

Institut für Arbeitsmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky**

Tel.: 0511 / 532-9331 • E-Mail: wrbitzky.renate@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/210.html

Forschungsprofil

Das Institut für Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Biomonitoring-Verfahren zur Etablierung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind hautresorbierbare Verbindungen und die Bestimmung von Proteinaddukten krebserzeugender Stoffe als Langzeit-Dosismarker. Projektbegleitend können Gefahrstoff-Messungen in der Luft durchgeführt werden. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet, z.B. zur Rehabilitationsforschung und zum demographischen Wandel in der Arbeitswelt.

Forschungsprojekte

Exposition und Belastung von Flugpersonal durch Tricresylphosphat

Einleitung und Zielsetzung

Tri-ortho-cresylphosphat (ToCP) gehört zur Gruppe der trialkylierten bzw. triarylierten phosphororganischen Verbindungen (POV) (Abb. 1), deren neurotoxische Wirkung seit längerem bekannt und beschrieben ist.

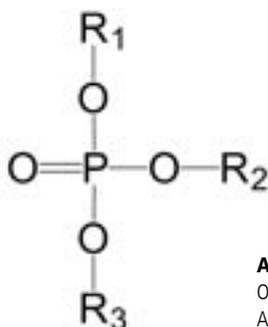


Abb. 1: Allgemeine Strukturformel der Organophosphatsäureester (R = Alkyl-, Arylgruppe)

Dabei treten nach oraler Aufnahme von POV akut Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl auf. Nach einer Karenz von 10 bis 15 Tagen werden Wadenschmerzen, Muskelkrämpfe, Parästhesien und schließlich, beginnend an den unteren Extremitäten, Paresen und in schweren Fällen oft Lähmungen beobachtet. Die Ausbreitung der Lähmungen ist nach etwa 8 bis 10 Tagen abgeschlossen und die Schwere der Ausfälle erst nach zwei bis drei Monaten feststellbar. Die Rückbildung der Symptome erfolgt langsam und kann bis zu zwei Jahren dauern. Aus diesem Grund wird die neurotoxische Wirkung der Trialkyl- und Triarylphosphate in der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie häufig als „organophosphate induced delayed neuropathy“ (OPIDN) bezeichnet.

POV werden häufig als Zusatzstoffe in thermisch beanspruchten hochwertigen Schmierölen und Hydraulikflüssigkeiten, z. B. als Flammenschutzmittel und Antikorrosionsmittel in Hydrauliksystemen von Flugzeugturbinen eingesetzt. In einer Reihe von Baumustern wird sogenannte „Zapflut“ aus den Turbinen zur Belüftung des Kabinen-Innenraums verwendet. Bei Leckagen des Hydrauliksystems, sogenannten „bleed air events“, aber auch im normalen Flugbetrieb, z. B. aufgrund von Wartungsfehlern, können Ölkomponenten und Verbrennungsrückstände die Kabinenluft in

Flugzeugen in Form von Gasen, Dämpfen und Aerosolen kontaminieren. Darüber hinaus werden POV aufgrund ihrer flammhemmenden Wirkung und als Weichmacher für Kunststoffe auch in Materialien der Innenausstattung (Textilbezüge, Schaumstoffpolsterung, Kunststoffverkleidung) eingesetzt, so dass z. B. Abrieb aus der Fertigung und nach Wartungsarbeiten, aber auch durch den normalen Flugbetrieb zu einer Organophosphatbelastung der einatembaren Staubfraktion in der Flugzeug-Kabine führen kann.

In diesem Zusammenhang häufen sich seit mehreren Jahren Beschwerden von Flugpersonal und Passagieren über Geruchsbelästigungen bis hin zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen (Kopfschmerz, Übelkeit) im Zusammenhang mit einer möglichen Hydrauliköl/POV-Exposition nach „bleed air events“. Bislang sind jedoch keine systematischen Untersuchungen zur Gefahrstoffbelastung im Kabinenraum von Passagierflugzeugen publiziert. Hinsichtlich der Organophosphate liegen derzeit nur Innenraum-Studien aus Wohngebäuden vor. Diese Daten lassen jedoch keine Rückschlüsse auf die Verhältnisse in Flugzeugkabinen zu. Bisher vorliegende Untersuchungen zur Luftqualität in Verkehrsmitteln waren auf leichtflüchtige organische Verbindungen (VOCs), polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Weichmacher (z.B. Phthalsäureester) und Pestizide (z.B. Pyrethroide) gerichtet. Dabei wurden in erster Linie Luftbelastungen im Fahrtbetrieb erfasst oder Messverfahren zur Standardisierung erprobt. Untersuchungen zur inneren Belastung von Fahrpersonal oder Passagieren mit den genannten Stoffen sind nicht bekannt.

Ziel des Forschungsvorhabens war die Entwicklung und Anwendung analytischer Verfahren zur Bestimmung von ToCP und anderen Organophosphaten in der Luft (Projektteil MHH) und in biologischem Material (Projektteil Universität Erlangen-Nürnberg).

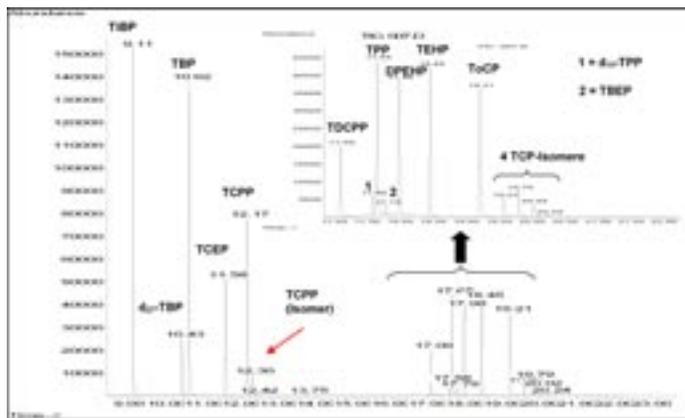


Abb. 2: GC-MS-Chromatogramm eines Referenzstandards für POV (Abkürzungen s. Ergebnisse)

Ergebnisse

Zur Luftanalytik wurde ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung von insgesamt 10 Trialkyl- und Triarylposphaten sowie eines TCP-Isomerengemisches mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) erarbeitet und nach analytischen Qualitätskriterien validiert. Dabei wurden folgende typische Vertreter der POV als Zielpartikel ausgewählt: Tri-isobutylphosphat (TiBP), Tri-n-butylphosphat (TBP), Tris-(2-chlorethyl)-phosphat (TCEP), Tris-(1-chlor-2-propyl)-phosphat (TCPP), Tris-(1,3-dichlor-2-propyl)-phosphat (TDCPP), Triphenylphosphat (TPP), Tris-(2-butoxyethyl)-phosphat (TBEP), Diphenyl-(2-ethylhexyl)-phosphat (DPOP), Tris-(ethylhexyl)-phosphat (TEHP, Tri-ortho-cresylphosphat (ToCP), Tricresylphosphat (TCP, technisches Gemisch, 4 Isomere).

Zur Probenahme wird die Raumluft mit einer Probenahmepumpe durch einen mit deuterierten Organophosphaten (d27-TBP, d15-TPP) dotierten Quarzfilter mit nachgeschaltetem Polyurethanschaum gesaugt. Die adsorbierten POV werden mit Methylenchlorid nach dem Soxhlet-Verfahren extrahiert, mit einem Rotationsverdampfer und einem Stickstoff-Evaporator eingengt und in einem Toluol/Ethylacetat-Gemisch aufgenommen. Anschließend erfolgt eine GC-MS-Analyse (Abb. 2).

Das Verfahren wurde nach analytischen Qualitätskriterien validiert: die Wiederholpräzision variiert komponentenabhängig zwischen 4 und 9 %, die mittlere Reproduzierbarkeit von Tag zu Tag beträgt etwa 5 %. Aufgrund der internen Standardisierung mit Deuterium-markierten Verbindungen wird eine relative Wiederfindung zwischen 91 und 107 % erreicht. Die Bestimmungsgrenzen für ein gesammeltes Luftvolumen von 480 l (entspricht etwa einer Sammelzeit von 4 h bei einem Pumpenvolumenstrom von 2 l/min) liegen zwischen 0,5 – 1 µg/m³.

Diskussion und Ausblick

Mit dem zuvor beschriebenen Verfahren lässt sich die Konzentration von ToCP, vier TCP-Isomeren sowie von neun weiteren Organophosphaten in der Luft stoffspezifisch und sensitiv bestimmen. Die Methode ist geeignet, Organophosphat-Flammschutzmittel bis in den Bereich der Innenraum-Richtwerte für TCEP (0,005 bzw. 0,05 mg/m³) zu untersuchen. Durch den Einsatz isotope-markierter interner Standards als Dotierung werden probenahme- und aufarbeitungsbedingte Einflüsse kompensiert.

Im Fall der Trikresylphosphate wurden insgesamt fünf Komponenten identifiziert, von denen die Zielkomponente Tri-ortho-cresylphosphat, ToCP, individuell kalibriert und bestimmt werden kann. Bei den vier anderen TCP-Isomeren handelt es sich vermutlich um meta- und para-substituierte Tricresylphosphate. Zur weiteren Differenzierung wird die Beschaffung entsprechender Referenzsubstanzen in künftigen Projekten angestrebt.

Das neu entwickelte Verfahren wurde dem Arbeitskreis „Luftanalysen“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft vorgelegt und soll künftig als Standardverfahren für die Bestimmung von POV in der Luft am Arbeitsplatz, insbesondere zur Untersuchung der Belastungssituation in Flugzeugkabinen eingesetzt werden.

■ Projektleitung: Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Broding, Horst Christoph (Dr. med.), Göen, Thomas (PD Dr. rer. nat.), Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: E.-W.-Baader-Stiftung zur Förderung der Arbeitsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland, c/o Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

Weitere Forschungsprojekte

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n)srelevantes Wissen (InnovAging)

■ Projektleitung: Gesamtprojekt: von Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.), Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.), Institut für Arbeitsmedizin: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.) Rebe, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (KoReFo); Dietrich, Detlef (Prof. Dr. med.), Ziegenbein, Marc (PD Dr. med.), Kollmar, Claudia-Isabel (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Krähling, Marita (Dipl.-Psych.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie (MHH) und Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Förderung: Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)

Verbesserung der Schnittstelle zwischen Rehabilitationsklinik und Betrieb im Sinne einer arbeitsplatzorientierten Rehabilitation (JobReha)

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.), Rebe, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schröder, Thomas (Dipl.-Dokumentar), Ristel, Nina (Dipl.-Psych.), Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (KoReFo); Noll, Nicole, Czernitzki, Andrea und Cordes, Norbert, Deutsche BKK, Eisenhauer, Anke, Rodewald, Jürgen und Moesch, Wilhelm (Dr. med.), Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover; Jähne, Markus, Postbeamtenkrankenkasse Bezirksstelle Hannover; Manecke,

Ingra-A. (Dr. med.), Deutsche Post AG; Teumer, Frank (Dr. med.), Volkswagen Nutzfahrzeuge; Spallek, Michael (Dr. med.), EUGT e.V.; Busche, Thilo (Dr. med.), Gesundheitszentrum Hannover; Kasprowski, Detlev (Dr. med.), Rehasentrum Bad Pyrmont; Heinz-Hubert Daalman (Dr. med.), Rehasentrum Bad Eilsen; Jacobs, Albrecht - Ambulantes Reha Centrum Braunschweig; Wehe, Heiko, Ambulantes Reha Centrum Wolfsburg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Qualitätssicherung bei der Begutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen im Baugewerbe

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bau-Berufsgenossenschaft Hannover

Untersuchungen zur Freisetzung von Ethylenoxid aus gassterilisierten neurochirurgischen Implantaten

■ Projektleitung: Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.) Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Graubner, Götz (Dr. hum. biol.), Institut für Neurochirurgie (MHH)

Originalpublikationen

Poet TS, Kirman CR, Bader M, van Thriel C, Gargas ML, Hinderliter PM. Quantitative Risk Analysis for N-Methyl Pyrrolidone using Physiologically Based Pharmacokinetic and Benchmark Dose Modeling. *Toxicol Sci* 2009;DOI: 10.1093/toxsci/kfp264

Rebe T, Netz-Piepenbrink S, Johansson U, Bader M, Wrbitzky R. Katecholaminausscheidung im Urin bei Motorradfahrern in Abhängigkeit vom Stresstypus. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2009;44(3):162

Rosenberger W, Graubner G, Wrbitzky R, Bader M. Untersuchungen zur Freisetzung von Ethylenoxid aus gassterilisierten neurochirurgischen Implantaten. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2009;44(3):124

Buchbeiträge, Monografien

Bader M. 1-Ethoxy-2-propanol [1569-02-4] und 1-Ethoxy-2-propylacetat [54839-24-6]. In: Drexler H, Greim H, Lehnert G, Henschler D, Deutsche Forschungsgemeinschaft/Arbeitsgruppe Aufstellung von Grenzwerten in Biologischem Material. [Hrsg.]: Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA): Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Weinheim: Verl. Chemie, 2009. S.1-9

Breuer D, Henning M, Moritz A, Rosenberger W. N-Methyl-2-pyrrolidon (Methoden-Nr. 2). In: Hartwig A. [Hrsg.]: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Luftanalysen. 16. Lieferung Weinheim: Wiley-VCH Verl., 2009. S.1-10

Rebe T, Genth S, Franke C, Vaske B, Wrbitzky R. Einfluss des Bildschirmarbeitsplatzes auf die hypovolämische Form des „Trockenen Auges“. Aachen: DGAU, 2009. S.201-206

Rebe T, Netz-Piepenbrink S, Johansson U, Bader M, Wrbitzky R. Katecholaminausscheidung im Urin bei Motorradfahrern in Abhängigkeit vom Stresstypus. In: Kraus T, Grube M, Kohl R. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 49. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (auf CD-ROM). Aachen: DGAU, 2009. S.503-504

Rosenberger W, Bader M. N-Methyl-2-pyrrolidon (Methoden-Nr. 3). In: Hartwig A. [Hrsg.]: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Luftanalysen. 16. Lieferung Weinheim: Wiley-VCH Verl., 2009. S.1-14

Rosenberger W, Graubner G, Wrbitzky R, Bader M. Untersuchungen zur Freisetzung von Ethylenoxid aus gassterilisierten neurochirurgischen Implantaten. In: Kraus T, Grube M, Kohl R. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 49. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Stuttgart, 2009. S.168-174

Schwarze M, Ristel N, Schröder T, Manecke IA, Teumer F, Spallek M, Wrbitzky R, Gutenbrunner C, Rebe T. Arbeitsplatzorientierte Rehabilitation bei Mitarbeitern mit Muskel-Skelett-Erkrankungen: Konsequenzen für die Wiedereingliederung und präventive Interventionen im Betrieb. In: Kraus T, Grube M, Kohl R. [Hrsg.]: Dokumentationsband

zur 49. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (auf CD-ROM). Aachen: DGAU, 2009. S.131-138

Abstracts

2009 wurden 7 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM); Koordinatorin der Arbeitsgruppe „Klinische Umweltmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM); Gast der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Rebe, Thomas (Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgruppe „Psychische Gesundheit bei der Arbeit“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.): Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und deren Arbeitsgruppen „Analysen in biologischem Material“ und „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“; Leiter der Arbeitsgruppe „Hautresorption“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Sachverständiger für das Biological Exposure Indices Committee der American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH); Mitglied der Arbeitsgruppen „Gefahrstoffe“ und „Klinische Umweltmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Rosenberger, Wolfgang: Sachverständiger für den Arbeitskreis „Luftanalysen“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)