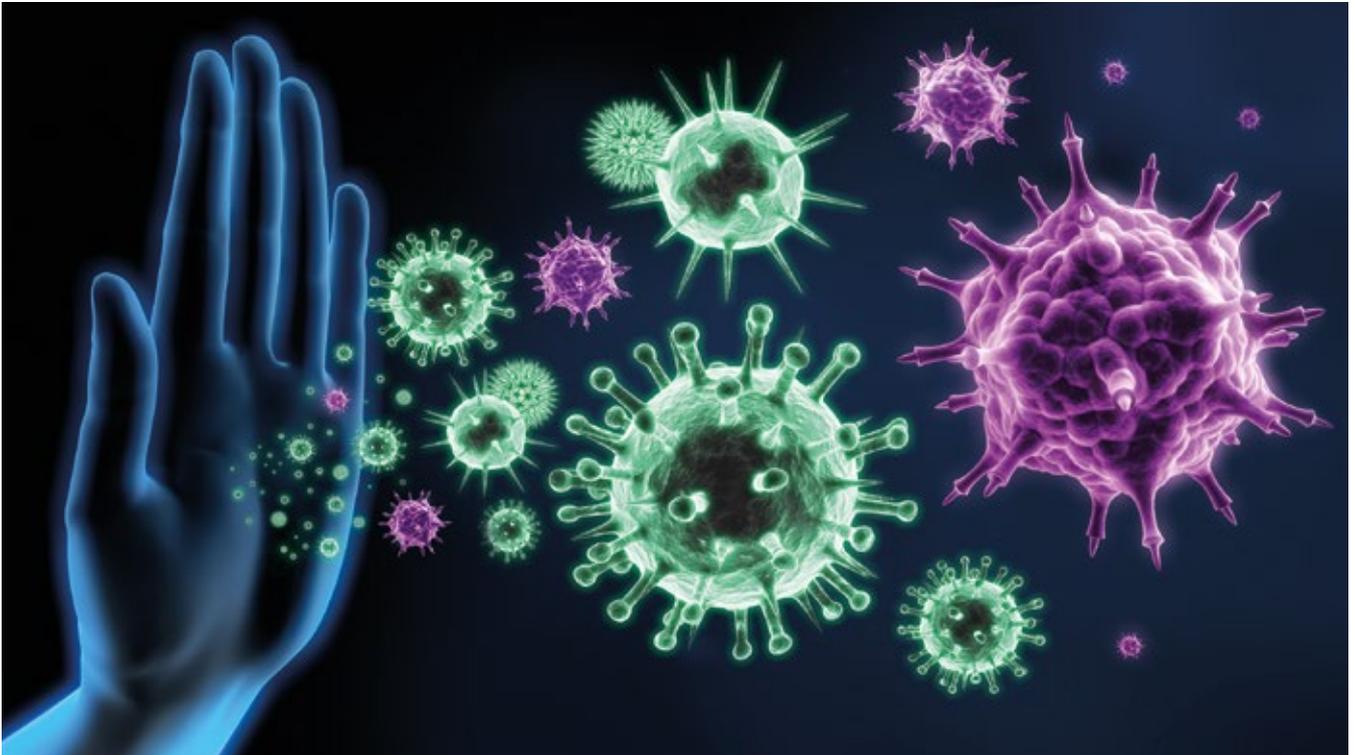


Entzündungsforschung und Grenzwertsetzung

Besseres Verständnis entzündlicher Abläufe und deren Bedeutung für den Arbeitsschutz



Monika Raulf, Dirk Pallapies, Jürgen Bünger, Rolf Merget, Heiko Käfferlein, Thomas Brüning

Entzündliche Prozesse sind an einer Vielzahl von beruflich bedingten Erkrankungen beteiligt und treten insbesondere bei gefahrstoffassoziierten Erkrankungen schon frühzeitig im Krankheitsverlauf auf. Die Vermeidung entzündlicher Prozesse ist deshalb aus regulatorischer Sicht häufig das entscheidende Kriterium für die Grenzwertsetzung. Dies gilt nicht nur für lokal wirkende Gefahrstoffe in den Atemwegen oder auf der Haut, sondern auch für systemisch wirkende Noxen.

Akute entzündliche Prozesse sind eine frühe und sinnvolle physiologische Abwehrmaßnahme des Organismus und stellen eine Schutzreaktion des körpereigenen Abwehrsystems auf einen Reiz dar. In der Regel klingen sie folgenlos ab. Je nach Höhe, Dauer und Wiederkehr einer Exposition kann jedoch aus einer akuten Entzündung eine chronische Entzündung und damit eine manifeste Gewebeschädigung beziehungsweise Funktionsstörung resultieren.

Grundsätzlich zeichnen sich Entzündungsprozesse durch drei „Schlüsselereignisse“ aus, die auch entscheidend für die Wiederherstellung der Homöostase beziehungsweise für einen adversen Ausgang des Prozesses sind (Villeneuve et al. 2018):

1. Aktivierung von Zellen im Gewebe durch den Entzündungsreiz
2. Anstieg von entzündungsfördernden Mediatoren und
3. Einstrom und Infiltration von weiteren Entzündungszellen (Leukozyten) (Abbildung 1).

Obwohl diese „Key-Events“ in allen Geweben und bei allen entzündlichen Prozessen vergleichbar ablaufen, gibt es Gewebespezifische Indikatoren, die es zu detektieren und zu erfassen gilt.

Entscheidend ist es daher, mit einem humanbasierten Ansatz die Abläufe entzündlicher Prozesse und deren Bedeutung in der Krankheitsentstehung besser zu verstehen, um hieraus erfolgreiche Konzepte für die Prävention inklusive der Grenzwertsetzung abzuleiten. Eine Herausforderung besteht darin, die Adversität gefahrstoffverursachter entzündlicher Prozesse abzuschätzen und die Bedeutung einzelner Entzündungsmarker und -prozesse hinsichtlich ihrer prädiktiven Wertigkeit in Bezug auf Adversität beziehungsweise Krankheitsentstehung zu beurteilen. Oft ist unklar, inwiefern erste Abweichungen, insbesondere Änderungen der Konzentration einzelner Entzündungsmarker, als physiologische (Abwehr-)Reaktion ohne weitere Konsequenzen zu beurteilen sind, oder ob sie bereits erste Hinweise auf gesundheitlich

schädliche Prozesse – und damit relevante adverse Effekte für die Grenzwertableitung – darstellen.

Wissenschaftliche Studien im IPA

Bereits seit vielen Jahren arbeitet das IPA auf unterschiedlichen Ebenen (molekular-epidemiologisch, human-experimentell und zellbasiert) an der Aufklärung entzündlicher Prozesse nach Einwirkung von Arbeitsplatznoxen. Auf molekular-epidemiologischer Ebene können hier beispielhaft die Humanstudie Bitumen (Raulf-Heimsoth et al. 2011, Kendzia et al. 2012), das IPA-Projekt zu Gefährdungsbeurteilung in der Abfallwirtschaft bei Exposition gegenüber Bioaerosolen (Raulf et al. 2017, van Kampen et al. 2016, Hoffmeyer et al. 2015, Raulf et al. 2015) und die Schweißerstudien WELDOX I/II (Casjens S et al. 2014, Raulf et al. 2016, Hoffmeyer et al. 2012), bei denen es um die Belastung mit Metallen und deren gesundheitlichen Auswirkungen bei Schweißern ging, aufgeführt werden. Auf der human-experimentellen Ebene sind es die im Expositionslabor durchgeführten Studien zu Zinkoxid (ZnO) (Monsé et al. 2018) und Ethylacrylat (Hoffmeyer et al. 2017). So konnten in diesen Studien mit Hilfe von nicht-invasiven Methoden, die im IPA etabliert und validiert wurden, frühe Veränderungen einzelner Entzündungsmarker in den tieferen Atemwegen und/oder systemisch nachgewiesen werden. Im Rahmen der Querschnittsstudie zu akuten und chronischen Effekten am nasalen Epithel durch Naphthalinbelastung in der Schleifmittelindustrie ergaben sich Hinweise auf leichte entzündliche Veränderungen an der Nase. Die Beurteilung

von Veränderungen früher Marker und deren Gewichtung bei der Grenzwertsetzung stellt zurzeit noch eine Gratwanderung dar. Nicht jede Veränderung ist wesentlich für die Grenzwertsetzung. Daher beschäftigt sich das IPA intensiv mit der Untersuchung früher Veränderungen von Markern und deren Korrelation mit anderen Zeichen der Adversität. Aus Untersuchungen zu Bitumen und ZnO, aber auch durch Kenntnisse von Entzündungsparametern mit krankheitsrelevanter Ausprägung lässt sich festhalten, dass unter anderem die löslichen Marker IL-8, MMP-9 und TIMP-1 im Zusammenwirken mit weiteren Entzündungsfaktoren von Bedeutung sein können. Als zusätzlich manifestes klinisches Symptom konnte bei freiwilligen Probanden nach kontrollierter Exposition gegen ZnO im Expositionslabor des IPA eine Erhöhung der Körpertemperatur nachgewiesen werden. Das Zusammenspiel zwischen Symptomen, löslichen Biomarkern, zellulären und morphologischen Veränderungen zeigt den Weg auf, wie zukünftig die Wertigkeit der Veränderungen einzelner Marker in einen größeren, für die Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz relevanten Kontext eingebunden werden kann.

Zum besseren Verständnis entzündlicher Prozesse auf molekularer Ebene werden am IPA neben einem humanbasierten Ansatz auch *In-vitro*-Untersuchungen durchgeführt. Hierfür werden die Abläufe entzündlicher Prozesse im Detail in Zellsystemen untersucht, die unter anderem bei der Inkubation der Zellen mit partikulären beziehungsweise faserigen Arbeitsplatznoxen, initiiert werden. Dabei ist die Einwanderung

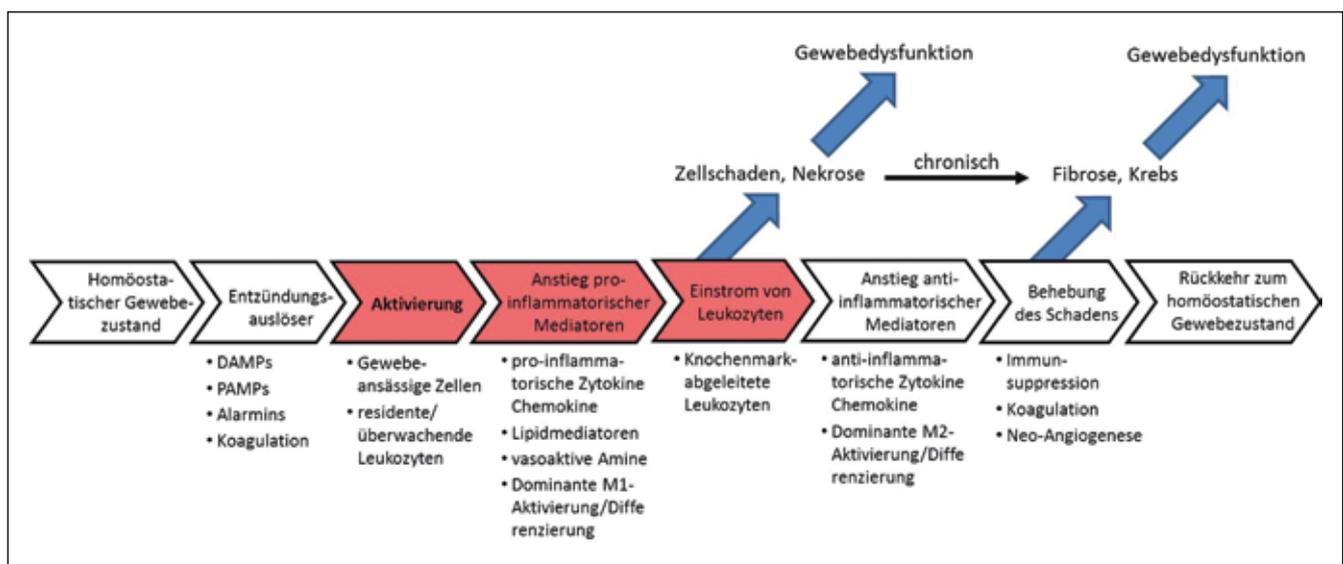
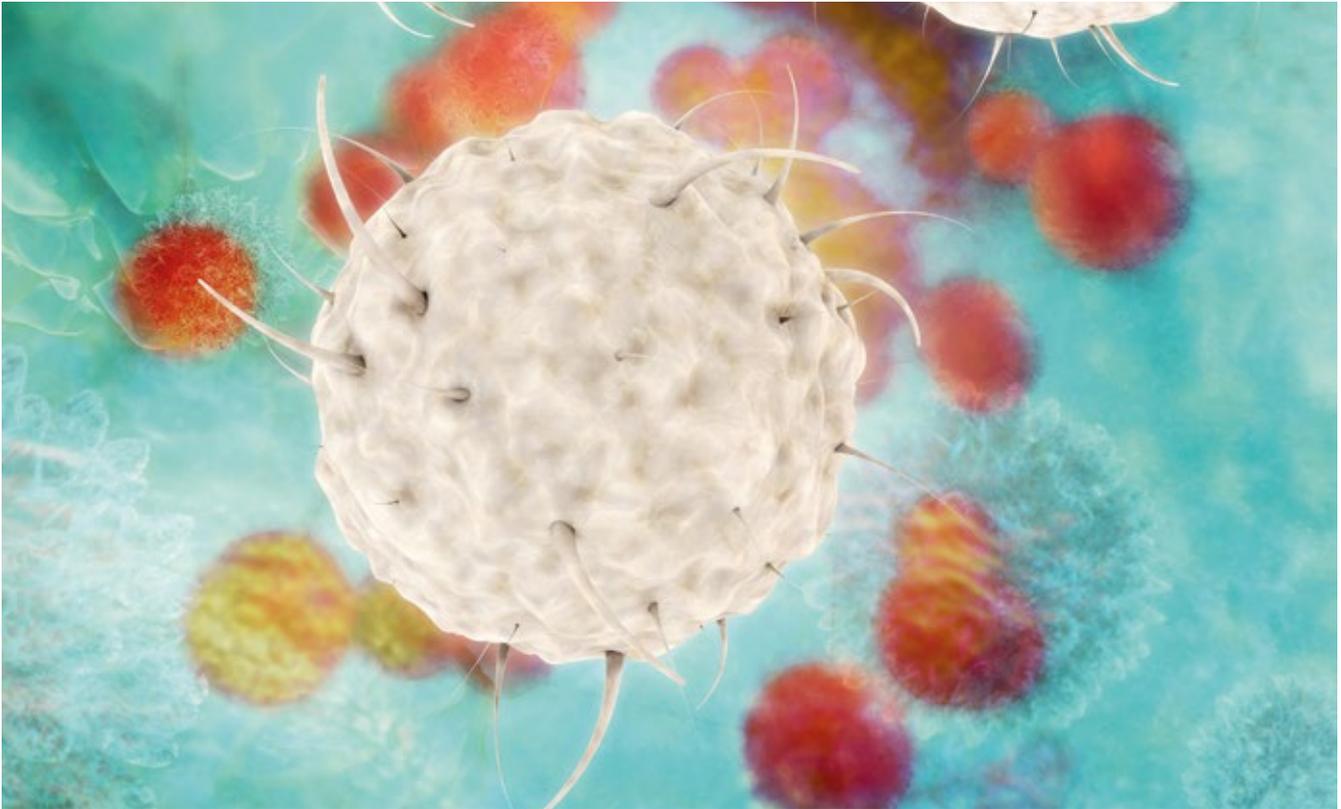


Abbildung 1: Allgemeines und vereinfachtes Schema der sequenziellen Schritte des Entzündungsprozesses im Gewebe. Die Abfolge der Sparren (Cherons) kennzeichnet die vorgegebene adaptive/schützende Antwort induziert durch Entzündungsauslöser bis hin zur Wiederherstellung der Homöostase. Die Pfeile geben Abweichungen in Richtung Gewebeschädigung und Adversität an. DAMPs = Damage-assoziierte molekulare Muster, PAMPs = Pathogen-assoziierte molekulare Muster (adaptiert nach Villeneuve et al. 2018).



von Entzündungszellen in die Lunge (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) ein zuverlässiger Endpunkt (Schremmer et al. 2016). Im IPA wurde ein Zellkulturtest entwickelt, der die Einwanderung (Migration) von Entzündungszellen und die Freisetzung von Botenstoffen der Entzündung als Reaktion auf Stäube, Fasern und spezifisch auch Nanomaterialien *in vitro* abbildet (Westphal et al. 2015).

Relevanz

Beispiele für Expositionen, bei denen die entzündliche Wirkung (mit)entscheidend für die Grenzwertsetzung ist, gibt es viele. Genannt seien hier Quarz, Dieselmotor-Emissionen, Bitumen, granuläre biobeständige Stäube, Ethylacrylat, Formaldehyd und Zinkoxid. Die Bedeutung des Themas lässt sich daran ermessen, dass bereits auf nationaler Ebene eine Experten-Arbeitsgruppe zum Thema „Bewertung von Entzündungsparametern/-markern“ eingerichtet wird. Sie wird sich mit Beteiligung des IPA dieses Themas unter besonderer Berücksichtigung der für die Grenzwertsetzung wichtigen Aspekte annehmen.

Das IPA beschäftigt sich im Rahmen einer interdisziplinären Forschungsplattform intensiver mit der Frage, inwieweit erste entzündliche Prozesse als physiologische (Abwehr-) Reaktion ohne weitere Konsequenzen oder bereits als erste Hinweise auf gesundheitlich schädliche Prozesse zu bewerten sind. Hier werden nicht nur die am IPA gewonnenen Erkenntnisse, sondern im Sinne eines integrativen Ansatzes auch andere – bereits publizierte – Forschungsergebnisse berücksichtigt.

Perspektive

Ziel der Forschung des IPA im Bereich entzündlicher Prozesse ist die (Weiter-)Entwicklung von Methoden, die eine sensitive

und standardisierte Erfassung einzelner Entzündungsmarker beziehungsweise deren Spektren umfassen. In einem weiteren Schritt sollen die Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Entzündung und der Adversität entzündlicher Vorgänge im Krankheitsgeschehen besser eingeschätzt werden. Dies soll auf Basis der Bestimmung von Entzündungsmarkern sowohl auf zellulärer als auch auf humoraler Ebene und anderen, auch heute schon beurteilbaren Veränderungen, erfolgen. Dies ermöglicht dann Kausalzusammenhänge, beginnend mit frühen entzündlichen Vorgängen über permanente Zell- und Gewebeveränderungen bis hin zu klinisch manifesten Effekten, abzubilden. Diese Untersuchungen beinhalten auch die Untersuchung zur Kinetik einzelner Entzündungsmarker (inkl. deren Reversibilität) sowie die Ermittlung des jeweiligen Referenzbereichs (Normbereichs) innerhalb der Allgemeinbevölkerung, um damit arbeitsplatzbedingte Abweichungen und beruflich induzierte entzündliche Prozesse besser erfassen und beurteilen zu können. Hierfür können kontrollierte Untersuchungen im Expositionslabor, Feldstudien sowie *In-vitro*-Testungen am IPA durchgeführt werden, um die biologische Plausibilität der jeweiligen Marker wie auch deren Validität zu überprüfen.

Dieser Beitrag wurde bereits in der Zeitschrift DGUV Forum 04/2018 in ähnlicher Form publiziert.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger,
Dr. Heiko Käfferlein, Prof. Dr. Rolf Merget,
Dr. Dirk Pallapies, Prof. Dr. Monika Raulf**
IPA

Literatur

- Casjens S, Henry J, Rihs HP, Lehnert M, Raulf-Heimsoth M, Welge P, Lotz A, Gelder RV, Hahn JU, Stiegler H, Eisele L, Weiss T, Hartwig A, Brüning T, Pesch B. Influence of welding fume on systemic iron status. *Ann Occup Hyg.* 2014; 58:1143-54
- 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 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: 525-32
- 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
- Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, Monsé C, Jettkant B, Beine A, Raulf M, Bünger J, Brüning T. Impact of internal and external factors on EBC-pH and FeNO changes in humans following challenge with ethyl acrylate. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1020: 7-16
- Kendzia B, Pesch B, Marczyński B, Lotz A, Welge P, Rihs HP, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Pre- and postshift levels of inflammatory biomarkers and DNA damage in non-bitumen-exposed construction workers-subpopulation of the German Human Bitumen Study. *J Toxicol Environ Health A.* 2012; 75: 533-43
- Monsé C, Hagemeyer O, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Kappert G, Weiss T, Ulrich N, Marek EM, Bünger J, Brüning T, Merget R. Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Part Fibre Toxicol.* 2018; 15: 8
- Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Spickenheuer A, Brauer R, Marczyński 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: S41-52
- 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
- Raulf M, Weiß T, Lotz A, Lehnert M, Hoffmeyer F, Liebers V, Van Gelder R, Käfferlein HU, Hartwig A, Pesch B, Brüning T. Analysis of inflammatory markers and metals in nasal lavage fluid of welders. *J Toxicol Environ Health A.* 2016; 79: 1144-1157
- Raulf M, van Kampen V, Neumann HD, Liebers V, Deckert A, Brüning T, Bünger J, Hoffmeyer F. Airway and blood inflammatory markers in waste collectors. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1021: 1-14
- Schremmer I, Birk A, Weber DG, Rosenkranz N, Rostek A, Loza K, Brüning T, Johnen G, Eppele M, Bünger J, Westphal GA. Kinetics of chemotaxis, cytokine, and chemokine release of NR8383 macrophages after exposure to inflammatory and inert granular insoluble particles. *Toxicol Lett.* 2016; 263: 68-75
- van Kampen V, Hoffmeyer F, Deckert A, Kendzia B, Casjens S, Neumann HD, Buxtrup M, Willer E, Felten C, Schöneich R, Brüning T, Raulf M, Bünger J. Effects of bioaerosol exposure on respiratory health in compost workers: a 13-year follow-up study. *Occup Environ Med.* 2016; 73: 829-837
- Villeneuve DL, Landesmann B, Allavena P, Ashley N, Bal-Price A, Corsini E, Halappanavar S, Hussell T, Laskin D, Lawrence T, Nikolic-Paterson D, Pallardy M, Paini A, Pieters R, Roth R, Tschudi-Monnet F. Representing the process of inflammation as key events in adverse outcome pathways. *Toxicol Sci* 2018; 163: 346-352
- Westphal GA, Schremmer I, Rostek A, Loza K, Rosenkranz N, Brüning T, Eppele M, Bünger J. Particle-induced cell migration assay (PICMA): A new *in vitro* assay for inflammatory particle effects based on permanent cell lines. *Toxicol In Vitro.* 2015; 29: 997-1005