

Schädigung der DNA als Folge von Waffenknallen: Genexpressionsprofile

Siegmann S¹, Prisack HB², Roeder G², Siegmund K¹, Borsch-Galetke E¹, Bojar H²

¹ Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Email: siegmann@uni-duesseldorf.de

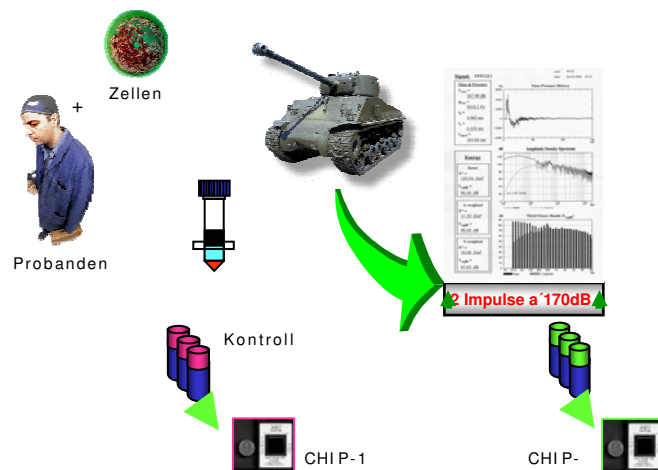
² Institut für Onkologische Chemie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Fragestellung:

In vielen Bereichen der **metallverarbeitenden Industrie** sind die Mitarbeiter **Impulsschallbelastungen** ausgesetzt. Es ist zu vermuten, dass bei Impulslärm durch die Wirkung kurzzeitiger lokaler Kompression und Dekompression **zelluläre Veränderungen** zu beobachten sind. Diese Veränderungen können durch vorhandene Zellproteine schnell kompensiert werden oder aber zusätzliche Reparatur- oder Stoffwechselreaktionen erfordern, welche letztlich in einem **veränderten mRNA-Profil** zu erkennen sein sollten.

Methode:

Isolierte **Lymphozyten** und **Lungenepithelzellen** wurden innerhalb von 30 Minuten 3 Schallimpulsen (**Lmax~170dB**) ausgesetzt. Die Zellen wurden anschließend 8 Stunden bei 37°C inkubiert. Des Weiteren wurden **Probanden** jeweils 2 Schallimpulsen innerhalb von 30 Minuten exponiert. Nach der Blutabnahme wurden die Proben sofort mittels PAXgene™ Blood RNA Kit fixiert. Zur Analyse der Veränderungen des **Genexpressionsprofils** wurde die gesamte RNA isoliert und über ein Enzo® BioArray™ HighYield™ RNA Transkript Labeling Kit amplifiziert und markiert. Diese Proben wurden mittels **Affymetrixchips U 95 A (12.000 Gene)** bzw. U 133 A (**22.000 Gene**) analysiert und die Expressionen mit dem RNA-Profil einer **unbeschallten Probe** verglichen.



Ergebnisse:

Lichtmikroskopisch lassen beschallte und unbeschallte Proben **keine Unterschiede** erkennen. Auch die **Viabilität weicht nicht** voneinander ab. Die **vergleichende Analyse der Genexpressionen** in den Zellkulturen zeigt nur verhältnismäßig **geringe Unterschiede** [1, 2]. Die Anzahl der veränderten Gene ist geringer, als bei zufälligen Expressionsdaten zu erwarten wäre.

Auffällig ist die **Aufregulation** von einzelnen **Heat-shock-Proteinen, DNA-Schaden induzierten Genen** [3, 4] sowie die **Abregulation** von **Calmodulin assoziierten Genen** und des **Vitamin-D3 Rezeptors**.

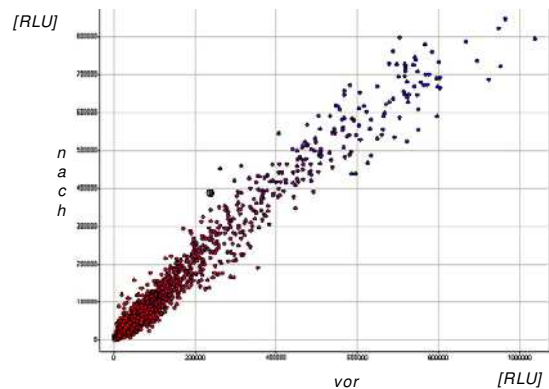
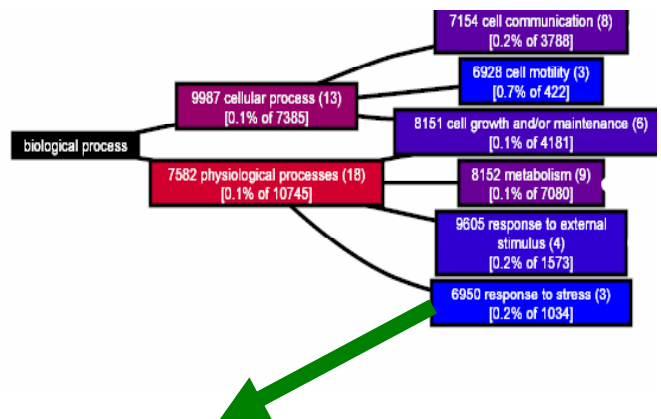


Abb. 1: Streudiagramm der Genexpression in Bronchialepithelzellen „vor versus nach“ der Beschallung. Die Expressionsänderungen sind jeweils nur gering (RLU: Relative Light Units; rot = schwaches Signal, blau = starkes Signal, grün = mehr als 2fach aufreguliert).



Häufig bei Probanden aufregulierte Gene:

10/28 Superoxid dismutase 2, mitochondrial (ox. Stress)

8/28 S100 Calcium binding protein A8 (Calgranulin A)

8/28 Hypoxie ind. Faktor

Abb. 2: Funktionen der nach Beschallung aufregulierten Gene.

Genprofile als biologisches Monitoring:

Dient der Überwachung der Belastung durch gezielte Analyse von Expressionsänderungen. **29 Gene** waren in 25% der Fälle **aufreguliert** (7 von 28 Proben) [3, 4, 5, 6, 7].

Genprofile als Screeningparameter:

Von 9.121 Genen, welche in den Lymphozyten der **Probanden** durchschnittlich detektiert werden konnten, trennen **univariat 49 Gene** die „vertäubten“ Probanden von den „nicht-vertäubten“ Probanden ($p < 0,01$). Die Genfunktionen lassen jedoch **keine direkte Kausalität** zur **Vertäubung** erkennen.

Diskussion:

Impulslärm setzt neben den psychischen Belastungen [8] auch auf zellulärer Ebene einige **dem oxidativen Stress analoge Prozesse** in Gang. Hierbei werden zum Teil Regulationen apoptotischer Gene und von „DNA-Reparatur-Genen“ nachgewiesen. **Signifikante Veränderungen** finden sich bei Genen mit Relation zur **Calcium-Signalkette**. Dies lässt eine grundlegende kausale Aussage zur Induktion der Vertäubung, aber auch extraauraler Reaktionen zu.

Impulslärm tritt u. a. auch an verschiedenen Arbeitsplätzen in der **Metallindustrie** auf. Die **medizinische Gefährdungsbeurteilung** muss um die obigen Erkenntnisse erweitert werden.

Literatur:

[1] Bojar H, Prisack H, Modlick O, Siegmann S, Siegmund K, Borsch-Galetke E: „DNA-Chip-Technologie in der Lärmwirkungsforschung“, International Symposium on Life Sciences and Computer Technology LifeCom 2002, 19.-21. März 2002 in Düsseldorf, Internet-Publikation (<http://www.lifecom.de>)

[2] Siegmann S, Siegmund K, Jansing P-J, Borsch-Galetke E, Bojar H, Prisack B, Modlick O: „Analyse der molekularbiologischen Wirkung tieffrequenten Lärms mittels DNA-Chip-Technologie“, International Symposium on Life Sciences and Computer Technology LifeCom 2002, 19.-21. März 2002 in Düsseldorf, Internet-Publikation (<http://www.lifecom.de>)

[3] Siegmann S, Borsch-Galetke E, Bojar H: „Genexpressionsanalyse von Lungenzellen und Lymphozyten nach Beschallung mit tieffrequentem Schall (Impulslärm)“, Pneumologie, 56, 11, 2002, S. 741

[4] Siegmann S, Prisack HB, Siegmund K, Burchardt T, Borsch-Galetke E, Bojar H: „Wirkung von tieffrequentem Schall (Impulslärm): Genexpressionsanalyse von Lungenzellen und Lymphozyten nach Beschallung“, Atemw.-Lungenkrkh., 29, 7, 2003, S. 315-316

[5] Siegmann S, Prisack B, Burchardt T, Siegmund K, Bauer M, Borsch-Galetke E, Bojar H: „DNA damage as a result of intensive impulse noise“, 7^{ème} Congres Francais d'Acoustique CFA, Strasbourg (France), 22. – 25. mars 2004

[6] Siegmann, S., Prisack, H.B., Burchardt, T., Borsch-Galetke, E., Bojar, H.: „Schädigung der DNA als Folge intensiver Impulsschall-Belastung“, Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2004; 39, 4: S. 258, ISSN 0944-6052

[7] Siegmann, S., Prisack, H.B., Burchardt, T., Borsch-Galetke, E., Bojar, H.: „Schädigung der DNA als Folge intensiver Impulsschall-Belastung“, Gemeinsame wissenschaftliche Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., Innsbruck (Österreich), S., 684-685, 2004

[8] Siegmann, S., Hofbauer, U., Muth, T., Gembler, R., Siegmund, K., Borsch-Galetke E: „Befindlichkeitsstörungen durch hochpegelige Impulsschall-Ereignisse“, Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2005; 40, 3: S. 176, ISSN 0944-6052

Anschrift für die Verfasser:

Dipl.-Min. Silvester Siegmann, Sicherheitsingenieur
Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Universitätsstr. 1; D-40225 Düsseldorf
e-mail: siegmann@uni-duesseldorf.de