

Risikobewertung gesundheitlicher Langzeitwirkungen nach akzidenteller Exposition gegenüber 1-Chlor-2,3-epoxypropan (ECH) auf der Basis seiner Hämoglobin-Addukte

K.-M. Wollin¹, M. Bader², M. Müller³, W. Lilienblum⁴, M. Csicsaky⁵

¹ Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover, ² Institut für Arbeitsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover, ³ Abteilung Arbeits- und Sozialmedizin der Georg August Universität, Göttingen, ⁴ Dr. Lilienblum Consulting Toxicology LiCoTox, Hemmingen/Han, ⁵ Ministerium für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit, Hannover

Am 9. September 2002 wurden in Bad Münder/ Niedersachsen durch Zusammenstoß zweier Güterzüge mehr als 30 t 1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin, ECH) (CAS 106-89-8) freigesetzt. Von ursprünglich 49,4 t ECH versickerten etwa 5 t in den Boden; ca. 6-10 t ECH gelangten in den nahe gelegenen Fluss Hamel. Weitere 29-33 t verbrannten oder verdampften ECHs gelangten in die Atmosphäre, im Kesselwagen verblieben ca. 5 t. In der Frühphase des Unfalls sind Messungen zur ECH-Konzentration in den Umweltmedien nicht durchgeführt worden. Es fehlen systematische, d.h., zeitlich und räumlich aufgelöste Bestimmungen der Belastung der Außenluft.

Angehörige von Polizei, Feuerwehr und andere Einsatzkräfte (DRK, THW), Bahnbeamte, Beschäftigte einer der Unfallstelle benachbarten Firma sowie Anwohner im Umfeld des Bahnhofs waren potentiell gegenüber unverbranntem ECH und den gesundheitsschädlichen Brandgasen und -aerosolen, vor allem Cl₂ und HCl, exponiert. 540 Arztkontakte wurden in den ersten 20 Tagen nach dem Unfall bei den niedergelassenen Ärzten registriert, die Reizerscheinungen der Augen und der Atemwege, Kopfschmerzen und Unwohlsein zur Ursache hatten. Bei möglicherweise verzögert auftretenden Spätfolgen wäre in erster Linie eine Erhöhung des Krebsrisikos durch eingeatmetes oder über die Haut aufgenommenes ECH zu diskutieren, ein Aspekt, der in der Risikokommunikation mit den Betroffenen eine dominierende Rolle spielte. Auf der Basis epidemiologischer Daten von Arbeitern mit z. T. sehr langer Exposition gegenüber ECH scheint es allerdings für den Menschen ein auffälliges Zielorgan der krebserzeugenden Wirkung offenbar nicht zu geben bzw. ist ein bevorzugtes Organ nicht bekannt. Epidemiologische Untersuchungen bei exponierten Arbeitern erbrachten aus verschiedenen Gründen bisher keine überzeugenden Befunde für eine kanzerogene Wirkung des ECH beim Menschen.

ECH ist ein direkt wirkendes alkylierendes Agens, das mit der Chlormethylengruppe und dem C₃ des Epoxidrings über zwei elektrophile Zentren verfügt. Wegen der höheren Reaktivität des C₃ im Epoxidring reagieren Makromoleküle der Zelle wie z.B. DNA und Hämoglobin im ersten Schritt bevorzugt unter Bildung offenkettiger Addukte des Typs R-CH₂-CH(OH)-CH₂Cl, die durch anschließende Hydrolyse die entsprechenden Dihydroxyaddukte bilden können. ECH reagiert mit Hämoglobin zu den Chlorhydroxypropyl- und das Dihydroxypropylvalin-Addukten CHPV bzw. DHPV, die bioanalytisch leicht zugänglich sein sollten. Die Bildung des Dihydroxypropylvalin-Addukts DHPV kann nach ECH-Hydrolyse ebenso aus 3-Chlor-1,2-propandiol bzw. Glycidol resultieren.

Hämoglobinaddukte (HbA) des ECH - und hier ausschließlich das DHPV-HbA - wurden bisher als quantitative Marker der inneren Belastung im Biomonitoring nach chronischer Exposition am Arbeitsplatz untersucht [1]. Die Chlorhydroxypropyl- und das Dihydroxypropylvalin-Addukte CHPV bzw. DHPV kommen prinzipiell auch für die Erfassung der Exposition nach akzidenteller ECH-Freisetzung in Frage und bieten den Vorteil, dass die individuelle Belastungshöhe integrativ über alle Aufnahmepfade abgeschätzt werden kann. Wegen der fehlenden unfallnahen Umgebungsmessungen und der grundsätzlichen Vorteile des biochemischen Effektmonitorings zur differenzierten, gesundheitlichen Bewertung der individuellen Exposition wurden daher bei

potentiell exponierten Personen HbA-Bestimmungen durchgeführt. Bei vorhandener, quantifizierter Belastung würde es dann möglich sein, durch Umrechnung der unfallbedingten inneren Dosis in eine Atemluftkonzentration bzw. Lebenszeitdosis das individuelle zusätzliche kanzerogene Risiko abzuschätzen.

Die bioanalytischen Methoden zur Messung der Zielparameter N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-Valin (CHPV) sowie das N-(2,3-Dihydroxypropyl)-Valin (DHPV) auf Basis eines modifizierten „N-Alkyl-Edman-Abbaus“ mussten jeweils neu entwickelt und validiert werden [2,3].

Im Rahmen des Untersuchungsprogramms wurden 560 HbA-Bestimmungen von vier verschiedenen Probandenkollektiven durchgeführt. Darunter waren 54 Proben von Landespolizisten, 172 Proben von Bundespolizisten, weitere 6 von Bahnbeamten und 328 aus dem Programm des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD). CHPV-HbA oberhalb der experimentellen Bestimmungsgrenze in Höhe von 25 pmol/g Globin wurden in insgesamt 6 der 560 Proben gefunden. CHPV-HbA-Gehalte von 30 sowie 31 pmol/g Globin wurden in jeweils 2 von 54 Proben des Kollektivs der niedersächsischen Landespolizei und in einer von 172 Proben der Bundespolizei in Höhe von 80 pmol/g Globin analysiert. Im Untersuchungsprogramm des ÖGD wurden für 3 Probanden CHPV-HbA-Gehalte im Bereich von 35-45 pmol/g Globin gemessen.

CHPV-Adduktgehalte im Bereich zwischen der Nachweisgrenze (10 pmol/g Globin) und Bestimmungsgrenze (25 pmol/g Globin) wurden für n = 14 Proben der Bundespolizei, n = 4 Proben der Landespolizei und n = 11 Proben des ÖGD-Programms erhalten. Alle übrigen CHPV-HbA-Werte lagen unter der Nachweisgrenze des Verfahrens von 10 pmol/g Globin.

Das Dihydroxypropylvalin-Addukt konnte bei guter vergleichbarer Empfindlichkeit des Bestimmungsverfahrens im Vergleich zur CHPV-Methode mit Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von 10 und 25 pmol/g Globin in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen werden. Nach Exposition am Arbeitsplatz gegenüber EHC (0,4-0,86 mg/m³ sowie 45minütig 1,5-10 mg/m³ bei insgesamt 12 h/d und 4 d pro Woche) wurden demgegenüber DHPV-HbA von Nichtrauchern im Bereich von 3,32-11,54 pmol/g Globin (n = 8) berichtet [1]. Die Umrechnung eines (theoretischen) Adduktspiegels von 20 pmol/g Globin würde im vorliegenden Fall bei einem Expositionszeitraum von insgesamt 48 h zu einer mittleren Luftkonzentration von täglich 0,174 mg EHC/m³ pro d geführt haben.

Für quantitative CHPV-HbA-Gehalte > Bestimmungsgrenze resultieren unter Verwendung des inhalativen Unit Risk der U.S. EPA, das zu $1,2E^{-06} [\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$ mitgeteilt wurde und der Annahme, dass 0,1 % der aufgenommenen Dosis an Globin gebunden sind [4] und wiederum 20 % als N-terminales Valin vorliegen [5], schließlich geschätzte zusätzliche kanzerogene Risiken im Bereich von $2,61E^{-08}$ - $9,48E^{-08}$, die als äußerst gering zu bewerten sind. In der rechtlichen Regulierung kanzerogener Stoffe werden demgegenüber zusätzliche Risiken im Bereich von z. B. $1E^{-04}$ - $1E^{-06}$ als Schutzniveau akzeptiert.

Es ist ein wesentliches Ergebnis der Untersuchungen, dass die unfallbedingte Belastung derjenigen Probanden, die aufgrund ihrer Einsatz Tätigkeit am ehesten gegenüber EHC hätten exponiert sein können, sich als deutlicher geringer erwies als von vielen zunächst befürchtet. Die HbA-Addukt-Bestimmungen haben sich damit als wertvolles Werkzeug zur Abschätzung der realen Belastungssituation bei akzidenteller Exposition und ihrer toxikologischen Bewertung erwiesen. Im Dialog mit den Betroffenen konnte schließlich, sofern eine Belastung quantifiziert worden ist, das jeweils individuelle Risiko auf rationale und transparente Weise vermittelt werden.

Danksagung

Blutprobenahmen wurden vom Landkreis Hameln – Pyrmont/Fachbereich Gesundheit (Dr. Tödt) und dem Institut für Arbeitsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. R. Wrbitzky) organisiert und durchgeführt. Dankt gebührt weiterhin Dr. R. Suchenwirth und M. Hoopmann vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt.

Literatur:

- [1] Hindsø Landin H, Grummt T, Laurent C et al. (1997) *Mutat Res* 381: 217-226
- [2] Bader M, Rosenberger W, Gutzki FM, Tsikas D, Stichtenoth DO, Wrbitzky R (2007) Gaschromatographisch-massenspektrometrisches Verfahren zur Untersuchung von Hämoglobinaddukten für das Biomonitoring von Epichlorhydrin. Posterpräsentation. 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), 21.-24. 03. 2007, Mainz
- [3] Müller M, Belov V, de Meijere A et al. (2005) *Verh Dt Ges Arbeitsmed* 45: 531-533
- [4] Hindsø Landin H, Segerbäck D, Damberg C et al. (1999) *Chem-Biol Interact* 49-64
- [5] Miraglia N, Pocsfalvi G, Ferranti P et al. (2001) *J Mass Spectrom* 36: 47-57

Klaus-Michael Wollin

Jahrgang 1952. 1970-1974 Chemiestudium an der TU Dresden und Universität Rostock. Diplomarbeit 1974 bei P. Jeroschewski, Promotion 1980 bei E. Fischer und G. Rembarz. 1974-1979 wissenschaftlicher Assistent am Fachbereich Chemie der Universität Rostock und anschließend bis 1989 am Institut für Gesundheitswissenschaften der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock. 1990-2005 tätig in Landesfachbehörden der niedersächsischen Umweltverwaltung. 2004 Fachtoxikologe DGPT. Ab 2006 Leitung des Zentrums für Gesundheits- und Infektionsschutz am Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes Hannover.