

## Abteilung Arbeitsmedizin

■ Direktorin: Prof. Dr. med. Renate Wrbitzky

### Forschungsprofil

Die Abteilung 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

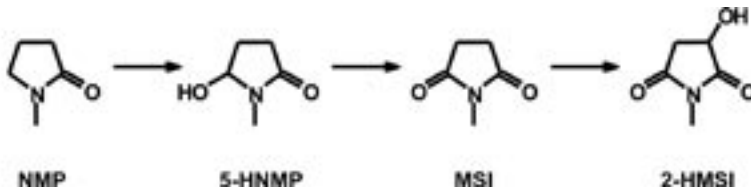
#### **Human-experimentelle Studie zu chemosensorischen Effekten und zur Toxikokinetik von N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) nach inhalativer und dermalen Exposition**

N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) ist ein industriell vielfältig verwendetes organisches Lösemittel. Zu den wichtigsten toxischen Eigenschaften des NMP gehören eine schwache Irritationswirkung auf die Augen, die Haut und die Schleimhäute sowie ein im Tierexperiment nachgewiesenes fruchtschädigendes Potential. Aufgrund der guten Hautresorbierbarkeit des NMP stellt die Konzentration des Stoffes in der Luft kein aussagekräftiges Maß für die mögliche innere Belastung von Arbeitnehmern dar, so dass die Ableitung eines Grenzwertes in biologischem Material (Biologischer Grenzwert, BGW) von verschiedenen arbeitsmedizinisch-toxikologischen Gremien der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der EU diskutiert wird.

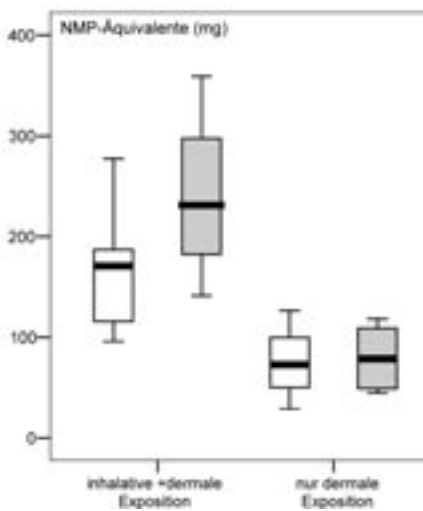
Die bislang veröffentlichten Erkenntnisse zur Toxikokinetik und zur irritativen Wirkung des NMP aus experimentellen Untersuchungen oder arbeitsmedizinischen Feldstudien sind aufgrund methodischer Einschränkungen und geringer Fallzahlen nicht ausreichend zur Ableitung eines biologischen Grenzwertes. Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfADo) wurde daher eine breit angelegte human-experimentelle Studie zu chemosensorischen Effekten und zum Zusammenhang zwischen innerer und äußerer NMP-Belastung durchgeführt. Die insgesamt 16 männlichen Probanden wurden gegenüber vier verschiedenen Konzentrationen an NMP in der Luft (10, 40, 80 25/160 mg/m<sup>3</sup>) für jeweils 2 x 4 Stunden exponiert (30 min Pause). Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die innere Belastung wurde in einer zusätzlichen Versuchsreihe untersucht (4 x 15 min Fahrradergometer bei 75 Watt). Die Abschätzung der dermalen Absorption des NMP aus der Luft erfolgte bei einer Konzentration von 80 mg/m<sup>3</sup>, die Probanden trugen in diesem Fall Gebläse-Atmenschutzmasken mit Aktivkohlefiltern. Zur Untersuchung der inneren Belastung wurden

Urinproben bis 48 h nach Beginn der Expositionen gesammelt. Als Biomonitoring-Parameter wurden unmetabolisiertes NMP sowie die beiden Hauptmetabolite des NMP, 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI), mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie untersucht (Abb. 1).

Die Studie belegt eine enge Korrelation zwischen der äußeren Exposition und der inneren Belastung für alle drei Biomonitoring-Parameter. Aufgrund der geringen Kontaminationsgefahr und des aus toxikokinetischer Sicht günstigeren Ausscheidungsverhaltens (Erreichen des Maximalwertes, Halbwertszeit) eignen sich die beiden Metabolite des NMP besonders gut für ein arbeitsmedizinisches Biomonitoring. Körperliche Aktivität erhöht die Aufnahme des Lösemittels erheblich (ca. 30 %), so dass dieser Aspekt beim Vergleich verschiedener Studien zur Ableitung eines biologischen Grenzwertes besonders berücksichtigt werden muss. NMP wird dermal auch aus der Gasphase gut resorbiert, etwa ein Drittel der inneren Belastung unter Ruhebedingungen und etwa ein Viertel der Gesamtbelastung nach moderater körperlicher Aktivität resultierte aus diesem Aufnahmepfad (Abb. 2).



**Abb. 1:** N-Methyl-2-pyrrolidon und seine Hauptmetabolite



**Abb. 2:** Vergleich der NMP-Ausscheidung im 48-h-Urin nach achtstündiger Exposition gegenüber 80 mg/m<sup>3</sup> NMP (Interquartil-Boxplots mit Medianwerten (fett) und Maximalwerten (Fehlerbalken), weiße Balken: Ruhebedingungen, graue Balken: Exposition mit moderater körperlicher Belastung)

Die experimentelle Studie lieferte eine breite Datenbasis für die Auswahl eines geeigneten Biomarkers und die Ableitung eines Grenzwertes in biologischem Material. Aus praktischen Erwägungen kann eine Probenahme direkt im Anschluss an eine Arbeitsschicht für den Parameter 5-HNMP empfohlen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von etwa 18 Stunden im Urin und der damit verbundenen

Akkumulation über mehrere Arbeitsschichten hinweg eignet sich demgegenüber das 2-HMSI für die Untersuchung am Ende einer Arbeitswoche. Da im Rahmen der human-experimentellen Studie keine Akkumulationseffekte untersucht wurden, ließ sich aus den Korrelationsdaten nur für 5-HNMP ein biologischer Grenzwert ableiten, der bei 150 mg/l bzw. 125 mg/g Kreatinin liegt.

■ Projektleitung: M. Bader, R. Wrbitzky; Kooperationspartner: Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfADo), Dr. rer. nat. Ch. van Thriel, Dr. rer. nat. M. Blaszkewicz; Förderung: NMP Producers Group, c/o Bergeson & Campbell, P.C., Washington DC, USA

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Bildschirmarbeitsplatz und „Trockenes Auge“**

■ Projektleiter: R. Wrbitzky, Th. Rebe; Kooperation: Abteilung Augenheilkunde der MHH, Prof. Dr. med. R. Winter, Prof. Dr. med. H. Brewitt, C. Franke; Verwaltungs-Berufsgenossenschaft, Hamburg, Dr. med. J. Petersen; Förderung: Verwaltungs-Berufsgenossenschaft

#### **ExplorAging – Bedarfsanalyse zur Exploration von Handlungsanforderungen für Hochschulabsolventen in der altersdifferenzierten Gesellschaft**

■ Projektleiter: R. Wrbitzky, Th. Rebe; Projektpartner: Leibniz Universität Hannover, mit 20 verschiedenen Fachgebieten aus der Medizinischen Hochschule Hannover, der Evangelischen Fachhochschule, der Fachhochschule Hannover, der Hochschule für Musik und Theater sowie mit gegenwärtig 15 Partnern aus Wirtschaft und Gesellschaft; Förderung: Europäischer Sozialfonds und Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst

#### **JobReha - Ausrichtung der Rehabilitationsziele auf die Anforderungen an den individuellen Funktionszustand und den Arbeitsplatz der Rehabilitanden sowie Verbesserung der Kommunikation an den Schnittstellen Betrieb -> Rehabilitationseinrichtung und Rehabilitationseinrichtung -> Betrieb.**

■ Projektleiter: R. Wrbitzky, Th. Rebe; Kooperation: Koordinierungsstelle für angewandte Rehabilitationsforschung, Prof. Dr. med. Christoph Gutenbrunner, Monika Schwarze; Arbeitsmedizinischer Dienst VW-Nutzfahrzeuge, Dr. med. M. Spallek; Betriebsärztlicher Dienst Deutsche Post, Dr. med. Ingra-A. Manecke; Rehazentrum Bad Eilsen, Dr. med. Heinz Hubert Daalman, Schwerpunktambulanz Bad Pyrmont, Dr. med. Detlev Kasprowski; Gesundheitszentrum Kestner Str. Hannover, Dr. med. Thilo Busche; Ambulantes Reha Centrum Braunschweig, Albrecht Jacobs; Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Medizinischen Hochschule Hannover, Prof. Dr. med. Axel Gehrke; Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Jürgen Rodewald, Anke Eisenhauer, Dr. med. Wilhelm Moesch; Deutsche Betriebskrankenkasse, Nicole Noll, Norbert Cordes

### Qualitätssicherung bei der Begutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen im Baugewerbe

■ Projektleiter: R. Wrbitzky; Kooperation: Bau-Berufsgenossenschaft Hannover

### Untersuchungen zum Einfluss von Feinstaubbelastungen auf die Lungenfunktion schweißrauch-exponierter Arbeiter in der metallverarbeitenden Industrie

■ Projektleiter: R. Wrbitzky; Kooperation: Gesundheitsschutz VW Nutzfahrzeuge, Dr. med. M. Spallek, M. Bieneck

### Originalpublikationen

**Bader M, Wrbitzky R.** Follow-up biomonitoring after accidental exposure to acrylonitrile - Implications for protein adducts as a dose monitor for short-term exposures. *Toxicol Letters* 2006; 162: 125-131.

**Bader M, Rosenberger W, Rebe Th, Keener SA, Brock TH, Hemmerling H, Wrbitzky R.** Ambient monitoring and biomonitoring of workers exposed to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in an industrial facility. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 357-364.

**Keener SA, Wrbitzky R, Bader M.** Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 2006 (online-first publication, DOI 10.1007/s00420-006-0138-z).

**Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, van Thriel Ch.** Human experimental study on the uptake and elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch Toxicol* 2006 (online-first publication, DOI 10.1007/s00204-006-0161-6).

### Buchbeiträge/Monographien

Stork J, **Wrbitzky R:** Beitrag der Arbeitsmedizin zur Prävention chronischer Erkrankungen (Hrsg.

Schauder P, Berthold H, Eckel H, Ollenschläger G) *Deutscher Ärzteverlag* (2006) ISBN 3-7691-0457-9, S. 545-551.

**Bader M, Zimmer H.** Mangan im Blut. in: Greim H (Hrsg.), Angerer J, Schaller KH (Bearb.) *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2. Analysen in biologischem Material.* Deutsche Forschungsgemeinschaft. Loseblattsammlung, 17. Lfg, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006.

**Bader M, Zimmer H.** Manganese in blood. in: Angerer J, Schaller KH (eds.) *Analyses of Hazardous Compounds in Biological Materials.* Deutsche Forschungsgemeinschaft. Vol. 10, pp. 157-168, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006.

**Bader M, Müller J, Angerer J.** Aminodinitrotoluole im Urin als Metabolite des Trinitrotoluols. in: Greim H (Hrsg.), Angerer J, Schaller KH (Bearb.) *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2. Analysen in biologischem Material.* Deutsche Forschungsgemeinschaft. Loseblattsammlung, 17. Lfg., Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006.

**Bader M, Müller J, Angerer J.** Aminodinitrotoluenes in urine as metabolites of trinitrotoluene.

in: Angerer J, Schaller KH (eds.) Analyses of Hazardous Compounds in Biological Materials. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Vol. 10, pp. 81-96, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006.

**Bader M**, Butte W, Hoppe HW, Leng G. Gaschromatographie-Massenspektrometrie in der Arbeits- und Umweltmedizin. in: Greim H (Hrsg.), Angerer J, Schaller KH (Bearb.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2. Analysen in biologischem Material. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Loseblattsammlung, 17. Lfg., Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006.

**Bader M**, Butte W, Hoppe HW, Leng G. The use of gas chromatography-mass spectrometry in biological monitoring. in: Angerer J, Schaller KH (eds.) Analyses of Hazardous Compounds in Biological Materials. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Vol. 10, pp. 3-51, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006.

Göen Th, **Bader M**. Alkoxy-carbonsäuren im Urin als Glykolether-Metabolite. in: Greim H (Hrsg.), Angerer J, Schaller KH (Bearb.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2. Analysen in biologischem Material. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Loseblattsammlung, 17. Lfg., Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006.

Göen Th, **Bader M**. Alkoxy-carboxylic acids in urine as metabolites of glycol ethers. in: Angerer J, Schaller KH (eds.) Analyses of Hazardous Compounds in Biological Materials. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Vol. 10, p. 55-80, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2006

### Abstracts

2006 wurden insgesamt 10 Abstracts publiziert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

**Prof. Dr. med. Renate Wrbitzky:** Ständiger Gast in der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und als Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. Koordinatorin der Arbeitsgruppe „Klinische Umweltmedizin“.

**Dr. rer. nat. Michael Bader:** Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Mitglied der Arbeitsgruppen „Analysen in biologischem Material“, „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ und „Hautresorption“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie Mitglied der Arbeitsgruppen „Klinische Umweltmedizin“ und „Gefahrstoffe“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM).