

## Abteilung Arbeitsmedizin

■ Direktorin: Prof. Dr. med. Renate Wrbitzky

### Forschungsprofil

Die Abteilung Arbeitsmedizin befasst sich schwerpunktmäßig mit arbeitsmedizinischer Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung von Biomonitoringverfahren zur Etablierung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Die toxikologischen Themen beziehen sich teilweise auch auf umweltmedizinische Fragen. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Untersuchung von Proteinaddukten im Blut als Parameter einer möglichen ernährungsbedingten Belastung mit Acrylamid**

2001 wurde im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Feldstudie in Schweden zur Acrylamidexposition im Tunnelbau festgestellt, dass eine Belastung mit diesem Arbeitsstoff auch bei Personen aus der Allgemeinbevölkerung vorliegt. Die Beobachtung, dass Acrylamid bei der Erhitzung stärkehaltiger Nahrungsmittel gebildet wird und der Nachweis von sogenannten „Proteinaddukten“ des Acrylamids in Blutproben aus der Allgemeinbevölkerung führten zu der Annahme, dass Acrylamid über die Nahrung aufgenommen werden kann. Im Rahmen einer Querschnittstudie sollte daher geprüft werden, ob unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten zu signifikanten Unterschieden in der inneren Belastung mit Acrylamid führen. Da Acrylamid auch im Tabakrauch auftritt, waren die individuellen Rauchgewohnheiten zu berücksichtigen.

Nach einem Aufruf in den örtlichen Medien sowie durch Aushänge in der MHH, vor allem in der Mensa und beim Blutspendedienst, wurden 400 Probanden auf freiwilliger Basis für die Teilnahme an der Studie gewonnen (200 Frauen, 200 Männer). Von 299 Nichtrauchern gaben 98 Personen an, am Arbeitsplatz oder zu Hause Passivrauch ausgesetzt zu sein. Fünf Personen wurden nachträglich aufgrund einer möglichen beruflichen Exposition gegenüber Acrylamid (Arbeiten mit Gelelektrophorese) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Durch einen Fragebogen wurden demographische Daten (Alter, Körpergröße, Gewicht, Schulbildung, Beruf) sowie Angaben zu Ernährungsgewohnheiten (Verzehrhäufigkeit von Pommes Frites, Bratkartoffeln, Kartoffelchips, Fettgebackenem, Kekse, Cracker, Bratgut, Kaffee, Obst und Gemüse, Milchprodukte) und zum Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher, Anzahl täglich gerauchter Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen, Passivrauchbelastung) erfasst.

Von jedem Probanden wurde eine Blutprobe in einer 7,5 mL-EDTA-Monovette entnommen und hinsichtlich der Konzentration der Proteinaddukte N-2-Carbamoylethylvalin (CbEV) bzw.

N-2-Cyanoethylvalin (CEV) untersucht. Während CbEV als Biomonitoring-Parameter für die Aufnahme von Acrylamid analysiert wurde, diente der CEV-Spiegel zur Plausibilitätsprüfung hinsichtlich des angegebenen Raucherstatus. Die Analyse erfolgte mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie auf der Basis einer modifizierten einstufigen Edman-Sequenzierung. Die Nachweisgrenze dieses Verfahrens beträgt 10 pmol/g Globin, die Präzision in der Serie (5 % bei 500 pmol/g Globin) und von Tag zu Tag (8 % bei 100 pmol/g Globin) ist als gut zu bezeichnen.

Die mittlere Konzentration des Acrylamid-Markers CbEV betrug für die insgesamt 296 Nichtraucher  $16 \pm 8$  pmol/g Globin (Median: 15, 95. Perzentil: 30, Bereich: <10 - 46). In 23 % dieser Fälle konnte kein Acrylamidaddukt nachgewiesen werden. Für die Raucher wurde ein mittlerer Adduktspiegel von  $55 \pm 52$  pmol/g Globin festgestellt (Median: 44, 95. Perzentil: 140, Bereich: <10 - 442), nur in einem Fall wurde kein CbEV gefunden. Der Tabakrauchmarker CEV war bei 18 % der Nichtraucher nachweisbar, demgegenüber wiesen 97 % der Raucher einen CEV-Spiegel auf (Mittelwert:  $64 \pm 44$  pmol/g Globin). Sowohl CbEV als auch CEV zeigten eine enge Korrelation zum anamnestisch erhobenen Raucherstatus und zur Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Für die weitere Auswertung wurden nur solche Nichtraucher berücksichtigt, in deren Proben kein CEV nachweisbar war (239 Personen).

In einem ersten Ansatz wurden die Analysenergebnisse zunächst nur hinsichtlich der Verzehrhäufigkeit einzelner Nahrungsmittel in vier Gruppen eingeteilt (Kategorien: mehrmals pro Woche, einmal pro Woche, einmal pro Monat, seltener). Weder in der Betrachtung der einzelnen Nahrungsmittel noch bei Aufsummierung der Faktoren wurde eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Adduktspiegels von der Verzehrhäufigkeit beobachtet. Eine Ausnahme bildeten Kartoffelchips und Pommes Frites: hier zeigten die Teilnehmer mit mehrmalig wöchentlichem Verzehr höhere Adduktkonzentrationen gegenüber den anderen drei Gruppen (Kartoffelchips:  $13 \pm 7$  pmol/g vs  $17 \pm 8$  pmol/g, Pommes Frites:  $14 \pm 7$  pmol/g vs.  $24 \pm 8$  pmol/g), jedoch waren die Fallzahlen mit 8 bzw. 3 Personen sehr gering, die Unterschiede waren nicht signifikant.

In einem zweiten Ansatz, basierend auf Abschätzungen zur täglich aufgenommenen Dosis an Acrylamid aus belasteten Nahrungsmitteln und der gewichteten Verzehrhäufigkeit, wurde ein individueller Dosisindex berechnet, der eine Korrelation zum jeweiligen Adduktspiegel sowie den Vergleich von Extremgruppen ermöglichen sollte. Als Gewichtungsfaktoren aufgrund der unterschiedlichen Belastungen mit Acrylamid wurden gewählt: 14 für Pommes Frites, 12 für Kartoffelchips, 4 für Kekse/Cracker sowie je 2 für Knäckebrot und Kaffee. Die anamnestisch angegebenen Häufigkeiten wurden wie folgt gewichtet: 12 für einen Verzehr mehrmals pro Woche, 4 für wöchentlichen Verzehr, 1 für monatlichen Verzehr, 0 für selteneren Verzehr. Der Median dieses Belastungsindex lag bei 52 (Bereich: 0 - 360).

Die statistische Analyse ergab eine schwache und nicht signifikante Korrelation zwischen dem individuellen Dosisindex und dem Adduktspiegel ( $r = 0,037$ ,  $P = 0,284$ , Spearman's Rangkorrelation). Im Extremgruppenvergleich wurden 5, 10 bzw. 50 % der Teilnehmer mit den höchsten Dosisindex mit den unteren 5, 10 bzw. 50 % verglichen. In keinem Fall wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

#### Schlußfolgerungen

- Die Bildung von Hämoglobinaddukten des Acrylamids ist proportional zum Zigarettenkonsum. Es besteht eine enge Korrelation zum Tabakrauchmarker Cyanoethylvalin.
- Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration der Acrylamidaddukte und demographischen Daten oder Angaben zum Ernährungsverhalten konnte nicht nachgewiesen werden.
- Mögliche weitere Ursachen für die Hintergrundbelastung sind zu diskutieren, insbesondere eine endogene Bildung z.B. als Nebenreaktion im Proteinstoffwechsel oder aus Oxidationsprozessen. Dies ist für andere Addukte bereits nachgewiesen worden. In diesem Fall wäre der entsprechend geringere Einfluss der ernährungsbedingten Acrylamid-Aufnahme in künftigen Abschätzungen zum Gesundheitsrisiko durch Acrylamid zu berücksichtigen.
- Insbesondere solche Berechnungsmodelle, die ausschliesslich auf der Basis der Acrylamidbelastung einzelner Lebensmittel und der Verzehrhäufigkeit auf ein Krebsrisiko rückschliessen, sind daher beim derzeitigen Kenntnisstand kritisch zu sehen.

■ Projektverantwortliche: M. Bader, R. Wrbitzky; Kooperation: Abteilung Transfusionsmedizin (Dir.: Prof. Dr. med. R. Blasczyk) und Abteilung Biometrie, Prof. Dr. rer. nat. H. Hecker.

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Entwicklung und Erprobung von Methoden des Biologischen Monitoring bei beruflich bedingter Exposition gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon**

■ Projektverantwortliche: M. Bader, S. Keener, R. Wrbitzky

#### **Untersuchungen zur Hintergrundbelastung mit Ethylen- und Propylenglykolethern**

■ Projektverantwortliche: M. Bader, A. Lange, R. Wrbitzky

#### **Entwicklung und Erprobung von Methoden zur Bestimmung von Flammschutzmitteln in human-biologischem Material**

■ Projektverantwortliche: M. Bader, M. Nannen, R. Wrbitzky; Kooperation: Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover, Lehrgebiet Analytische Chemie, Prof. Dr. rer. nat. C. Vogt, PD Dr. rer. nat. N. Ulrich

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

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

#### **Untersuchung zur Hartmetallbelastung (Cobalt, Wolfram, Nickel) bei neuen Bearbeitungsverfahren**

■ Projektverantwortliche: R. Wrbitzky, M. Bader, Th. Rebe, K. Osterhage

### **Validierung einer HPLC-Methode zur Bestimmung der Pravastatinkonzentration im Serum**

■ Projektverantwortliche: M. Bader, R. Wrbitzky; Kooperation Abteilung Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie, Prof. Dr. med. A. Haverich, A.R. Simon

### **Qualitätssicherung bei der Begutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen im Baugewerbe**

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

### **Untersuchungen zum Einfluss von Feinstaubbelastungen auf die Lungenfunktion schweißrauchexponierter Arbeiter in der metallverarbeitenden Industrie**

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

### **Risikofaktorprofile bei Einstellungsuntersuchungen**

■ Projektverantwortliche: R. Wrbitzky; Kooperation: Gesundheitsschutz VW Nutzfahrzeuge, Dr. med. M. Spallek, Dr. med. Bernadi

### **Optimierung der Rehabilitation bei Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates für Mitarbeiter bei VW Nutzfahrzeuge**

■ Projektverantwortliche: R. Wrbitzky; Kooperation: Gesundheitsschutz VW Nutzfahrzeuge, Dr. med. M. Spallek; LVA Hannover, Dr. M. Benkler; LVA-Rehabilitationskliniken Bad Eilsen, Dr. med. H. Daalman; LVA-Rehabilitationsklinik Bad Pyrmont, Dr. med. D. Kasprowski; Förderung: VW BKK und LVA

### **Alternsgerechte Produktionssysteme**

■ Projektverantwortliche: R. Wrbitzky, Kooperation: Abteilung Medizinische Psychologie, Frau PD Dr. Lange, Abteilung Allgemeinmedizin, Uni-Hannover ( u.a.Institut für Fabrikanlagen und Logistik, IFA), Volkswagen AG, Continental AG

### **Originalpublikationen**

Reiners C, Schicha H, Schumm-Draeger PM, Vaupel R, Wegscheider K, **Wrbitzky R**. Prevalence of thyroid disease in the working population of Germany: serial ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* Vol.14; 11; 2004.

**Bader M**, Lichtnecker H: Human-Biomoni-

toring. Umweltmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Arbeitsgruppe Klinische Umweltmedizin der DGAUM. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 6 (2004) 360-363.

Heinrich-Ramm R, Blaszkewicz M, **Bader M**:

Interlaboratory comparison to evaluate a standardized calibration procedure for the headspace analysis of aromatic solvents in blood. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 380 (2004) 59-67.

### Buchbeiträge

**Rebe T**, Osterhage K, **Rosenberger W**, **Johansson U**, **Bader M**, Sengstschmid H, **Wrbitzky R**. Belastung und Beanspruchung durch Schwermetalle in der Metallverarbeitung mittels „Hardmill“-Technik. In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. S. 139-142, A-Tyrolia-Druck, Innsbruck, 2004.

Spallek M, Bieneck M, **Wrbitzky R**. Einfluß einer Feinstaubbelastung durch Schweißarbeiten im Karosseriebau auf die Lungenfunktion. In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. S. 147-150, A-Tyrolia-Druck, Innsbruck, 2004.

**Bader M**, **Rosenberger W**, **Wrbitzky R**. Untersuchung von Proteinaddukten als Biomarker einer ernährungsbedingten Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Acrylamid. In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. S. 179-181, A-Tyrolia-Druck, Innsbruck, 2004.

Spallek M, Bernardi M, **Wrbitzky R**, Stork J. Risikofaktorprofile bei

Einstellungsuntersuchungen. In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. S. 306-310, A-Tyrolia-Druck, Innsbruck, 2004

Nannen M, **Bader M**, Ulrich N, **Wrbitzky R**. Untersuchungen zur Hemmung der Acetylcholin- und Cholin-Esterase-Aktivität durch Flammschutzmittel auf Organophosphat-Basis. In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. S. 459-461, A-Tyrolia-Druck, Innsbruck, 2004

### Abstracts

2004 wurden 6 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 sowie Gast des Arbeitskreises „Analysen in biologischem Material“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Mitglied der Arbeitsgruppe „Klinische Umweltmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM).