

Erkrankungen durch Isocyanate

Neue diagnostische Methoden bei der Begutachtung der BK 1315



Olaf Hagemeyer, Rolf Merget, Monika Raulf-Heimsoth, Thomas Brüning

Diisocyanate werden in der chemischen Industrie häufig eingesetzt. Der Kontakt mit Isocyanaten kann zu obstruktiven Atemwegserkrankungen führen. Betroffene Beschäftigte können im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens nach der BK 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate“ entschädigt werden. Für den Nachweis einer obstruktiven Atemwegserkrankung ist der inhalative Expositionstest der Gold-Standard. Im Folgenden wird die Begutachtung eines Chemiarbeiters und die dabei zusätzlich eingesetzten nicht-invasiven Methoden vorgestellt.

Als Gold-Standard des Nachweises einer durch Diisocyanate – im Folgenden Isocyanate genannt – verursachten obstruktiven Atemwegserkrankung gilt der inhalative Expositionstest (AIT = Arbeitsplatzbezogener Inhalationstest). Im Fall der Isocyanate erfolgt der Test stufenweise in standardisierter Form unter Monitoring der Isocyanatkonzentrationen in jeder Stufe (► Seite 9). Fällt der AIT positiv aus, so gilt im Allgemeinen die Kausalität der Isocyanat-bedingten Erkrankung als nachgewiesen. Gerade bei Isocyanaten kommt es aber oftmals vor, dass lungenfunktionsanalytisch das Ergebnis des AIT negativ ausfällt, obwohl anamnestisch und anhand der Vorermittlungen des Unfallversicherungsträgers eher der Kausalzusammenhang zu erwarten ist. Wie in diesem Heft im Artikel von Merget et al. dargestellt, ist die Sensitivität des AIT bei medizinischen Untersuchungen im Rahmen von BK-Verfahren niedrig und liegt unter 20 Prozent. Durch die Verwendung zusätzlicher diagnostischer, nicht-invasiver Methoden kann die Aussagekraft des spezifischen Provokationstests möglicherweise gesteigert werden. Dies wird in der Neufassung des „Reichenhaller Merkblatts“, das noch im Jahr 2012 unter dem Titel „Reichenhaller Empfehlung“ veröffentlicht werden soll, berücksichtigt.

Chemiarbeiter mit Exposition gegenüber Isocyanaten

Ein 25-jähriger Versicherter stellte sich im März 2011 im IPA mit Verdacht auf eine BK 1315 vor. Anamnestisch ist ein leichtgradiges Asthma bis zum 12. Lebensjahr bekannt, welches danach nicht mehr aufgetreten ist. Mit 17 Jahren absolvierte der Versicherte zunächst ein 12-monatiges Praktikum in einem Chemieunternehmen. Gesundheitliche Beschwerden traten nicht auf, so dass im Anschluss an das Praktikum eine Ausbildung zum Verfahrensmechaniker beziehungs-

weise Maschinenführer in einem anderen Chemieunternehmen aufgenommen wurde.

Etwa vier Jahre nach Tätigkeitsbeginn in diesem Unternehmen bemerkte der Versicherte asthmähnliche Beschwerden, die er weitere neun Monate später gegenüber dem Betriebsarzt im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung angab. Bei späteren Anamneseerhebungen gab der Versicherte abweichend an, nicht neun, sondern erst zwei Monate vor der betriebsärztlichen Untersuchung Beschwerden in Zusammenhang mit der Tätigkeit bemerkt zu haben.

Der Betriebsarzt konnte Giemen und Brummen feststellen. Die Spirometrien waren qualitativ unzureichend, erfolgten unter antiobstruktiver Medikation und belegten keine Obstruktion. Der Versicherte wurde wenige Tage nach der betriebsärztlichen Untersuchung arbeitsunfähig und war nach etwa zwei Monaten vollkommen beschwerdefrei, so dass keinerlei Behandlung mehr erforderlich wurde. Die Arbeitsunfähigkeit bestand bis zum Zeitpunkt der gutachterlichen Untersuchung, die etwa acht Monate nach der betriebsärztlichen Untersuchung erfolgte.

Durch den Präventionsdienst war festgestellt worden, dass der Versicherte seit Aufnahme der Tätigkeit im Chemieunternehmen gegenüber einem Isocyanatgemisch aus 80 Prozent Diphenylmethandiisocyanat (MDI) und 20 Prozent Naphthylendiisocyanat (NDI) exponiert gewesen ist. Isocyanate wurden beim Gießen von Polyurethanen in Formen und Härten in Heizschränken freigesetzt. Die Grenzwerte wurden nach Angaben des Präventionsdienstes eingehalten.

Als außerberuflicher Risikofaktor für eine Atemwegserkrankung gab der Versicherte einen Zigarettenkonsum über etwa zwei Jahre von täglich zehn Zigaretten an, der etwa ein halbes Jahr vor dem Auftreten erster Beschwerden eingestellt worden war.

Untersuchungen im IPA

Bei der gutachterlichen Untersuchung klagte der Patient über keine Atembeschwerden. Die körperliche Untersuchung zeigte einen altersgemäßen Status. Die Laborwerte einschließlich Gesamt-IgE waren normal. Der Pricktest auf häufige Umweltallergene zeigte keine Hautreaktionen. Die Lungenfunktionsmessung war bodyplethysmographisch unauffällig. Spirometrisch bestand bei guter Atemtechnik eine leichtgradige Atemwegsobstruktion mit einem Tiffeneau-Index von 70 Prozent. Im Methacholintest konnte eine bronchiale Hyperreaktivität nicht nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der speziellen Untersuchungen konnten keine spezifischen IgE- oder IgG-Antikörper auf Isocyanate nachgewiesen werden. Die Befunde des AIT mit MDI sind in Abbildung 1 dargestellt. Exponiert wurde mit MDI in einer Konzentration von 5 ppb über 30 Minuten, dann nach einer 90-minütigen Pause mit 10 ppb über 30 Minuten und anschließend nach einer weiteren Pause von 90 Minuten mit 20 ppb über 30 Minuten. Der Versicherte klagte bei der höchsten Expositionsstufe über Hustenreiz und Atemnot, ohne dass sich eine nasale oder bronchiale Reaktion objektivieren ließ. Auch bei der Nachmessung nach 24 Stunden gab der Versicherte weiterhin Hustenreiz an, ohne dass zu diesem Zeitpunkt lungenfunktionsanalytisch eine Atemwegsreaktion belegt wurde.

Die eingesetzten nicht-invasiven Untersuchungen zeigten hingegen deutliche Auffälligkeiten: So stieg das exhalierete Stickstoffmonoxid (eNO) von 37 ppb vor dem AIT auf 50 ppb 24 Stunden nach dem AIT an. Im induzierten Sputum wurde eine Erhöhung der Eosinophilenzahl von 0 auf 7,5 Prozent festgestellt. Bei gleichzeitigem Anstieg des eosinophilen kationischen Proteins (ECP), Interleukin 8, LTB₄, 8-IsoPGF₂ und PGE₂ im induzierten Sputum.

Der Anstieg der Entzündungsparameter - insbesondere der Eosinophilen - wurde als Nachweis einer immunologischen Reaktion auf die Inhalation mit MDI interpretiert. Dem zuständigen Unfallversicherungsträger wurde die Anerkennung einer BK 1315 empfohlen. Die leichtgradige Obstruktion wurde unabhängig von der beruflich bedingten Erkrankung als Folge des in der Kindheit vorliegenden Asthmas angesehen. Eine MdE wurde nicht empfohlen. Der Unfallversicherungsträger ist der Empfehlung gefolgt.

Messung der Stickstoffmonoxid-Konzentration in Ausatemluft

Im Rahmen der Diagnostik zur Feststellung einer BK 1315 können entsprechend der „Reichenhaller Empfehlung“ folgende nicht-invasive Methoden eingesetzt werden:

- die Messung der NO-Konzentration in der Austemluft (eNO)
 - und die Messung der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum
- Die Messung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxid (eNO) ist eine leicht und schnell durchzuführende und nicht-invasive diagnosti-

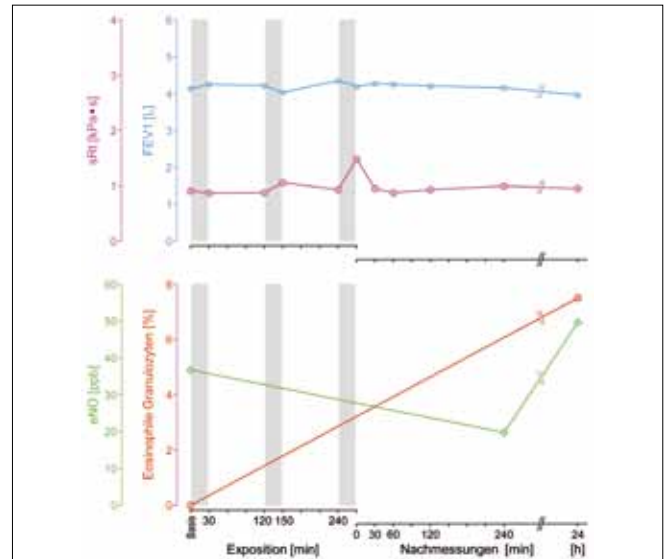


Abb. 1: Der Verlauf von spezifischem Atemwegswiderstand (sRt) und Einsekundenkapazität (FEV₁) zeigt während und nach der Provokation keine signifikante Änderung. Die Zahl eosinophiler Granulozyten im induzierten Sputum steigt dagegen ebenso signifikant an wie die Konzentration an ausgeatmeten Stickstoffmonoxid (eNO).

sche Methode. Empfehlungen zur standardisierten Durchführung von eNO-Messungen wurden von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) 2005 publiziert (1). Dabei muss jedoch mindestens eine zweimalige Messung zur Validierung des einzelnen Messwertes erfolgen.

Stickstoffmonoxid (NO) wird durch verschiedene Zellarten in allen Abschnitten der Atemwege durch drei verschiedene Enzyme (NO-Synthasen) gebildet. Neben der Steuerung des lokalen Blutflusses und neuronaler Transmission kann ein drittes Isoenzym durch Entzündungen aktiviert werden: Oxidativer Stress führt zur Bildung von Superoxidanionen, die zusammen mit NO das hochreaktive Peroxynitrit bilden. Erhöhte NO-Ausscheidungen sind bei allergischen und nicht-allergischen obstruktiven Atemwegs- und Lungenerkrankungen zu beobachten. Ein Zusammenhang wird insbesondere zwischen dem Grad der eosinophilen Entzündung und eNO beschrieben: Liegt der Messwert von eNO unter 20 ppb gilt er als normal und als Hinweis auf eine fehlende eosinophile Entzündung sowie als Prädiktor auf ein fehlendes Ansprechen auf Steroide. Ein eNO-Messwert von mehr als 45 ppb wird als Hinweis auf die therapeutische Wirksamkeit von Steroiden angesehen. Wichtig ist, dass die Messung von eNO nicht die Lungenfunktionsmessung oder den spezifischen Expositionstest ersetzen kann, sie liefert hier aber ergänzende Informationen. Im oben dargestellten Fall betrug der eNO-Messwert vor der Provokation 37 ppb und war somit leicht erhöht. Rauchen und die Einnahme von topischen Steroiden kann die eNO-Ausscheidung vermindern. Der Versicherte war zum Zeitpunkt der Begutachtung Nichtraucher (das CO-Hb betrug 1,2%) und er wurde medikamentös nicht behandelt. Im für Isocyanate typischen zeitlichen Intervall von etwa 22 bis 24 Stunden nach der Exposition stieg der eNO-Messwert deutlich um mehr als 10 ppb auf 50 ppb an.

Eosinophilenzahl im induzierten Sputum

Die Messung der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum wird von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in einem Positionspapier zum Einsatz von nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik des allergischen Berufsasthmas empfohlen (2). „Induziertes“ Sputum wird nach Inhalation von isotonischer oder hypertonischer Kochsalzlösung gewonnen. Das Gewinnen von Sputum dauert in der Praxis rund 30 Minuten und ist damit vergleichsweise zeitaufwändig. Die anschließende Laboruntersuchung soll möglichst zeitnah nach der Gewinnung erfolgen, was insgesamt die Praktikabilität der Methode einschränkt. Im Sputum gesunder Probanden sind weniger als ein Prozent der Zellen eosinophile Granulozyten.

Bei dem Versicherten stieg die Anzahl der Eosinophilen deutlich von 0 auf 7,5 Prozent 24 h nach dem AIT an und ist damit ebenfalls ein signifikanter Indikator für eine entzündliche Reaktion an den Atemwegen.

Somit war es mit zwei verschiedenen Methoden im Rahmen des AIT nun möglich, eindeutig eine Entzündungsreaktion im Bereich der Atemwege nachzuweisen.

Falldiskussion

Asthma wird definiert als chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit bronchialer Hyperreaktivität und einer variablen Atemwegsobstruktion einhergeht (3).

Im dargestellten Erkrankungsfall bestand eine behandlungsbedürftige obstruktive Atemwegserkrankung während der Ausübung der beruflichen Tätigkeit. Nach Expositions-karenz trat eine Besserung der Beschwerden ein, zum Zeitpunkt der Untersuchung im IPA konnte keine Atemwegsobstruktion und auch keine bronchiale Hyperreaktivität diagnostiziert werden. Bisher sind in der wissenschaftlichen Literatur wenig ähnliche Fälle beschrieben. Kürzlich konnte die Arbeitsgruppe um S. Quirce (2) bei drei von fünf Beschäftigten mit Exposition gegenüber Isocyanaten und negativem AIT, aber zunehmender bronchialer Hyperreaktivität nach dem AIT durch einen zweiten AIT nachweisen, dass tatsächlich eine immunologische Reaktion auf Isocyanate bestand (4). Auch im IPA konnte im Rahmen einer Untersuchung bei einem Versicherten, der als nonresponder im AIT mit Isocyanat galt, reproduzierbar 24 Stunden nach dem AIT ein erhöhtes eNO gemessen werden. Hier bestand eine eindeutige arbeitsbezogene asthmatische Symptomatik und die Befunde besserten sich nach Expositions-karenz, so dass auch hier, trotz formal negativem AIT, eine BK 1315 zur Anerkennung vorgeschlagen wurde (5).

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend sind nicht-invasive Verfahren zusätzlich zur Messung der Lungenfunktion als Effektparameter im Rahmen des AIT sinnvoll. Bei entsprechenden Tests werden deshalb serielle Methacholintests, eNO und induziertes Sputum regelmäßig im IPA eingesetzt. Aufgrund einer geringen zeitlichen Verzögerung mit der diese Methoden einen Effekt anzeigen, ist es erforderlich, den Ver-

sicherten am Folgetag des AIT nochmals zu untersuchen. Da die Basisuntersuchungen einschließlich des ersten Methacholintests einen weiteren Tag erfordern, der gleichzeitig aber als Kontrolltag mit Messung der Lungenfunktion im Sinne eines Tagesprofils zur Erkennung des Spontanverlaufs der Erkrankung dient, erfordern AIT-Untersuchungen im IPA deshalb die Anwesenheit des Versicherten an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Nur mit diesem hohen Aufwand wird eine hohe Spezifität und Sensitivität des Tests bei hoher Sicherheit für den Versicherten erzielt.

Der vorliegende Fall legt nahe, dass die Sensitivität des AIT durch den zusätzlichen Einsatz nicht-invasiver Verfahren gesteigert werden kann. Falsch-positive Befunde sind im vorliegenden Fall aufgrund der klaren arbeitsbezogenen Symptomatik wenig wahrscheinlich. Natürlich ist es möglich, die beschriebenen neuen Methoden nicht nur im Rahmen der Diagnostik der BK 1315 einzusetzen, sondern bei allen Erkrankungen, die unter die „Reichenhaller Empfehlung“ fallen.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer,
Prof. Dr. Rolf Merget, Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth
IPA

Literatur

1. American Respiratory Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS): ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930
2. Quirce S, Lemiere C, de Blay F, del Pozo V, Gerth van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storass T, Moscato G. 2010. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 65: 445-458
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften u.a (Hrsg): Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Berlin, Juli 2011 (http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf)
4. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Novalbos A, de las Heras M, Cuesta J, Quirce S: Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003; 123: 1276-1279
5. Merget, R, Marczynski B, van Kampen V, Brüning T: Nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung im standardisierten Expositionstest mit Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (MDI). Tagungsband der 49. Jahrestagung der DGAUM (2009) 667-669