inconsistent results.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Götz Westphal

#### Kooperationen Cooperations

A. Schnuch, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Göttingen  
C. Neumann, Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universität Göttingen

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Mössner R., Anders N, König IR, Krüger U, Schmidt D, Berking C, Ziegler A,

Brockmüller J, Kaiser R, Volkenandt M, Westphal GA, Reich K (2007):

Variations of the melanocortin-1 receptor and the glutathione-S transferase T1 and M1 genes in cutaneous malignant melanoma. *Arch. Dermatol. Res.* 298, 371 - 379

Mössner R, Meyer P, Jankowski F, König IR, Krüger U, Kammerer S, Westphal G, Boettger MB, Berking C, Schmitt C, Brockmüller J, Ziegler A, Stapelmann H, Kaiser R, Volkenandt M, Reich K (2007):

Variations in the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene and melanoma risk. *Cancer Letters* 246, 218 - 223

### 3. Toxizität und Gesundheitsrisiken von Dieselmotoremissionen

Dieselmotoren sind wegen ihres guten Wirkungsgrades im Vergleich zu Benzinaggregaten vor allem im Transportwesen unverzichtbar. Allerdings sind Dieselmotoremissionen mit den anhaftenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) als kanzerogen eingestuft. Der Einfluss von neuen und modifizierten Kraftstoffen aus fossilen und erneuerbaren Quellen auf die Mutagenität und Zytotoxizität von Dieselmotoremissionen wurde von unserer Arbeitsgruppe an modernen EURO III bis EURO VI-Fahrzeugen und -Motoren untersucht. Der Einfluss der Abgasnachbehandlung durch Partikelfilter, Oxidationskatalysatoren und Stickoxidreduktion (SCR-System) wurde vor und nach Behandlung des Abgases gemessen. Da die modernen Dieselmotoren nur noch sehr geringe Partikelmassen emittieren, wurde in den neueren Studien jeweils auch die Gasphase als Kondensat gesammelt und untersucht. Sowohl schwefelreduzierte fossile Kraftstoffe als auch Pflanzenölmethylester (Biodiesel)

reduzieren die Emissionen von Partikeln und PAK. Die niedrigsten Emissionen werden mit den modernen „Designerkraftstoffen“ aus Erdgas (Gas to Liquid, GtL) und Biomasse (Biomass to Liquid, BtL) erreicht. Die Mutagenität wird immer deutlich vermindert, während die Zytotoxizität durch höhere Carbonyl-Emissionen ansteigen kann. Die Abgasnachbehandlung reduziert die Emissionen und die Zyto- und Genotoxizität weiter. Am effektivsten ist dabei das SCR-System. Im Gegensatz zum umgeesterten Rapsöl (Biodiesel) führt die Verbrennung des rohen Rapsöls zu einem signifikanten Anstieg der Partikel- und PAK-Emissionen und damit der Genotoxizität etwa um den Faktor 10 gegenüber herkömmlichem Tankstellen-Dieselmotorkraftstoff. Unter bestimmten Rahmenbedingungen können auch die Abgasnachbehandlung durch Katalysator und Partikelfilter zu Anstiegen der Emissionen und der Mutagenität führen. Auffällig ist ein deutlicher Anstieg der Mutagenität in den Kondensaten bei den Motoren, die besonders wenig Partikel produzieren. Offensichtlich geht die Bildung der PAK nicht in gleichem Umfang wie die Partikelbildung zurück. Dadurch werden weniger PAK an Partikel gebunden und verbleiben in der Gasphase.

Verschiedene krebsauslösende oder verdächtige Substanzen führen in Gentoxizitäts-Tests zu falsch negativen oder inkonsistenten Ergebnissen. Als Ursache wurden beispielsweise Unzulänglichkeiten von metabolischen Aktivierungssystemen (S9-Mix) verantwortlich gemacht. Am Beispiel verschiedener Arbeitsstoffe wurden mit in vitro Testsystemen die Ursachen für inkonsistente Ergebnisse erforscht.

### 3. Toxicity and Health Risks from Diesel Engine Emissions

Diesel engines are indispensable for transportation due to their favorable efficiency factor in comparison to gasoline units. However, diesel engine emissions are considered to be carcinogenic in combination with adsorbed polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). The influence of newly designed and modified fuels from fossil and renewable sources on mutagenicity and cytotoxicity of diesel engine particles were investigated by our group in modern EURO III up to EURO VI-vehicles and -engines with and without exhaust aftertreatment, using particle filters, oxidation catalysts, and nitrogen oxide reduction (SCR-system). Since modern diesel engines emit only small amounts of particles, the gaseous phase of the emissions was also sampled as condensate in recent studies. Both sulfur-reduced fossil fuels and plant oil methyl esters (biodiesel) reduce emissions of particles and PAH. The lowest emissions are achieved with modern „Designer fuels“ from natural gas (Gas to Liquid, GtL) and biomass (Biomass to Liquid, BtL). Mutagenicity is reduced in all experiments, while cytotoxicity may increase due to higher emissions of carbonyls. Mutagenicity and cytotoxicity are further reduced by aftertreatment of the exhaust. The SCR-system is the most effective device. In contrast to transesterified rape seed oil (biodiesel) the use of crude rape seed oil leads to a significant increase of particle and PAH-emissions and correspondingly of geno-

toxicity by one order of magnitude compared to common diesel fuel. Under certain conditions the exhaust aftertreatment with oxidation catalyst and particle filter can cause an increase of emissions and mutagenicity. Unexpectedly, the mutagenicity of the condensates increased in engines with very low particle formation. Obviously the formation of PAH is not lowered to the same extent compared to particles. Therefore less PAH are adsorbed onto particles and remain in the gaseous phase.

Several carcinogenic or suspected compounds lead to false negative or inconsistent results in toxicological in vitro systems. Among others, shortcomings in the metabolic activation systems (S9-mix) are discussed as causes. The reasons for such inconsistent results were investigated with various occupational toxicants.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

PD Dr. med. Jürgen Büniger

PD Dr. rer. nat. Götz Westphal

PD Dr. rer. nat. Michael Müller

#### Kooperationen Cooperations

G. Knothe, U.S. Department of Agriculture, Peoria, IL, USA

J. Krahl, Hochschule, Coburg

N. Metz, BMW AG, München

A. Munack, Johann Heinrich von Thünen-Institut (vormals Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft), Braunschweig

L. Schumacher, University of Missouri, Columbia, MO, USA

H. Tschöke, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

T. Garbe, Volkswagen AG, Wolfsburg

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Krahl J, Munack A, Ruschel Y, Schröder O, Büniger J (2008): Exhaust gas emissions and mutagenic effects of diesel fuel, biodiesel and biodiesel blends. SAE-Technical Paper Series No. 2008-01-2508, Society of Automotive Engineers, Warrendale, PA, U.S.A., pp. 1-7

Krahl J, Munack A, Ruschel Y, Schröder O, Büniger J (2007): Comparison of emissions and mutagenicity from biodiesel, vegetable oil, GTL, and diesel fuel. SAE 2007 Transactions, Journal of Fuels and Lubricants **116**, 931-938

Büniger J, Krahl J, Munack A, Ruschel Y, Schröder O, Emmert B, Westphal G, Müller M, Hallier E, Brüning T (2007): Strong mutagenic effects of diesel engine emissions using vegetable oil as fuel. Arch Toxicol **81**, 599-603

Krahl J, Munack A, Grope N, Ruschel Y, Schröder O, Büniger J (2007): Biodiesel, rapeseed oil, Gas-to-Liquid, and a premium diesel fuel in heavy duty diesel engines: endurance, emissions and health effects. Clean Soil Air Water **35**, 417-426

Büniger J, Krahl J, Weigel A, Schröder O, Brüning T, Müller M, Hallier E, Westphal G (2006): Influence of fuel properties, nitrogen oxides, and exhaust treatment by an oxidation catalytic converter on the mutagenicity of diesel engine emissions. Arch Toxicol **80**, 540-546

Krahl J, Munack A, Ruschel Y, Schröder O, Grope N, Schwarz S, Büniger J (2006): Emissions from a heavy duty diesel engine: Gaseous compounds, particles and related health effects. In: VDI-Berichte Nr. 1958, VDI Verlag, Düsseldorf, 745-748

Krahl J, Munack A, Ruschel Y, Schröder O, Schwarz S, Hofmann L, Büniger J (2006): Influence of the phosphorus content in rapeseed oil methyl esters during a 1000 hours endurance test on the function of a SCR-System measured by exhaust gas emissions and health effects. SAE-Technical Paper Series No. 2006-01-3282, Society of Automotive Engineers, Warrendale, PA, USA, pp. 1-10

## 4.

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

Aktuelle Forschungsarbeiten beinhalten Untersuchungen zur Toxizität und Gentoxizität von Schimmelpilzen aus Biomüllanlagen. In verschiedenen Zellkultursystemen konnte gezeigt werden, dass insbesondere *Aspergillus nidulans* bisher unbekannte toxische und gentoxische Prinzipien produziert.

Zur Charakterisierung der toxischen Prinzipien wurde eine effektorientierte Identifizierungsmethodik („structure-activity approach“) von Mykotoxinen aus dem Gesamtextrakt von *A. nidulans* entwickelt, etabliert und evaluiert, welche sich als zielführendes und effizientes Werkzeug herausgestellt hat. Die erarbeitete Kombination aus instrumenteller Analytik, semipräparativer Aufarbeitung und toxikologischem Effektscreening (Neutralrotassay und AMES-Test) ist geeignet, auch in Zukunft analoge Fragestellungen für komplexe Gemische – nicht nur von Mykotoxinen - zu bearbeiten und erfolgreich zu beantworten.

Aus der toxischsten von insgesamt drei toxischen Fraktionen des Extraktes konnten mindestens drei zytotoxische Substanzen mit IC<sub>50</sub>-Werten < 25 µg/mL und mindestens eine weitere Verbindung mit hoher Mutagenität ab 0,5 µg/Platte identifiziert werden. Eine der toxischen Einzelverbindungen konnte in hinreichender Menge und Reinheit isoliert werden, um ihre Struktur aufzuklären. Bei der Substanz handelt es sich um eine Verbindung mit einem Xanthon-Gerüst, die dem Cycloisomerellin aus *A. striatus* ähnelt, aber bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde.

Strukturanalogien zu bekannten Topoisomerasehemmstoffen führten dazu, die mögliche Hemmung der Topoisomerasen durch das neu entdeckte Mykotoxin zu untersuchen. In zellfreien Assays konnte für das Cycloisomerellin-Derivat eine katalytische Hemmung der Topoisomerase I und II (Isoformen alpha und beta) nachgewiesen werden. Im so genannten Relaxationsassay hemmte das Cycloisomerellin-Derivat die Topoisomerase I ab einer Konzentration von 25 µg/mL. Die Hemmung der Topoisomerase II alpha und beta setzte im „Dekatenierungsassay“ ab 25 µg/mL bzw. 50 µg/mL ein. Damit konnte ein Wirkmechanismus des neuen Mykotoxins aufgezeigt werden.

## 4.

### Health Risks from Biological Hazards - such as Microorganisms and their Metabolites - for Employees of Waste Treatment Industries and the Environment

Ongoing research activities include investigations of the toxicity and genotoxicity of moulds from compost plants. Using cell test systems we were able to demonstrate that the mould *Aspergillus nidulans* produces yet unknown toxic and genotoxic principles.

To characterize the toxic principles of the *A. nidulans* extract a structure activity approach for mycotoxins was developed, estab-

lished and evaluated. It proved to be a target-directed and efficient tool. The designed combination of instrumental analytics, semi-preparative clean-up and toxicological effect screening (neutral red assay and AMES test) promises to resolve analog problems for complex mixtures in general.

The most toxic of three identified toxic fractions of the extract contained at least three cytotoxic substances with  $IC_{50}$ -values  $< 25 \mu\text{g/mL}$  and another compound exhibiting high mutagenicity starting at  $0,5 \mu\text{g/plate}$ . One of the mycotoxins was obtained in sufficient amount and purity to determine its structure. It turned out to be a xanthone derivate, closely related to cycloisomericellin of *A. striatus* hitherto not described in literature.

Structural analogy prompted us to investigate the enzyme inhibition of topoisomerases by the newly discovered mycotoxin. In cell-free assays the cycloisomericellin derivate exhibited a catalytic inhibition of topoisomerases I and II (isoforms alpha and beta). In the so-called relaxation assay inhibition of the topoisomerase I started at a concentration of  $25 \mu\text{g/mL}$ . Inhibition of the topoisomerase II alpha and beta in the "Dekatenierungsassay" was initiated at a concentration of  $25 \mu\text{g/mL}$  and  $50 \mu\text{g/mL}$ , respectively. Thus, one toxic mechanism of the new mycotoxin was demonstrated so far.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Michael Müller

PD Dr. med. Jürgen Bünger

#### Kooperationen Cooperations

#### Drittmittelförderung Funding

DFG, Normalverfahren (MU1716/2-2), 2005-2008

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Handrich C, Müller M, Westphal G, Hallier E, Bünger J (2006):

Detection of unknown toxic mycotoxins in *Aspergillus nidulans* using a structure-activity approach.

Mycotoxin Research 22, 201 - 205

## 5. Berufliche Leistungsfähigkeit im demographischen Wandel

In einem interdisziplinären Ansatz soll die Variabilität der individuellen Leistungsfähigkeit, abgebildet durch die kognitiven und körperlichen Leistungsparameter, bestimmt werden, um in einem zweiten Schritt deren Abhängigkeit von Faktoren und Belastungen am Arbeitsplatz und im sozialen Umfeld zu analysieren. Ziel ist es, Faktoren zu identifizieren, welche die Erhaltung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität beeinflussen könnten. Die Erkenntnisse sollen genutzt werden, um geeignete Präventionsstrategien für die Beschäftigten im Hinblick auf die Entwicklungen durch den demographischen Wandel zu entwickeln.

## 5. Influence of demographic change on occupational fitness and performance

Initially, the variability of individual occupational fitness and performance is assessed on the basis of cognitive and physiological parameters. In a second step, their dependence on workload and occupational strain and on the individual social background will be evaluated. The aim of the project, which was begun in 2008, is to identify factors that influence fitness and quality of life in an occupational setting. The results shall provide a basis for measures of prevention against the background of demographic change, i.e. an aging population.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. med. Astrid Heutelbeck

#### Kooperationen Cooperations

M. Nübling, Freiburger Forschungsstelle Arbeits- und Sozialmedizin

M Greve, polizeiarztlicher Dienst der zentralen Polizeidirektion Hannover

#### Drittmittelförderung Funding

Deutsche Polizeigewerkschaft, 2008-2009

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Emmert B, Hallier E, Nübling M (2008) Untersuchungen von psychosozialen Belastungsfaktoren bei Schichtarbeitern im Reinraumbereich eines international tätigen Fertigungsunternehmens. Verh Dt Ges Arbeitsmed Umweltmed 48: 427-431

## Anhang Appendix

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

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

Rinnau E, Dr. med., Bewertung der betriebsärztlichen Betreuung langjährig Kühlschmierstoff-exponierter Metallarbeiter mit chronischen Atemwegserkrankungen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Vesper A, Dr. med., Untersuchungen zu Thiomersal als Inhibitor der humanen Glutathion-S-Transferase T1 (hGSTT1-1). Dissertation Universität Göttingen 2008.

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

E. Hallier

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

Mitglied und Vorsitzender des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“, des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales

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

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Berufsgenossenschaftlichen Forschungsinstituts für Arbeitsmedizin

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Zentralinstituts für Arbeitsmedizin an der Universität Hamburg

Sachverständiger des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) Mitglied des Vorstandes der International Society for Environmental Medicine (ISEM) und der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin (GHU)

Mitglied des Vorstandes des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

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

Vorsitz der Arbeitsgruppe „Arbeitstoxikologie“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)

**M. Müller**

Mitglied der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe  
 Mitglied der Kommission „Reinhaltung der Luft“ beim DIN-Normenausschuss des VDI  
 Mitglied der Ständigen Konferenz für Katastrophenvorsorge und Katastrophenschutz, Projektgruppe „Chemisch-biologische Risiken und Gefahrenlagen“  
 Mitglied der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes  
 Mitglied des Beirats der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin GHUP  
 Mitglied der Schutzkommission beim Bundesminister des Innern

**A. Heutelbeck**

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

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

Leitung der Arbeitsgruppe „Frühdiagnosekriterien“ der AG Pneumologie der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM)

**G. Westphal**

Mitglied der AG „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

**Universitäre Gremien University Boards**

**E. Hallier**

Sprecher (Ständiger Vertreter des Dekans) der Habilitationskommission  
 Vorsitz der klinischen Laborkommission  
 Mitglied der Kommission „Entwicklung und Finanzplanung“  
 Mitglied der Zulassungskommission  
 Mitglied des Vorstandes des Zentrums  
 Vorsitz und Mitgliedschaft in Berufungskommissionen  
 Modulkordinator Lehre Modul 6.4

**A. Heutelbeck**

Mitglied der Kommission „Entwicklung und Finanzplanung“  
 Mitglied des Vorstandes des Zentrums  
 Mitglied der Arbeitsgruppe „Betriebliches Gesundheitsmanagement“ der Universitätsmedizin Göttingen  
 Mitgliedschaft in Berufungskommissionen

**Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant**

**E. Hallier**

Fachgutachter für den Wissenschaftsrat

**M. Müller**

BMBF-Bekanntmachung „Schutz und Rettung von Menschen“

**Herausgebertätigkeit Editorial Work**

**E. Hallier**

Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie (Beirat)

**Internationale wissenschaftliche Kooperationen**

**International Scientific Cooperations**

A.L. Buchwald, Department of Emergency Medicine, Santa Cruz, CA, USA  
 F.P. Guengerich, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA  
 H. Yamazaki, Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan  
 M.L. Zeise, Universidad Santiago, Santiago, Chile

**Gastwissenschaftler/innen Guest Scientists**

H. Yamazaki, Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan

**Firmenkooperationen Industrial Cooperations**

Volkswagen AG, Kassel-Baunatal

Audi-AG, Ingolstadt

**Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte**

**Specialised Research Equipment**

HPLC-Elektrosprayionisierung-Ionenfalle-Massenspektrometer

GC-Triple-Quad-Massenspektrometer