



Das Expositionslabor des IPA – Teil 2

Messung und Bewertung akuter Effekte mit Hilfe physiologischer Parameter, nicht-invasiver Methoden und Biomonitoring

Jürgen Bünger, Kirsten Sucker, Christoph Broding, Monika Raulf, Christian Monsé, Birger Jettkant, Hans Berresheim, Frank Hoffmeyer, Tobias Weiß, Heiko Udo Käfferlein, Olaf Hagemeyer, Rolf Merget, Christoph van Thriel, Thomas Brüning

Im ersten Teil dieser Artikelserie wurden die Möglichkeiten der Generierung und des Monitorings von Expositionen im Expositionslabor (ExpoLab) des IPA dargestellt. Durch die sehr exakte Messung von Höhe und Zeitverlauf der Stoffkonzentrationen von am Arbeitsplatz sehr häufigen störenden Ko-Expositionen werden mögliche spezifische Effekte hinsichtlich ihrer Stärke und des zeitlichen Verlaufs genau erfasst. Für die Grenzwertableitung und weitere Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz können durch verschiedene Expositionshöhen Dosis-Wirkungsbeziehungen dargestellt werden. Dieser Beitrag beschreibt nun anhand der ersten Studienergebnisse ausgewählte Beispiele zur Erfassung verschiedener Effekte unter definierten Expositionsbedingungen.

In humanen Kurzzeit-Expositionsexperimenten können akute lokale und systemische Effekte durch Arbeitsstoffe exakt erfasst werden. Nach der Bewertung, ob es sich bei diesen Effekten um adverse Wirkungen mit dem Risiko einer Gesundheitsschädigung handelt, können die Ergebnisse solcher Studien einen wichtigen Beitrag zum Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz durch Etablierung von Schutzmaßnahmen einschließlich der Festsetzung von Arbeitsplatzgrenzwerten leisten. Am Beispiel von vier im ExpoLab getesteten Substanzen (CO₂, Ozon, Ethylacetat, Anilin) werden Möglichkeiten und Strategien im IPA zur Erfassung von Effekten durch diese Expositionen dargestellt.

Nach intensiver Beratung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum und eines entsprechenden positiven Votums für die Studien, werden freiwillige Personen im Alter von 20 bis 65 Jahren gesucht, die einem eintägigen Gesundheits-Check-up unterzogen werden. Dieser umfasst ein sehr breites Untersuchungsspektrum – vom ärztlichen Gespräch mit Erhebung der persönlichen medizinischen Vorgeschichte über die eingehende Prüfung der Atmung und des Herz-Kreislaufsystems bis hin zur Messung des Riechvermögens. Bislang werden nur gesunde Nichtraucher für die Studienteilnahme zugelassen. Später sind auch Untersuchungen mit Allergikern (z.B. Heuschnupfen) und Asthma-

tikern geplant, da diese Erkrankungen auch in der Arbeitsbevölkerung häufig auftreten und die Erkrankten möglicherweise einem erhöhten Risiko bei Inhalation von Gefahrstoffen ausgesetzt sind.

Höhe und Dauer der Expositionen orientiert sich eng an den derzeit gültigen Grenzwerten am Arbeitsplatz in Deutschland. Liegen solche nicht vor, werden internationale Grenzwerte herangezogen. Allem Anderen übergeordnetes Ziel ist es, ohne Risiko für die Probanden mögliche gesundheitsgefährdende Effekte eindeutig zu identifizieren.

Die Zahl der Probandinnen und Probanden variiert je nach Fragestellung und den erwarteten Effekten (bislang bis zu 24 Personen). Statistische Poweranalysen zeigen, dass mit diesen Stichprobengrößen kleine und mittlere Effekte statistisch abgesichert werden können. Jede Person wird in der Regel gegenüber drei bis fünf verschiedenen Expositionshöhen (Dauer jeweils 2 bis 8 Stunden) und zum Vergleich gegenüber Reinluft exponiert. So bildet jede Person auch ihre eigene Kontrolle. Je nachdem wie lang es bis zum völligen Abklingen von Effekten dauert, müssen bis zum nächsten Test Abstände von mehreren Tagen bis Wochen eingehalten werden. Je nach Studiendesign erfolgen vor, während und nach der Exposition physiologische Untersuchungen (z.B. Lungenfunktion), die Gewinnung von Proben aus den oberen und tiefen Atemwegen mittels nicht-invasiver Methoden (z.B. Nasallavage) sowie Blutabnahmen und die Abgabe von Urinproben (z.B. für das Biomonitoring).

Physiologie

Die Inhalation von Gefahrstoffen hat oft unmittelbare Auswirkungen auf Atmung und Herz-Kreislaufsystem. Daher werden kontinuierlich die wichtigsten physiologischen Parameter von der Herzfrequenzvariabilität über die Atemtiefe bis zur Lidschlussfrequenz gemessen und telemetrisch zur Datenspeicherung übertragen. Dies dient einerseits der Sicherheit der Probandinnen und Probanden, andererseits werden die Ergebnisse auch zur Erfassung adverser Effekte wissenschaftlich ausgewertet. Auch die körperliche Belastung am Arbeitsplatz hat je nach Schwere der Arbeit großen Einfluss auf physiologische Parameter. Diese körperliche Arbeit wird im ExpoLab durch an die individuelle Leistungsfähigkeit adaptierte Ergometerbelastungen simuliert. Der Verlauf von Sauerstoffgehalt und vielen weiteren Parametern bis hin zum Laktat wird mittels Blutgasanalysen (BGA) gemessen, die vor, während und nach der Exposition mit einer Kapillare aus dem Ohrläppchen abgenommen werden.

Beispiel: Im Kalibergbau können beim Abbau des Salzes CO_2 -Expositionen der Bergleute bis zu 1,5 Vol.-% (Arbeitsplatzgrenzwert 0,5 Vol.-%) auftreten. In der ersten Studie im ExpoLab wurden daher Arbeiten unter einer CO_2 -Exposition an 24 Freiwilligen untersucht. Bei der höchsten Konzentration von 2 Vol.-% und gleichzeitiger ergometrischer Belastung wurden ein messbarer Anstieg des Blut- CO_2 und ein geringer Abfall des Blut-pH beobachtet. Die Effekte blieben jedoch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreiten und waren 20 Minuten nach Ende der Ergometrie nicht mehr nachweis-

bar. Auch sonstige akute Effekte traten nicht auf. Auf Basis dieser Studie wurde für das Bergwerk eine Sonderbetriebserlaubnis mit zeitlich genau begrenzter Exposition bis zu 1,5 Vol.-% CO_2 erteilt.

Nicht invasive Methoden

Mit dem Nachweis von Botenstoffen, Entzündungsmarkern und bestimmten Zellpopulationen in Proben, die mit nicht-invasiven Methoden (NIM) aus den Atemwegen gewonnen werden, können bereits sehr frühe Zeichen von schädlichen Wirkungen auf die Atemwege erfasst werden. Diese Effekte sind oft schon nachweisbar, bevor andere Parameter wie die Lungenfunktion reagieren. Auch inhalede Gefahrstoffe wie zum Beispiel Metalle aus Schweißrauchen können so erfasst werden. Die schonende Probengewinnung mittels NIM hat Vorteile gegenüber der bronchoskopischen Untersuchung mit Lavage, weil sie von den Probandinnen und Probanden auch mehrfach gut toleriert wird, so dass Verlaufsbeobachtungen vor, während und nach Exposition möglich sind.

Zur Verfügung stehen die Probengewinnung durch nasale Lavage, induziertes Sputum und die Kondensation von Atemexhalat (EBC). Diese Proben werden dann im Labor je nach Fragestellung auf die entsprechenden Parameter untersucht. Direkt gemessen werden kann das ausgeatmete Stickstoffmonoxid (FeNO), das bei (allergischen) Entzündungsreaktionen ansteigt.

Reizstoffe

Häufigste Ursache solcher Entzündungsreaktionen der Atemwege sind zahlreiche Reizstoffe. In der Luft am Arbeitsplatz können sie zu Belästigungen, Geruchs- und Reizeffekten, gesundheitlichen Beschwerden und manchmal manifesten Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege führen. Etwa die Hälfte der deutschen Grenzwerte für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz beruht auf der Vermeidung von Irritationen durch Reizstoffe. Aufgrund ihrer großen Bedeutung unterstützt die DGUV seit vielen Jahren die „Reizstoff-Forschung“ am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), die eng mit den Arbeiten am IPA verknüpft ist. Zudem ist in der von Professor Thomas Brüning geleiteten gemeinsamen Arbeitsgruppe „Lokale Effekte“ des Ausschuss für Gefahrstoffe und der MAK-Kommission der DFG ein einheitlicher Bewertungsmaßstab für die Ableitung von Grenzwerten für diese große Gruppe von Gefahrstoffen erarbeitet worden. Beispiele: Als typische Vertreter dieser Gefahrstoffklasse wurden im ExpoLab bisher Ozon und Ethylacetat an je 16 Freiwilligen getestet. Die Exposition bis zu 240 ppb Ozon führte zu leichten pH-Verschiebungen im EBC und zu einem signifikanten, jedoch reversiblen Abfall des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO). Bei einem Drittel der Probandinnen und Probanden verschlechterte sich vorübergehend auch die Lungenfunktion geringfügig. Bei der Exposition gegenüber 10 ppm bis 550 ppm Ethylacetat konnten keine signifikanten adversen Effekte beobachtet werden, so dass der derzeitige Arbeitsplatzgrenzwert von 400 ppm in Bezug auf akute Wirkungen auch weiterhin als sicher angesehen werden kann. Die beobachteten Effekte zu Ozon beziehungsweise das Fehlen von Effekten bei Ethylacetat stimmen mit den bisher in der Literatur zu diesen beiden Substanzen be-

schriebenen Wirkungen beim Menschen überein und zeigen, dass mit dem am IPA etablierten Expositionslabor adverse Effekte von Gefahrstoffen – sofern sie auftreten – zuverlässig und valide und im noch reversiblen Dosisbereich nachgewiesen werden können („Validierung des Expositionslabors“ auf der Effektseite).

Gerade bei der Untersuchung von Reizstoffen werden auch Fragebögen zur Erfassung von subjektiven Reiz- und Geruchswirkungen eingesetzt und mit objektiven psychophysiologischen Methoden validiert. Diese dienen zum Beispiel zur Bewertung einer eventuellen nicht tolerierten Belästigung. Weitere Verfahren sollen zum Beispiel durch Messung von Reaktionszeiten oder Ablenkbarkeit Aufschluss über möglicherweise erhöhte Unfallrisiken geben. Diese komplexe Thematik wird Gegenstand eines weiteren Artikels dieser Serie sein.

Biomonitoring

Mit dem Humanbiomonitoring können quantitativ Gefahrstoffe und deren Stoffwechselprodukte (Metabolite) im Blut und Urin bestimmt werden. Im Expositionslabor werden damit Studien zur Aufnahme (Resorption) und zum Metabolismus von Arbeitsstoffen ermöglicht. Für zahlreiche Substanzen fehlen bislang diese für die Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz essentiellen Daten. Gleichzeitig können Art und Dauer der Ausscheidung (Toxikokinetik) von Gefahrstoffen untersucht werden. Das Biomonitoring erfasst aber nicht nur inhalative Expositionen sondern bei hautresorptiven Substanzen zusätzlich auch denjenigen Anteil, der aus der Gasphase über die Haut in den Körper des Menschen aufgenommen wird.

Beispiel: Anilin ist ein sowohl inhalativ als auch hautresorptiv relevanter, weit verbreiteter Arbeitsstoff. Im ExpoLab wurde an 19 Freiwilligen untersucht, ob eine Exposition bis zu 2 ppm Anilin über acht Stunden zur Überschreitung der biologischen Grenzwerte (BGW) im Blut (100 µg/L, aus Hämoglobin-Addukt freigesetzt) oder Urin (1 mg/L, ungebunden) oder einer gesundheitlich relevanten Methämoglobinbildung (MetHb) von mehr als fünf Prozent führt und ob bei längerer Exposition eine Kumulation des Stoffes oder seiner Metaboliten droht. Die MetHb-Bildung wurde mittels BGA, die innere Anilinbelastung wurde mittels Biomonitoring gemessen. Die MetHb-Bildung stieg zwar signifikant an, blieb jedoch unterhalb von zwei Prozent und sank bis zum nächsten Tag wieder weitgehend auf das Ausgangsniveau. Ebenso war keine Gefahrstoffakkumulation im Körper über die übliche Arbeitswoche mit Arbeitszeiten von acht Stunden pro Tag anzunehmen. Die BGW für Anilin im Urin wurden in allen Fällen eingehalten.

In einem nächsten Schritt soll bei einer Exposition von 2 ppm im ExpoLab geklärt werden, ob beim Tragen üblicher Arbeitsbekleidung eine relevante Hautresorption des Anilins aus der Gasphase erfolgt. Dazu werden die Probandinnen und Probanden über eine Maske Reinluft atmen, während sie sich im ExpoLab aufhalten. Dadurch ist der Anteil einer etwaigen Hautresorption bestimmbar.

Wie diese Beispiele zeigen, sind die im ExpoLab möglichen Expositionsszenarien wertvoll für die Bearbeitung sehr vieler Fragestellungen aus der Praxis der Unfallversicherungen und darüber hinaus. Die Studien liefern entscheidende Daten für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. In Zukunft wird das Spektrum der Studiendesigns weiter ausgebaut, um zum Beispiel auch partikuläre Expositionen einschließlich der Nanopartikel zu untersuchen.

Ausblick und Kooperationen

Weitere mögliche Anwendungsfelder für das ExpoLab sind zum Beispiel Adaptationseffekte bei Exposition gegenüber chemosensorisch bedeutsamen Gefahrstoffen, die Untersuchung der Bedeutung von physikochemischen Eigenschaften (Dichte, Löslichkeit) von Partikeln für irritativ-toxische Atemwegserkrankungen sowie der Effekte von Mischexpositionen auf die Lunge.

Seit mehr als zehn Jahren wird das Feld der experimentellen Humanexpositionen mit dem Schwerpunkt auf der Untersuchung von „Reizstoffen“ in enger Kooperation mit dem Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) und dem dortigen Expositionslabor unter der Leitung von PD Dr. Christoph van Thriel bearbeitet. Seine Arbeitsgruppe untersucht vor allem chemosensorische und neurotoxische Wirkungen von Arbeitsstoffen. Darüber hinaus arbeitet das IPA auch mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover unter Leitung von Prof. Dr. Uwe Heinrich zusammen. Das ITEM betreibt mehrere Expositionslabore (Fraunhofer Environmental Challenge Chambers). Den arbeitstoxikologischen Schwerpunkt bildet dort die Partikelinhalation. Diese Kooperationen und deren Einbettung in die Forschung und Gesetzgebung für die Gesundheit der Beschäftigten in Deutschland sind Inhalt des nächsten Artikels dieser Serie.

Die Autoren

Hans Berresheim, PD Dr. Horst Christoph Broding,
Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger,
Dr. Olaf Hagemeyer, Dr. Frank Hoffmeyer,
Dr. Birger Jettkant, Dr. Heiko Udo Käfferlein, Prof. Dr.
Rolf Merget, Dr. Christian Monsé, Prof. Dr. Monika
Raulf, Dr. Kirsten Sucker, Dr. Tobias Weiß

IPA

PD Dr. Christoph van Thriel
Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo)

Beitrag als PDF

