

# Effektmonitoring bei Schweißrauchbelastung

E. Backé, J. Gartzke, S. Plitzko

**Forschung  
Projekt F 2021**

**Forschung  
Projekt F 2021**

E. Backé  
J. Gartzke  
S. Plitzko

## **Effektmonitoring bei Schweißrauchbelastung**

**Analyse ausgewählter immunologischer Parameter  
im Blut von Schweißern und einer Kontrollgruppe**

Dortmund/Berlin/Dresden 2006

Diese Veröffentlichung ist der Abschlussbericht zum Projekt „Evaluierung von Effektmakern bei Schweißrauchbelastung“ – Projekt F 2021 – der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.

Autoren: Dr. Eva-Maria Backé  
Dr. rer. nat. Joachim Gartzke  
Dipl.-Ing. Sabine Plitzko

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin  
Friedrich-Henkel-Weg 1-25, 44149 Dortmund  
Telefon: 0231 9071-0  
Telefax: 0231 9071-2454  
E-Mail: [poststelle@baua.bund.de](mailto:poststelle@baua.bund.de)  
Internet: [www.baua.de](http://www.baua.de)

Berlin:  
Nöldnerstr. 40-42, 10317 Berlin  
Telefon: 030 51548-0  
Telefax: 030 51548-4170

Dresden:  
Proschhübelstr. 8, 01099 Dresden  
Telefon: 0351 5639-50  
Telefax: 0351 5639-5210

Alle Rechte einschließlich der fotomechanischen Wiedergabe und des auszugsweisen Nachdrucks vorbehalten.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzreferat</b>	5
<b>Abstract</b>	6
<b>1 Einleitung</b>	7
<b>2 Methoden</b>	9
2.1 Beschreibung des Probandenkollektivs	9
2.2 Blutabnahme / Immunologische Methoden	9
2.3 Bestimmung der gravimetrischen Schweißrauchkonzentration	11
2.4 Bestimmung von Mangan im Staub	11
2.5 Statistische Auswertungen	11
<b>3 Ergebnisse</b>	12
3.1 Beschreibung der Kollektive	12
3.2 Beschreibung der Exposition	12
3.3 Beschreibung der untersuchten Parameter im Gesamtkollektiv - Vergleich zu Normwerten	13
3.4 Korrelationen der immunologischen Parameter im Gesamtkollektiv	13
3.5 Exposition und Raucherstatus und ihr Einfluss auf die Biomarker	16
3.6 Neopterin, CC16 und TNF-Rezeptor im Serum der Schweißer im Wochenverlauf	19
3.7 Mittlere Feinstaub- und Gesamtstaubkonzentration und Veränderung der im Serum untersuchten Parameter im Wochenverlauf	20
<b>4 Diskussion</b>	21
<b>5 Danksagung</b>	23
<b>6 Literatur</b>	24
<b>Anhang</b>	28

# **Effektmonitoring bei Schweißrauchbelastung – Analyse ausgewählter immunologischer Parameter im Blut von Schweißern und einer Kontrollgruppe**

## **Kurzreferat**

Im Rahmen von Untersuchungen zum Biomonitoring bei Schweißrauchbelastung (F5136) (Plitzko et al., 2006) wurden auch ausgewählte immunologische Parameter untersucht. Anlass dazu waren die von verschiedenen Autoren beschriebenen entzündlichen Veränderungen nach Schweißrauchexposition (Borska et al., 2003; Kim et al., 2005). Das Untersuchungskollektiv bestand aus einer Gruppe von Werftschweißern (n=24), die keine auffälligen gesundheitlichen Einschränkungen bzw. Lungenfunktionswerte zeigten und einer Kontrollgruppe, d. h. nicht Schweißrauch exponierter Personen des gleichen Betriebes. Analysiert wurde ein Differentialblutbild (Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten, Thrombozyten) und lösliche „Biomarker“ im Serum (Clara-Zellenprotein (CC16), Neopterin und der Tumornekrose Faktor Rezeptor (TNF-R)). Die in beiden Gruppen analysierten Parameter wurden verglichen. Neben dem Einfluss der Schweißrauchexposition wurde auch der Einfluss einer chronischen Tabakrauchexposition untersucht.

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Varianzanalysen sprechen weder für eine eindeutige Relation der untersuchten löslichen Biomarker zu chronischer Tabakrauchexposition noch zur Schweißrauchexposition. Auch die Untersuchung der löslichen Parameter im Wochenverlauf gab keinen eindeutigen Hinweis auf eine entzündliche Veränderung durch Schweißrauchexposition. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigten sich Veränderungen in der Anzahl der Leukozyten nach chronischer Tabakrauchexposition. Auch konnte ein Zusammenhang zwischen Schweißrauchexposition und Zahl der Blutlymphozyten gezeigt werden, der Einfluss der Schweißrauchexposition auf die Zahl anderer Zellen im Blut war jedoch nicht signifikant. Möglicherweise gibt es eine kombinierte Wirkung des Tabakrauchs und der Schweißrauchexposition. Die relativ hohen Zellzahlen im Blut der Schweißer, die rauchen, könnte dafür ein Hinweis sein. Die Ergebnisse bestätigen das Auftreten systemischer Veränderungen nach inhalativer Belastung (Rauchen) und sprechen, bis auf die erhöhten Lymphozytenzahlen, nicht für entzündliche Veränderungen in der Gruppe der hier untersuchten Schweißer. Möglicherweise ist dieses Ergebnis eine Folge des „healthy worker effects“, denn die untersuchten Schweißer waren schon lange in diesem Betrieb beschäftigt (70 % schon länger als 10 Jahre).

## **Schlagwörter:**

Schweißer, Effektmonitoring, immunologische Parameter

# **Effect monitoring following welding fume exposure – analysis of selected immunological parameters in the blood of welders and controls**

## **Abstract**

Additionally to biomonitoring analysis of welders also selected immunological investigations were done, because of recent studies describing inflammatory changes after welding fume exposure (Borska et al., 2003; Kim et al., 2005). The study group consisted of 24 welders without health problems or striking limitation of lung function and a non-exposed control group, working in the same company. Differential blood count (leucocytes, lymphocytes, monocytes, granulocytes, platelets) and „soluble“ biomarkers in the serum (Clara cell protein (CC16), neopterin and tumor-necrosis factor (TNF-R) were analysed. Parameters analysed in the exposed and the control group were compared, beside the effect of welding fume also the effect of smoking was calculated.

Results do not suggest a relation between the soluble biomarkers and welding fume exposure or smoking. Also the change of the soluble parameters during the course of the week does not suggest inflammatory changes due to welding fume exposure. In agreement with the current literature it was found, that the number of leucocytes was changed by smoking. A relation was also found between the number of lymphocytes and welding fume exposure, but not to other cell types. Possibly there is a combined effect between welding fume and tobacco smoke exposure. Higher cell numbers in the group of the welders, who were smoking may support this hypothesis. The results confirm the occurrence of systemic changes due to inhaled substances. With the exception of a higher number of lymphocytes there was no sign of inflammation in the welders, investigated in this study. This may be the consequence of a „healthy worker effect“, since the welders, investigated here were employed in this company since a long time (70 % of the welders more than ten years).

## **Key words:**

welders, effectmonitoring, immunological parameters

# 1 Einleitung

Viele Studien belegen einen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Schweißrauchen und gesundheitlichen Veränderungen wie z. B. eine schlechtere Lungenfunktion und das Auftreten von Atemwegssymptomen (Halatek et al., 2004; Meo et al., 2003; Jafari et al., 2004; Fishwick et al., 2004; Antonini et al., 2004). Auf der Suche nach frühen, subklinischen Veränderungen bzw. Biomarkern, die auf die Entstehung einer Atemwegserkrankung hinweisen, wurden von verschiedenen Forschungsgruppen auch immunologische Parameter und Antioxidantien als Hinweis auf systemische Veränderungen, neben Veränderungen der Lungenfunktion untersucht. So konnten Kim et al. einen Anstieg der Zahl der Leukozyten im Blut von Schweißern (Nichtraucher) im Schichtverlauf nachweisen, ein Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) fand sich sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern. Ein Vergleich der immunologischen Werte dieser untersuchten Schweißer und einer Kontrollgruppe ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede. Auch Borska et al. konnten immunologische Veränderungen im Serum von Schweißern nachweisen (z. B. eine Aktivierung des Komplementsystems, aktivierte Makrophagen, erhöhte Neopterinwerte). Die Ergebnisse einer Untersuchung von Lymphozyten Schweißrauch exponierter Personen mittels Mikrochip-Verfahren (Wang et al., 2005) beschreiben eine Veränderung verschiedener RNA-Sequenzen, die mit einer veränderten Immunantwort, oxidativem Stress und veränderter Signaltransduktion im Zusammenhang stehen. Im Gegensatz dazu sind die Untersuchungen von Yuan et al. zu sehen, die zwar die neurotoxischen Wirkungen von Mangan aus Schweißrauchen bestätigen, jedoch keine immunotoxischen Wirkungen nachweisen konnten. Im Tiermodell zeigte sich nach 30 Tagen Schweißrauchexposition ein rascher Einstrom von Zellen (Makrophagen, PMN, Lymphozyten) in die Atemwege, d. h. eine erhöhte Zellzahl in der Bronchiallavage (BAL) sowie erhöhte Albumin und LDH-Werte (Yu et al., 2004), jedoch kein Anstieg des TNF-alpha (Tumornekrose Faktor) und des Interleukin 6. Bei Ratten konnten nach intratrachealer Applikation von Schweißrauchen entzündliche Veränderungen in der BAL beobachtet werden (Mc Neilly et al., 2005). In den Blutzellen von Ratten, die 30 Tage je 2 Stunden pro Tag Schweißrauch exponiert waren, ließen sich mit einem Mikrochip-Verfahren gegenüber nicht exponierten Tieren veränderte Gene nachweisen (Rim et al., 2004). Unter anderem wurde eine Down-Regulation von Genen nachgewiesen, die im Zusammenhang mit der Immunantwort stehen.

Aloufy et al. (2001), Fidan et al. (2005), Li et al. (2004) und Stepniewski et al. (2003) beschreiben veränderte Werte der Antioxidantien im Blut von Schweißern gegenüber Kontrollen. Halatek et al. (2000) konnten Zusammenhänge zwischen Schweißrauchbelastung, gemessen als Manganbelastung/mg Staub und den Parametern Clara Zellenprotein und Hyaluronsäure nachweisen.

In der hier vorliegenden Studie wurden im Rahmen einer Untersuchung zum Thema Biomonitoring bei Schweißrauchbelastung (BAuA Projekt F5136) ausgewählte immunologische Parameter im Blut einer Gruppe von Werftschweißern ohne auffällige gesundheitliche Einschränkungen bzw. Lungenfunktionswerte und einer Kontrollgruppe (nicht Schweißrauch exponierte Mitarbeiter dieses Betriebes) untersucht und verglichen. Ziel war das Erkennen der Bedeutung dieser Parameter zur Erkennung entzündlicher Veränderungen bei Schweißrauchbelastung. Desgleichen wurde die

Wirkung einer chronischen Tabakrauchbelastung auf diese oben genannten Parameter betrachtet.



## 2 Methoden

### 2.1 Beschreibung des Probandenkollektivs

Die Blutuntersuchungen erfolgten an insgesamt 51 freiwilligen männlichen Probanden, davon 24 Schweißer. Die Gruppe der Schweißer setzte sich aus einem Kollektiv gesunder arbeitsfähiger Arbeiter zusammen, die regelmäßig nach den geltenden arbeitsmedizinischen Bestimmungen überwacht bzw. untersucht wurden. Als Vergleichsgruppe wurden 27 auf der Werft beschäftigte Personen, die jedoch nicht Schweißrauch exponiert waren, untersucht. Soziometrische Daten und Angaben zum Tabakkonsum wurden erfragt.

### 2.2 Blutabnahme / Immunologische Methoden

Bei allen 51 Probanden erfolgte eine Blutabnahme an einem Montagmorgen vor Schichtbeginn. Bei 11 Schweißern konnten auch Blutproben im Wochenverlauf (Montagmorgen vor der Schicht, Freitagnachmittag nach der Schicht, Sonntagabend vor der Schicht) abgenommen werden, um den Belastungsverlauf zu ermitteln.

Für das Differentialblutbild wurde EDTA Blut gewonnen und am gleichen Tag mit einem Hämatologie Analysegerät (Advia120, Bayer) untersucht. Diese Untersuchung wurde nur an der am Montagmorgen abgenommenen Blutprobe durchgeführt. Eine Übersicht über alle durchgeführten Blutuntersuchungen zeigt Tabelle 1 im Anhang.

Für die Bestimmung von Neopterin, TNF-Rezeptor, CRP und dem Clara Zellenprotein wurde das nicht mit gerinnungshemmenden Substanzen versetzte Blut zunächst eine Stunde zur Gerinnung bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wurde das Serum abzentrifugiert, portioniert und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren und innerhalb von 6 Monaten untersucht. Die Bestimmung von CRP, TNF-Rezeptor und Neopterin erfolgte mit einem ELISA der Firma IBL, Hamburg, nach den Anweisungen des Herstellers. Das Clara Zellenprotein wurde mit einem ELISA der Firma Bio Vendor, nach Beschreibung dieser Firma, analysiert.

Tabelle 2.1 zeigt die Beschreibung der in dieser Studie analysierten Parameter und die Begründung für deren Auswahl im Rahmen dieser Fragestellung und gibt Literaturhinweise.

**Tab. 2.1** Beschreibung der im Blut untersuchten Parameter und deren Bedeutung bei irritativer Belastung der Atemwege

Parameter	Beschreibung/Lokalisation	Veränderung bei irritativer Belastung	Literatur
<b>Leukozyten (bzw. ihre Untergruppen)</b>	Veränderungen der Leukozyten im Blut können Hinweise geben auf eine Schadstoff induzierte Aktivierung oder auch Suppression des Immunsystems		Rutowski et al., 1998 Salvi et al., 1999 Leonardi et al., 2000 Borska et al., 2003 Backé et al., 2004
<b>Clara-Zellen Protein (CC16)</b>	Antiinflammatorisches Protein, produziert in den Clara Zellen der Bronchiolen	Erhöhte Werte sprechen für eine schadstoffbedingt veränderte Permeabilität des Lungenepithels, niedrige Werte für eine toxische Wirkung auf die Clara Zellen	Blomberg et al., 1997 Andersson et al., 2000 Robin et al., 2002 van Miert, 2005
<b>TNF-Rezeptor</b>	Rezeptor für den Entzündungsmediator TNF-alpha	Veränderte Werte nachgewiesen bei hoher Luftverschmutzung und bei Entwicklung einer Atemwegserkrankung	Cox et al., 1999 Zhai, 2002
<b>Neopterin</b>	Nach Aktivierung der Monozyten/Makrophagen durch IFN-gamma wird Neopterin freigesetzt	Ausdruck von Immunaktivierung erhöhte Werte nach Exposition gegenüber Schadstoffen, aber niedrigere Werte bei Rauchern	Gruber et al., 2002 Murr et al., 2002 Altindag et al., 2003

## 2.3 Bestimmung der gravimetrischen Schweißrauchkonzentrationen

Die Schweißarbeiten auf der Werft zeigen eine Reihe von Besonderheiten, die bei der Expositionsermittlung von Bedeutung waren. Neben ständig wechselnden Arbeitsplätzen, z. B. im Querschott, Doppelboden (geschlossene enge Räume) oder auf freien ebenen Flächen, hatten die Schweißer wechselnde Arbeitsaufgaben und damit verbunden starke Schwankungen der Schweißrauchbelastung. Durch den Einsatz unterschiedlicher Schweißverfahren (u. a. Metall-Aktivgasschweißen sowohl mit Mischgas - MAGM - als auch mit reinem CO<sub>2</sub> - MAGC-Schweißen mit umhüllten Stabelektroden, Unterpulverschweißen) wurde die zu erwartende Streubreite der Messergebnisse noch erhöht. Für die Bestimmung der individuellen Expositionen der Schweißer war auch der Einsatz unterschiedlicher Schweißerschutzschirme (Hand- bzw. Kopfschirm) wichtig. Eine individuell angepasste Probenahmetechnik erfolgte daher konsequent hinter dem Schutzschirm im Atembereich des Schweißers.

Die gravimetrischen Expositionsmessungen erfolgten gemäß der TRGS 402, die gesamte Schicht wurde messtechnisch erfasst, d. h. die Schichtmittelwerte setzen sich unter Berücksichtigung der Pausenzeiten aus zeitlich gewichteten Einzelmesswerten zusammen. Einbezogen wurden dabei alle Tätigkeiten des Probanden, z. B. das Einrichten des Arbeitsplatzes vor dem Schweißen, der eigentliche Schweißprozess, das anschließende Putzen der Schweißnähte sowie andere organisatorische Arbeiten. Aus den täglichen Schichtmessungen der Schweißrauchbelastungen wurden die individuellen Wochenbelastungen berechnet.

Die gravimetrische Probenahme beschränkte sich anfänglich nur auf die Bestimmung der einatembaren Fraktion der Schweißrauche. Dafür wurde der Staubsammelkopf (STASA) mit einer Ansauggeschwindigkeit von 1,25 m/s betrieben. Für die später angewendete fraktionierende Probenahme wurde das Staubmessgerät Respicon eingesetzt. Die Geräte arbeiten entsprechend der EN DIN 481 und wurden sowohl stationär als auch personengetragen betrieben.

## 2.4 Bestimmung von Mangan im Staub

Die chemische Analyse (Mangan-Bestimmung) der auf den Glasfaserfiltern gesammelten Schweißrauchpartikel erfolgte nach Königswasseraufschluss mittels Zeeman-AAS (Plitzko et al., 2006).

## 2.5 Statistische Auswertungen

Der Einfluss der Exposition auf die im Blut untersuchten Parameter wurde varianzanalytisch neben dem Einfluss der Kovariablen (Rauchen, Alter, Medikamenteneinnahme) auf die analysierten Biomarker untersucht. Der Vergleich der zu verschiedenen Zeitpunkten analysierten immunologischen Parameter erfolgte mit einem T-Test für verbundene Stichproben. Die Veränderung der löslichen Parameter im Wochenverlauf (Biomarker am Freitagnachmittag minus Biomarker am Montagmorgen / Biomarker am Montag x100) wurde zur Exposition (Staubmittelwerte der Woche) korreliert (bivariate Korrelation). Die Überprüfung des Zusammenhangs der einzelnen untersuchten Biomarker erfolgte mit der bivariaten Korrelation. Die Auswertung wurde mit SPSS (Version 10) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Kollektive

Mögliche Einflussfaktoren (Alter, Medikamenteneinnahme, Raucherstatus) auf die im Blut untersuchten Parameter sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Die untersuchten Kollektive unterschieden sich vor allem hinsichtlich ihrer Rauchgewohnheiten. In der Gruppe der Schweißer war der Anteil der Raucher bzw. Exraucher über 80 %. In der Kontrollgruppe waren es 47 %. Der Prozentsatz der Personen, die Medikamente einnahmen, war in der Kontrollgruppe höher, möglicherweise aufgrund des etwas höheren Alters als das in der Gruppe der Exponierten. Im überwiegenden Fall handelte es sich bei den Medikamenten um Präparate zur Behandlung von Hypertonie.

**Tab. 3.1** Beschreibung der Schweißer und der Kontrollen

	<b>Kontrollen n=27</b>	<b>Schweißer n=24</b>
<b>Alter</b>	45,5 (31-62)	34,63 (21-52)
<b>Medikamenteneinnahme</b>	43 %	8 %
<b>Rauchergruppen</b>	NR=53 % ExR/R=47 %	NR=12 % ExR/R=88 %

NR Nichtraucher, ExR/R Ex-Raucher oder Raucher

#### 3.2 Beschreibung der Exposition

Die Werte der Belastung durch einatembaren und alveolengängigen Staub und der Manganbelastung im Staub zeigt die folgende Tabelle.

**Tab. 3.2** Wochenmittelwerte von Staubkonzentration und der Manganbelastung im Staub

<b>Exposition</b>	<b>Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung</b>
<b>Einatembarer Staub</b>	<b>8,91</b> ( $\pm 4,84$ ) mg/m <sup>3</sup>
<b>Manganbelastung im Staub</b>	<b>0,57</b> ( $\pm 0,32$ ) mg/m <sup>3</sup>
<b>Alveolengängiger Staub</b>	<b>6,04</b> ( $\pm 4,08$ ) mg/m <sup>3</sup>
<b>Manganbelastung im Staub</b>	<b>0,40</b> ( $\pm 0,35$ ) mg/m <sup>3</sup>

Die Ergebnisse des Biomonitoring, d. h. der Mangananalyse im Blut der Werftschweißer sind wie folgt:  $24,5 \pm 10,8$  µg/ml am Montagmorgen vor der Schicht und  $26,5 \pm 11,2$  µg/ml am Freitagnachmittag nach der Schicht nach einer Woche Ar-

beit. (Eine detailliertere Vorstellung und Diskussion der Ergebnisse zur Exposition ist von Plitzko et al., 2006 beschrieben.)

### 3.3 Beschreibung der untersuchten Parameter im Gesamtkollektiv - Vergleich zu Normwerten

**Tab. 3.3** Mittelwerte und Normwerte der untersuchten Parameter in der Gruppe der Schweißer und in der Kontrollgruppe

	Kontrollen n=27		Schweißer n=24		Normwerte
	Mittelwert	Spanne	Mittelwert	Spanne	
Leukozyten/ nl	<b>7,10</b>	4,4-11,0	<b>7,89</b>	4,88-11,20	4,5-10 <sup>a</sup>
Granulozyten/ nl	<b>4,17</b>	1,63-6,47	<b>4,12</b>	2,32-6,6	2-8 <sup>a</sup>
Lymphozyten/ nl	<b>2,04</b>	0,44-3,57	<b>2,87</b>	1,46-4,21	1,2-3,5 <sup>a</sup>
Monozyten/ nl	<b>0,42</b>	0,28-0,66	<b>0,52</b>	0,22-0,83	0,2-0,8 <sup>a</sup>
Thrombozyten/ nl	<b>237</b>	135-379	<b>267</b>	171-397	150-350 <sup>a</sup>
CRP µg/ml	<b>1,80</b>	0,05-5,21	<b>0,97</b>	0,05-3,32	<5
CC16 ng/ml	<b>6,03</b>	2,84-9,59	<b>6,73</b>	3,05-10,07	<sup>b</sup>
Neopterin nmol/l	<b>5,2</b>	2,68-7,3	<b>5,2</b>	3,85-8,27	<10 <sup>b</sup>
TNF-Rezeptor ng/ml	<b>9,60</b>	4,22-35,18	<b>6,4</b>	4,2-9,0	3,4-10,8 <sup>b</sup>

a Normwerte aus Bartl und Thomas 1998

b Normwerte nach Angabe der Herstellerfirma des ELISA, im Fall von CC16 keine Angabe

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte, die Spanne und die Referenzwerte aller untersuchten Parameter (Blutproben Montagmorgen). Alle Mittelwerte liegen innerhalb des Normbereichs. Für nahezu alle Parameter wurden Einzelwerte gefunden, die den Normbereich leicht überschreiten. Die Normwerte für den TNF Rezeptor wurden bei der Kontrollgruppe in 4 Fällen (Kontrollen) deutlich überschritten.

### 3.4 Korrelationen der immunologischen Parameter im Gesamtkollektiv

Erwartungsgemäß korrelieren die Leukozytenuntergruppen gut miteinander. Das CC16, der Biomarker, der eine mögliche Veränderung der Atemwegsepithelien reflektiert, zeigt eine schwache Korrelation zu der Zahl der Granulozyten, aber keinen Zusammenhang zu den anderen untersuchten immunologischen Parametern. Ein positiver Zusammenhang besteht zwischen Neopterin und dem TNF Rezeptor, aber beide Entzündungsparameter zeigen keine Korrelation zu Leukozytenzahlen und

auch nicht zu dem Akute Phase Protein CRP (Tabelle 3.4). Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Zahl der immunkompetenten Zellen im Blut und verschiedene lösliche Entzündungsparameter im Serum unterschiedliche Reaktionen des Immunsystems im Verlauf einer Entzündungsreaktion abbilden.



### 3.5 Exposition und Raucherstatus und ihr Einfluss auf die Biomarker

Der Einfluss der Exposition wurde neben dem Einfluss des Rauchens, des Alters und der Medikamenteneinnahme varianzanalytisch untersucht. Tabelle 3.5 zeigt den Einfluss der beruflichen Exposition und den Einfluss der Kovariablen (Alter, Rauchen, Medikamenteneinnahme) auf die Zahl der Zellen im Blut. Ein signifikanter Einfluss der Schweißrauchexposition auf die Zahl der Lymphozyten konnte ermittelt werden. Daneben zeigt sich, dass vor allem das Rauchen, stärker als die Schweißrauchexposition eine Wirkung auf die Zahl der Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten und auf die Thrombozyten im Blut hat. In Tabelle 3.6 wird nur die Gruppe der Raucher betrachtet, um bei gleichem Raucherstatus den Einfluss der Schweißrauchexposition zu untersuchen. Auch in dieser Teilgruppe ist der Einfluss der Schweißrauchexposition auf die Zahl der Lymphozyten signifikant.

Die Mittelwerte aller untersuchten Parameter sind in Tabelle 3.7 für die folgenden Gruppen:

- 1 Kontrollen/Nichtraucher
- 2 Kontrollen/Raucher
- 3 Schweißer/Nichtraucher  
bzw.
- 4 Schweißer/Raucher

dargestellt.

Deutlich zu sehen sind Unterschiede zwischen den Zellzahlen von Nichtrauchern und Rauchern. Ein signifikanter Einfluss der Schweißrauchexposition wurde zwar nur für die Zahl der Lymphozyten errechnet (siehe Varianzanalyse), jedoch auch für andere Zellen (Gesamtleukozyten, Monozyten, Thrombozyten) fanden sich die höchsten Zellzahlen in der Gruppe der Schweißer, die rauchen (die nichtrauchende Gruppe der Schweißer ist nur sehr klein  $n=4$ ). Möglicherweise ist der kombinierte Einfluss der Schweißrauchexposition und des Rauchens für die Leukozytenzahlen von Bedeutung.

Die Tabellen 3.8 und 3.9 zeigen die Ergebnisse der Varianzanalysen für die untersuchten löslichen Biomarker im Gesamtkollektiv und in der Gruppe der Raucher. Für den Parameter TNF-R ist der Einfluss der Schweißrauchexposition im Gesamtkollektiv fast signifikant, in der Gruppe der Raucher signifikant. Die Werte liegen in der Kontrollgruppe deutlich höher, als die Werte im Serum der Schweißer (siehe Tabelle 3.7). Diese relativ hohen Werte in der Kontrollgruppe ergeben sich jedoch hauptsächlich aufgrund der TNF-R Ergebnisse von 4 Kontrollen, die oberhalb des Normwertes liegen. Die Ursache dafür ist aus den vorliegenden Daten nicht eindeutig zu ermitteln. Alle anderen untersuchten Parameter dieser 4 Personen liegen im Normbereich. Die untersuchten löslichen Parameter Neopterin, CRP und CC16 stehen nicht im Zusammenhang zur Schweißrauchexposition.



**Tab. 3.5** Wirkung der Schweißrauchexposition auf die Zellzahlen im peripheren Blut in der Gesamtgruppe (univariate Varianzanalyse, Kovariablen: Alter, Medikamenteneinnahme, Raucherstatus)

Einflussfaktoren	Signifikanzniveau p				
	Leukozyten	Lymphozyten	Granulozyten	Monozyten	Thrombozyten
<b>Gesamtmodell</b>	0,139	0,001	0,824	0,026	0,089
<b>Schweißrauchexposition (ja/nein)</b>	0,427	<b>0,046</b>	0,719	0,266	0,193
<b>Raucherstatus (NR oder Exr/R)</b>	<b>0,062</b>	<b>0,007</b>	0,857	<b>0,043</b>	<b>0,088</b>
<b>Medikamente</b>	0,662	0,839	0,531	0,174	0,255
<b>Alter</b>	0,773	0,448	0,343	0,452	0,193

**Tab. 3.6** Wirkung der Schweißrauchexposition auf Zellzahlen im peripheren Blut in der Gruppe der Raucher (univariate Varianzanalyse, Kovariablen: Alter, Medikamenteneinnahme)

Einflussfaktoren	Signifikanzniveau p				
	Leukozyten	Lymphozyten	Monozyten	Granulozyten	Thrombozyten
<b>Gesamtmodell</b>	0,636	0,139	0,313	0,837	0,403
<b>Schweißrauchexposition (ja/nein)</b>	0,233	<b>0,049</b>	0,265	0,843	0,330
<b>Medikamente</b>	0,928	0,703	0,373	0,693	0,457
<b>Alter</b>	0,808	0,227	0,757	0,414	0,180

Tab. 3.7 Zellzahlen in den Raucher-/Expositionsgruppen

	1 Kontrollen/ Nichtraucher n=15	2 Kontrollen/ (Ex/Raucher) n=13	3 Schweißer/ Nichtraucher n=4	4 Schweißer/ Ex/Raucher) n=20
Leukozyten/ nl	6,86 ± 1,36	7,40 ± 1,9	5,42 ± 0,30	8,24 ± 1,76
Lymphozyten/ nl	1,80 ± 0,65	2,39 ± 0,75	1,92 ± 0,30	2,96 ± 0,74
Monozyten/ nl	0,40 ± 0,08	0,45 ± 0,12	0,37 ± 0,22	0,54 ± 0,14
Granulozyten/ nl	4,14 ± 1,38	4,13 ± 1,25	2,80 ± 0,36	4,3 ± 1,29
Thrombozyten/ nl	223 ± 46	250 ± 67	259 ± 24	272 ± 62
CC16 ng/ml	6,08 ± 2,25	5,99 ± 1,67	7,31 ± 1,02	6,54 ± 1,91
Neopterin nmol/l	5,42 ± 1,01	5,16 ± 1,35	6,21 ± 1,64	5,19 ± 1,06
CRP µg/ml	1,82 ± 1,76	1,78 ± 1,46	0,95 ± 0,91	1,38 ± 1,14
TNF Rezeptor ng/ml	9,30 ± 8,31	10,87 ± 9,26	6,61 ± 0,89	6,57 ± 1,41

Tab. 3.8 Wirkung der Schweißrauchexposition auf die im Serum untersuchten Parameter in der Gesamtgruppe (univariate Varianzanalyse, Kovariablen: Alter, Medikamenteneinnahme, Raucherstatus)

Einflussfaktoren	Signifikanzniveau p			
	CC16	CRP	Neopterin	TNF-R
Gesamtmodell	0,308	0,367	0,764	0,330
Schweißrauchexposition (ja/nein)	0,499	0,250	0,423	<b>0,073</b>
Raucherstatus (NR oder Exr/R)	0,262	0,904	0,311	0,470
Medikamente	0,273	0,886	0,721	0,339
Alter	0,091	0,433	0,679	0,694

**Tab. 3.9** Wirkung der Schweißrauchexposition auf die im Serum untersuchten löslichen Parameter in der Gruppe der Raucher (univariate Varianzanalyse, Kovariablen: Alter, Medikamenteneinnahme)

Einflussfaktoren	Signifikanzniveau p			
	CC16	CRP	Neopterin	TNF-R
Gesamtmodell	0,311	0,372	0,980	0,181
Schweißrauchexposition (ja/nein)	0,589	0,284	0,942	<b>0,030</b>
Medikamente	0,336	0,651	0,781	0,532
Alter	0,112	0,709	0,713	0,506

### 3.6 Neopterin, CC16 und TNF-Rezeptor im Serum der Schweißer im Wochenverlauf

Die löslichen Parameter im Serum konnten nur von einer kleinen Gruppe von Schweißern (n=11) im Wochenverlauf untersucht werden. Die Blutabnahme erfolgte am Montagmorgen vor Beginn der Schicht, am Freitagnachmittag nach der Schicht, d. h. am Ende der Arbeitswoche und am Sonntagabend, vor Beginn der neuen Nachtschicht, d. h. nach einer Arbeitspause am Wochenende. Tabelle 3.10 zeigt die Mittelwerte der Parameter zu den 3 Analysezeitpunkten und die p-Werte für den Vergleich der Werte von je 2 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die mittleren CC16-Werte liegen am Freitag nach der Schicht und am Sonntagabend signifikant niedriger als am Montagmorgen. Die Neopterinmittelwerte sind am Freitag nach der Schicht etwas niedriger und entsprechen am Sonntagabend wieder den Werten am Montagmorgen. Die Mittelwerte für den TNF Rezeptor sind am Montagmorgen signifikant höher als am Freitagnachmittag und Sonntagabend. Die CRP-Werte unterscheiden sich nicht im Wochenverlauf.

**Tab. 3.10** Mittelwerte der löslichen Parameter im Wochenverlauf

Parameter	Mittelwerte und Standardabweichung		
	Montagmorgen	Freitagnachmittag	Sonntagabend
CC16 ng/ml	6,77 ± 1,71 <i>*p Mo/Fr = 0,00</i>	4,82 ± 1,30 <i>p Fr/So = 0,649</i>	4,94 ± 1,50 <i>p So/Mo = 0,00</i>
Neopterin nmol/l	5,13 ± 1,2 <i>p Mo/Fr = 0,094</i>	4,66 ± 1,2 <i>p Fr/So = 0,121</i>	5,26 ± 0,44 <i>p So/Mo = 0,75</i>
CRP µg/ml	0,59 ± 0,82 <i>p Mo/Fr = 0,68</i>	0,80 ± 1,06 <i>p Fr/So = 0,30</i>	0,67 ± 1,04 <i>p So/Mo = 0,27</i>
TNF Rezeptor ng/ml	6,81 ± 1,17 <i>p Mo/Fr = 0,020</i>	5,75 ± 1,46 <i>p Fr/So = 0,852</i>	5,82 ± 1,63 <i>p So/Mo = 0,047</i>

\*p-Werte für den Vergleich der Werte an 2 Untersuchungszeitpunkten

### 3.7 Mittlere Feinstaub- und Gesamtstaubkonzentration und Veränderung der im Serum untersuchten Parameter im Wochenverlauf

Die relative Veränderung (Wert Freitag nach der Schicht - Wert am Montag vor der Schicht/Wert am Montag vor der Schicht x 100) der im Serum untersuchten löslichen Parameter wurde zu den individuellen Staubmittelwerten der Woche in Bezug gesetzt. Es konnten keine Zusammenhänge gezeigt werden (siehe folgende Tabelle).

**Tab. 3.11** Korrelation der Staubkonzentration (Wochenmittelwerte) zur Veränderung der löslichen Biomarker im Wochenverlauf

<b>Parameter</b>	<b>Korrelation zu Gesamtstaub mg/m<sup>3</sup> (Mittelwert der Woche)</b>	<b>Korrelation zu Feinstaub mg/m<sup>3</sup> (Mittelwert der Woche)</b>
<b>CRP µg/ml</b>	0,047 <i>p=0,878</i>	0,494 <i>p=147</i>
<b>CC16 ng/ml</b>	0,072 <i>p=0,815</i>	0,071 <i>p=0,846</i>
<b>Neopterin nmol/ml</b>	0,093 <i>p=0,763</i>	-0,282 <i>p=0,430</i>
<b>TNF-Rezeptor ng/ml</b>	0,191 <i>p=0,531</i>	-0,142 <i>p=0,696</i>

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse bestätigen die in der Literatur (Bergmann et al., 2001; Yasue et al., 2006) beschriebene Wirkung von Tabakrauchexposition auf das Immunsystem und bestätigen systemische Veränderungen nach inhalativer Belastung (Eeden et al., 2005), neben Einschränkungen der Lungenfunktion (Lapperre et al., 2004). Eine durch Rauchen erhöhte Zahl der Gesamtleukozyten, der Lymphozyten und der Monozyten wurde auch in dieser Untersuchung nachgewiesen.

Die Ergebnisse geben jedoch für eine Wirkung der Schweißrauchexposition auf die untersuchten Parameter nur wenige Hinweise. Ein signifikanter Einfluss der Exposition auf die Zahl der Lymphozyten im Blut wurde ermittelt. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit anderen eigenen immunotoxikologischen Untersuchungen zur Wirkung beruflicher inhalativer Belastung im Kalibergbau (Backé et al., 2004), bei steigender Staubkonzentration konnte auch eine höhere Anzahl der Lymphozyten gezeigt werden. In dieser Untersuchung zu Schweißrauchbelastung zeigte sich jedoch im Gegensatz zu den Untersuchungen im Kalibergbau kein Zusammenhang der Exposition mit der Zahl anderer Zellen im Blut oder den untersuchten löslichen Parametern. Ein kombinierter Einfluss des Rauchens und der Schweißrauchexposition wird möglicherweise durch die höheren Zellzahlen (Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten Thrombozyten) im Blut der Gruppe der rauchenden Schweißer angedeutet.

Das Fehlen deutlicherer Wirkungen der Schweißrauchexposition könnte sich zum Teil aus der gegenüber den Schweißern älteren Kontrollgruppe erklären. Die untersuchten Schweißer sind schon relativ lange (70 % länger als 10 Jahre) in diesem Betrieb tätig, möglicherweise handelt es sich um eine besonders wenig "suszeptible" Population nach Selektion im Sinne eines "healthy worker effects", die durch die beschriebene Schweißrauchbelastung fast keine entzündlichen Veränderungen zeigen. Ein "healthy worker effect" könnte auch aufgrund des erheblichen Stellenabbaus in diesem Arbeitsbereich in den 90iger Jahren besonders ausgeprägt sein.

Ähnliche Ergebnisse, d. h. keine oder nur geringfügige Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Schweißern werden auch von Kim et al. (2005) und Yuan et al. (2005) beschrieben. Kim et al. (2005) fanden etwas höhere Leukozytenzahlen in der Gruppe der Schweißer, der Unterschied war mit  $p=0,07$  annähernd signifikant. Von diesen Autoren wird im Verlauf einer Schicht ein Anstieg der Leukozyten, vor allem von Granulozyten im Blut der nichtrauchenden Schweißer, beschrieben. Die Leukozytenzahlen der Raucher waren, da schon durch die Tabakrauchexposition erhöht, nach Schweißrauchexposition am Tag nicht mehr angestiegen. Die Wirkung des Rauchens scheint also auch in den Untersuchungen von Kim et al. (2005) im Vergleich zur Exposition gegenüber Schweißrauchen von großer Bedeutung zu sein, die Ergebnisse weisen auf ein Zusammenwirken von Tabak- und Schweißrauchexposition hin.

Yuan et al. (2005) untersuchten T-Zellen und deren Untergruppen und konnten keine Unterschiede zwischen Schweißrauchexponierten und Kontrollen sehen. Auch in den Untersuchungen von Palmer et al. (2006) zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich löslicher Entzündungsmarker im Sputum von Schweißern bzw. Kontrollen. Verände-

rungen der Zellzahlen im Blut konnten nur für eosinophile und basophile Zellen nachgewiesen werden.

Auch die hier zu den löslichen Parametern im Serum ermittelten Ergebnisse unterstützen nicht die Annahme entzündlicher Veränderungen in der untersuchten Gruppe der Schweißer. Entgegen der Erwartung konnte kein signifikanter Einfluss der Schweißrauchexposition aber auch nicht des Rauchens auf Neopterin, CRP oder das CC16 nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Borska et al. (2003), die erhöhte Neopterinwerte und auch erhöhte Werte anderer immunologischer Parameter in der Gruppe der Schweißer gegenüber denen der Kontrollgruppe nachweisen konnten.

Die TNF Rezeptorwerte der Exponierten waren niedriger als die der Kontrollen. Dieses Ergebnis ist jedoch stark durch die 4 ungewöhnlich hohen Kontrollgruppenwerte zu erklären und kann auch im Hinblick auf Literaturdaten (Cox et al., 1999), die höhere Werte bei inhalativer Belastung beschreiben, schwer interpretiert werden.

Das CC16 Protein unterscheidet hier in diesem Kollektiv nur geringfügig (siehe Mittelwerte in Tabelle 3.7) Personen mit inhalativer Belastung (Raucher, Schweißer) von nicht belasteten Personen. Das steht im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen wie z. B. einer Studie zum Einfluss des Rauchens auf CC16 (Robin et al., 2002) und einer Untersuchung von Schweißern beschrieben von Halatek et al. (2004) Halatek et al. konnten niedrigere CC16 Werte im Serum von Schweißern gegenüber einer Kontrollgruppe nachweisen, geringere CC16 Werte fanden sich am häufigsten bei Schweißern mit verringerter Lungenfunktion. Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise durch die im Schnitt sehr guten Lungenfunktionswerte (mündliche Auskunft des Betriebsarztes) der von uns untersuchten Schweißer zu erklären. Vielleicht ist aber auch die hier eingesetzte Nachweismethode (ELISA der Firma BioVendor) im Gegensatz zu der von Halatek verwendeten (Latex Immunoassay) ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse.

Die Untersuchung der löslichen Parameter im Wochenverlauf gibt keinen eindeutigen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Exposition und Biomarkern. Die Interpretation der Daten ist jedoch auch in Hinsicht auf die geringe Fallzahl schwierig. Es gab zwar zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelten Werten, die Ursache dafür könnten aber auch circadiane Rhythmen sein. Die Neopterinwerte sind am Freitag nach der Schicht wenig niedriger als am Montagmorgen bzw. am Sonntagabend, d. h. geringfügig niedriger nach inhalativer Belastung ähnlich den niedrigeren Neopterinwerten bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern. Die Werte für den TNF-Rezeptor im Serum sind freitags nach der Schicht geringfügig niedriger als montags vor der Schicht, Sonntagabend, d. h. nach einer Arbeitspause sind sie noch niedriger, geringere Werte bei inhalativer Belastung widersprechen jedoch den in der Literatur beschriebenen erhöhten Werten bei Tabakexposition und höherer Umweltbelastung (Cox et al., 1999). Die CC16 Werte waren zwar am Ende der Arbeitswoche (Freitagnachmittag) niedriger als zu Beginn der Arbeitswoche, aber nach der Wochenendpause am Wochenende immer noch unverändert niedrig, das könnte ein Ausdruck fehlender Regeneration am Wochenende aber auch Ausdruck circadianer Rhythmen sein. Für eine circadiane Rhythmik dieses Parameters sprechen die Untersuchungen von Blomberg et al. (2003).

Diese Ergebnisse machen die Notwendigkeit deutlich, Biomarker auch in nicht exponierten Kollektiven hinsichtlich ihrer circadianen Rhythmik zu überprüfen, um sie wirklich einschätzen zu können.

Zusammenfassend betrachtet zeigt von allen untersuchten Parametern hier nur die Anzahl der Zellen im Blut, nicht die Konzentration der löslichen Parameter im Serum, einen deutlichen Zusammenhang zu chronischer Tabakrauchexposition oder Schweißrauchexposition. Das spricht möglicherweise für eine bessere Eignung der Zellzahlen gegenüber den hier untersuchten löslichen Parametern im Blut, als Biomarker früher entzündlicher Veränderungen bei inhalativer Belastung. Ein Zusammenhang zwischen Schweißrauchexposition und Lymphozytenzahl konnte gezeigt werden. Es fanden sich geringe Veränderungen in der Zellzahl verschiedener Zellen im Blut (Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten, Thrombozyten) durch Tabakrauchexposition. Eine durch Schweißrauche verstärkte Wirkung der Tabakrauchexposition auf die Leukozyten- und Lymphozytenzahlen wird angedeutet.

Diese und andere eigene Untersuchungen (Backé und Lotz et al., 2004) sowie viele Untersuchungen anderer Autoren (siehe oben) bestätigen, dass Schadstoffe, die über die Atemwege aufgenommen werden auch systemische Veränderungen bewirken können. Diese Veränderungen könnten sowohl ein Hinweis auf eine beginnende Atemwegserkrankung als auch auf eine beginnende Herz-Kreislauf-Erkrankung sein. Das kann jedoch nur in Längsschnittstudien geprüft werden.

In diesem Untersuchungskollektiv, unter den gegebenen Arbeitsbedingungen, fanden sich bis auf die leicht erhöhte Lymphozytenzahl keine eindeutigen Hinweise auf entzündliche Veränderungen der hier untersuchten Schweißer. Das schließt jedoch nicht aus, dass entzündliche Veränderungen durch andere, möglicherweise sensitivere Verfahren (z. B. Untersuchungen im Exhalat oder Sputum) nachgewiesen werden könnten.

## **5 Danksagung**

Wir danken dem Betrieb, der Betriebsleitung, der Betriebsärztin und allen Probanden für ihre gute Zusammenarbeit. Unser Dank geht auch an Frau Dr. Tittelbach für die Blutabnahmen, an Frau Thim für die immunologischen Untersuchungen und an Frau Dr. Lotz für die hilfreichen Diskussionen im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse.

## 6 Literatur

Aloufy, A.; Lerman, Y.; Tamir, A.; Hoffer, E.: Superoxide anion release by peripheral polymorphonuclear leukocytes in welders. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 74 (6), 2001, 450-453

Altindag, Z. Z.; Baydar, T.; Isimer, A.; Sahin, G.: Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76 (4), 2003, 318-322

Andersson, O.; Cassel, T. N.; Sköld, C. M.; Eklund, A.; Lund, J.; Nord, M.: Clara Cell Secretory Protein – Levels in BAL Fluid After Smoking Cessation. *Laboratory and Animal Investigations* 118 (1), 2000, 180-182

Antonini, J. M.; Taylor, M. D.; Millechia, L.; Bebout, A. R.; Roberts, J. R.: Suppression in lung defense responses after bacterial infection in rats pretreated with different welding fumes. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 200 (3), 2004, 206-218

Antonini, J. M.; Leonard, S. S.; Roberts, J. R.; Solano-Lopez, C.; Young, S. H.; Shi, X.; Taylor, M. D.: Effect of stainless steel manual metal arc welding fume on free radical production, DANN damage, and apoptosis induction. *Mol Cell Biochem.* 279 (1-2), 2005, 17-23

Backé, E.; Lotz, G.; Tittelbach, U.; Plitzko, S.; Gierke, E.; Schneider, W. D.: Immunological biomarkers in salt miners exposed to salt dust, diesel exhaust and nitrogen oxides. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77 (5), 2004, 319-327

Bartl, H. D.; Thomas, L.: *Labor und Diagnose*. TH Books, Frankfurt/Main, 1998

Bergmann, S.; Mix, C.; Siekmeier, R.; Jaroß, W.: Systemische Entzündungsmarker bei asymptomatischen Raucherinnen im mittleren Lebensalter. *Atemw.-Lungenkrkh.* 27, 2001, 389-393

Blomberg, A.; Mudway, I.; Svensson, M.; Hagenbjork-Gustafsson, A.; Thomasson, L.; Helleday, R.; Dumont, X.; Forsberg, B.; Nordberg, G.; Bernard, A.: Clara cell protein as a biomarker for ozone-induced lung injury in humans. *Eur. Respir. J.* 22 (6), 2003, 883-888

Borská, L.; Fiala, Z.; Andrýs, C.; Krejsek, J.; Tejral, J.: Health risk of occupational exposure in welding processes II. Immunological effects. *Acta Medica* 46 (1), 2003, 31-35

Cox, F. A.; Stiller-Winkler, R.; Hadnagy, W.; Ranft, U.; Idel, H.: Soluble tumor necrosis factor receptor (sTNF RH) in sera of children and traffic-derived particulate air pollution. *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 1999, 202 (6), 489-500

Eeden, S. F.; Yeung, A.; Quinlam, K.; Hogg, J. C.: Systemic Response to Ambient Particulate Matter. Relevance to Chronic Obstruktive Pulmonary Disease. *Am. Thor. Soc.* 2, 2005, 61-67



Fidan, F.; Ünlü, M.; Köken, T.; Tetik, L.; Akgün, S.; Demirel, R.; Serteser, M.: Oxidant-Antioxidant status and pulmonary function in welding workers. *J. Occup. Health* 47, 2005, 286-292

Fishwick, D.; Bradshaw, L.; Slater, T.; Curran, A.; Pearce, N.: *N Z Med. J.* 117 (1193) 2004, 872

Halatek, T.; Trzcinka-Ochocka, M.; Matczak, W.; Krajewska, B.; Wronska-Nofer, T.; Rydzynski, K.: Studies on the relationship between occupational exposure to manganese and serum Clara cell protein levels in shipyard workers. *Trace Elements and Electrolytes* 17 (1), 2000, 48-53

Halatek, T.; Wronska-Nofer, T.; Gruchala, J.; Trzcinka-Ochocka, M.; Stetkiewicz, J.; Rydzynski, K.: Pneumotoxic effects of exposure to welding fumes: cross-week evaluation of Clara cell protein and manganese in blood of shipyard workers. *Trace Elements and Electrolytes* 21 (1), 2004, 16-22

Jafari, A. J.; Assari, M. J.: Respiratory effects from work-related exposure to welding fumes in Hamadan, Iran. *Arch. Environ. Health* 59 (3), 2004, 116-120

Kim, J. Y.; Chen, J. C.; Boyce, P. D.; Christiani, D. C.: Exposure to welding fumes is associated with acute systemic inflammatory responses. *Occup. Environ. Med.* 62, 2005, 157-163

Lapperre, T. S.; Snoeck-Stroband, J. B.; Gosman, M. M. E.; Stolk, J.; Sont, J. K.; Jansen, D. F.; Kerstjens, H. A. M.; Postma, S.; Sterk, P. J.: Dissociation of Lung Function and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Med.* 170, 2004, 499-504

Leonardi, G. S.; Houthuijs, D.; Steerenberg, P. A.; Fletcher, T.; Armstrong, B.; Antova, T.: Immune biomarkers in relation to exposure to particulate matter: a cross-sectional survey in 17 cities of central Europe. *Inhal. Toxicol.* 12, 2000, 1-14

Li, G. J.; Zhang, L. L.; Lu, L.; Wu, P.; Zheng, W.: Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *J. Occup. Environ. Med.* 46 (3), 2004, 241-248

McNeilly, J. D.; Jiménez, L. A.; Clay, M. F.; MacNee, W.; Howe, A.; Heal, M. R.; Beverland, I. J.; Donaldson, K.: Soluble transition metals in welding fumes cause inflammation via activation of NF- $\kappa$ B and AP-1. *Toxicol. Letters* 158, 2005, 152-157

Meo, S. A.; Al-Khlaiwi, T.: Health hazards of welding fumes. *Saudi. Med. J.* (11) 24, 2003, 1176-1182

Murr, C.; Widner, B.; Wirleitner, B.; Fuchs, D.: Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr. Drug. Metab.* 3 (2), 2002, 175-187

Palmer, K.T., Mc-Neill-Love R., Poole J.R., Coggon D., Frew A.J., Linaker C.H., Shute J.K. Inflammatory response to the occupational inhalation of metal fume. *Eur.Respir. J.* 27, 2006, 366-373

Plitzko, S.; Wehner, B.; Johnen, A.: Qualitative und quantitative Erfassung von Schweißrauchen als Grundlage für die Bewertung der inneren Manganbelastung (Biomonitoring). *Gef.stoffe - Reinh. Luft* 66 (1/2), 2006, 25

Rim, K. T.; Park, K. K.; Sung, J. H.; Chung, Y. H.; Han, J. H.; Cho, J. S.; Kim, K. J.; Yu, I. J.: Gene-expression profiling using suppression-subtractive hybridization and cDNA microarray in rat mononuclear cells in response to welding-fume exposure. *Toxicol. Ind. Health* 20, 2004, 77-88

Robin, M.; Dong, P.; Hermans, C.; Bernard, A.; Bersten, A. D.; Doyle, I. R.: Serum levels of CC16, SP-A and SP-B reflect tobacco smoke exposure in asymptomatic subjects. *Eur. Respir. J.* 20 (5), 2002, 1152-1161

Rutowski, J.; Moszczynski, P.; Dobrowolski, J. W.; Bem, S.; Krochmal, D.: Wpływ zawodowego narazenia na dwutlenek azotu sciowego pracownikow. *Med. Pr.* 49, 1998, 341-351

Salvi, A.; Blomberg, A.; Rudell, B.; Kelly, F.; Sandström, T.; Holgate, S. T.; Frew, A.: Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1999, 702-709

Stepniewski, M.; Kolarzyk, E.; Zagrodzki, P.; Solarska, K.; Pietrzycka, A.; Kitlinkski, M.; Schlegel-Zawadzka, M.; Batko, B.: Pattern recognition methods in evaluation of the structure of the laboratory data biominerals, antioxidant enzymes, selected biochemical parameters, and pulmonary function of welders. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2003, 93 (1-3), 39-46

Van Miert, E.; Dumont, X.; Bernard, A.: CC16 as a marker of lung epithelial hyperpermeability in an acute model of rats exposed to mainstream cigarette smoke. *Toxicol. Lett.* 159 (2), 2005, 115-123

Wang, Z.; Neuburg, D.; Li, C.; Su, L.; Kim, J. Y.; Chen, J. C.; Christiani, D. C.: Global Gene Expression Profiling in Whole-Blood Samples from Individuals Exposed to Metal Fumes. *Environ. Health Persp.* 113 (2), 2005, 233-241

Yasue, H.; Hirai, N.; Mizuno, Y.; Harada, E.; Itoh, T.; Yoshimura, M.; Kugiyama, K.; Ogawa, H.: Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ. J.* 70 (1), 2006, 8-13

Yu, I. J.; Song, K. S.; Maeng, S. H.; Kim, S. J.; Sung, J. H.; Han, J. H.; Chung, Y. H.; Cho, M. H.; Chung, K. H.; Han, K. T.; Hyun, J. S.; Kim, K. J.: Inflammatory and genotoxic responses during 30-day welding-fume exposure period. *Toxicol. Letters* 154, 2004, 105-115

Yuan, H.; He, S.; He, M.; Niu, Q.; Wang, L.; Wang, S.: A comprehensive study on neurobehavior, neurotransmitters and lymphocyte subsets alteration of Chinese manganese welding workers. *Life Sciences* 78 (12) 2006, 1324-1328

Zhai, R.; Liu, G.; Ge, X.; Bao, W.; Wu, C.; Yang, C.; Liang, D.: Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), and their soluble receptors in coal workers' pneumoconiosis. *Respir. Med.* 2002, 96 (10), 829-834



