

Institut für Arbeitsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky

Tel.: 0511/532-9330 • E-Mail: wrbitzky.renate@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/210.html

Forschungsprofil

Das Inst. für Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Biomonitoring- und Luftmessverfahren zur Etablierung bzw. Überwachung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind die Bestimmung von Proteinaddukten krebserzeugender Stoffe als Langzeit-Dosismarker sowie die Untersuchung organischer Verbindungen, wie z. B. bestimmte Organophosphate und bromierte Phenole. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet, z.B. zum Schnittstellenmanagement zwischen Arbeits- und Rehabilitationsmedizin und zur Gesunderhaltung von Mitarbeitern vor dem Hintergrund des demographischen Wandels in der Arbeitswelt.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zum Vorkommen von Mono- und Diortho-Trikresylphosphaten (TKP) in der Innenraumlufte von Flugzeugen

Einleitung

Gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei fliegendem Personal sowie Passagieren, deren Ursache im Wesentlichen durch den Eintrag von Gefahrstoffen aus dem Bereich der Triebwerke in das Flugzeuginnere angenommen wird, sind in der wissenschaftlichen Literatur als auch in den Medien beschrieben worden. Einzelne oder auch die Summe zahlreicher Symptome werden unter den Begriffen „Aerotoxisches Syndrom“ oder auch „sick airplane syndrom“ zusammengefasst. Es handelt sich hierbei nicht um ein anerkanntes Krankheitsbild. Viele dieser Symptome werden auch bei anderen innenraumassoziierten Beschwerdebildern, wie dem „sick building syndrom“, der „building related illness“ und der „multiple chemical sensibility“ beschrieben. Allerdings wird im Zusammenhang mit kontaminierter Flugzeugkabinenluft vor allem eine neurotoxische Wirkung vermutet, die auf die Einwirkung esterasehemmender Organophosphate, vor allem TKP, zurückgeführt wird. Bei dieser Substanzgruppe von 10 möglichen Isomeren kommt den ortho-Abkömmlingen eine besondere Bedeutung zu. Die Bildung des Metaboliten o-Tolyl-Saligenin-Phosphat (CBDP) führt nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu einer verzögerten Neuropathie (Organophosphate Induces Delayed Neuropathy, kurz OPIDN), wobei die Latenzzeit zwischen Exposition und Wirkungseintritt zwischen mehreren Tagen und Wochen betragen kann. Die meta- und para-Isomere zeigen diese Wirkung nicht. Auch eine, wie bei den ortho-Isomeren bekannte Hemmung der Acetylcholinesterase, wird bei diesen Stoffen im Tierexperiment nicht beschrieben.

Subjektiv sehr unterschiedlich wahrgenommene Gerüche oder visuelle Eindrücke werden häufig mit dem Eintrag gefährlicher Stoffe in die Druckkabine eines Flugzeuges verknüpft. Es ist von sogenannten „fume events“, „smell events“, manchmal konkreter „oil smell events“, die Rede. „Fume events“ werden als Ereignisse beschrieben, bei denen Aerosole in die Kabinenluft gelangen. Es kann sich hierbei um Nebel oder Rauche handeln, deren Ursprung unterschiedlichsten Quellen zugeordnet werden kann. Eine mögliche Quelle ist der Eintrag von Turbinenöl und seinen Inhaltsstoffe sowie Dekompositionsprodukte im Falle thermischer Überbeanspruchung des Öls über das Belüftungssystem und somit auch in die Druckkabine. Hierbei steht die Emission von Additiven aus dem Öl, vorrangig von Trikresylphosphaten (TKP,

engl. TCP), in die Cockpit- bzw. Kabinenluft im Vordergrund. Zum Einen wird von punktuellen Emissionen im Rahmen von technischen Störungen am Triebwerk ausgegangen, zum Anderen wird auch ein kontinuierlicher Eintrag vermutet.

In verschiedenen Studien wurden Messungen zur Raumluftkonzentration von TKP und anderen Substanzen im Flugbetrieb beschrieben. Die Konzentrationen an TKP in der Luft bewegen sich im Bereich von wenigen Nanogramm/m³ bis hin zu wenigen Mikrogramm/m³. Keine dieser Studien gibt Auskunft über das vollständige Isomerenspektrum der untersuchten TKP. Daher ist die Bestimmung der Isomerenverteilung des TKP in der Innenraumluft von Flugzeugen als auch in Turbinenöl aus toxikologischer Sicht interessant.

Methode

a) Synthese und Identifizierung der TKP-Isomere

Alle 10 Isomere des TKP sind nicht kommerziell erhältlich und wurden im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und analysiert. Anschließend wurden die aus Flugzeugen entnommenen Luftproben und zwei Turbinenöle auf das Isomerenmuster hin untersucht. Kresole (o-, m-, p-Methylphenol) reagieren bei Raumtemperatur spontan mit Phosphoroxchlorid zu den entsprechenden Trikresylphosphaten (Abbildung 1). Durch die Umsetzung verschiedener stöchiometrischer Verhältnisse der vorgelegten Kresolisomere lassen sich alle 10 TKP-Isomere einzeln bzw. in Isomerengruppen darstellen. Zur Absorption des bei der Umsetzung freigesetzten Chlorwasserstoffs wird Natriumhydroxid zugegeben.

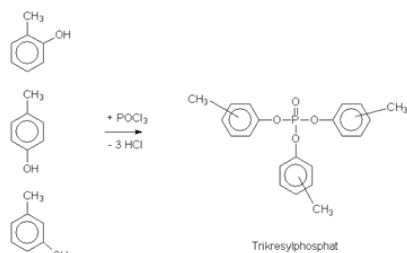


Abb. 1: Trikresylphosphatdarstellung mit Phosphoroxchlorid

Die gaschromatographische Trennung der Trikresylphosphate wurde an einer mittelpolaren Trennphase optimiert. Die Identifizierung erfolgte durch Abgleich der Retentionszeiten mit Standardsubstanzen sowie mittels Literaturvergleich der Fullscan-Massenspektren. Als Referenzsubstanzen standen o,o,o-TKP (CAS-Nr.: 78-30-8), m,m,m-TKP (CAS-Nr.: 563-04-2), p,p,p-TKP (CAS-Nr.:78-32-0) sowie ein TKP-Isomerengemisch aus allen m- und p-Isomeren (CAS-Nr.: 1330-78-5) von Acros Organics, Belgien zur Verfügung. Als interner Standard für die Raumluftuntersuchungen wurde d15-Triphenylphosphat (Cambridge Isotope Laboratories) eingesetzt.

b) Untersuchung von Luftproben aus Verkehrsflugzeugen

Die zur Probenahme und Analytik von phosphororganischen Verbindungen (POV) in der Raumluft am Inst. für Arbeitsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelte Methode entspricht den Anforderungen normativer Regelungen und wurde durch ein anderes Inst. experimentell geprüft und für geeignet befunden. Die erweiterte Messunsicherheit des Verfahrens liegt bei 30 %.

Die Probenahmezeiten lagen zwischen ca. 0,25 (Startphasen und Bodenbewegungen des Flugzeuges) und 5 h (Gesamtflug). Dies entsprach Probeluftvolumina von 30 bis 520 Litern, bezogen auf Normbedingungen (1013 hPa, 293 K). Insgesamt wurden 117 Luftproben aus 30 Flügen gewonnen. Die für die Bestimmung der POV-Konzentrationen in der Luft wichtigen Parameter (Probeluftvolumen, Temperatur, Luftdruck, relative Luftfeuchte) wurden erfasst. Zur Proben-

aufbereitung wurden die Proben Soxhlet-Extraktionsapparatur mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend erfolgten die Analysen mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS) im Single Ion Monitoring Modus (SIM).

c) Untersuchung von Turbinenölproben

Untersucht wurde Jet Oil II in frischer und gebrauchter (Entnahme bei der Wartung) Form. Je ca. 1 g Öl und 100 µl der Internen Standard-Lösung wurden in einem 10-mL-Messkolben mit Toluol/Ethylacetat (1:1 v/v) gelöst. Diese Lösungen wurden direkt analysiert.

Ergebnisse

Reaktionsmischungen aus den drei Kresolen führten zu den Produkten o,o,o-; m,m,m-; p,p,p-; o,o,p-; o,p,p-; o,o,m-; o,m,m-; o,m,p-; m,m,p- und m,p,p-TKP. Die chromatographische Trennung war bis auf die Koelution von o,o,p- und o,m,m-TKP vollständig (Abbildung 2). Die Differenzierung der ortho-Isomere von den anderen TKP gelang durch den Vergleich der Retentionszeiten sowie der Intensitäten der Massenfragmente m/z 368 und 165. Beispielhaft sind in den Abbildungen 3 und 4 die 70 eV-EI-Massenspektren von T-m-KP und T-o-KP dargestellt. Alle ortho-Isomere weisen als Basispeak die Masse 165 auf; bei allen meta- und para-Isomeren ist der Molpeak 368 am intensivsten. Als weiteres Unterscheidungskriterium zur Identifizierung kann das Fragment m/z 243 angesehen werden, das bei ortho-Kongeneren praktisch nicht vorkommt. (Abbildung 3+4)

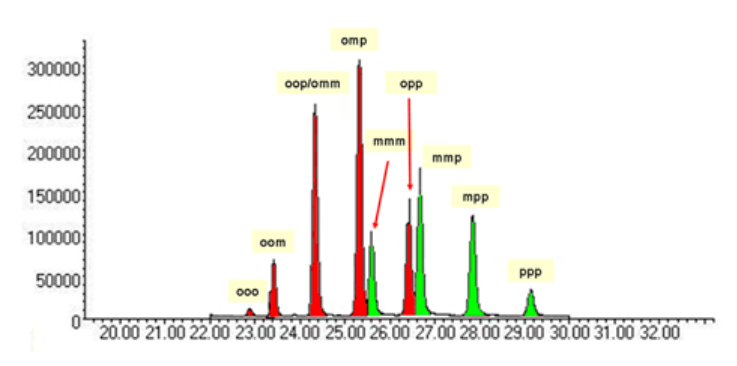


Abb. 2: SIM-Chromatogramm der Isomere des Trikresylphosphates

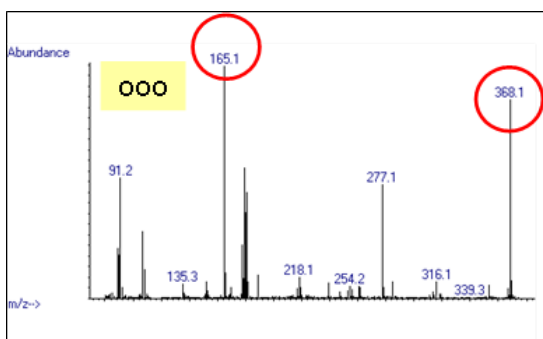


Abb. 3: Abb. 3: EI-Spektrum (70 eV) von ToKP

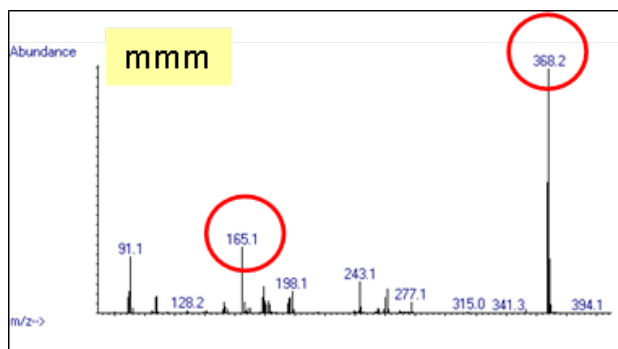


Abb. 4: EI-Spektrum (70 eV) von TmKP

T-o-KP wurde in nur ca. 15 % aller Luftproben überwiegend im Bereich der Nachweisgrenze identifiziert. Als Maximalwert wurde $0,065 \mu\text{g}/\text{m}^3$ T-o-KP ermittelt. Monoortho- und Diortho-TKP wurde in keiner Luftprobe nachgewiesen. In den beiden untersuchten Ölen wurden keine ortho-TKP nachgewiesen.

Diskussion

Nach der Synthese der 10 Isomere des TKP konnten diese bis auf die Koelution von zwei o-TKP chromatographisch getrennt und massenspektrometrisch identifiziert werden. Somit ermöglicht die Methode die Identifizierung der ortho-Trikresylphosphatisomere mit einer semiquantitativen Abschätzung der Konzentration dieser Stoffe in der Innenraumluft von Flugzeugen. Für ToKP konnte eine probenvolumenabhängige Nachweisgrenze (NWG) von $2 \text{ ng}/\text{m}^3$ bis ca. $60 \text{ ng}/\text{m}^3$ ermittelt werden. Da Aufgrund des nahezu identischen Fragmentierungsverhaltens von einer im Niveau gleichartigen Ansprechempfindlichkeit aller ortho-Isomere ausgegangen werden kann, wurde für die anderen o-TKP eine vergleichbare Messemmpfindlichkeit angenommen. Infolgedessen ist bezüglich dieser Komponenten von einer ähnlich geringen, im konkreten Fall nicht nachweisbaren Belastung der Raumluft auszugehen.

Der Median für ToKP betrug $3 \text{ ng}/\text{m}^3$, der Mittelwert $8 \text{ ng}/\text{m}^3$, die Spannweite lag zwischen $1 \text{ ng}/\text{m}^3$ (halbe NWG) bis $65 \text{ ng}/\text{m}^3$ ($n = 117$).

Zur Bewertung der Arbeitsplatzatmosphäre liegen zu den hier untersuchten Stoffen keine rechtsverbindlichen nationalen Grenzwerte (AGW) oder MAK-Werte vor. In den USA (ACGIH) und in Großbritannien (HSE) wird jeweils ein Arbeitsplatzgrenzwert (threshold limit value, TLV) von $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ für ToKP genannt. Das entspricht $100.000 \text{ ng}/\text{m}^3$. Dieser Wert wird um ein Vielfaches unterschritten. Ob im Rahmen von bestimmten Betriebsstörungen der Flugzeuge, bei denen Triebwerksölbestandteile mit der sogenannten Zapfluft in das Lüftungssystem und somit in das Cockpit und die Kabine gelangen können, höhere Konzentrationen an o-TKP auftreten, hängt in erster Linie von deren Konzentration im Turbinenöl ab. Aufgrund der Erkenntnisse eigener, aktueller Untersuchungen von Triebwerksöl ist dies nicht zu erwarten. In zwei Stichproben (gebrauchtes und frisches Öl) von Mobil Jet Oil II wurden keine o-TKP mit einer NWG von $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ nachgewiesen. Insgesamt legen alle bislang generierten Messdaten die Vermutung nahe, dass die Trikresylphosphate nicht verantwortlich für die beobachteten Gesundheitsbeschwerden sind. Welche anderen Stoffe und/oder weitere Einflussfaktoren ursächlich im Zusammenhang mit den beschriebenen Gesundheitsstörungen stehen, ist weiterhin unklar.

- Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Drittmittel der Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n) srelevantes Wissen (InnovAging), Gesunderhaltung von Mitarbeitern vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen verlängerten Lebensarbeitszeit

■ Projektleitung: Gesamtprojekt: von Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.) Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.) Inst. für Arbeitsmedizin: Prof. Dr. med. Renate Wrbitzky; Förderung: Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE); Förderung: 5.000 €

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von Aluminium und anderen Metallen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Sachmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von bromierten Phenolen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang

Originalpublikationen

Rosenberger W. Berylliumexposition am Innenraumarbeitsplatz Flugzeugcockpit und -kabine - ein Arbeitsschutzproblem? Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft; 2012;72(10):432-436
Schwarze M, Spallek M, Korallus C, Manecke IA, Teumer F, Wrbitzky R, Gutenbrunner C, Rebe T. Advantages of the JobReha discharge letter: an instrument for improving the communication interface in occupational rehabilitation. Int Arch Occup Environ Health; 2012;DOI: 10.1007/s00420-012-0805-1

Abstracts

2012 wurden 4 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Rosenberger, Wolfgang: Gast im Arbeitskreis "Luftanalysen" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

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