

Biomonitoring nach möglicher akzidenteller Exposition gegenüber Epichlorhydrin (Bad Münden, 09.09.2002)



M. Bader¹, W. Rosenberger¹, R. Wrbitzky¹,
F.M. Gutzki², D. Tsikas², D.O. Stichtenoth²

MHH

**Medizinische Hochschule
Hannover**

¹ Institut für Arbeitsmedizin, MHH

² Institut für Klinische Pharmakologie, MHH

Fotos mit freundlicher Genehmigung durch den Kreisfeuerwehrverband Hameln-Bad Pyrmont

Gefahrgutunfall in Bad Münden



Bad Münden/Deister

09. September 2002
ca. 20:45 h

Zusammenstoß zweier Güterzüge
auf der Strecke Hannover-Hameln



Kesselwagen-
explosion



Sicherung
Löscharbeiten

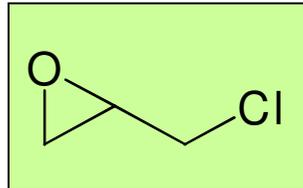


Bergung
Dekontamination
Reparatur

Epichlorhydrin (ECH)

1-Chlor-2,3-epoxypropan

CAS-Nr. 106-89-8



Produktion 50.000 - 100.000 t/a

Anwendung Synthese von Epoxidharzen
synthetisches Glycerin
Vernetzungsmittel für Papier

Toxikologie reizend
krebserzeugend K2
sensibilisierend (Sh)
hautresorptiv („H“)
keimzellmutagen 3B



Bad Münde:
Freisetzung **ca. 38 t**



mögliche akzidentelle Exposition
innere Belastung nachweisbar ?

Untersuchungskollektiv

Gruppe	Anzahl (N)	Probenahme (Tage nach Unfall)
Bundespolizei*	172	3 – 60
Landespolizei*	54	8 – 51**
Eisenbahn- bundesamt*	6	15 – 42
ÖGD	328	
Selbstzahler	68	
Gesamt	628	

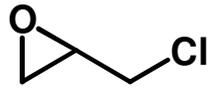


**1 x 99 Tage

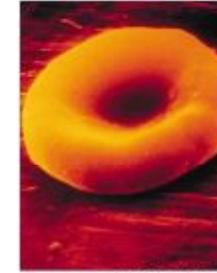
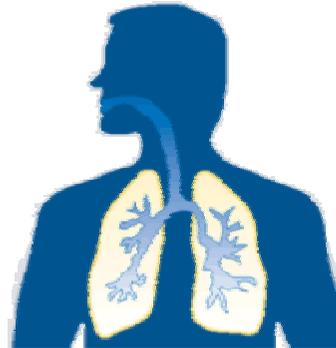
*Angaben per Fragebogen am Untersuchungstag

- Beginn und Ende der Tätigkeit am Unfallort
- Art der Tätigkeit am Unfallort
- mittlere Entfernung zum Unfallort bzw. Tankwaggon
- Schutzausrüstung, Hautkontakt, Kleidungswechsel

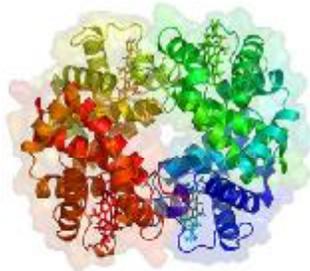
Was ist ein Hämoglobinaddukt ?



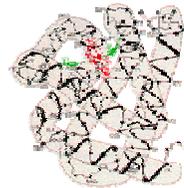
Epichlorhydrin



rotes Blutkörperchen
„Erythrocyt“



Hämoglobin
„roter Blutfarbstoff“

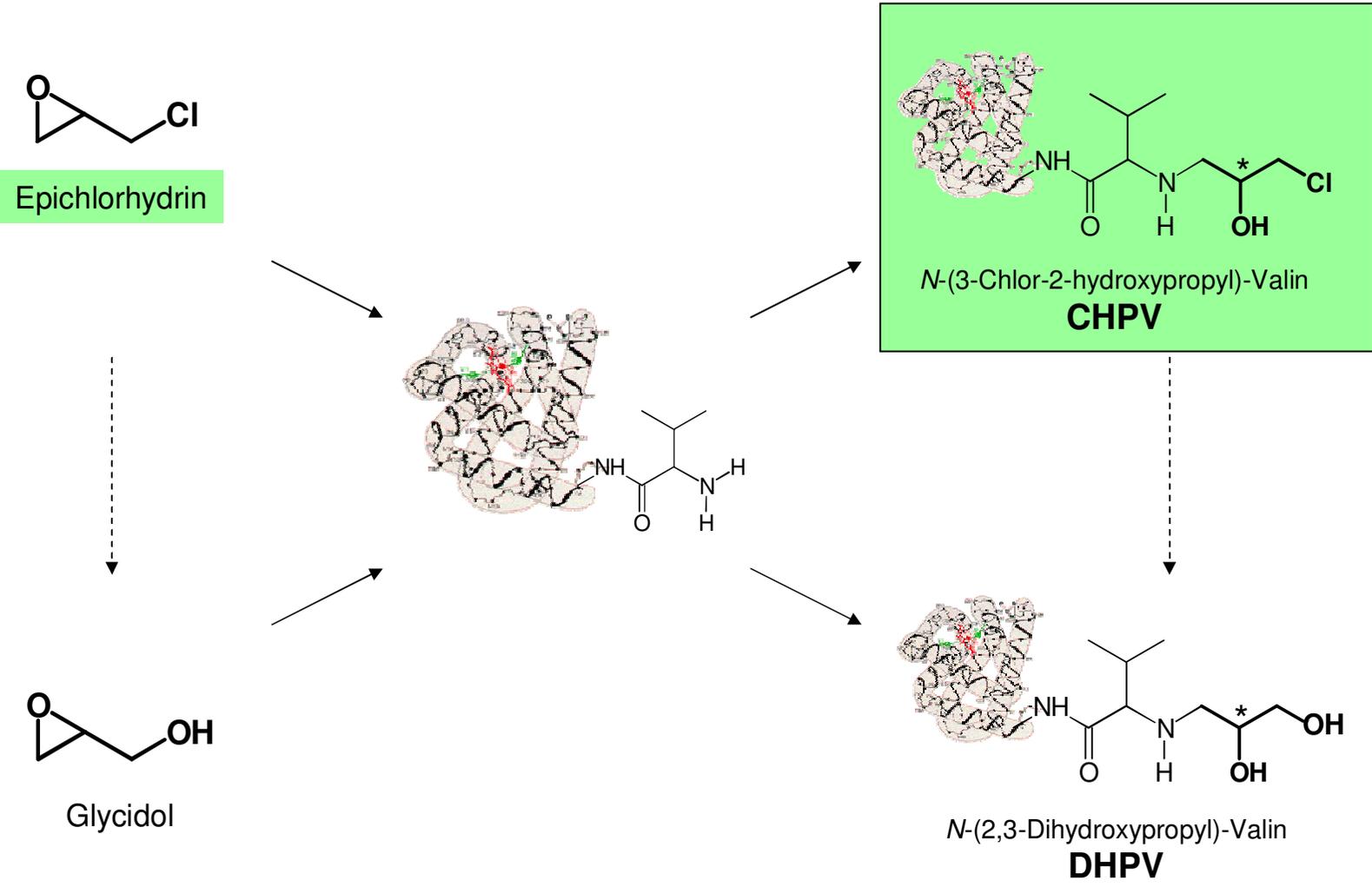


Globin

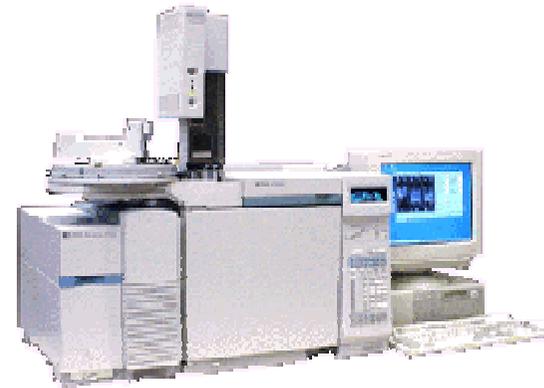
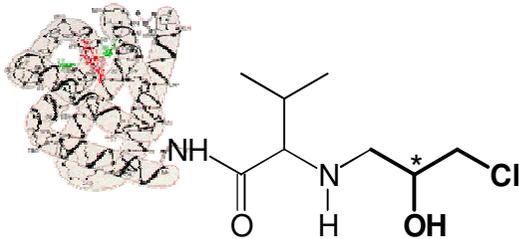
Hämoglobin-Addukt

- Biomarker für Belastung
- feste Bindung am Protein
- 120 Tage im Körper
- kein direkter „Krebsmarker“

Proteinaddukte des Epichlorhydrins



GC-MS/MS-Verfahren zur Bestimmung von CHPV



Analytische Qualitätskriterien	
Nachweisgrenze	10 pmol/g Globin
Bestimmungsgrenze	25 pmol/g Globin
Präzision in der Serie	10 %
Präzision von Tag zu Tag	14 %
Richtigkeit	85 – 110 %

Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze nach DIN 32 645

Nachweisgrenze

JA / NEIN – Entscheidung

„CHPV ist vorhanden“

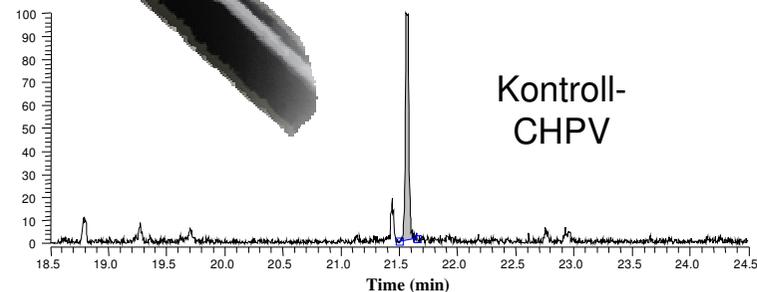
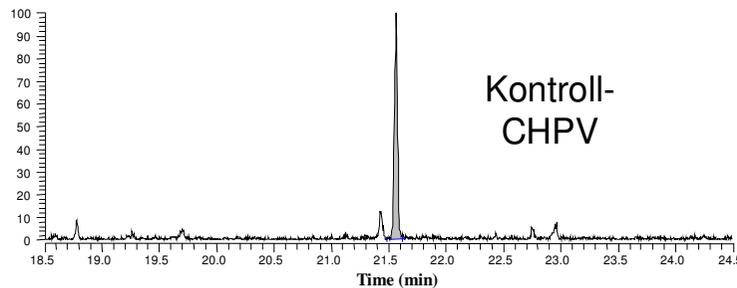
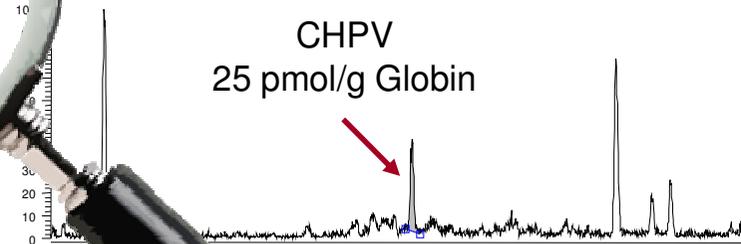
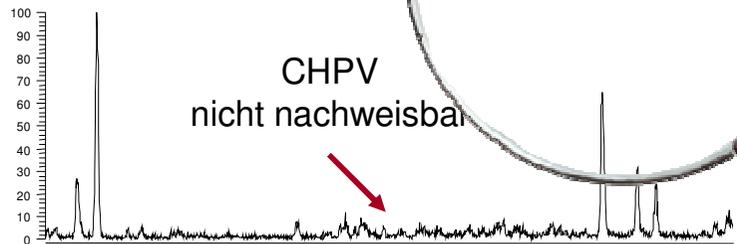
Signal ist ca. 3 x größer als „Rauschen“

Bestimmungsgrenze

CHPV ist bestimmbar

33 % Ergebnisunsicherheit

Signal ist ca. 10 x größer als „Rauschen“



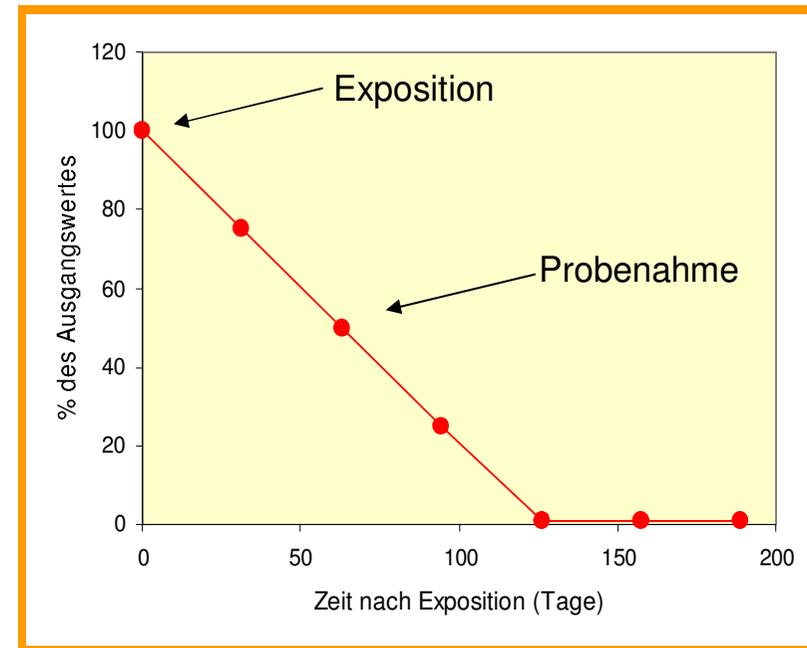
Biomonitoring-Ergebnisse

	Anzahl NG < Ergebnis < BG	Anzahl Ergebnis > BG	Einzel- ergebnisse > BG
Bundespolizei N = 172	14	1	80
Landespolizei N = 54	5	2	30 31
Eisenbahn- bundesamt N = 6	0	0	--
ÖGD N = 328	11	3	35 38 45
Privatzahler N = 68	0	0	--
Gesamt N = 628	30	6	30 - 80

Berücksichtigung des Probenahmezeitpunktes durch lineare Extrapolation

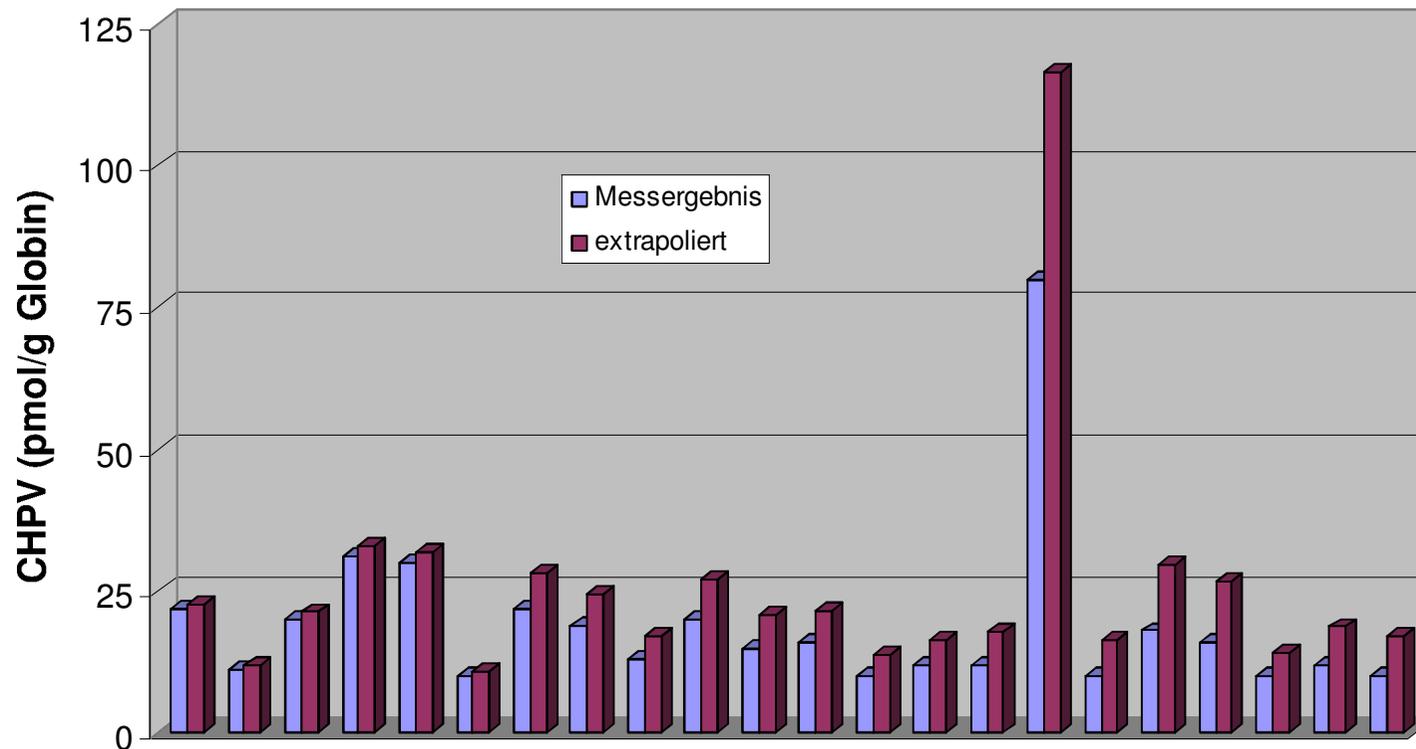
mittlere Zirkulationsdauer
eines Erythrocyten im Blut
ca. 120 Tage

nach einmaliger Exposition
verringert sich der Adduktspiegel
im Mittel linear

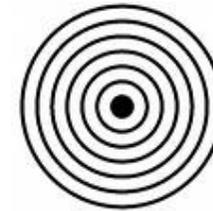
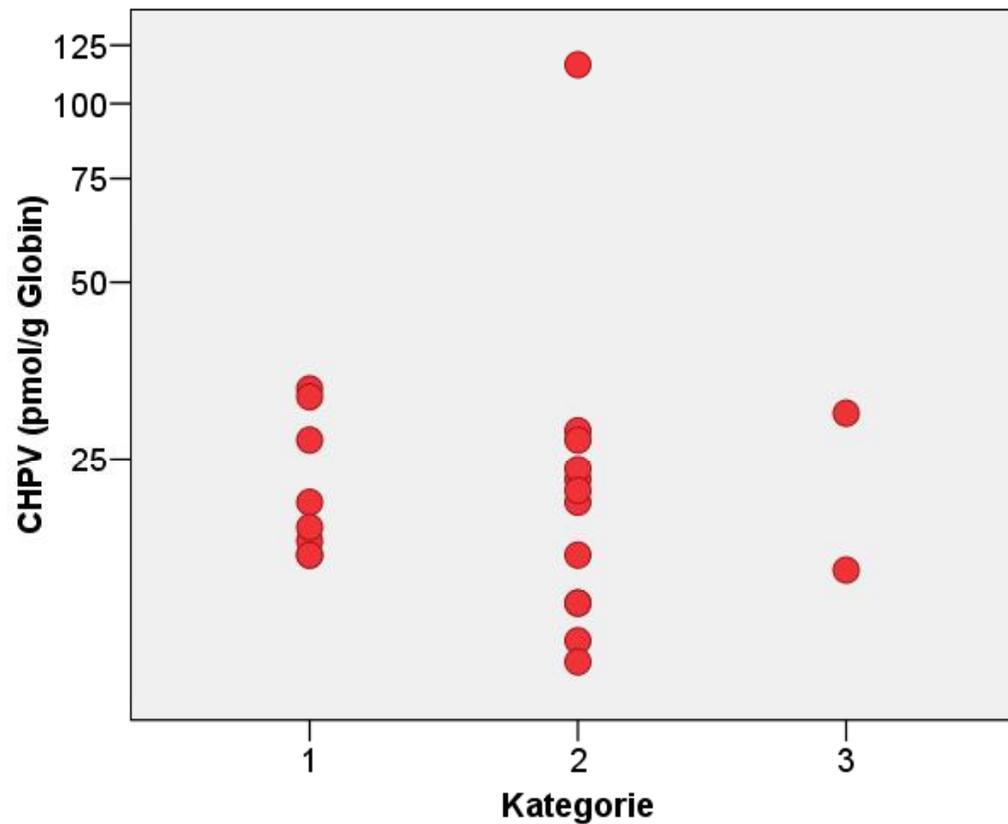


$$C_{\text{add}} (\text{Expositionstag E}) = C_{\text{add}} (\text{Probenahmetag P}) \times \frac{128 \text{ d}}{(128 \text{ d} - \text{Intervall E} \rightarrow \text{P (d)})}$$

Ergebnisse der Extrapolation für Proben mit CHPV > Nachweisgrenze bei Einsatzkräften



CHPV versus „Entfernung vom Unfallort“

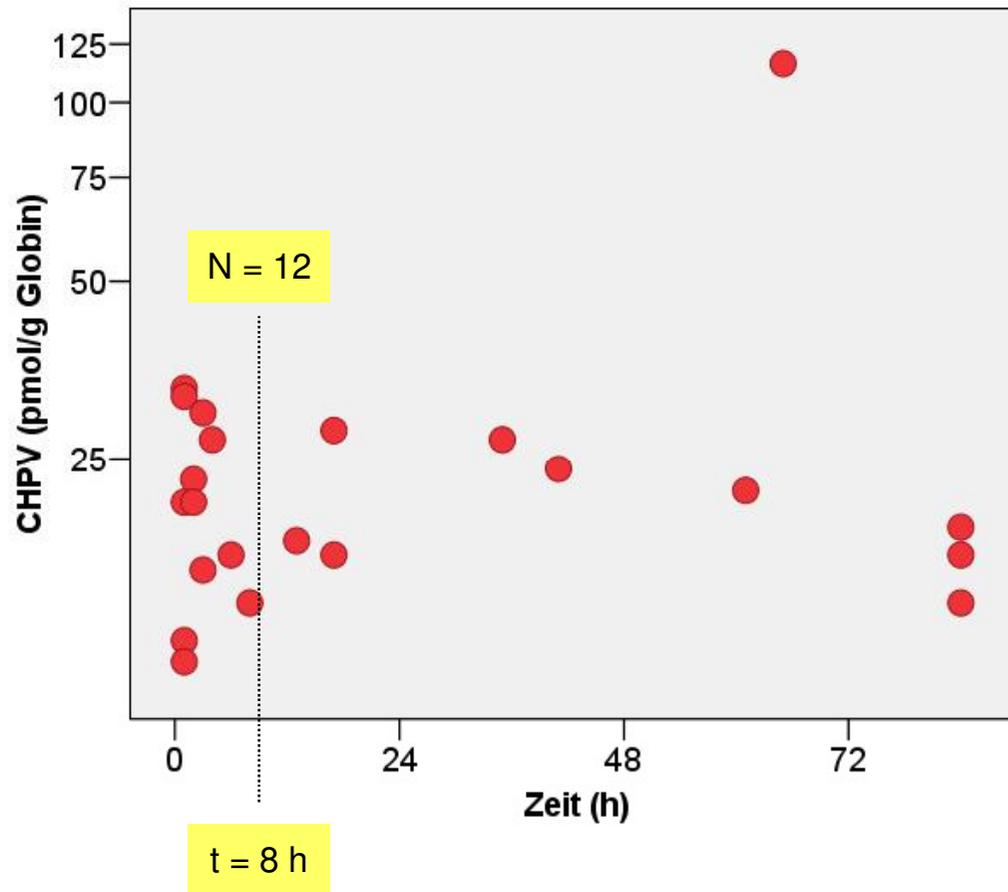


mittlere Entfernung
vom Unfallort
bei Erstexposition

Kategorie

- 1 = < 100 m
- 2 = 100 – 300 m
- 3 = > 300 m

CHPV versus „Tätigkeitsbeginn (Erstexposition) am Unfallort“



Zeitpunkt der
Erstexposition
am Unfallort

(t > 72 nicht differenziert)

Zusammenfassung

Entwicklung und Einsatz eines Verfahrens zur Bestimmung des Epichlorhydrin-Adduktes **CHPV mittels GC-MS/MS**

Insgesamt wurde CHPV in **30 von 628 untersuchten Proben** nachgewiesen, davon in **6 Fällen quantitativ**, d.h. über der analytischen Bestimmungsgrenze.

Bei den Einsatzkräften wurde **kein Zusammenhang** zwischen CHPV und der mittleren Entfernung vom Unfallort gefunden.

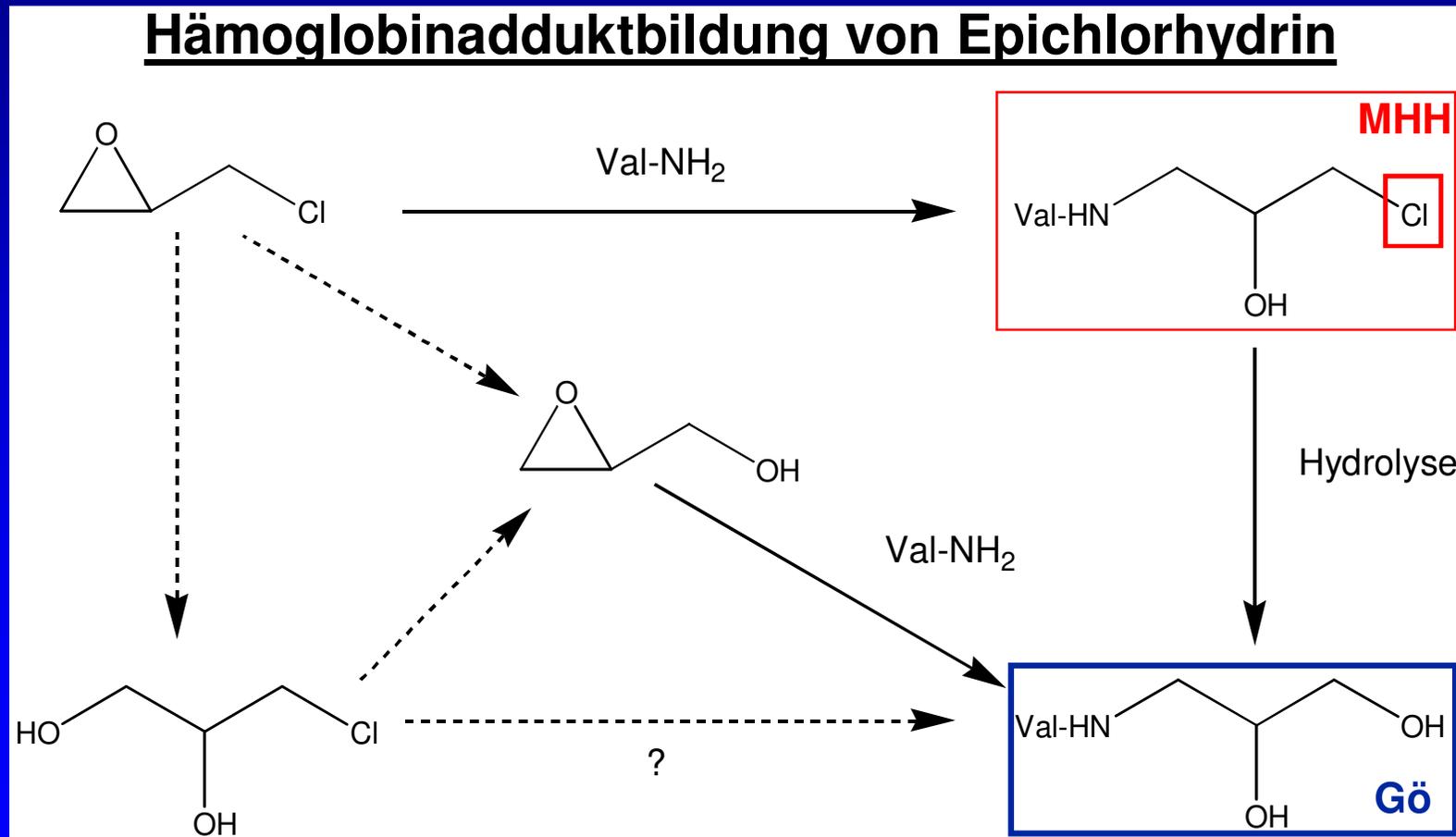
Etwa 50 % der „CHPV-positiven“ Ergebnisse wurden bei Einsatzkräften gefunden, die **in den ersten 8 Stunden** am Unfallort waren.

Die Ergebnisse des Biomonitoring können zur weiteren statistischen **Risikoabschätzung** herangezogen werden.

Das Epichlorhydrin-Hämoglobinaddukt *N*-Dihydroxypropylvalin – Ergebnisse der Untersuchungen an der Universitätsmedizin Göttingen

Prof Dr. med. Hallier

Hämoglobinadduktbildung von Epichlorhydrin



Kenndaten der Methode

Kenndaten der Methode

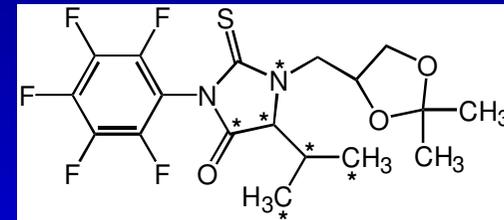
Methode: Modifizierter Edman-Abbau

Meßprinzip:

Kapillargaschromatographie

mit Negativ-Chemischer Ionisierung

und massenselektiver Detektion (GC-NCI-MS)



Linearer Meßbereich: 20 – 1000 pmol DHPV/g Globin

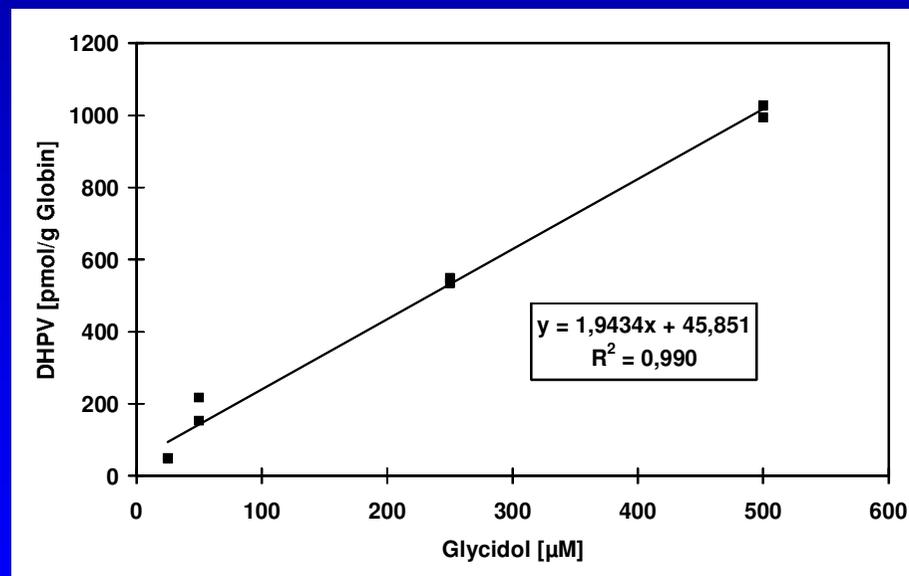
Bestimmungsgrenze: 20 pmol DHPV/g Globin

Nachweisgrenze: 10 pmol DHPV/g Globin

Die Methode wird zur Zeit von der DFG AK AibM geprüft!

Kenndaten der Methode

DHPV-Adduktbildung in Inkubationen eines Nichtraucher-Hämolysats mit ansteigenden Konzentrationen racemischem Glycidol (25 – 500 µM)



Aduktstabilität: Das Addukt ist stabil im Hämolysat und im isolierten Protein über zwei Jahre bei – 20 °C !

Ergebnisse Universitätsmedizin Göttingen

Ergebnisse der Untersuchungen in Göttingen

Untersuchte Gruppen:	NLGA:	328
	Bundespolizei:	172
	Landespolizei:	55
	EBA:	6

In keiner der Proben wurde DHPV oberhalb der Bestimmungsgrenze von 20 pmol/g Globin nachgewiesen.

**Positivkontrollen:
Kalibrierstandards, Hämolysatinkubationen mit Glycidol**