

Nicht-Invasive Methoden

Wichtige Werkzeuge für die Diagnostik von arbeitsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen



Frank Hoffmeyer, Monika Raulf

Arbeitsbedingte Atemwegs- und Lungenerkrankungen sind für die gesetzliche Unfallversicherung von großer Bedeutung. Dabei besteht der Anspruch beruflich bedingte Erkrankungen zu verhindern (Primärprävention) und wo dies nicht möglich ist, diese frühzeitig zu erkennen (Sekundärprävention). Das IPA entwickelt diagnostische Möglichkeiten, um mittels geeigneter Biomarker gesundheitsrelevante Veränderungen mit modernen Methoden frühzeitig zu erfassen beziehungsweise zu objektivieren.

Expositionen am Arbeitsplatz gegenüber Gefahrstoffen mit sensibilisierendem, irritativem oder toxischem Potenzial sind trotz aller Präventionsmaßnahmen auch weiterhin nicht zu vermeiden. Hohe und/oder wiederholte Expositionen können zu verschiedenen akuten als auch chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen führen. Im IPA wurden verschiedene nicht-invasive Methoden (NIM) zur Beschreibung von Atemwegs- und Lungenerkrankungen etabliert. Sie ermöglichen eine frühzeitige Erfassung von berufsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Dabei werden in der Regel die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen wie Entzündung oder oxidativen Stress mittels Bestimmung von Zellprofil und/oder Entzündungsmediatoren analysiert. Biomarker, die im Rahmen der Entzündung von den betroffenen Zellen im Atemtrakt freigesetzt werden, können schon bei ansonsten klinisch Gesunden frühzeitig auf die Einwirkung von Gefahrstoffen hinweisen. Als Biomarker können biochemische, molekulare oder zelluläre Änderungen des Organismus dienen, die das Maß des einwirkenden Schadstoffs oder die biologischen Reaktionen in Folge der Einwirkung widerspiegeln (► Info-Box Biomarker).

Die Analyse von Effektmarkern der unteren Atemwege kann im induzierten Sputum, der ausgeatmeten Luft oder dem Atemkondensat (Exhaled Breath Condensate, EBC) erfolgen [Übersicht in 1, 2]. Bei Allergien treten zunächst im Bereich der oberen Atemwege rhino-

konjunktivale Beschwerden auf, bevor es zu Symptomen der unteren Atemwege (allergisches Asthma) kommt. Insbesondere bei chemisch-irritativ sensibilisierenden und/oder reizend wirkenden Stoffen treten erste – möglicherweise adverse – Effekte im Bereich der Nase auf. Durch Einschluss der nasalen Lavage ergibt sich die Möglichkeit den gesamten Atemtrakt (von der Nase bis zur Alveole) zu untersuchen. Expositions- und Effektmarker der oberen Atemwege können daher z.B. in der Nasallavageflüssigkeit (NALF) quantifiziert werden. Insbesondere der nicht- beziehungsweise wenig invasive Charakter dieser Untersuchungen erhöht die Akzeptanz der angeführten Methoden. Im IPA finden die Verfahren bereits eine breite Anwendung in zahlreichen Studien sowie im Bereich der Begutachtung [3 - 5].

Messung von Biomarkern im Rahmen der Kompoststudie

In aktuellen Untersuchungen konnte die Bedeutung nicht-invasiver Methoden bei der Analyse von Biomarkern im Zusammenhang mit der Bewertung entzündlicher Veränderungen im Bereich der Atemwege von Beschäftigten in Kompostierungsanlagen belegt werden [6, 7] (► S. 26 „Gesundheitsrisiken bei der Abfallsammlung und in Kompostierungsanlagen“). Es zeigte sich hier, dass neben dem Rauchverhalten der Atopiestatus Einfluss auf die Ausprägung von Entzündungsreaktionen bei Kompostwerkern hat. Atopie bedeutet die genetisch determinierte Bereitschaft, auf aerogenen, gastroin-

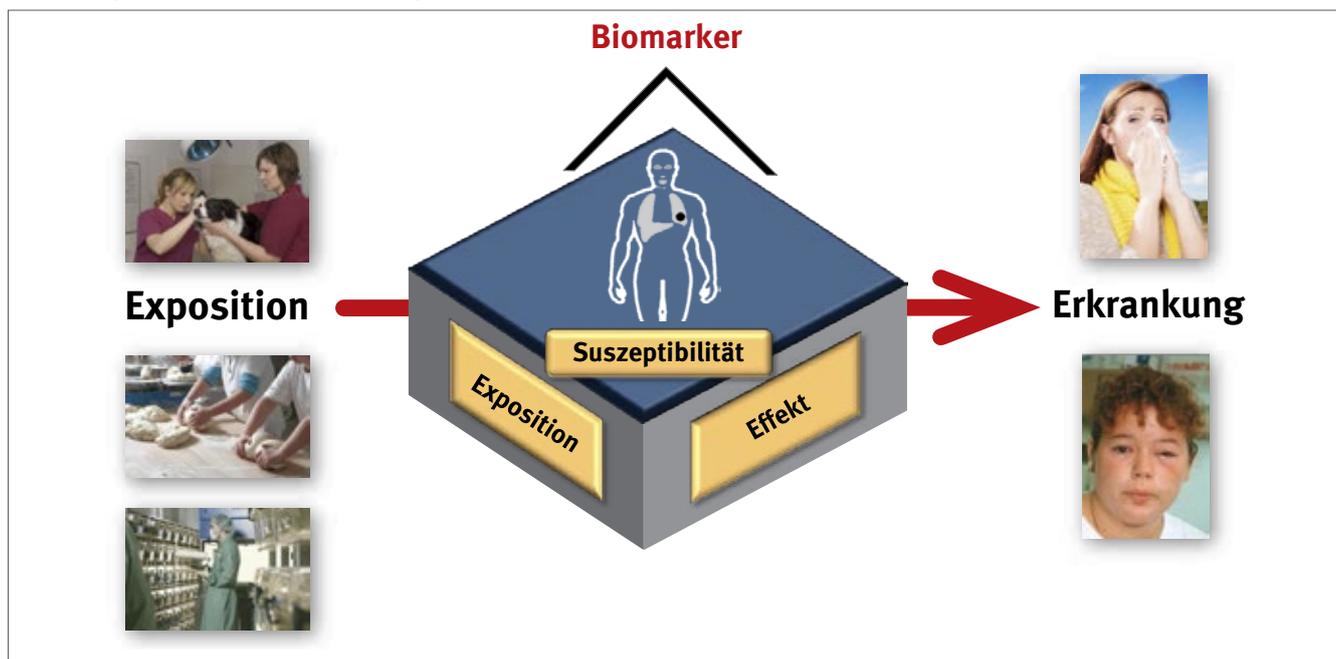
testinalen oder kutanen Kontakt mit natürlichen oder künstlichen Umweltstoffen mit gesteigerter IgE-Bildung zu reagieren und ist ein wichtiger Suszeptibilitätsmarker, den es bei der Bewertung von Expositions-Effekt-Beziehungen im Bereich der Atemwege zu berücksichtigen gilt. Als Biomarker einer Entzündungsreaktion der Atemwege wurden der Gehalt an 8-Isoprostan, Leukotrien B₄ (LTB₄), Prostaglandin E₂ (PGE₂) und der pH-Wert im EBC sowie das Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO) bestimmt. Insgesamt ließen sich bei Arbeitern mit hoher Bioaerosolexposition höhere Konzentrationen an 8-Isoprostan nachweisen als bei Niedrig-Exponierten. Betrachtet man die Ergebnisse in Bezug zum Rauch- und Atopiestatus der untersuchten Beschäftigten, so sind die unterschiedlichen Ergebnisse insbesondere darauf zurückzuführen, dass die untersuchten Personen entweder Nichtraucher oder Atopiker waren. Eine positive Assoziation zwischen der Gesamt-Beschäftigungsdauer und Höhe der FeNO-Werte beziehungsweise umgekehrten Beziehungen zwischen der Zeit, die täglich unter klimatisierten Verhältnissen gearbeitet wurde, und Höhe der FeNO-Werte war jeweils nur für atopische Arbeiter darstellbar. Ferner konnte ein Einfluss des Rauchens auf die Biomarker FeNO und pH-Wert des EBC belegt werden. Die Analyse der zellulären und löslichen Biomarker im induzierten Sputum [7] zeigten entzündliche Veränderungen an den tieferen Atemwegen sowohl bei den aktuell tätigen als auch bei den ehemaligen Kompostarbeitern. Ausgeprägt waren diese Veränderungen insbesondere bei Personen mit chronischer Bronchitis.

Weiterentwicklung von nicht-invasiven Methoden

Neben der unmittelbaren projektbezogenen Anwendung der nicht-invasiven Methoden, werden im IPA neue Methoden ständig weiterentwickelt und evaluiert. Zwei aktuelle Beispiele hierfür sind die Gewinnung von EBC und die Bestimmung von Stickstoffmonoxid.

Biomarker

- Entsprechend der Zielsetzung eines Biomarkers lassen sich Marker der Exposition, des Effektes oder der persönlichen Empfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen (Suszeptibilität) unterscheiden.
- Expositionsmarker lassen sich weiter unterteilen in Marker, die die interne Dosis oder effektive Dosis beschreiben.
- Effektmarker beschreiben biologische Veränderungen, die möglichst früh im Verlauf einer beginnenden Erkrankung, idealerweise im noch reversiblen Stadium, auftreten.
- Suszeptibilitätsmarker erlauben den Nachweis von Dispositionen und in diesem Sinne besonders empfindlicher Personen. Damit trägt man der Beobachtung Rechnung, dass es bei vergleichbarer äußerer Exposition zum Teil zu erheblichen interindividuellen Schwankungen der inneren Belastung und der biochemischen und biologischen Effekte kommen kann. Neben genetisch determinierten Enzymausstattungen und der resultierenden Enzymaktivität, die im Rahmen des Biomonitoring häufig von Bedeutung sind, sollten bei der Einwirkung von biologischen Substanzen mit zum Teil sensibilisierendem Potenzial, auch die Veranlagung zu allergischen Erkrankungen, die Atopie, berücksichtigt werden.



Schema zur Wirkung von Gefahrstoffen mit sensibilisierendem, irritativem oder toxischem Potenzial

a.) Gewinnung von EBC

EBC ist der in flüssiger Form vorliegende Anteil der Ausatemluft, also des Exhalates. Die Ausbeute und die qualitativen Eigenschaften des EBC werden neben der angewendeten Kühltemperatur im Wesentlichen durch Materialeigenschaften der Kondensations- sowie Sammeleinheit bestimmt. Hier gilt es unter anderem Einmal- und wiederverwertbare Elemente zu unterscheiden. Bei dem anfänglich im IPA eingesetzten Gerät zeigten sich Abnutzungserscheinungen der mit Teflon überzogenen Kondensationseinheit. In der Folge wurden unerwünschte Metallbeimischungen im EBC beobachtet, die die Messung verschiedenster Mediatoren beeinflussen kann. Dieses Ergebnis wurde zum Anlass genommen, im IPA verschiedene kommerziell vertriebene Geräte bezüglich ihrer Eignung zur Bestimmung von arbeitsmedizinisch relevanten Expositions- und Effektmarkern als auch in ihrer Praktikabilität bei Feldstudien zu überprüfen. In besonderer Weise geeignet war das Gerät Turbo-DECCS®, das aus einer Kühleinheit und einer Sammeleinheit besteht. Die Sammeleinheit ist nur für den einmaligen Einsatz bestimmt, dadurch wird insbesondere auch hygienischen Aspekten Rechnung getragen und aufwendige Reinigungen entfallen.

b.) Bestimmung von Stickstoffmonoxid

Die Bestimmung des Stickstoffmonoxids in der Ausatemluft (FeNO) ist gut etabliert und die Messung basiert auf den Standards der Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) für Messungen von FeNO [8]. Ferner stehen mobile, leicht transportable Geräte zur Verfügung (NioxMino®), so dass unter anderem arbeitsplatzbezogene Beschwerden durch selbständige Messungen der Beschäftigten mit der bronchialen Inflammation in Beziehung gesetzt werden können. Aktuell laufen Untersuchungen am IPA mit dem Ziel, den Stickstoffmonoxid Gehalt auch aus den oberen Atemwegen zu bestimmen (nasales NO, nNO). Gerade die Nase besitzt besondere Relevanz bei der Abklärung gesundheitlicher Risiken. Beim Umgang mit gasförmigen Reizstoffen kommt es hier zum ersten Kontakt mit dem Stoff und zu lokalen Effekten. Hierbei ist es wichtig subjektive Wirkungen mit objektiven Methoden zu validieren. Auch bei Studien zu allergologischen Fragestellungen können die nNO Messung die Biomarkerbestimmungen in der NALF sinnvoll ergänzen.

Fazit

Für die Diagnose von Atemwegs- und Lungenerkrankungen ebenso wie für Untersuchungen von expositionsbedingten Veränderungen am Respirationstrakt erweist sich der Einsatz unterschiedlicher nicht-invasiver Methoden und die Analyse des gewonnenen biologischen Materials als sehr hilfreich. Am IPA werden diese Methoden entwickelt, validiert und in der Diagnostik sowie in Feldversuchen eingesetzt. So können pathophysiologische Mechanismen der oberen und unteren Atemwege im Detail erfasst werden.

Die Autoren
Dr. Frank Hoffmeyer, Prof. Dr. Monika Raulf
 IPA

Literatur

1. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Brüning T. Exhaled breath condensate and airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 16-22
2. Quirce S, Lemière C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storaas T, Moscato G. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010; 65: 445-458
3. Raulf-Heimsoth M, Liebig R, Marczynski B, Borowitzki G, Bernard S, Freundt S, Heinze E, Brüning T, Merget R. Implementation of Non-Invasive Methods in the Diagnosis of Diisocyanate-induced Asthma. *Adv Exp Med Biol* 2013; 788: 293-300
4. Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Spickenheuer A, Brammer R, Marczynski B, Merget R, Brüning T. Irritative effects of vapours and aerosols of bitumen on the airways assessed by non-invasive methods. *Arch Toxicol* 2011; 85: S41-S52
5. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Lehnert M, Kendzia B, Bernard S, Berresheim H, Düser M, Henry J, Weiss T, Koch HM, Pesch B, Brüning T; Weldox Study Group. Impact of different welding techniques on biological effect markers in exhaled breath condensate of 58 mild steel welders. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75: 525-532
6. Hoffmeyer F, van Kampen V, Deckert A, Neumann HD, Buxtrup M, Willer E, Felten C, Brüning T, Raulf M, Bünger J. Evaluation of Airway Inflammation in Compost Workers Exposed to Bioaerosols Using Exhaled Breath Condensate and Fractional Exhaled Nitric Oxide. *Adv Exp Med Biol* 2015; 858: 57-67
7. Raulf M, Hoffmeyer F, van Kampen V, Deckert A, Brüning T, Bünger J. Cellular and soluble inflammatory markers in induced sputum of composting plant workers. *Adv Exp Med Biol* 2015; 858: 19-29
8. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-30

Beitrag als PDF

