

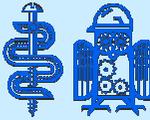
Analyse von Biomarkern im EBC bei beruflicher Exposition gegenüber Nanopartikeln

**Michaela MITTMANN-FRANK¹,
Bianca KARABIN-KEHL¹, Hendrik BERGER¹, Stefan GRÄBER²,
Ulrich HÜBNER³ und Axel BUCHTER¹**

¹Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes
und Präventivmedizinisches Zentrum für arbeits- und umweltbedingte Erkrankungen,
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Gebäude 80.2, 66421 Homburg/Saar,
E-mail: arbeitsmedizin-sekretariat@uniklinikum-saarland.de

²Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik

³Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Zentrallabor,
Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar



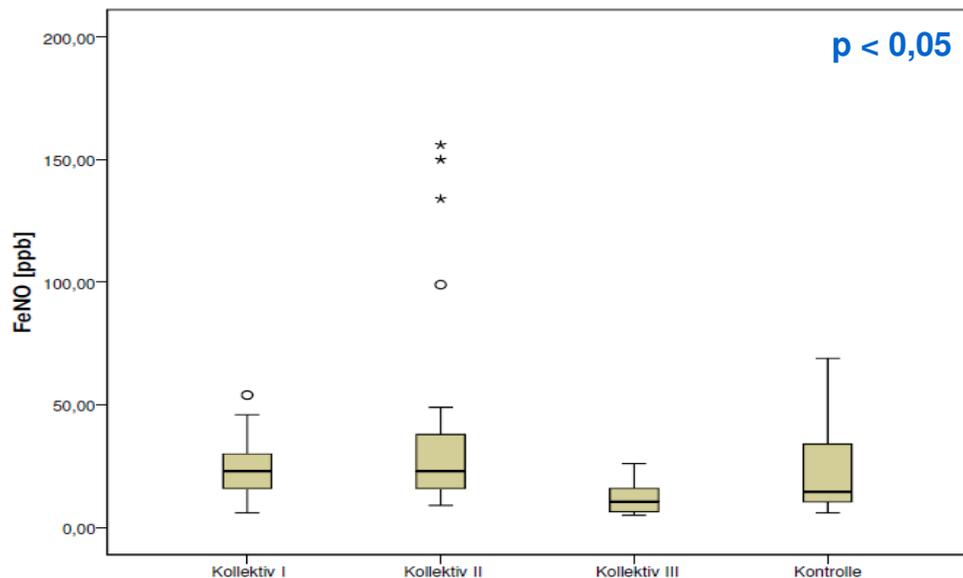
Einleitung

- Die Analyse von Biomarkern im Atemexhalat – als einfache und nicht invasive Methode – gewinnt in der Diagnostik entzündlicher, allergischer und neoplastischer Atemwegs- und Lungenerkrankungen an Bedeutung.
- Inwieweit eine berufliche Exposition gegenüber ultrafeinen und Nanopartikeln bei unterschiedlichen Berufsgruppen eine Veränderung des Markerprofils – evtl. als Korrelat einer (subklinischen) Inflammation – induziert, ist zu diskutieren.

Methodik und Zielsetzung

- **Kollektive**
 - I (n=10 Personen): Chemische Nanotechnologie
 - II (n=8 Personen): Zahnheilkunde
 - III (n=9 Personen): Schweißer
 - Unbelastete Kontrollgruppe (n=8 Personen)
- **Arbeitsplatzanalytik**
 - Spirometrie, FeNO- und EBC-Analyse: H₂O₂, pH, LTb4, (Il-6, Il-8, Il-12p70, IFN-γ und VEGF) prä- und postexpositionell im Verlauf eines Arbeitstages und der Woche
- **Zielsetzung**
 - Erfassung der Parameter in Korrelation zu LUFU, Allergiestatus und Klinik sowie
 - Differenzierung der einzelnen Kollektive und
 - Analyse einer tätigkeitsassoziierten Tages- und Wochendynamik

Biomarker im EBC Ergebnisse - FeNO

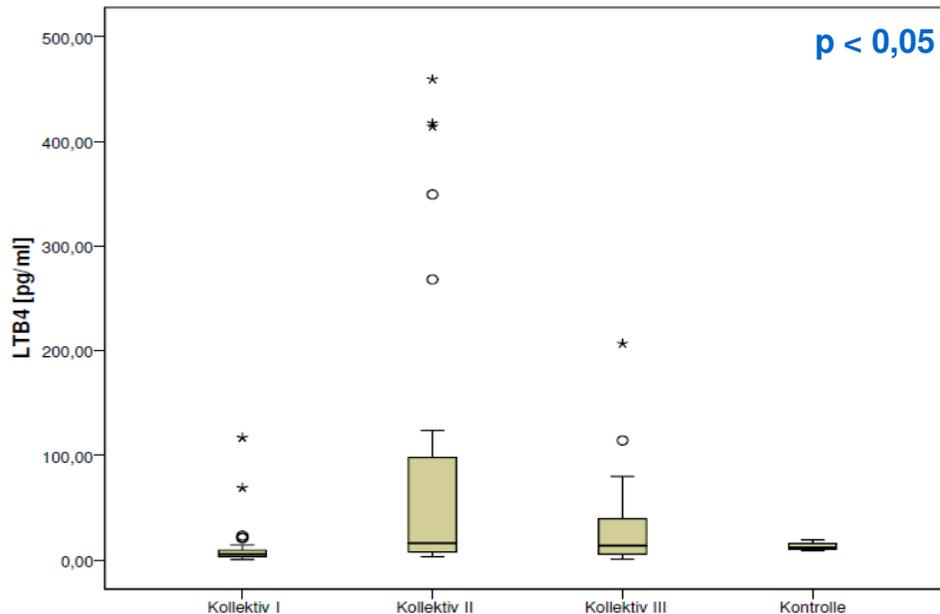
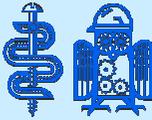


FeNO

- Individuell reproduzierbar
- Geringe Variabilität im Tages- und Wochenverlauf
- Erhöhte FeNO-Werte korrelierten in allen Kollektiven durchgehend mit klinischen Symptomen einer obstruktiven Atemwegserkrankung und einer Atopie
- Niedrigste FeNO-Konzentrationen in Kollektiv III (Schweißer) – zurückzuführen auf höchsten Anteil an Rauchern (67%)

FeNO [ppb]						
Gruppe	N *	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum
Gruppe I	37	23,89	11,26	23,00	6,00	54,00
Gruppe II	29	39,24	41,13	23,00	9,00	156,00
Gruppe III	36	11,61	5,92	10,50	5,00	26,00
Kontrolle	8	24,13	22,39	14,50	6,00	69,00
Insgesamt	110	23,94	25,15	18,00	5,00	156,00

*N = Anzahl EBC-Proben



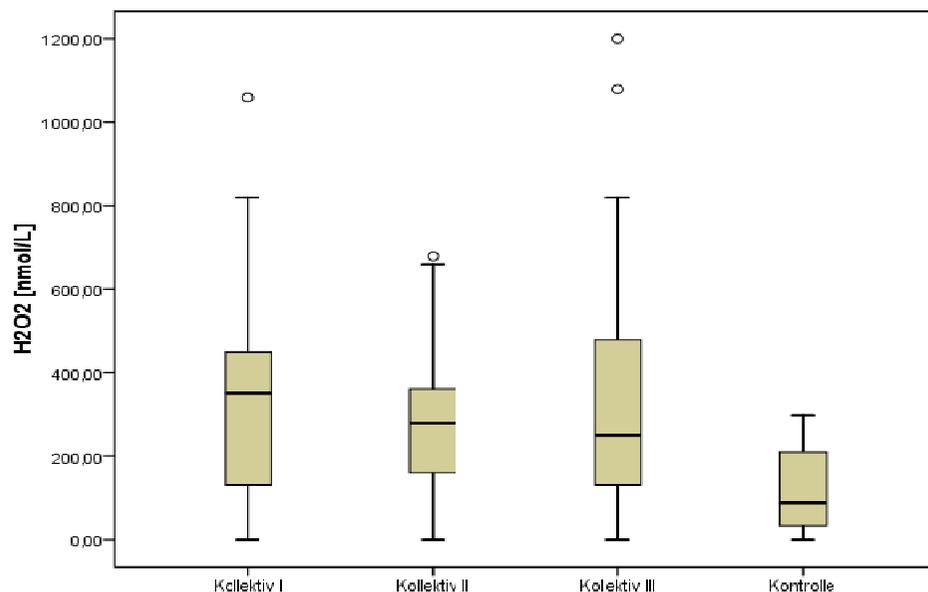
LTB4 [pg/ml]						
Gruppe	N *	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Gruppe I	31	12,68	23,04	5,60	0,50	117,00
Gruppe II	26	94,59	148,88	16,10	3,40	459,10
Gruppe III	35	30,21	41,21	13,90	0,90	206,70
Kontrolle	7	13,20	3,85	11,70	9,00	19,30
Insgesamt	99	40,43	86,71	9,90	0,50	459,10

*N = Anzahl EBC-Proben

LTB4

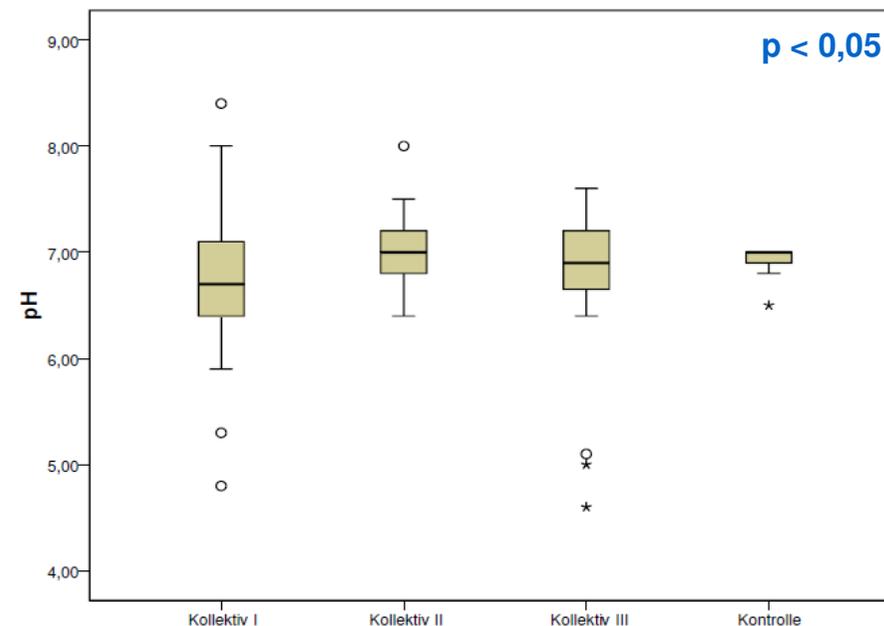
- LTB4 in allen EBC-Proben in messbaren Konzentrationen nachzuweisen
- 7/108 Proben speichelkontaminiert – Nachweis erhöhter α -Amylase-Aktivität
- Individuell z.T. ausgeprägte Variationsbreite im Tages- und Wochenverlauf v.a. bei den Personen mit den höchsten Konzentrationen
- Keine konsistente Tagesdynamik bei statistisch nicht signifikanter Abnahme im Wochenverlauf
- Höchste LTB4-Werte in Kollektiv II (Zahnheilkunde) > Kollektiv III (Schweißer) > Kollektiv I (Nanotechnologie) >> (unbelastete) Kontrollgruppe
- Erhöhte LTB4-Konzentrationen korrelierten überwiegend mit klinischen Symptomen einer obstruktiven Atemwegserkrankung und dem Vorliegen einer atopischen Diathese

Biomarker im EBC Ergebnisse – H₂O₂ und pH

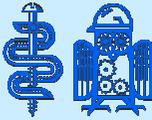


H2O2 [nmol/L]						
Gruppe	N *	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Gruppe I	36	334,44	259,21	350,00	0,00	1060,00
Gruppe II	30	287,33	160,56	280,00	0,00	680,00
Gruppe III	36	338,33	295,93	250,00	0,00	1200,00
Kontrolle	8	121,00	108,01	90,00	0,00	300,00
Insgesamt	110	307,35	246,01	260,00	0,00	1200,00

*N = Anzahl EBC-Proben



pH						
Gruppe	N *	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Gruppe I	36	6,74	0,70	6,70	4,80	8,40
Gruppe II	30	7,04	0,31	7,00	6,40	8,00
Gruppe III	36	6,79	0,65	6,90	4,60	7,60
Kontrolle	8	6,91	0,18	7,00	6,50	7,00
Insgesamt	110	6,85	0,58	6,90	4,60	8,40



H₂O₂

- Niedrigste H₂O₂-Konzentrationen (< 300 nmol/l) in der Kontrollgruppe - vergleichbar gesundem Normalkollektiv
- Erhöhte Konzentrationen bei allen beruflich Exponierten: Kollektiv III > Kollektiv I > Kollektiv II
- Zunahme der H₂O₂-Konzentrationen innerhalb des Tages und der Woche – vergleichbare Tagesdynamik auch bei Kontrollgruppe (unveröffentl. Studie)
- Hohe H₂O₂-Konzentrationen korrelierten in den Kollektiven I-III positiv mit Obstruktion und/oder Atopie

pH

- Niedrigste pH-Werte in Kollektiv I < Kollektiv III < Kontrollgruppe < Kollektiv II
- Zunahme des pH-Wertes im Tages- und Wochenverlauf bei allen 3 exponierten Kollektiven (keine konsistente Tagesdynamik in einer Kontrollgruppe, unveröffentl. Studie)

- Erniedrigte pH-Werte (< 6) korrelierten mit Obstruktions- und/oder Überblähungs-Parametern und z.T. mit atopischer Diathese in Kollektiven I-III (kein Nachweis eines pH < 6 in Kontrollgruppe)

Schlussfolgerung

- Vergleichsweise erhöhte Konzentrationen der analysierten Parameter (bzw. erniedrigte pH-Werte) konnten in den Kollektiven I-III – im Vergleich zur unbelasteten Kontrollgruppe – erfasst werden – vereinbar mit einer Inflammationsreaktion der Atemwege unter beruflicher Exposition gegenüber ultrafeinen und Nanopartikeln.
- Diese Assoziation bzw. Dynamik konnte die Bestimmung der exhalieren NO-Fraktion nicht belegen, die wiederum mit atopischer Diathese und Rauchgewohnheiten korrelierte.

Literatur

- Baldwin SR, Simon RH, Grum CM, Ketai LH, Boxer LA, Devall LJ (1986). Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1:11–14
- Corhay JL, Henkert M, Nguyen D, Duysinx B, Sele J, Louis R (2009) Leukotriene B4 contributes to exhaled breath condensate and sputum neutrophil chemotaxis in COPD. *Chest* 136: 1047-1054.
- Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S (2002). pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *A J Respir Crit Care Med* 165: 1364–1370
- Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Torén K (2006) Height, age and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 130: 1319-1325