



**KLINIKUM**  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT

INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR ARBEITS-, SOZIAL UND UMWELTMEDIZIN  
DIREKTOR: PROF. DR. D. NOWAK



# Empfindlichkeit nichtinvasiver Lungenfunktionsmarker zur Detektion der Wirkung einer kurzzeitigen oxidativen oder osmotischen inhalativen Belastung

M. Ehret, S. Karrasch, A. Kronseder, S. Peters, D. Nowak,  
R. A. Jörres, U. Ochmann

Vorstudie zum Projekt „Gesundheitliche Gefahren durch Laserdruckeremissionen“.

Gefördert von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV)

Bregenz, 15.03.2013



# HINTERGRUND

## Nicht invasive Messverfahren

von zunehmendem Interesse für die Detektion von

- Umwelteffekten
- subtilen klinisch-physiologischen Änderungen

# FRAGESTELLUNG

## Nicht invasive Verfahren

- bronchiales und alveoläres Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft
- alveoläre Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid und Kohlenstoffmonoxid
- exhalierendes Wasserstoffperoxid im Atemkondensat

*Können diese Verfahren dazu dienen,  
Effekte von definiertem inhalativen*

- *osmotischen Stress*
- *oxidativen Stress*

*zu detektieren?*

# HYPOTHESEN

## ■ alveoläres NO

O<sub>2</sub> → reduziert  
NaCl → nicht / sehr geringfügig  
verändert

*oxidative Reaktion*

*Transport auswärts kaum verändert*

## ■ bronchiales NO

O<sub>2</sub> → reduziert  
NaCl → deutlich reduziert

*oxidative Reaktion*

*Transportstörung aus der Schleimhaut*

## ■ exhaliertes Wasserstoffperoxid

O<sub>2</sub> → erhöht  
NaCl → deutlich reduziert

*oxidativer Stress in den Atemwegen*

*Transportstörung aus der Schleimhaut*

## ■ CO-Diffusionskapazität

O<sub>2</sub> → unverändert  
NaCl → unverändert

## ■ NO-Diffusionskapazität

O<sub>2</sub> → unverändert  
NaCl → gering reduziert

*oxidativer Stress irrelevant*

*Transportstörung*

# STUDIENABLAUF

Überprüfung der Ein- /  
Ausschlusskriterien



„Lungengesunde“ Erwachsene  
Nichtraucher (mind. 2 Jahre)  
Keine Allergien  
Exhalirtes NO und NO/CO-  
Diffusion im Referenzbereich



2 Studientage  
Mind. 2 Tage Abstand  
Randomisiert cross over

**Inhalation von 100%  
Sauerstoff bei einem  
Fluss von 5l/min für 30  
Min.**

**Inhalation von 3%iger  
Kochsalzlösung über einen  
Ultraschallvernebler für 20  
Min.**

# MESSABLAUF

|   |
|---|
| Sammlung von *<br>Atemkondensat                                       |
| Exhalierendes CO und<br>exhalierendes NO bei<br>versch. Flussraten    |
| Spirometrie und Messung<br>der Diffusionskapazitäten<br>für NO und CO |
| <b>NaCl oder O<sub>2</sub></b>  |
| Spirometrie   |
| Sammlung von *<br>Atemkondensat                                       |
| Exhalierendes CO und<br>exhalierendes NO bei<br>versch. Flussraten    |
| Messung der<br>Diffusionskapazität für NO<br>und CO                   |

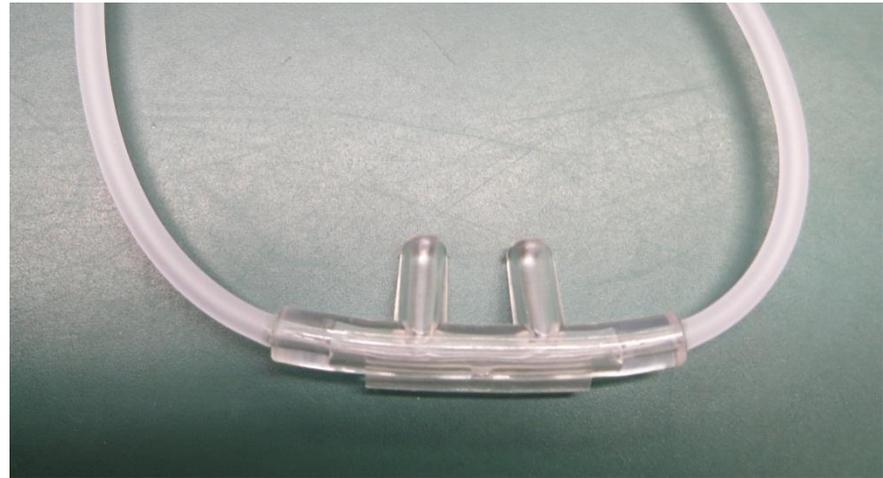
\*Verbessertes Verfahren mit  
Einatemfilter  
(Peters et al. 2012)

# PROBANDEN

|                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| Anzahl (m;w)              | 20 (11;9)             |
| Alter, Jahre<br>(min;max) | 33,2 ± 9,4<br>(19;50) |
| Größe, cm                 | 176,1 ± 9,7           |
| Gewicht, kg               | 72,0 ± 12,9           |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>    | 23,1 ± 2,9            |

(Mittel ± SD)

# VISITE SAUERSTOFF



# VISITE KOCHSALZ

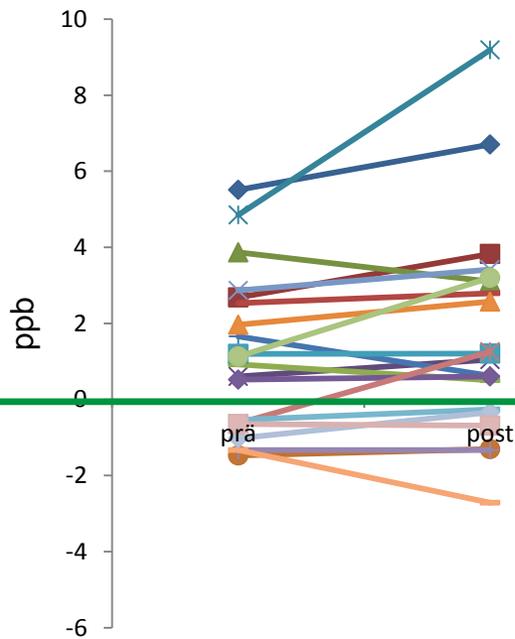


# MESSTECHNISCHE PROBLEME

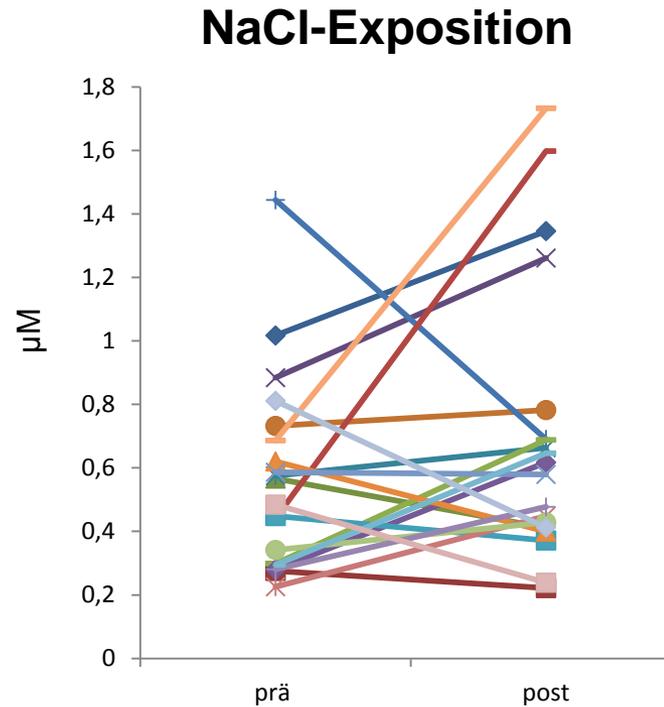
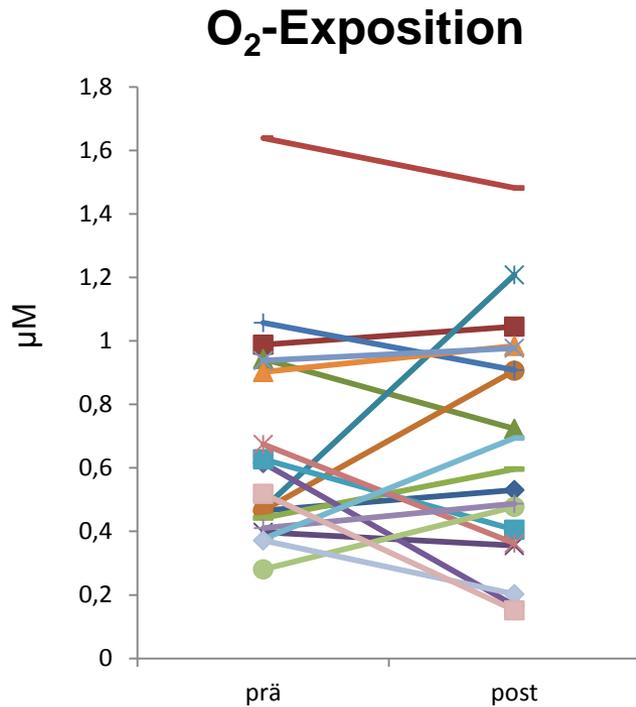
- Alveoläres NO
  - Auswertung nicht verlässlich, da unkontrollierte Schwankung der Nulllinie
  - teilweise negative Werte für  $\text{NO}_{\text{alv}}$
  
- exhalierendes Wasserstoffperoxid im Atemkondensat
  - Auswertung nicht verlässlich, da bislang unbekannte Stabilitätsprobleme auftraten

# ALVEOLÄRES NO ( $\text{NO}_{\text{alv}}$ )

## $\text{O}_2$ -Exposition



# WASSERSTOFFPEROXID IN DER AUSATEMLUFT



# ERGEBNISSE

|  | NaCl     |       |       |          | O <sub>2</sub> |       |
|--|----------|-------|-------|----------|----------------|-------|
| <b>DLNO (mmol/min/kPa)</b>             |          |       |       |          |                |       |
|  | <b>n</b> | prae  | post  | <b>n</b> | prae           | post  |
| Mittelwert                             | 19       | 47,58 | 45,84 | 20       | 46,65          | 46,61 |
| SD                                     |          | 9,43  | 8,26  |          | 9,53           | 9,00  |
| <b>DLCO (mmol/min/kPa)</b>             |          |       |       |          |                |       |
|  | <b>n</b> | prae  | post  | <b>n</b> | prae           | post  |
| Mittelwert                             | 19       | 10,05 | 9,76  | 20       | 9,93           | 9,71  |
| SD                                     |          | 2,15  | 1,90  |          | 2,13           | 2,05  |
| <b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>             |          |       |       |          |                |       |
|  | <b>n</b> | prae  | post  | <b>n</b> | prae           | post  |
| Mittelwert                             | 20       | 4,01  | 3,92  | 19       | 4,04           | 4,03  |
| SD                                     |          | 0,70  | 0,70  |          | 0,71           | 0,72  |
| <b>FeNO (ppb)</b>                      |          |       |       |          |                |       |
|  | <b>n</b> | prae  | post  | <b>n</b> | prae           | post  |
| Mittelwert                             | 20       | 19,12 | 19,09 | 20       | 20,65          | 19,56 |
| SD                                     |          | 9,27  | 9,44  |          | 10,17          | 9,34  |
| <b>NO alv (ppb)</b>                    |          |       |       |          |                |       |
|  | <b>n</b> | prae  | post  | <b>n</b> | prae           | post  |
| Mittelwert                             | 10       | 2,58  | 2,88  | 13       | 2,33           | 2,98  |
| SD                                     |          | 1,98  | 1,71  |          | 1,54           | 2,45  |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (µM)</b> |          |       |       |          |                |       |
|  | <b>n</b> | prae  | post  | <b>n</b> | prae           | post  |
| Mittelwert                             | 20       | 0,56  | 0,70  | 19       | 0,66           | 0,67  |
| SD                                     |          | 0,30  | 0,43  |          | 0,33           | 0,36  |

# ERGEBNISSE

|                                    | NaCl          |              |              | O <sub>2</sub> |              |       |
|------------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|-------|
|                                    | mittlere Änd. | mediane Änd. | P            | mittlere Änd.  | mediane Änd. | P     |
| DLNO (mmol/min/kPa)                | -3,6%         | -2,4%        | <b>0,005</b> | -0,1%          | -3,1%        | 0,595 |
| DLNO/VA(mmol/min/kPa/L)            | -2,4%         | -1,7%        | 0,096        | 0,0%           | 1,5%         | 0,841 |
| DLCO (mmol/min/kPa)                | -2,9%         | 0,0%         | <b>0,04</b>  | -2,3%          | -4,1%        | 0,105 |
| DLCO/VA(mmol/min/kPa/L)            | -2,0%         | -3,3%        | 0,055        | -1,7%          | 0,0%         | 0,167 |
| VA (L)                             | -0,7%         | -1,1%        | 0,074        | -0,6%          | -0,4%        | 0,097 |
| FEV <sub>1</sub> (L)               | -2,4%         | -3,7%        | <b>0,002</b> | -0,1%          | -0,3%        | 0,734 |
| FeNO (ppb)                         | -0,2%         | 1,0%         | 0,927        | -5,3%          | -3,1%        | 0,165 |
| NO alv (ppb)                       | 11,6%         | 22,5%        | 0,322        | 28,0%          | 42,2%        | 0,094 |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (µM) | 24,1%         | 13,9%        | 0,202        | 0,6%           | 14,9%        | 0,829 |

Wilcoxon Signed Rank Test

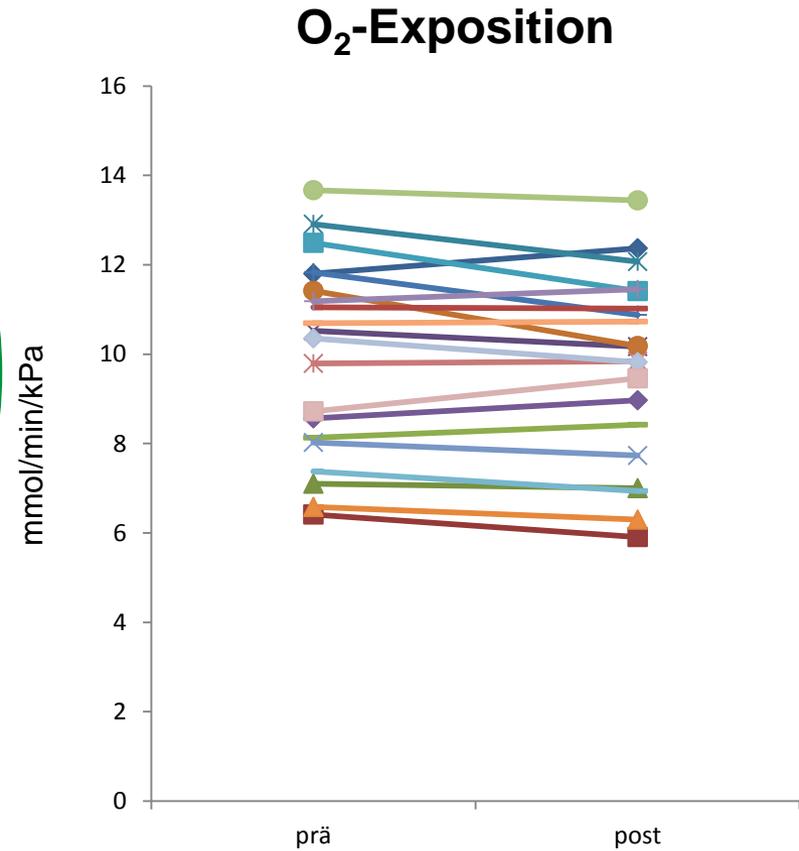
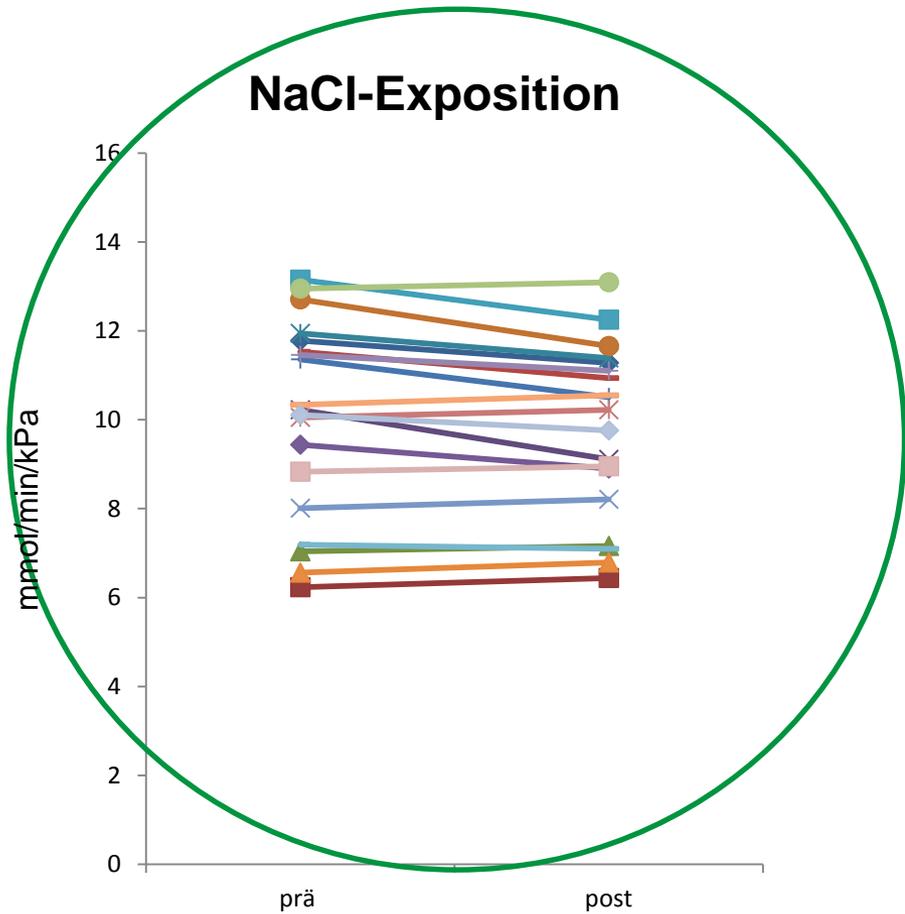
# ERGEBNISSE – VISITE NaCl

- Statistisch signifikanter Abfall des  $FEV_1$   
→ leichte Bronchokonstriktion
- Diffusionskapazitäten für NO (DLNO) und CO (DLCO) statistisch signifikant vermindert  
→ evtl. extrazelluläre Flüssigkeit in Alveolen / Interstitium durch osmotischen Effekt  
→ Verlängerung der Diffusionsstrecke  
→ **Hypothese bezüglich DLNO bestätigt**
- DLNO-Effekt stärker als DLCO-Effekt  
→ NO-Diffusion ausschließlich von Diffusionsstrecke abhängig  
→ CO-Diffusion von Diffusionsstrecke und Bindungsfähigkeit abhängig  
→ **Hypothese bestätigt**
- bronchiales NO nicht verringert  
→ **Hypothese nicht bestätigt**

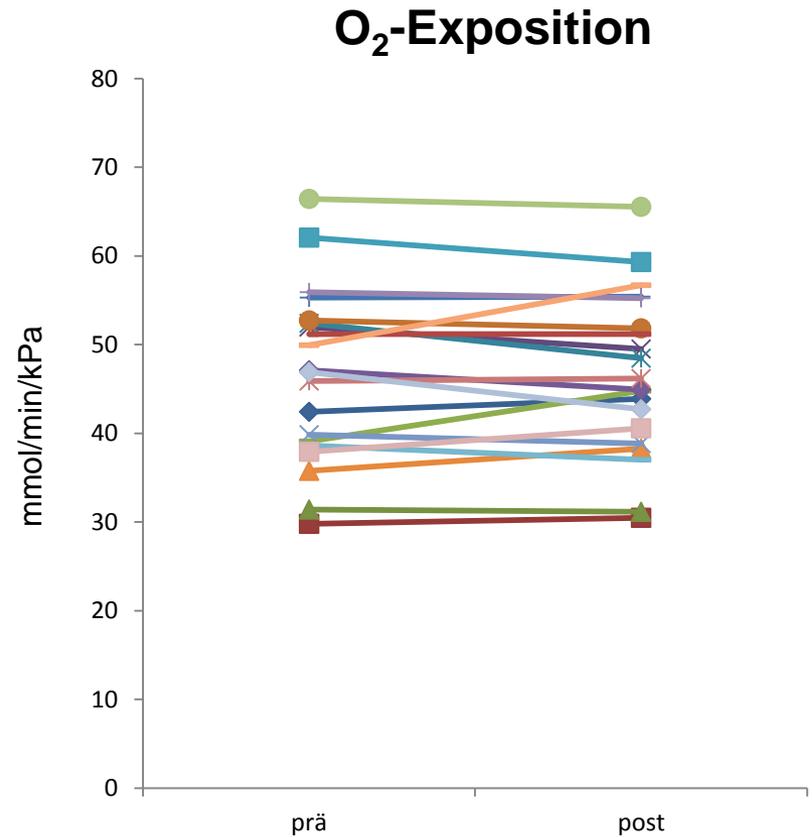
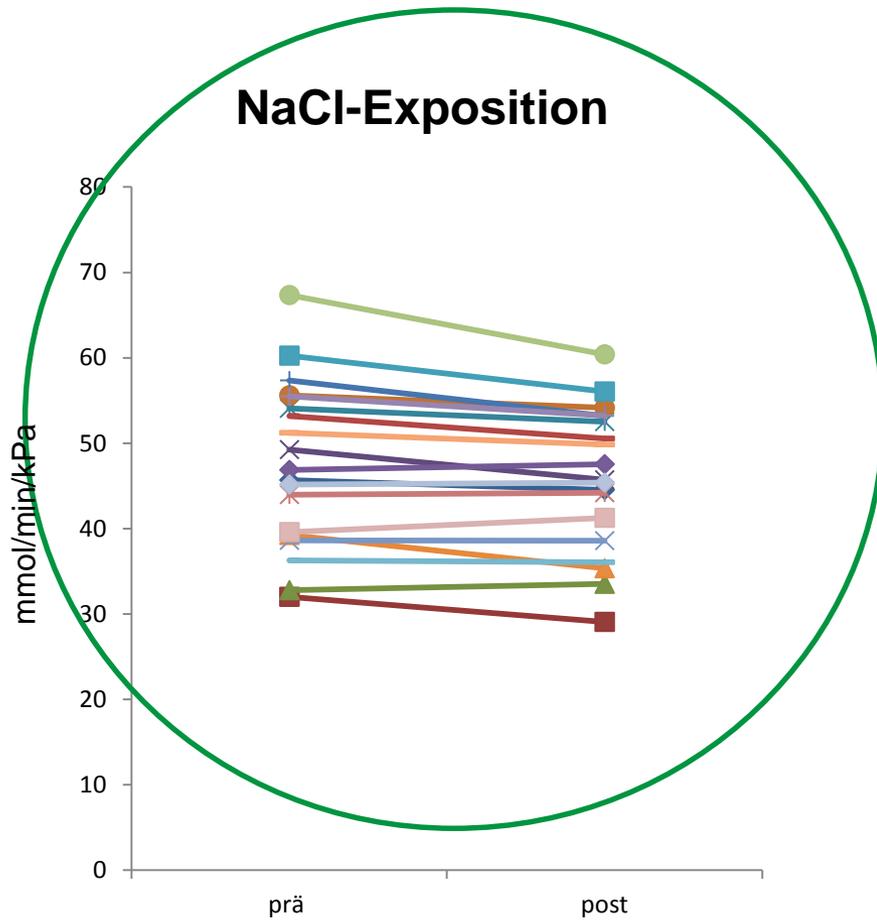
# ERGEBNISSE – VISITE O<sub>2</sub>

- Diffusionskapazitäten für NO (DLNO) und CO (DLCO) unverändert  
→ **Hypothese bestätigt**
  
- bronchiales NO nicht verringert  
→ **Hypothese nicht bestätigt**

# DLCO

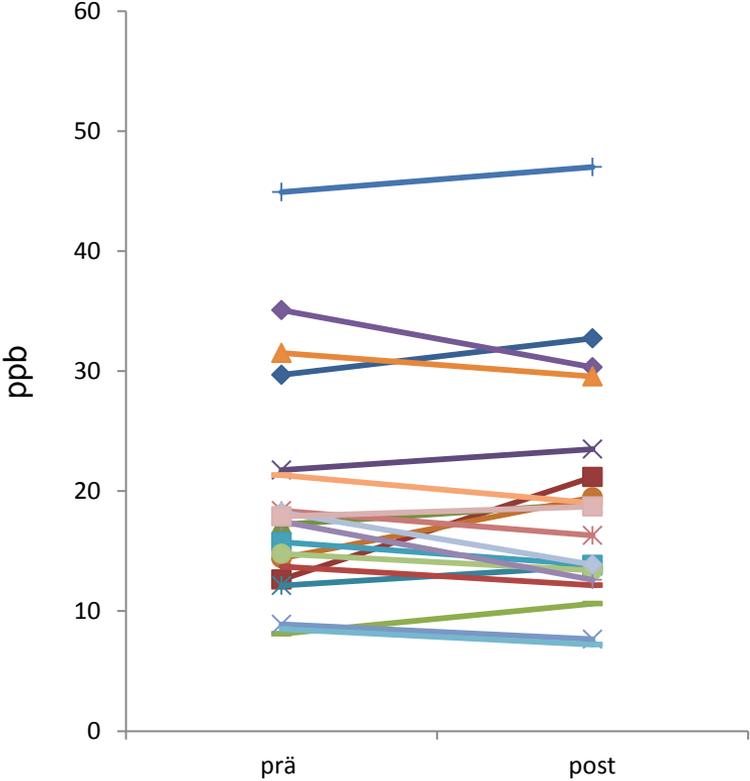


# DLNO

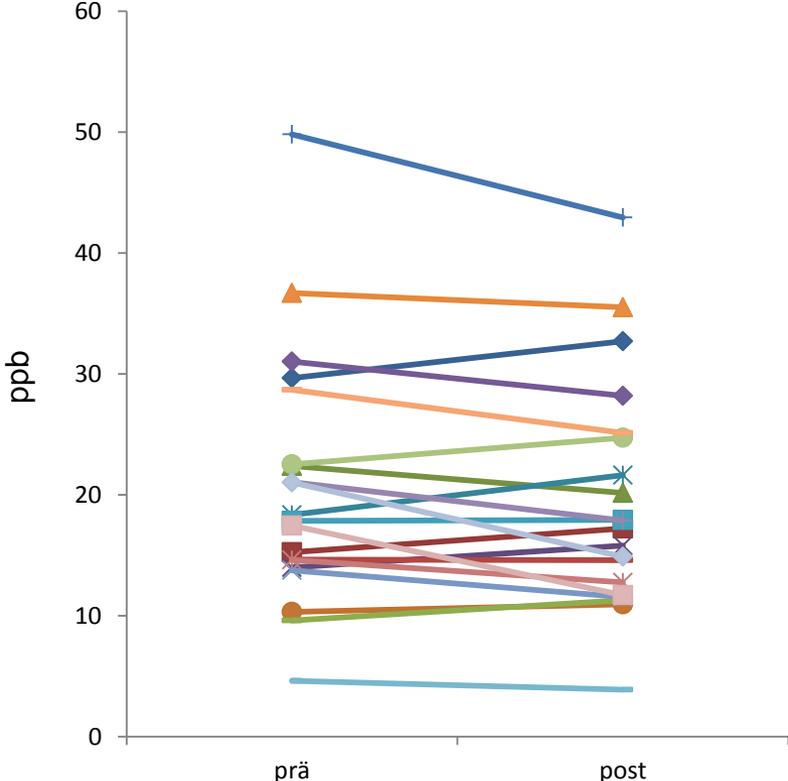


# BRONCHIALES NO

## NaCl-Exposition



## O<sub>2</sub>-Exposition



# BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE

1. Kurzzeitige Inhalation hypertoner Kochsalzlösung
  - messbare Verringerung der DLNO und DLCO
  - zeigt möglicherweise Ansammlung von Flüssigkeit in der Lungenperipherie an
2. Oxidativer Stress durch O<sub>2</sub>-Inhalation
  - Wasserstoffperoxid im Atemkondensat & alveoläres NO → variabel / insensitiv
  - genauere Messungen und / oder stärkerer Reiz erforderlich
3. Als Konsequenz wurden die Messmethoden inzwischen verbessert.

# ERKENNTNISSE ZUR METHODENOPTIMIERUNG

- Kondensat-Aufbereitung unmittelbar nach Probengewinnung
- Bei kleinem Lungenvolumen Bestimmung von  $\text{NO}_{\text{alv}}$  bei 300 ml/s schwierig → zusätzlicher Widerstand zwischen 150 und 300 ml/s
- NO-Nullkalibration direkt vor Messung
- Bestimmung von Hämoglobin und exhaliertem CO
- Mögliche Korrektur für CO und Hb:

$$DLCO_{\text{korrigiert}} = DLCO \times \frac{Hb_{\text{Standard}}}{Hb_{\text{gemessen}} \times \left(1 - \frac{FA_{\text{CO}}[\text{ppm}]}{560}\right)}$$

(Graham et al. AJRCCM 2002)

# NUTZEN UND PERSPEKTIVEN

Moderne nichtinvasive Verfahren wurden unter kontrollierten inhalativen Reizen getestet, bewertet und verbessert.

- Aussagekraft in klinisch-diagnostischer Hinsicht ist zu prüfen
- Derzeit erfolgreiche Anwendung in kontrollierter Umweltexpositionsstudie