

Abschlussbericht zum Vorhaben
„Abschätzung der diagnostischen
Nutzbarkeit der physikalischen
Eigenschaften endogen generierter
exhalierter Aerosole bei
berufsbedingten Lungenerkrankungen“
(FP 370)

Laufzeit

01.12.2014 – 31.03.2024

Bericht vom 30.06.2024

Autoren

Dr. Katharina Schwarz,
Prof. Jens Hohlfeld,
PD Dr. Frank Hoffmeyer,
Dr. Christian Eisenhawer

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung deutsch

Kurzfassung englisch

1. Problemstellung

2. Forschungszweck/-ziel

3. Methodik

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

8. Anhang/Anhänge

Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

Kurzfassung deutsch

Ziele:

Atemwegserkrankungen wie z.B. die Staublunge und die obstruktive Atemwegserkrankung gehören zu den häufigsten Berufskrankheiten und haben eine hohe Relevanz für die gesetzliche Unfallversicherung. Veränderungen im Bereich der kleinen Atemwege (Lungenperipherie) spielen häufig, insbesondere im Frühstadium der Erkrankung, eine wichtige Rolle. Gängige Verfahren zur Lungenfunktionsprüfung, wie Spirometrie und Bodyplethysmographie, erfassen Veränderungen in der Lungenperipherie jedoch nur begrenzt. Aufgrund ihrer Entstehung in den terminalen Atemwegsstrukturen könnten die Eigenschaften exhalierter Aerosole in besonderem Maße für die Diagnostik früher struktureller und ventilatorischer Veränderungen in der Lungenperipherie geeignet sein.

In einer Machbarkeitsstudie des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung in Bochum (DGUV) wurde untersucht, ob die physikalische Analyse der exhalieren Partikel (Partikelgröße) zur Früherkennung von berufsbedingten Lungenkrankheiten geeignet ist.

Aktivitäten/Methoden:

Im ersten Schritt wurde der experimentelle Aufbau für die physikalische Charakterisierung exhalierter Aerosole für eine bessere Bedienbarkeit überarbeitet sowie eine klinische Studie am ITEM zur Optimierung des Atemprotokoll und der Datenauswertung durchgeführt. Ziel der anschließenden Machbarkeitsstudie am IPA war die Klärung der prinzipiellen Eignung der Partikelanalyse im Exhalat für die Detektion berufsbedingter, peripherer Lungenerkrankungen. Hierfür wurden zuvor am IPA begutachtete Personen mit speziellen Berufskrankheiten (BK-Nrn. 4103, 4301, 4302) rekrutiert und die exhalieren Aerosole entsprechend des in der Vorstudie festgelegten Atemprotokolls charakterisiert.

Ergebnisse:

Zusammenfassend wurde ein für die Erfassung der exhalieren Partikel geeigneter, gut handhabbarer Messaufbau erstellt und der Einfluss von Querempfindlichkeiten auf das Partikelsignal umfangreich charakterisiert. Als Voraussetzung für eine gut durchführbare und erfolgreiche Exhalatanalyse standen damit ein geeignetes Atemprotokoll/Randbedingungen sowie Möglichkeiten zur Korrektur bei Abweichungen von den wesentlichen Einflussgrößen auf das Partikelsignal (Volumen und Flussrate des Bolus) zur Verfügung. Bei der Machbarkeitsstudie zeigte sich, dass von zuvor am IPA begutachteten Personen mit speziellen Berufskrankheiten, anders als erwartet, nur vereinzelt Probanden rekrutiert werden konnten. Für eine Bewertung der prinzipiellen Eignung der Partikelanalyse im Exhalat für die Detektion berufsbedingter, peripherer Lungenerkrankungen ist die Anzahl der Datensätze nicht ausreichend. Aufgrund des Bedarfs an möglichst partikelarmer Umgebungsluft sowie der Qualitätsanforderungen an das durchzuführende Atemmanöver ist der Einsatz des neuen Diagnostikverfahren im Routine-Betrieb eher nicht zu erwarten. Eine Nutzbarkeit des Verfahrens in Richtung Früherkennung oder für mechanistische Untersuchungen im Rahmen von Forschungsvorhaben ist jedoch nicht auszuschließen.

Kurzfassung englisch

Objectives:

Respiratory diseases such as pneumoconiosis and obstructive airway disease are among the most common and important occupational diseases, with the lung periphery often being a highly relevant site, especially in the early stages. However, common methods of lung function testing, such as spirometry and body plethysmography, only detect changes in the periphery of the lungs to a limited extent. Due to their formation in the terminal airway structures, the properties of exhaled aerosols could be particularly suitable for the diagnosis of early structural and ventilatory changes in the lung periphery.

A feasibility study conducted by the Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM) in collaboration with the Institute for Prevention and Occupational Medicine (IPA) of the German Social Accident Insurance in Bochum (DGUV) investigated whether the physical analysis of exhaled particle size is suitable for the early detection of occupational lung diseases.

Activities/Methods:

In the first step, the experimental setup for the physical characterization of exhaled aerosols was revised for better usability and a clinical study was conducted at the ITEM to optimize the breathing protocol and data evaluation. The aim of the subsequent feasibility study at the IPA was to clarify the basic suitability of particle analysis in exhaled breath for the detection of occupational, peripheral lung diseases. For this purpose, persons with specific occupational diseases (BK nos. 4103, 4301, 4302) who had previously been assessed at the IPA were recruited and the exhaled aerosols were characterized according to the breathing protocol defined in the preliminary study.

Results:

In summary, a suitable, easy-to-use measurement setup was created for analysis of the exhaled particles properties. The impact of cross-sensitivities on the particle signal was thoroughly studied, leading to the identification of suitable breathing protocols and correction options for deviations from key variables (such as bolus volume and flow rate) during exhalation analysis. The feasibility study showed that, contrary to expectations, only a few test subjects could be recruited from people with specific occupational diseases who had previously been assessed at the IPA. The number of data sets generated is not sufficient to assess the suitability of particle analysis in exhaled breath for the detection of occupational, peripheral lung diseases. Due to the need for ambient air with a low particle background, and the quality requirements for the breathing maneuver to be performed, the use of the new diagnostic procedure in routine operation is unlikely. However, usability of the procedure for early detection or for mechanistic investigations as part of research projects cannot be ruled out.

1. Problemstellung

Neben Asthma bronchiale kommen bei den berufsbedingten Atemwegserkrankungen insbesondere der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD), sowie den Pneumokoniosen eine besondere Bedeutung zu. Die berufsbedingte COPD tritt infolge der Inhalation chemisch-irritativ oder toxisch wirkender Stoffe, wie mineralischem Feinstaub, organischen Stäuben und Endotoxinen oft auch in Kombination mit der Inhalation reizender Gase wie Stickoxiden auf (Landwirtschaft, Bergbau, Friseur, Lackierer). Bei den Pneumokoniosen ist quantitativ neben der Asbestose die Silikose infolge langjähriger hoher Quarzstaubexposition, insbesondere im Bergbau, im Tunnelbau, der keramischen und chemischen Industrie und der Zahntechnik relevant. Im Jahr 2009 waren 28 % (ca. 780 Fälle) aller berufsbedingten Todesfälle in Deutschland auf chronische Lungen- und Atemwegserkrankungen zurückzuführen (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA): Berufskrankheitengeschehen. Auszug aus dem Bericht "Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2009": C.5).

Bei der Mehrzahl dieser Erkrankungen stellen die peripheren Bereiche der Atemwege den bzw. einen zentralen Ort des Geschehens und den Ausgangspunkt der Erkrankung dar, insbesondere bei der berufsbedingten COPD und den Pneumokoniosen.

Derzeit etablierte mit geringem Aufwand durchführbare, nicht-invasive Verfahren der Lungenfunktionsprüfung stellen die Spirometrie und die Bodyplethysmografie dar. Diese Methoden erfassen jedoch Veränderungen in der Lungenperipherie nur sehr unzureichend, da sie primär auf der Messung verschiedener Atemvolumina und des Atemwegswiderstands beruhen. Somit sind FEV₁ bzw. FEV₁/FVC als Goldstandard für die Objektivierung einer Obstruktion nur eingeschränkt sensitiv, zudem sind die spirometrischen Verfahren in hohem Maße mit arbeitsabhängig.

Sensitive Aussagen über den Gesundheitszustand in der Lungenperipherie, insbesondere im Rahmen der Diagnostik von Pneumokoniosen sind lediglich bedingt im Rahmen komplexer und kostenaufwändiger bildgebender Verfahren (z.B. hochauflösendes CT), sowie für das Lungenemphysem über die Analyse des Gasaustauschs mittels Messung der Diffusionskapazität (DLCO) möglich. Ein kostengünstiges, nicht-invasives einfaches Verfahren für eine routinemäßige Analyse früher struktureller und ventilatorischer Veränderungen in der Lungenperipherie existiert nicht.

Die Analytik der Ausatemluft hat in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung erlangt. Neben gasförmigen Komponenten sind hier auch feinste Tröpfchen enthalten. Diese werden bei der Wiedereröffnung kollabierter terminaler Atemwegsstrukturen gebildet und liefern somit direkt Informationen aus den peripheren Lungenbereichen. Daher ist es nahe liegend, die Eigenschaften exhalierter Aerosole mit biochemischen Methoden, aber insbesondere auch physikalisch (Anzahl und Größe der Partikel) zu analysieren.

Umfangreiche Studien sowohl mit gesunden Probanden als auch mit Patienten mit unterschiedlichen Atemwegserkrankungen, die am ITEM durchgeführt wurden, geben einen deutlichen Hinweis darauf, dass sich über die Größenanalyse der Exhalatpartikel prinzipiell die Kollektive der Gesunden und Lungenkranken voneinander trennen lassen, insbesondere auch bereits bei geringen krankheitsbedingten Veränderungen in der Lungenperipherie, wie sie im Frühstadium von Erkrankungen oft auftreten.

2. Forschungszweck/-ziel

Folgende Hypothese liegt diesem Vorhaben zu Grunde: Die Partikelgröße der endogen generierten, exhalieren Aerosole stellt einen Biomarker für die Früherkennung/Verlaufskontrolle struktureller und physiologischer Veränderungen im peripheren Lungenbereich dar.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung in Bochum (DGUV) führten die Wissenschaftler vom Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) eine Machbarkeitsstudie "Abschätzung der diagnostischen Nutzbarkeit der physikalischen Eigenschaften endogen generierter exhalierter Aerosole bei berufsbedingten Lungenerkrankungen" durch mit der Fragestellung inwiefern die Untersuchung der Ausatemluft zur Früherkennung von berufsbedingten Lungenerkrankungen geeignet ist.

3. Methodik

Das Vorhaben unterteilte sich in 4 Arbeitspakete, wobei die Arbeitspakete AP 1 und AP2 am ITEM durchgeführt wurden und die AP3 und AP4 wie geplant am IPA. Zur Minimierung des Projektrisikos wurden zwei Meilensteine eingeführt, bei deren Nichterreichen das Vorhaben abgebrochen wird.

Ziel der ersten beiden Arbeitspakete am ITEM waren die Überarbeitung des experimentellen Aufbaus für die physikalische Charakterisierung exhalierter Aerosole für eine bessere Bedienbarkeit sowie die Durchführung einer klinischen Studie am ITEM mit dem Ziel, das Atemprotokoll für die Untersuchungen zu optimieren.

Im Zwischenbericht vom 23.08.2018 gehen die Autorinnen Frau Dr. Katharina Schwarz und Frau Liudmila Banari auf zwischenzeitlich aufgetretene Probleme ein. Herausforderungen in der Projektumsetzung hatten sich insbesondere aufgrund der innerhalb des Projektzeitraums stark gestiegenen regulatorischen Anforderungen bezüglich der Entwicklung und Anwendung von medizintechnischen Geräten im Rahmen klinischer Studien ergeben. Dies hatte umfangreiche technische Anpassungen sowie, gegenüber der ursprünglichen Planung, noch umfangreichere Maßnahmen zur Qualifizierung des Aufbaus als medizintechnisches Forschungsgerät erfordert.

Diese Herausforderungen machten die Erstellung eines in vielen Teilen neuartigen Konzepts für den experimentellen Aufbau erforderlich und konnten auch durch den umfangreichen Einsatz einer Fachkraft für die medizintechnische Risikobewertung und Dokumentation erfolgreich bewältigt werden (AP1).

Am ITEM wurde wie geplant eine klinische Studie durchgeführt, in der sowohl für die gesunde Lunge als auch die kranke Lunge (COPD) (n, gesamt = 30) die exhalieren Aerosole unter Variation des Atemmusters charakterisiert wurden. Die Resultate wurden an dieser Stelle detailliert analysiert, um den Einfluss der Querempfindlichkeiten auf das Partikelsignal im Hinblick auf die Sensitivität des Verfahrens bei der Durchführung und Auswertung der nachfolgenden Studien am IPA entsprechend zu minimieren (AP2).

Ursprünglich waren der Transfer und Beginn der Untersuchungen am IPA in Bochum dann für Anfang 2020 vorgesehen. Im Vorfeld haben die Etablierung des Messsystems und dessen erforderliche Qualifizierung in Anlehnung an das Medizinproduktegesetz, die umfangreiche klinische Studie sowie die Umsetzungen verschiedener Verbesserungen aufbauend auf den Erfahrungen verschiedener Studien am ITEM mehr Zeit in Anspruch genommen als ursprünglich geplant.

Aufgrund der Corona-Krise und der damit verbundenen Unterbrechung des Studienbetriebs konnte dies nicht realisiert werden. In der Zwischenzeit sind nach einer langen Corona-bedingten Pause sowohl am IPA als auch am ITEM die Begutachtungen bzw. Studien mit Probanden wieder aufgenommen worden. Das Messverfahren ist dementsprechend am 05/06.10.2021 an das IPA transferiert worden. Aufgrund der Verzögerungen wurde am 06.01.2022 für die Messungen am IPA (AP 3 und AP4) eine Verlängerung bis 31.12.2022 beantragt und genehmigt.

Es zeigte sich, dass aus dem „Pool“ von zuvor am IPA begutachteten Personen mit speziellen Berufskrankheiten (BK-Nrn. 4103, 4301, 4302), anders als erwartet, nur vereinzelt Probanden rekrutiert werden konnten. Auch ein zusätzlicher Anreiz durch eine Aufwandsentschädigung hatte hier keine Verbesserung erbracht. Gründe für den schlechten Zuspruch sind insbesondere in einem vom Begutachtungstag unabhängigen zweiten Termin für die EBA-Untersuchung zu sehen. Diese,

gegenüber dem ursprünglichen Vorhaben modifizierte Termin-Planung wurde durch eine zwischenzeitliche Änderung der Rahmenbedingungen, insbesondere der besonderen Ansprüche an die Umgebungsluft („Reinraumbedingungen“) erforderlich. Hierdurch war die Durchführung der Untersuchung nur im Expositionslabor des IPA möglich, was zu einem deutlich erhöhten organisatorischen Aufwand führte und auch die terminlichen Kapazitäten einschränkte. Die Kooperationspartner beschließen die Arbeitspakete nochmals zu schärfen. Es wird festgehalten, dass nun eine Probandenzahl < 60 und keine weiteren Untersuchungen in Richtung Tertiärprävention weiterverfolgt werden. Am 12.01.2023 wurde in Absprache der Kooperationspartner eine weitere Laufzeitverlängerung des o.g. Forschungsvorhabens beantragt und diese in der Folge genehmigt. Das Projekt endet am 31.03.2024; der Studienabschnitt am IPA endete am 31.12.2023. Die aerosolphysikalischen Messergebnisse werden unter Einbeziehung aller zur Verfügung stehenden Lungenfunktionsdaten und sonstiger klinischer Parameter durch Mitarbeitende des ITEM ausgewertet (Q1 2024).

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Zusammenfassend wurde ein für die Erfassung der exhaliierten Partikel geeigneter, gut handhabbarer Messaufbau erstellt und der Einfluss von Querempfindlichkeiten auf das Partikelsignal umfangreich charakterisiert, so dass ein geeignetes Atemprotokoll/Randbedingungen sowie Möglichkeiten zur Korrektur bei Abweichungen von den wesentlichen Einflussgrößen auf das Partikelsignal (Volumen und Flussrate des Bolus) bekannt sind, als Voraussetzung für eine gut durchführbare und erfolgreiche Exhalatanalyse.

Für insgesamt 7 Teilnehmende mit speziellen Berufskrankheiten (BK-Nrn. 4103, 4301, 4302) konnte nach vorheriger bodyplethysmographischer Messung und Bestimmung des FeNO (fraktioniertes exhaliiertes Stickstoffmonoxid) eine Messung am EBA-Gerät durchgeführt werden:

BK 4101, n= 1 (EBA001);

BK 4301, n= 3 (EBA003, EBA007, EBA008) und

BK 4302, n= 3 Personen (EBA004, EBA005, EBA006)

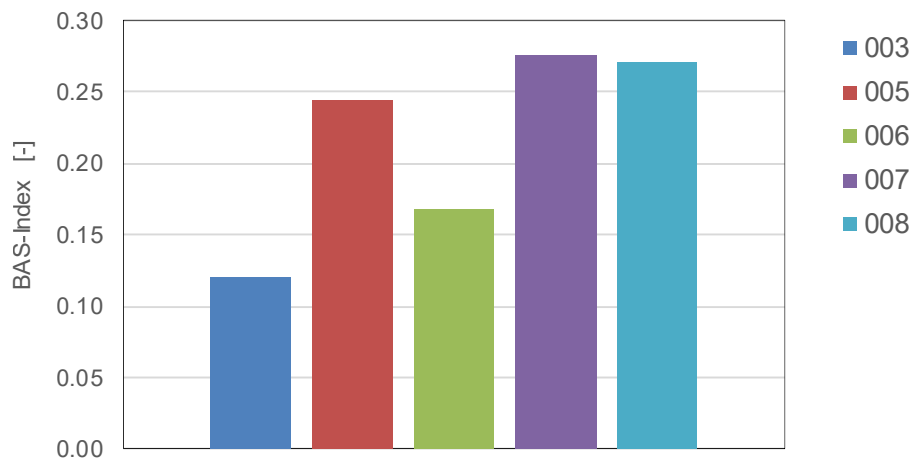


Abbildung 1: Darstellung des Mittelwertes des normierten und korrigierten BAS-Index für die einzelnen Probanden aus dem IPA.

Die Auswertung der Daten der Probanden, die erfolgreich die Atemmanöver durchführen konnte (n=5) hat gezeigt, dass die ermittelten Werte für den BAS-Index (Breath Aerosol Size Index) im erwarteten Werte-Korridor liegen. Für eine Bewertung der prinzipiellen Eignung der Partikelanalyse im Exhalat für die Detektion berufsbedingter, peripherer Lungenerkrankungen ist die Anzahl der Datensätze nicht ausreichend. Veröffentlichungen der Studienergebnisse liegen nicht vor.

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Den Projektbeteiligten sind weder Veröffentlichungen oder Arbeiten Dritter mit der gleichen Methodik bekannt geworden noch andere Veröffentlichungen, die für die Durchführung des Vorhabens relevant waren. An diesem Vorhaben beteiligte Wissenschaftler nahmen auch konstant an internationalen Kongressen, wie beispielsweise den Tagungen der International Society for Aerosols in Medicine (ISAM), der American Thoracic Society (ATS) oder European Respiratory Society (ERS) teil, um ggf. die neuesten Entwicklungen in Themenfeldern zu verfolgen.

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

Aufgrund der in den Abschnitten 3 und 6 skizzierten Herausforderungen konnte das Ziel der Abschätzung der diagnostischen Nutzbarkeit der physikalischen Eigenschaften endogen generierter exhalierter Aerosole bei berufsbedingten Lungenerkrankungen nicht erreicht werden.

Auch wenn nach wie vor keinesfalls auszuschließen ist, dass die physikalischen Eigenschaften endogen generierter exhalierter Aerosole bei berufsbedingten Lungenerkrankungen diagnostisch nutzbar sind, ergeben sich jedoch für den Routinebetrieb Einschränkungen. Dies ist zum einen auf die besonderen Ansprüche an die Umgebungsluft („Reinraumbedingungen“) zurückzuführen, um eine Verfälschung der Messergebnisse zu vermeiden. Auch wurden die speziellen für die EBA-Messungen notwendigen und angewiesenen Atemmanöver als teils sehr anstrengend empfunden und die geforderten Atemmanöver teils nur unter großem Einsatz absolviert, insbesondere für bereits stärker gesundheitlich beeinträchtigter Personen. Dieses wird u. E. auch einen angestrebten Transfer der Methodik und Verbreitung an der „Basis“ erschweren.

Aufgrund der skizzierten Rahmenbedingungen deutet sich an, dass der Einsatz des neuen Diagnostikverfahren im Routine-Betrieb oder als Routine-Methode eher nicht zu erwarten ist. Eine Nutzbarkeit des Verfahrens in Richtung Früherkennung oder für mechanistische Untersuchungen im Rahmen von Forschungsvorhaben ist jedoch nicht auszuschließen.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Es besteht kein Plan für die Umsetzung und Verwertung der Ergebnisse, die unmittelbar aus dem Projekt entstanden sind.

Neben dem klinischen Einsatz der Methodik im hier berichteten Projekt wurden parallel weitere Arbeiten im Rahmen von Eigenforschungsprojekten des Fraunhofer ITEM durchgeführt, die zurzeit weiter ausgewertet und publikatorisch zusammengefasst werden. Neben dem inhaltlichen Erkenntnisgewinn durch Einsatz bei einer weiteren Lungenerkrankung (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) hat sich auch hier bestätigt, dass die Methode aufgrund ihrer Komplexität in der Durchführung und der anschließenden Auswertung eher nicht für den Routine-Betrieb geeignet ist.