

# Das Expositionslabor des IPA

## Teil 1: Expositionsgenerierung und -überwachung



Christian Monsé, Kirsten Sucker, H. Christoph Broding, Dirk Pallapies, Heiko Käfferlein, Rolf Merget, Jürgen Bünger, Thomas Brüning

In einer Artikelserie werden in den nächsten Ausgaben des IPA-Journals die neuen wissenschaftlichen Möglichkeiten humaner Kurzzeitexpositionen im Expositionslabor (ExpoLab) des IPA vorgestellt. Expositionen gegenüber luftgetragenen Substanzen, wie Gasen, Dämpfen und Partikeln, haben als Gesundheitsrisiken an vielen Arbeitsplätzen nach wie vor eine große Bedeutung. Für die Risikobewertung und Grenzwertfestsetzung von Gefahrstoffen haben humane Kurzzeitexpositionen einen hohen Stellenwert, allerdings sind entsprechende Untersuchungen häufig nicht vorhanden oder methodisch unzulänglich. Solche Untersuchungen im Expositionslabor werden idealerweise an praxisrelevanten Modellsubstanzen vorgenommen, um über Vergleichsbetrachtungen eine gute Basis an Erkenntnissen für eine Vielzahl von Gefahrstoffen zu generieren. Die einzelnen Beiträge der Serie befassen sich mit der Expositionsgenerierung und -überwachung, der Messung und Bewertung akuter Effekte mittels physiologischer Parameter, nicht-invasiver Methoden und dem Biomonitoring sowie der Erfassung und Auswertung neurophysiologischer und neuropsychologischer Reaktionen.

Experimentelle humane Kurzzeitexpositionen sind ein wesentliches Werkzeug für die Risikobewertung und Grenzwertfestsetzung von Gefahrstoffen. Zu nennen sind hier lokale Effekte an den Schleimhäuten des Atemtraktes und der Augen (sog. sensory irritation), für die selten epidemiologische Daten vorliegen und physikochemische Eigenschaften und Tierversuche häufig die einzigen Datenquellen darstellen. Im Bereich der tiefen Atemwege und Lungen wurden entsprechende Humanexperimente in der Vergangenheit vor allem mit Umwelt relevanten Schadstoffen wie zum Beispiel Ozon, Stickoxiden oder Schwefeldioxid durchgeführt. In jüngerer Zeit konnten mit der neutrophilen Alveolitis und kardiozirkulatorischen Parametern sehr empfindliche Endpunkte von Partikelinhalationen definiert werden. So wurden insbesondere zahlreiche humane Kurzzeitexpositionsstudien mit Dieselmotoremissionen (DME) durchgeführt, die allerdings aufgrund unzureichender Methodik nicht für die Grenzwertfestsetzung verwendet werden konn-

ten. Gesundheitsgefahren von Nanopartikeln stellen ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet für das ExpoLab dar. Schließlich können entsprechende Experimente auch Informationen über für die Prävention besonders wichtige pathophysiologische Zusammenhänge liefern, beispielhaft seien Adaptationseffekte bei Exposition gegenüber chemosensorisch bedeutsamen Gefahrstoffen, die Bedeutung von physikochemischen Eigenschaften (Dichte, Löslichkeit) von Partikeln für entzündliche Lungenveränderungen oder die Effekte von Mischexpositionen genannt.

Schwerpunkte am IPA sind gegenwärtig zwei Themenblöcke, zum einen die Bewertung der sensorischen Effekte im Hinblick auf ihre potenzielle Adversität, zum anderen werden solche Stoffe bearbeitet, bei denen aufgrund unzulänglicher humaner Daten eine Grenzwertsetzung nicht möglich ist oder aber eine Absenkung des existierenden Grenzwertes beabsichtigt wird.

Entsprechende Experimente werden qualitätsgesichert weltweit nur in wenigen Zentren und oft mit umweltmedizinischen Fragestellungen durchgeführt. Im IPA wurde diese Forschungsrichtung deshalb mit dem Schwerpunkt „Prävention in der Arbeitsmedizin“ für sinnvoll erachtet.

### Das Expositionslabor am IPA

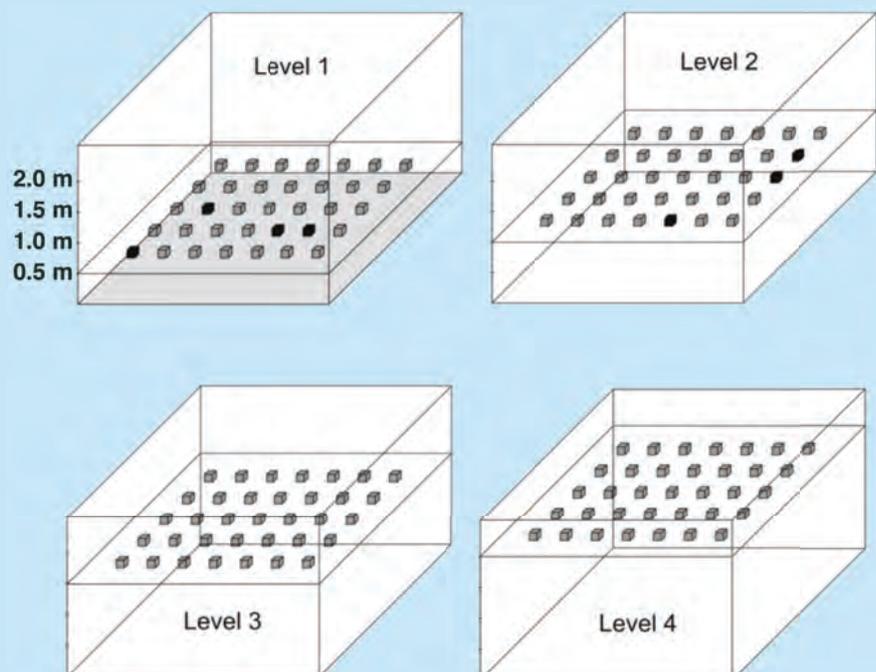
Mit der Fertigstellung des Neubaus des Instituts konnte Mitte 2010 das Expositionslabor (ExpoLab) am IPA realisiert werden. Der Expositionsraum hat ein Volumen von ca. 30 m<sup>3</sup> und eine Grundfläche von ca. 12 m<sup>2</sup>. Er bietet Platz für vier Probanden. Sie können einerseits an Arbeitsplätzen sitzen, die mit einem PC-Bildschirm, Tastatur und Kopfhörer ausgestattet sind. Andererseits kann mit Hilfe von Ergometern auch körperliche Arbeit simuliert werden. Der Zutritt zum Expositionsraum erfolgt für die Probanden durch eine mit Frischluft versorgte Schleuse. Für die Ausstattung des Expositionsraums wurden ausschließlich inerte Materialien wie Edelstahl, Glas und Keramik verwendet, die einfach gereinigt werden können. Auch alle direkten technischen Zu- und Ableitungen (z. B. Lüftung, Klimatisierung, Datenleitungen) in den Expositionsraum wurden durch entsprechende Revisionsöffnungen so gestaltet, dass sie einfach zugänglich sind. An den Expositionsraum grenzen ein Beobachtungsraum für das medizinische Personal und ein Vorbereitungsraum für die Generierung und Überwachung der Expositionsatmosphären. Grundlegende Lüftungs- und klimatische Einheiten sind einen gesonderten Technikraum neben dem Überwachungsraum sowie in die Technikzentrale ca. 15 Meter über dem ExpoLab ausgegliedert.

### Lüftung und Klimatisierung

Außenluft wird in der Technikzentrale angesaugt und über verschiedene Schritte an die benötigten Klimaparameter angepasst. Bei einem Raumklima mit einer Temperatur zwischen 23 und 24 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit zwischen 45 und 55 Prozent fühlen sich die Probanden am wohlsten. In Abhängigkeit des Außenklimas kann die Außenluft über entsprechende Kühl- oder Heizregister sowohl gekühlt als auch beheizt werden. Die Luftfeuchtigkeit wird mit einem Entfeuchterkühlregister oder mit einem Dampfbefeuchter eingestellt. Die Feineinstellung der Klimaparameter erfolgt mittels integrierter Fußbodenkühlung beziehungsweise -heizung, die sich direkt im ExpoLab befindet. Alle Klimaparameter für den ExpoLab-Bereich werden über eine spezielle Software weitgehend autonom von der übrigen Gebäudeleittechnik gesteuert, überwacht und aufgezeichnet. Um gasförmige Substanzen im Expositionsraum verteilen zu können, wird die Zuluft über ein T-Stück, das mit einem 300 L-Glasgefäß verbunden ist, mit dem zu untersuchenden Stoff versetzt. Die beladene Luft kann mit einem bis zu 15-fachen Luftwechsel pro Stunde am Boden des Expositionsraums über Quellauslässe kontinuierlich eingelassen werden. Unter der Decke wird die verbrauchte Luft abgesaugt. Dadurch wird eine sehr gute Homogenität der Verteilung der Expositionsatmosphäre im Expositionsraum sichergestellt. Alternativ kann die Zuluft auch über die Deckenauslässe geführt und am Boden abgesaugt werden. Partikuläre Substanzen werden direkt in der Zuluftstrecke generiert und mit dem Luftstrom in den Expositionsraum befördert. Verbrauchte Luft kann entweder über Aktivkohlebündel oder mittels katalytischer Nachverbrennung über das Abluftsystem entsorgt werden.

Abb.1: Homogenität der Exposition: Bestimmung der Gasphasen-Homogenität im ExpoLab. Das Homogenitätsprofil wurde bestimmt, indem Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) als Spurengas (< 1 ppm) eingeleitet wurde. Mittels IR-Detektion wurde die SF<sub>6</sub>-Konzentration Punkt für Punkt im Halbmeterabstand bestimmt, wobei eine mittlere relative Standardabweichung von nur 0,4 Prozent festgestellt wurde.

Abgebildet sind die Ergebnisse der Profilmessungen von SF<sub>6</sub> im ExpoLab. Die schwarzen Punkte repräsentieren Messungen, deren Werte außerhalb vom Mittelwert ± 1% liegen. Die Messwerte der grauen Punkte liegen innerhalb des Mittelwertes ± 1%.



Das Gesamtsystem erlaubt die Generierung einer homogenen und stabilen Expositionsatmosphäre, auch bei Variation der Expositionskonzentration. Abbildung 1 zeigt das Beispiel der Untersuchung der Gasphasen-Homogenität im Expositionsraum. Das Homogenitätsprofil wurde bestimmt, indem Schwefelhexafluorid ( $\text{SF}_6$ ) als Spurengas ( $< 1 \text{ ppm}$ ) eingeleitet wurde. Mittels IR-Detektion wurde die  $\text{SF}_6$ -Konzentration Punkt für Punkt im Halbmeterabstand bestimmt, wobei eine mittlere relative Standardabweichung von nur 0,4 Prozent festgestellt wurde. Abbildung 2 zeigt den zeitlichen Konzentrationsverlauf bei Änderungen der Zielkonzentration. Das Gesamtsystem erlaubt die Generierung stabiler Expositionsatmosphären und reagiert schnell auf Änderungen der Zielkonzentration.

### Hohe Sicherheitsstandards

Die Untersuchungen an freiwilligen Probanden werden nach Prüfung des Studienprotokolls durch die Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum unter strikter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Vorgaben unter kontrollierten und standardisierten Expositionsbedingungen durchgeführt.

Untersucht werden gesunde oder besonders empfindliche (z.B. Personen mit leichtem Asthma) Probanden aus der Allgemeinbevölkerung. Die Studienteilnehmer können jederzeit ohne persönliche Nachteile ihre Zustimmung zurückziehen. Die Höhe der Exposition orientiert sich an den geltenden Grenzwerten am Arbeitsplatz, der Fragestellung und den bislang verfügbaren Literaturdaten. Ziel ist es, ohne Gefährdung der Probanden Effekte eindeutig zu identifizieren.

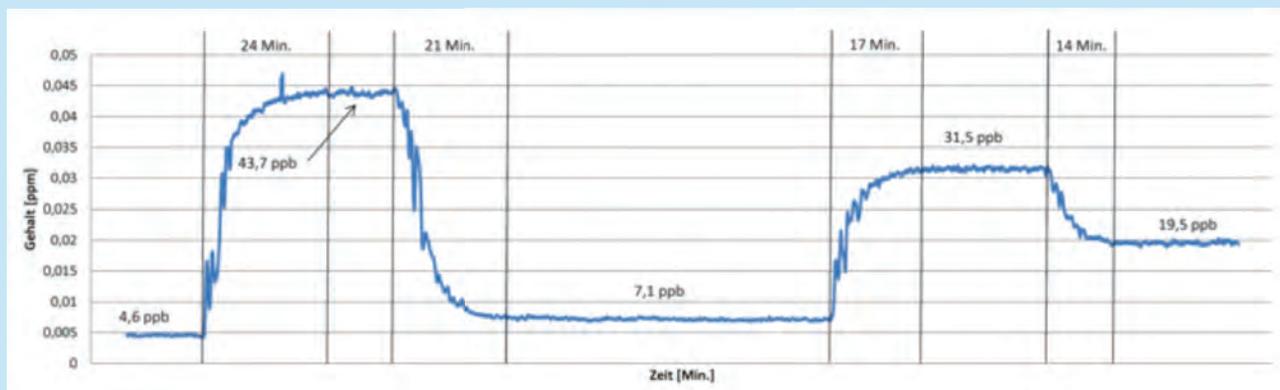
Verschiedene automatische Sicherheitseinrichtungen, die von externen Sachverständigen geprüft und auch an das jeweilige Expositionsszenario angepasst werden, garantieren bei der Durchführung der Exposition die Sicherheit der Probanden und der Umgebung. Gerade im Hinblick auf mögliche Co-Expositionen, also Gemische aus Dampfatmosphären und Partikeln, oder Mischexpositionen mit unterschiedlichen gasförmigen Stoffen, die an Arbeitsplätzen besonders häufig vorkommen, bedarf es dafür analytischer Messverfahren, die eine kontinuierliche online-Bestimmung der zu analysierenden Substanzen erlauben.

Das Expositionslabor im IPA wird diesen Anforderungen mit adäquater Technik sowohl bei der Erzeugung der Expositionen als auch bei der Analytik gerecht. Mit Hilfe eines Kalibriergasgenerators können Dampfatmosphären vom Niedrig- bis hin zum Hochdosisbereich realisiert werden. Das entsprechende Monitoring geschieht vorzugsweise per online-Massenspektrometer mit einer zeitlichen Auflösung im Sekundentakt. Analysiert werden kann dabei substanzbezogen bis in den unteren ppb-Konzentrationsbereich.

Die Generierung der Expositionsatmosphäre im 300 L-Glasgefäß erfolgt durch einen Kalibriergasgenerator, der eine konzentrierte Vormischung unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen gewährleistet. Die eigentliche Zielkonzentration im Expositionsraum wird durch Verdünnung der Vormischung mit der Zuluft realisiert. Damit im Gefäß keine zündfähigen Gas-Luft-Gemische entstehen, sind verschiedene redundante Sicherheitseinrichtungen installiert. Bei eventuell auftretenden Störungen wie zum Beispiel Undichtig-



Dr. Christian Monsé beim Einstellen eines Gasgenerators im Vorbereitungsraum



**Abb. 2: Stabilität der Konzentration und Änderung der Zielkonzentration:** Dargestellt ist der zeitliche Konzentrationsverlauf eines Butanolexperiments im ExpoLab. Nach Einstellung einer neuen Zielkonzentration produziert die Anlage innerhalb von 14 bis 24 Minuten ein stabiles Plateau, abhängig von den jeweiligen Konzentrationssprüngen.

keiten oder einem Ausfall der Lüftungsanlage erfolgt eine automatische Abschaltung der Dosieranlage. Alle Sicherheitseinrichtungen werden turnusmäßig speziellen Funktionstests unterworfen.

Die technischen Einrichtungen zur Erzeugung und Analyse der Expositionen im ExpoLab werden zudem für jeden Studienansatz zunächst mittels verschiedener Validierungsexperimente getestet. Nur wenn die Ergebnisse dieser Vorversuche bestätigen, dass die Expositionen langzeitstabil, reproduzierbar und sehr homogen erzeugt werden können, können die eigentlichen Probandenuntersuchungen durchgeführt werden.

#### Einsatz unterschiedlicher Analysesysteme

In den letzten Monaten wurden im ExpoLab bereits verschiedene Humanstudien mit Expositionen gegenüber Stoffen wie Kohlendioxid, Ozon und Ethylacetat durchgeführt. Je nach Fragestellung können dabei auch spezielle Analysesysteme zum Einsatz kommen, zum Beispiel Ozonanalysator per UV-Messung oder IR-Detektoren. Über Teflonschläuche, die jeweils in Kopfhöhe der Probanden an den Arbeitsplätzen installiert sind, wird die Gasatmosphäre kontinuierlich angesaugt und analysiert. Jeder Probandenplatz kann dabei separat angesteuert werden. In Vorversuchen wird jeweils das Verhalten einer Substanz untersucht, um mögliche Absorptionseffekte in den Schläuchen und damit verbundene Minderbefunde zu erkennen. Während Lösemitteldämpfe über das ableitende Teflon-System in der Regel sehr gut analysiert werden können, ist es in einigen Fällen notwendig (z.B. bei Ozon), den Analysator direkt im Expositionsraum zu positionieren. Die Analysatoren werden für jeden Versuchsansatz mit kommerziell erhältlichen Prüfgasen kalibriert. Falls diese nicht zur Verfügung stehen, werden sie mit einem separaten Kalibriergasgenerator hergestellt oder die Geräte von externen Institutionen kalibriert. Messungen partikelförmiger Substanzen werden im ExpoLab per SMPS (Scanning mobility par-

ticle sizer) durchgeführt. Das System charakterisiert die Partikelgrößen- und -anzahlverteilungen. Zusätzlich bestimmt ein Online-Wägesystem (TEOM, tapered element oscillating microbalance) die luftgetragene Masse der Partikel.

Das ExpoLab kann bei Fragestellungen aus der Chemosensorik (sensory irritation), der Dermatotoxikologie (Hautpenetration von Gefahrstoffen) und der Toxikologie im Bereich der Atemwege und Lungen („Pulmotoxikologie“) zum Einsatz kommen. Ebenso für ausgewählte Fälle der Diagnostik im Berufskrankheitenverfahren, wenn standardisierte Expositionen von nicht wasserlöslichen Substanzen im individuellen Falle bewertet werden müssen und entsprechende Daten aus der Literatur nicht vorliegen (zum Beispiel Cyanacrylat-Asthma). Zu diesen Anwendungsfeldern des ExpoLabs sollen in künftigen Beiträgen nähere Informationen mitgeteilt werden. Details dieses Artikels wurden kürzlich in englischer Sprache veröffentlicht (Monsé et al. Considerations for the design and technical setup of a human whole-body exposure chamber. *Inhal Toxicol.* 2012;24:99-108).

Die Autoren:  
 Dr. Horst Christoph Broding, Prof. Dr. Thomas Brüning,  
 Prof. Dr. Jürgen Bünger, Dr. Heiko Käßlerlein,  
 Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Christian Monsé,  
 Dr. Dirk Pallapies, Dr. Kirsten Sucker  
 IPA

Beitrag als PDF

