Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. T. Brüning

Untersuchungsmethoden für die Arbeitsmedizinische Vorsorge bei
Platinsalzexposition – eine exploratorische Datenanalyse

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Thorsten Mashofer
aus Herne
2008

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr

Referent: Prof. Dr. med. R. Merget

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Golka

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.11.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
1.1	Prävalenz und sozioökonomische Folgen	4
1.2	Prävention	6
1.3	Diagnostik	7
1.4	Fragestellung und Zielsetzung	9
2	Methodik	
2.1	Rekrutierungsschema	11
2.2	Untersuchungstermine	13
2.3	Anamnese	13
2.4	Kategorisierung nach Beschwerdegruppen	14
2.5	Parameter	16
	2.5.1 Hauttests	17
	2.5.2 Labordaten	17
	2.5.3 Lungenfunktionstests	17
	2.5.4 bronchialer Histamintest	18
2.6	Einflussvariablen („confounder“)	18
2.7	Vorgehensweise	20
2.8	Statistik	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Analyse der Beschwerden	27
	3.1.1 Atopie	28
	3.1.2 Exposition	28
	3.1.3 Platinsalz-Allergie	29
	3.1.4 Inzidente Beschwerden	30

3.2	Gesamt-IgE	
3.2.1	Gesamt-IgE bei Platinsalz-Allergikern	31
3.2.2	Gesamt-IgE bei Rauchern	33
3.2.3	Gesamt-IgE bei inzidenten Beschwerden	36
3.3	FEV ₁	
3.3.1	FEV ₁ bei Rauchern und Nicht-Rauchern	36
3.3.2	FEV ₁ bei inzidenten Beschwerden	40
3.4	Bronchialer Histamintest	
3.4.1	Bronchialer Histamintest bei inzidenten Beschwerden	41
3.4.2	Bronchialer Histamintest bei Platinsalz-Allergie	42
3.5	Hauttest	
3.5.1	Hauttest auf Platinsalz	43
3.5.2	Hauttest bei Rauchern	44
3.5.3	Hauttests im Sommer/Winter-Vergleich	45
3.6	Spezifische IgE-Antikörper	
3.6.1	Spezifische IgE-Antikörper gegen perenniale Antigene	46
3.6.2	Spezifische IgE-Antikörper gegen perenniale und saisonale Antigene im Vergleich	47
3.6.3	Spezifische IgE-Antikörper im Sommer/Winter-Vergleich	48
3.7	Berechnungen von Sensitivität und Spezifität	49

4	Diskussion	
4.1	Analyse der Beschwerden	52
4.2	Gesamt-IgE	54
4.3	FEV ₁	55
4.4	Bronchialer Histamintest	56
4.5	Hauttest	57
4.6	Spezifische IgE-Antikörper	58
4.7	Schlussfolgerungen	59
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	63
7	Danksagung	
8	Tabellarischer Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Prävalenz und sozioökonomische Folgen des Berufsasthmas

Zur Prävalenz und Inzidenz des allergischen Asthmas gibt es in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Dies hängt zum einen von den jeweiligen diagnostischen Kriterien und zum anderen von genetischen oder Umwelteinflüssen ab. Für Deutschland variieren Zahlen für Asthma zwischen 2% und 11,9% (Heinrich et al., 2002). Bei 2-4% der Erwachsenen hat ein Arzt jemals die Diagnose Asthma gestellt (Wahn und Wichmann, 2000). In verschiedenen Ländern Europas ist die Zahl der am allergischen Asthma Erkrankten allein in den 1980er Jahren auf das Doppelte angestiegen (UCB Institute of Allergy, 1997).

Betrachtet man nun speziell das Berufsasthma, so wurde gezeigt, dass 9-15% des Asthmas von Erwachsenen durch berufsbedingte Faktoren verursacht werden (Quirce und Sastre, 1998; Blanc und Toren, 1999; Balmes et al., 2003; Fingerhut et al., 2006).

Obwohl diese Zahlen schon einen deutlichen Anteil des Berufsasthmas beschreiben, wird vermutet, dass es in Wirklichkeit, aufgrund von diagnostischen Schwierigkeiten, noch zu wenig festgestellt wird (Cullinan, 2004). Es wird allgemein als eine der häufigsten Formen der berufsbedingten Lungenerkrankungen in Industriestaaten beschrieben (Meredith und Norman, 1996).

Aufgrund des häufigen Auftretens des Berufsasthmas hat es auch deutliche sozioökonomische Folgen. Als individuelle Folgen der Erkrankung für den einzelnen Arbeiter werden der Verlust des Arbeitsplatzes, die nachfolgende Arbeitslosigkeit, ein geringeres Einkommen oder die Herabstufung der

Position beschrieben (Ameille et al., 1997; Moscato et al., 1999). Diese individuellen sozioökonomischen Folgen können selbst dann schon auftreten, wenn nur asthmatische Beschwerden mit Bezug zur Arbeit berichtet werden, ohne dass bereits eine exakte Diagnose gestellt wurde (Larbanois et al., 2002).

Sozioökonomische Folgen können aber auch für die Gesellschaft und die Wirtschaft eines Landes beobachtet werden. So wurden in den USA für das Jahr 1996 die Folgen des Berufsasthmas auf 1,6 Milliarden US-Dollar beziffert (Leigh et al., 2002; Fishwick et al., 2007).

Alle diese Zahlen für die Prävalenz und die Folgen des Berufsasthmas zeigen, dass es eine wichtige Erkrankung ist und damit verbunden Fragen zur Prävention und Diagnostik ebenfalls Relevanz besitzen.

1.2 Prävention des Berufsasthmas

Man kann die Prävention der berufsbedingten Atemwegserkrankungen in Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention unterscheiden. Primärprävention beschreibt die Ausschaltung von Risikofaktoren. Unter die Sekundärprävention fallen Früherkennungsmaßnahmen. Und die Tertiärprävention stellt eine Begrenzung von Krankheitsfolgen dar (Venables, 1994; Merget und Schultze-Werninghaus, 1996). Die Arbeitsmedizinische Vorsorge wird zur Sekundärprävention gerechnet (Baur et al., 1998).

Die Wichtigkeit und der Nutzen derartiger Präventionsprogramme wurde in der Vergangenheit bereits beschrieben (Mapp et al., 2005; Nicholson et al., 2005). Während für die Primärprävention weitestgehend die Reduktion von Expositionsgefahren in Frage kommt (Cullinan et al., 2003; Baur et al., 1998), ist es in der Sekundärprävention wichtig, Berufsasthma rechtzeitig zu diagnostizieren, um Maßnahmen zu treffen, die die Progredienz der Erkrankung begrenzen. Bei der Entwicklung einer Platinsalz-Allergie werden betroffene Arbeiter aus einem möglichen Expositionsbereich versetzt (Merget et al., 2001; Baur et al., 1998). Sollte es aufgrund von diagnostischen Problemen zu einer verzögerten Erkennung und Versetzung von Arbeitern, mit der Entwicklung von Berufsasthma, kommen, kann sich ihr körperlicher Zustand weiter verschlechtern (Lin et al., 1996). Gerade für die Sekundärprävention ist es notwendig, diagnostische Werkzeuge zu haben, mit Hilfe derer eine frühzeitige Erkennung der Krankheitsentwicklung objektiviert werden kann.

1.3 Diagnostik des Berufsasthmas

Für den systematischen diagnostischen Nachweis bei Verdacht auf Berufsasthma wurde folgender Algorithmus entwickelt (Abbildung 1.1). Dieser ist mit kleinen Modifikationen bei verschiedenen Autoren ähnlich (Bernstein et al. 1999).

Abbildung 1.1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Berufsasthma (nach Nowak), aus „Weißbuch Allergie in Deutschland“

Man erkennt, dass an erster Stelle Fragebogen, Hauttestung und (falls möglich) spezifische Immunglobulin E-Bestimmung stehen. Anschließend soll eine unspezifische Provokationstestung mit z.B. Metacholin durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, 2004). Ein vergleichbarer Algorithmus beschreibt als erste

Stufe die Anamnese, als zweite Stufe Hauttestung und Bestimmung von spezifischem Immunglobulin E und als anschließenden Schritt die Untersuchung von unspezifischer bronchialer Hyperreaktivität bzw. einen Bronchodilations-Test (Martinez et al., 2006). Ein weiterer beschriebener diagnostischer Algorithmus zeigt ebenfalls ganz ähnliche einleitende Schritte zur Feststellung von Berufsasthma (Bernstein et al., 2006).

Die Kombination von ausführlicher Anamnese, inklusive Fragen zu möglichen Arbeitsallergenen, und mehrmals täglicher Lungenfunktionsmessung wird ebenfalls in aktuellen Diagnose-Leitlinien beschrieben, wobei die Lungenfunktion dabei am Arbeitsplatz und abseits der Arbeit verglichen werden soll (Levy et al., 2005).

Es ist außerdem wichtig, aufmerksam zu sein, wann und wie sich mögliche Symptome eines Berufsasthmas entwickeln. Hierzu gehören z.B. neu aufgetretene Atemwegs-Symptome am Arbeitsplatz (Tarlo und Liss, 2003). Dies ist nötig, um dann frühzeitig einen möglichst standardisierten Diagnoseablauf zu beginnen. Hierbei wird dann ein schrittweises Vorgehen vorgeschlagen, um Fehldiagnosen zu vermeiden (Moscato et al., 2003).

In der Regel sollte es möglich sein, Berufsasthma ohne spezifischen bronchialen Provokationstest, sondern mit Hilfe der bereits oben aufgeführten Untersuchungen zu diagnostizieren. In der Anamnese sollte gezielt nach Symptombesserung während Abwesenheit vom Arbeitsplatz oder speziell im Urlaub gefragt werden (Nicholson et al., 2005).

Für die Anamnese ist es wichtig, mit standardisierten Fragebögen zu arbeiten, um diese dann für ein Screening zu nutzen und dann auffällige Personen, z.B. mit arbeitsbezogenen Beschwerden, einer weitergehenden Diagnostik zuzuführen (Baur et al., 1998).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Bisher gibt es wenige Daten über die Effizienz verschiedener diagnostischer Werkzeuge in der Arbeitsmedizinischen Vorsorge von Beschäftigten mit beruflicher Exposition gegenüber Atemwegsallergenen. Wesentliche „Kandidaten“ dafür sind, wie in 1.3 ebenfalls beschrieben, Anamnese mittels Fragebogen, Sensibilisierungsnachweis mittels Haut-Pricktest (soweit verfügbar), spezifisches Immunglobulin E, Gesamt-Immunglobulin E, Spirometrie und bronchiale Hyperreaktivität.

Diese diagnostischen Möglichkeiten müssen, z.B. im Rahmen von präventiven Maßnahmen (vergleiche 1.2), möglichst systematisch benutzt werden, um die Entwicklung des Berufsasthmas mit seinen Folgen (siehe 1.1) zu reduzieren.

Mit Hilfe einer exploratorischen Datenanalyse sollte am Beispiel der Entwicklung der Platinsalz-Allergie herausgearbeitet werden, welche Werkzeuge in der Arbeitsmedizinischen Vorsorge sinnvoll einzusetzen sind. Zur Auswertung diene die graphische Darstellung in Form von „scatter-plots“, um möglichst viele Konstellationen von Probandengruppen und diagnostischen Werkzeugen im Zeitverlauf miteinander vergleichen und auswerten zu können.

Es war uns somit auch möglich, graphische Ergebnisse sofort weiter aufzuschlüsseln, um z.B. zu sehen, ob für das Ergebnis einer bestimmten Personengruppe im jeweiligen Test „confounder“ (wie z.B. Rauchen oder Atopie) verantwortlich gemacht werden können.

Wir wählten für unsere Auswertungen das Modell der Entwicklung einer Platinsalz-Allergie, da hierfür mit dem Hauttest ein Test mit hoher Spezifität existiert (Merget et al., 2000). Einen solchen Test gibt es für viele andere Erkrankungen und mögliche Allergene noch nicht. Die

Sensitivität des Hauttests ist schwerer zu erkennen, da es unklar ist, ob der Hauttest auch wirklich der geeignete Gold-Standard zur Diagnostik ist. Immunglobulin E und FEV₁ wurden oft nicht beachtet, weil sie eher unspezifisch sind.

Insofern war es Ziel der Untersuchung zu prüfen, ob nicht andere Werkzeuge bei der Platinsalzallergie verwendet werden können, die den Hauttest, der bei Platinsalz als hochspezifisch und vermutlich auch sensitiv gilt, ggf. ergänzen können, um möglicherweise eine höhere Sensitivität zu erzielen. Weiterhin sollte geprüft werden, welche Parameter in der Früherkennung von Berufsasthma eingesetzt werden können, wenn ein Hauttest oder ein in-vitro-Sensibilisierungsnachweis nicht möglich ist.

2. Methodik

2.1 Rekrutierungsschema

Für die 5-Jahres-Längsschnittstudie, in der die Beschäftigten einer Katalysatorenfabrik untersucht wurden, wurde folgendes Rekrutierungsschema gewählt: es war eine Beteiligung aller Arbeiter (n=65) und der während der Studie neu angestellten Arbeiter (n=103) aus dem Katalysatorbereich vorgesehen. Des Weiteren wurden die Handwerker, die regelmäßig im Katalysatorbereich tätig waren (n=37), und auch die in diesem Bereich neu eingestellten Handwerker (n=17) rekrutiert. Als Kontrollgruppe dienten freiwillige Angestellte der Kantine, der Verwaltung und des Sicherheitsdienstes (n=64). Auch neu eingestellte Arbeiter aus anderen Bereichen (n=22) nahmen als Kontrollprobanden an der Studie teil. Von diesem Gesamtkollektiv weigerten sich 51 (16,6%) Probanden nach zwei oder mehr Untersuchungen weiter an der Studie teilzunehmen. Weitere 42 (13,6%) Personen verließen das Werk vor Beendigung der Studie. Personen, die bereits bei der ersten Untersuchung einen positiven Haut-Pricktest mit Platinsalz aufwiesen (n=4), wurden ausgeschlossen. Konvertierte ein Proband im Platinsalz-Hauttest von negativ zu positiv (Quaddelgröße $\geq 4\text{mm}$), wurde er schnellst möglich in einen unbelasteten Arbeitsbereich versetzt.

In den statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurden nur Probanden berücksichtigt, die an mindestens drei Untersuchungsterminen teilgenommen hatten. Diese Anzahl wurde gewählt, um die Beurteilung von Verläufen und die Stabilität eines Verlaufes sicherzustellen.

Von ursprünglich 275 Personen hatten 36 nur an zwei Untersuchungen teilgenommen und mussten somit ausgeschlossen werden. Falls Personen

zwar an 3 und mehr Untersuchungsterminen teilgenommen hatten, aber für einen Parameter (z.B. spezifische IgE-Antikörper) nur zwei Untersuchungsergebnisse vorlagen, flossen die beiden Werte nicht in die weiteren Berechnungen mit ein, da als Bedingung formuliert wurde, dass für die weiteren Auswertungen und graphischen Darstellungen mindestens drei Werte vorliegen müssen.

Die Platinsalz-Allergiker wurden nur bis zum Zeitpunkt ihrer Konversion im Platinsalz-Hauttest von negativ zu positiv (Quaddelgröße $\geq 4\text{mm}$) berücksichtigt, da sie danach schnellst möglich versetzt wurden und die Reaktion im Platinsalz-Hauttest wieder abnahm. Ein Proband aus dieser Gruppe musste bereits nach der zweiten Untersuchung versetzt werden, deshalb flossen seine Werte auch nicht in die weiteren Auswertungen mit ein (diese Person ist in den oben genannten 36 Personen enthalten). Somit wurden insgesamt 239 Personen ausgewertet.

Tabelle 2.1: Verteilung der Anzahl an erfolgten Untersuchungsterminen

Untersuchungen (pro Person)	8	7	6	5	4	3
Anzahl der Personen	3	61	59	47	32	37
239 Personen insgesamt						

Wurde in einem „scatter-plot“ eine Tendenz beobachtet, so wurde dieser Trend dadurch überprüft, dass die Personen mit nur drei bzw. vier Untersuchungsterminen ausgeblendet wurden. Dieses Vorgehen diente dazu, eine zunächst erhaltene Tendenz zu bestätigen oder zu widerlegen, z.B. durch eine genauere Analyse beobachteter „Ausreißer“ als mehr oder weniger zufällig einzustufen. Diese zusätzliche Untersuchung erfolgte, um die statistische Stabilität der Auswertungen zu verbessern.

2.2 Untersuchungstermine

Es wurden folgende Untersuchungsintervalle gewählt: nach einer ersten Untersuchung wurde ein halbes Jahr später eine zweite Untersuchung durchgeführt. Alle weiteren Untersuchungen fanden nur noch in jährlichen Abständen statt. Bei Urlaub oder Krankheit wurde die Untersuchung jedoch ein halbes Jahr später nachgeholt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Platinsalz-Allergiker nur bis zum Zeitpunkt des positiven Haut-Pricktest mit Platinsalz eingeschlossen, da sie danach versetzt wurden und die Reaktion im Hauttest wieder abnahm. Die nachfolgenden Untersuchungen wurden nicht mit ausgewertet.

Probanden, die zwischen den angesetzten Untersuchungsterminen Symptome entwickelten, konnten jederzeit den Werksarzt konsultieren, wurden aber dennoch in oben genanntem Rhythmus untersucht.

2.3 Anamnese

In einem Anamnesegespräch wurden in der ersten Untersuchung unter anderem der Arbeitsplatz und die damit verbundene Expositionsgruppe (siehe weiter unten, 2.6) bezüglich des Platinsalzes erfasst. Außerdem wurden Expositionsdauer, Krankheitssymptome und das Rauchverhalten erfragt. Bei den Symptomen wurden asthmatische (Atembeschwerden, Pfeifen in der Brust) und rhinitische (Schnupfen, Niesen) Beschwerden erfasst. Die Einteilung des Rauchverhaltens erfolgte in Raucher, Ex-Raucher und Nicht-Raucher, wobei Raucher und Ex-Raucher ihr Rauchverhalten in „packyears“ angaben (1 py = 20 Zigaretten/Tag/Jahr). Ebenso wurden die Probanden nach allergischen Krankheiten („Atopie“) gefragt (saisonale oder eindeutig bestätigte ganzjährige Typ-I-Allergie,

zum Beispiel Hausstaub). Zu jedem weiteren Untersuchungstermin wurden Fragen zu Änderungen im Rauchverhalten oder von Symptomen bzw. zu neu aufgetretenen Symptomen gestellt.

2.4 Kategorisierung nach Beschwerdegruppen

Anhand der Angaben zu den Symptomen während der Untersuchungstermine wurden 11 Beschwerde-Gruppen gebildet (Tabelle 2.2).

Die Unter-Gruppen, in denen sich keine Personen einordnen ließen (z.B. Gruppe 2a), wurden nicht weiter beachtet. 27 Personen mussten in zwei Gruppen gleichzeitig eingeteilt werden (z.B. 3b und 3d)! Die übergeordnete Gruppe III bedeutet, dass die Beschwerden mindestens einmal aufgetreten sind, aber nicht immer vorhanden waren (sonst Über-Gruppe II) und auch nach Auftreten nicht geblieben sind (sonst Über-Gruppe IV). Da einigen Untergruppen nur sehr wenige Personen zugeordnet werden konnten, wurden Gruppen für die Analyse auch zusammengefasst.

Tabelle 2.2: Einteilung in Beschwerdegruppen

Gruppe		Fälle	Personen
1	<u>I nie Beschwerden (nie Asthma und/oder Rhinitis)</u>	133	133
	<u>II immer Beschwerden</u>		
	(bei jedem Untersuchungstermin Beschwerden):	(28)	25
	2a) immer Rhinitis mit Arbeitsbezug	0	
2	2b) immer Rhinitis ohne Arbeitsbezug	23	
	2c) immer Asthma mit Bezug	0	
3	2d) immer Asthma ohne Bezug	5	
	<u>III bei mindestens einer Untersuchung Beschwerden</u>		
	(und bei mindestens einer Untersuchung keine Beschwerden):(68)		58
4	3a) Rhinitis mit Bezug	10	
5	3b) Rhinitis ohne Bezug	32	
6	3c) Asthma mit Bezug	7	
7	3d) Asthma ohne Bezug	19	
	<u>IV Beschwerden neu aufgetreten und geblieben</u>		
	(beim ersten Untersuchungstermin ohne Beschwerden):	(37)	35
8	4a) Rhinitis mit Bezug	5	
9	4b) Rhinitis ohne Bezug	21	
10	4c) Asthma mit Bezug	2	
11	4d) Asthma ohne Bezug	9	
Summe:		266	251
davon Doppelzählungen:		27	12
Endsumme:		239	239

Eine Kategorisierung nach vorhandenen Beschwerden erfolgte in den Gruppen „Asthma mit Arbeitsbezug“ (n=9), „Asthma ohne Arbeitsbezug“ (n=33), „Rhinitis mit Arbeitsbezug“ (n=15) und „Rhinitis ohne Arbeitsbezug“ (n=76). Bei dieser Einteilung spielte die Häufigkeit des Auftretens der Beschwerden keine Rolle (mindestens einmal Auftreten der Art von Beschwerden).

Genau umgekehrt erfolgte auch eine Kategorisierung in Gruppen nach der Häufigkeit der Beschwerden, analog zu den übergeordneten Gruppen (siehe auch Abbildung 2.1): Gruppe I (nie Beschwerden) (n=133), Gruppe II (immer Beschwerden) (n=25), Gruppe III (mindestens in einer Untersuchung Beschwerden) (n=58) und Gruppe IV (in der ersten

Untersuchung keine Beschwerden, dann irgendwann neu aufgetretene Beschwerden, die auch geblieben sind) (n=35). Hierbei wurde die Art der Beschwerden allerdings nicht berücksichtigt. Auch hier erfolgten einzelne Zuordnungen von einer Person in zwei Gruppen (n=12).

2.5 Parameter

Neben den Beschwerden wurden insgesamt 10 weitere Parameter als „arbeitsmedizinische Werkzeuge“ (Effektparameter) untersucht. Für die Überprüfung der Lungenfunktion wurde FEV₁ (Prozent Soll) und der bronchiale Histamintest (DRS) (siehe Erklärung weiter unten) benutzt. Bei den Hauttests wurde für saisonale Allergene das Maximum aus den Werten der Hauttests für Gräser- und Birkenpollen gebildet. Aus den Werten der Hauttests für Katzenepithelien und Hausstaubmilbe wurde der Wert für perenniale Allergene gebildet. Das Maximum aus allen vier Haut-Pricktests ergab den Hauttest „gesamt“. Beispiel:

Tabelle 2.3: Beispiel für die Berechnung der Hauttest-Parameter
„HT“: Hauttest, „Qd“: Quaddeldurchmesser

Hauttest auf...	
_____Gräserpollen	= 2 mm Qd
_____Birkenpollen	= 4 mm Qd
_____Hausstaubmilbe	= 6 mm Qd
_____Katzenepithelien	= 0 mm Qd
Somit ergibt sich für:	
_____Hauttest „saisonal“	= 4 mm Qd
_____Hauttest „perennial“	= 6 mm Qd
_____Hauttest „gesamt“	= 6 mm Qd

Analog zu der Zusammenfassung bei den Hauttests wurde bei den spezifischen IgEs verfahren. Es entstanden somit die Parameter „Ig gesamt“, „Ig saisonal“ und „Ig perennial“. Des Weiteren wurden noch der

Hauttest auf Platinsalz und das Gesamt-IgE untersucht. Der bronchiale Histamintest, die spezifischen IgE-Antikörper (Pharmacia Rast Units (PRU)/L) und das Gesamt-IgE wurden hierbei, da sie eine schiefe Verteilung aufzeigen, zur Varianzstabilisierung in logarithmierter Form betrachtet.

2.5.1 Hauttests

Haut-Pricktests wurden mit Hexachlorplatinsäure 10^{-2} mol/L (Mittelwert aus Doppelbestimmung) an der Volarseite des Unterarms durchgeführt. Weitere Tests erfolgten auf Gräserpollen, Birkenpollen, Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*) und Katzenepithelien (alle Allergopharma). Es wurden Negativ- und Positivkontrollen durchgeführt. Ein Hauttest wurde als positiv bewertet, wenn der Quaddeldurchmesser ≥ 4 mm betrug.

2.5.2 Labordaten

Neben dem Gesamt-IgE (Phadezym PRIST, Pharmacia, Freiburg) wurde auch EAST (Allergene wie im Hauttest, Phadezym RAST, Pharmacia) bestimmt.

2.5.3 Lungenfunktionstests

Lungenfunktionsmessungen wurden mit dem Gerät Custovit (Customed, München) durchgeführt. Um unabhängig von Geschlecht, Körpergröße und Alter zu werden, wurde die Einsekundenkapazität (FEV_1) standardisiert in Prozent des Sollwertes nach EGKS angegeben (im Folgenden nur noch als „ FEV_1 “ bezeichnet). Von drei Manövern wurde das beste FEV_1 erfasst.

2.5.4 Bronchialer Histamintest

Mit einem Pari Inhalierboy (Pari, Starnberg) wurde eine 8 mg/ml Histamin-Lösung in 1 bis 63 kumulativen tiefen Atemzügen in Verdoppelschritten inhaliert. FEV₁ wurde hierbei mittels Vitalograph (Vitalograph, Hamburg) registriert (Lungenfunktionstest und Histamintest wurden mit unterschiedlichen Geräten durchgeführt). Fiel FEV₁ um mindestens 15% ab, wurde die Untersuchung abgebrochen. Die vernebelte Menge an Histamin wurde durch Wiegen des Verneblerkopfes ermittelt und die PD₁₅FEV₁ berechnet. Von einer bronchialen Hyperreaktivität wurde bei einer PD₁₅FEV₁ ≤ 1mg Histamin ausgegangen. Um eine Einschätzung der bronchialen Reaktion auf Histamin bei Probanden ohne den Abfall des FEV₁ zu bewerten, wurde die Reaktion durch die Steigung der Geraden zwischen dem Ursprung der Dosis-Wirkungskurve (DRS) und dem letzten Messpunkt quantifiziert. War eine akute Bronchitis bis zwei Wochen vor der Untersuchung aktuell, wurde auf Histamintests verzichtet.

2.6 Einflussvariablen („confounder“)

Neben der Exposition gegenüber Platinsalzen, als zu überprüfender wichtigster Einfluss, der hier untersucht wird, wurden als „confounder“, die die Untersuchungsergebnisse möglicherweise beeinflussen könnten, die Jahreszeit (Sommer/Winter), in der die Untersuchung erfolgte, und das Rauchverhalten der untersuchten Personen betrachtet. Hierbei wurden die Probanden nach der ersten Begutachtung entsprechend ihrer individuellen Tätigkeit, subjektiven Angaben bezüglich des Arbeitsplatzes und ihrer Arbeitsplatzbezeichnung eingeteilt: als „hochexponiert“ galten Personen, die direkt im Produktionsbereich an den Produktionslinien arbeiteten

(n=89). Auch Handwerker, die mit der Wartung der Produktionslinien beschäftigt waren, gehörten hierzu. Personen, die nie das Produktionsgebäude betraten (Verwaltung, Kantine), wurden als „nicht-exponiert“ eingestuft (n=108). Als eine Gruppe, zwischen „hoch-exponiert“ und „nicht-exponiert“, gibt es Arbeiter mit „permanent niedriger Belastung“, diese arbeiteten zwar auch im Bereich der Katalysatorproduktion, aber nicht direkt an den Produktionslinien (n=12). Und als andere „Zwischengruppe“ gelten Arbeiter mit „intermittierend niedriger Belastung“, die nur selten im Produktionsgebäude tätig waren und nie in den eigentlichen Katalysatoren-Produktionsbereich kamen (n=30). In den durchgeführten Auswertungen wurden nur die beiden Gruppen „hoch- und nicht-exponiert“ betrachtet.

Bei einigen Darstellungen, in denen die Jahreszeiten der Untersuchungen verglichen wurden, wurde die Jahreszeit festgelegt, in der die Person vermehrt (siehe unten) untersucht wurde (S=Sommer (n=42), W=Winter (n=135), M=gemischt (n=62)). Bei Personen mit insgesamt 3 Untersuchungsterminen mussten alle Termine in die gleiche Jahreszeit fallen, ansonsten wurde „M“ vergeben. Bei insgesamt 4, 5 oder 6 Untersuchungen wurde „eine Ausnahme“ vom übrigen Untersuchungsrythmus erlaubt (z.B. WWSW=W). Bei 7 oder 8 wahrgenommenen Terminen wurden „zwei Ausnahmen“ noch für eine jahreszeitliche Zuordnung (W oder S) toleriert. Diese Einteilungen waren nötig, da nur sehr wenige Personen mit höherer Anzahl an Untersuchungen immer in der gleichen Jahreszeit untersucht wurden. Eine andere Form des Sommer/Winter-Vergleichs wurde erreicht, in dem von den Probanden zwei aufeinander folgende Untersuchungen gegenüber gestellt wurden, die in einem Abstand von einem halben Jahr stattfanden. Außerdem wurden bei den beeinflussenden Faktoren die Medikationen der einzelnen Personen und ihre Angaben in der Eigenanamnese zur Atopie beachtet.

Auf einzelne Personen, die in den folgenden Abbildungen deutlich gegenüber den übrigen Personen auffallen (so genannte „Ausreißer“), wurde speziell eingegangen (Einzelfallanalyse). So wurde überprüft, ob die auffällige Lage innerhalb einer Abbildung durch bestimmte Einflussfaktoren (z.B. auch Medikation) oder Angaben in der Anamnese erklärt werden kann. Auf derartige Fälle wird bei den entsprechenden Abbildungen in Kapitel 3 hingewiesen.

2.7 Vorgehensweise

Jede Person, die in die Studie aufgenommen wurde, nahm an mindestens drei und an bis zu acht Untersuchungsterminen teil. Zwischen dem ersten und dem zweiten Termin war der Abstand bei den meisten Probanden ein halbes Jahr, die weiteren Untersuchungen fanden dann jährlich statt. Es wurden nun Messreihen der einzelnen Patienten für verschiedene Untersuchungsparameter (z.B. Gesamt-IgE) über die Zeit erstellt.

Hierzu wurde in Microsoft-Excel mit der Funktion „PivotTable“ nachfolgende Tabelle (Tab 2.4.; Auszug), z.B. für FEV_1 , erstellt.

Diese „Pivot-Table-Darstellung“ war sinnvoll, da die Probanden an unterschiedlich vielen Untersuchungsterminen teilgenommen hatten. In die Berechnungen fließen nur die erfassten Werte ein, bei Person „1107“ z.B. nur von drei Untersuchungen.

Tabelle 2.4: Auszug aus einer „PivotTable“-Tabelle (Microsoft-Excel);
in der obersten Zeile: Personalnummern, der untersuchten Personen („PSNR“);
links in der ersten Spalte: fortlaufende Nummer der Untersuchungstermine der einzelnen Probanden („U_ZAHL“);
in den untersten beiden Zeilen: Steigung der Regressionsgeraden („Stg“) zu FEV₁ (%Soll) an den fortlaufenden Untersuchungsterminen und zugehöriges Bestimmtheitsmaß („Bst“)

U_ZAHL \ PSNR	1102	1107	1121	1130	1156	1175	1182	1204	1210	1217	1228
1	115	135	111	104	92	95	105	109	103	108	96
2	110	119	104	114	84	107	100	104	94	117	93
3	123	134	107	108	84	104	111	98	99	112	90
4	110		105	101	90	96	102	97	102	117	95
5	111		107	103	86	103	94	99	111	107	99
6	109		108	104	93	100	98	96	103	115	94
7											
8											
StgFEV1PROZ	-1,14	-0,5	-0,23	-1,14	0,486	0,143	-1,77	-2,31	1,543	0,286	0,371
BstFEV1PROZ	0,161	0,003	0,03	0,209	0,051	0,003	0,317	0,747	0,267	0,015	0,053

Nun kann man die Messreihen für jeden Patienten graphisch über die Zeit darstellen (im Beispiel sieht man das logarithmierte Gesamt-IgE):

Abbildung 2.1: Beispiel der Darstellung von Messwerten über die Zeit (hier: logarithmiertes Gesamt-IgE = logIgE) und der zugehörigen Regressionsgeraden

Durch die Werte kann man nun eine Regressionsgerade legen. In der Regression berechnet Excel u.a. Steigung und Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden. Die Steigung entspricht dem Quotienten aus dem jeweiligen vertikalen und dem horizontalen Abstand zweier beliebiger Punkte der Geraden und ist ein Maß für die Änderung entlang der Regressionsgeraden.

Das „Bestimmtheitsmaß“ kann man als eine reziproke Abweichung der Messwerte von der Regressionsgerade auffassen. Es entspricht dem Quadrat des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten, entsprechend den in Y-Werte und X-Werte abgelegten Datenpunkten. Ein R-Quadrat-Wert (R^2) kann als der Anteil der Varianz von Y interpretiert werden, der mit Hilfe der Regressionsfunktion durch die Varianz von X erklärt wird. Das Bestimmtheitsmaß liegt als Quadrat einer Korrelation zwischen 0 und 1. Das Bestimmtheitsmaß 0 bedeutet, dass die Regressionsgerade keinen y-Wert sinnvoll vorhersagen kann. Das Bestimmtheitsmaß 1 bedeutet dagegen, dass die Einzelwerte auf der Geraden liegen, also exakt berechenbar sind.

Steigung und Bestimmtheitsmaß wurden in der „Pivot-Table“ berechnet; die Werte stehen in den letzten beiden Zeilen der Tabelle 2.4. Auf diese Weise wurden weiterhin Steigung und Bestimmtheitsmaß für jeden der 10 Parameter (Tabelle 2.5) bei jeder Person ermittelt.

Tabelle 2.5: 10 Untersuchungsparameter

Spirometrie:	- FEV1	(1)
	- bronchialer Histamintest	(2)
Hautpricktest mit:	- Platinsalz	(3)
	- saisonalen Allergenen	(4)
	- perennialen Allergenen	(5)
	- gesamten Allergenen	(6)
spezifische IgE-Antikörper gegen:		
	- saisonale Allergene	(7)
	- perenniale Allergene	(8)
	- gesamte Allergene	(9)
	- Gesamt-IgE	(10)

Fehlende Werte („missings“) flossen nicht in die Berechnungen ein. Falls Personen zwar an 3 und mehr Untersuchungsterminen teilgenommen hatten, aber es für einen Parameter (z.B. logarithmiertes IgE gesamt) nur zwei Untersuchungsergebnisse gab, wurden die beiden Werte bei den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse wurden in der Art eines Streudiagrammes -„scatter-plot“- dargestellt. Auf der X-Achse wird die Steigung der Regressionsgeraden und auf der Y-Achse das Bestimmtheitsmaß aufgetragen.

Als Beispiel saisonaler und perennialer Hauttest bei allen Personen:

Abbildung 2.2: Beispiel eines „scatter-plots“ für einen Hauttest mit saisonalen und perennialen Allergenen

„O“: Haut-Pricktest mit saisonalen Allergenen (Maximum aus Tests mit Gräser- und Birkenpollen)

„X“: Hauttest mit perennialen Allergenen (Maximum aus Tests mit Katzenepithelien und Hausstaubmilben)

Jeder Punkt spiegelt die Regressionsgerade eines Patienten für den entsprechenden Parameter wieder. Liegt ein Punkt rechts von der Y-Achse (im Bereich positiver Steigung) bedeutet dies, dass z.B. beim Hauttest der Quaddeldurchmesser bei dem jeweiligen Patienten im Zeitverlauf zunimmt. Für das Bestimmtheitsmaß wurde hier auf der Y-Achse bei 0,2 eine Grenze gezogen, unter der die Variabilität der Werte zu groß wird. Trat bei einer Person im Hauttest bei allen Untersuchungen keine Quaddel auf, ist die Steigung 0 und das Bestimmtheitsmaß 1, da alle Einzelwerte auf der Regressionsgeraden liegen.

Die Steigungen der verschiedenen Regressionsgeraden und das Bestimmtheitsmaß der einzelnen Werte um diese wurden nun als Größen herbeigezogen, um die verschiedenen Effektparameter und „confounder“ in den Beschwerdekategorien miteinander zu vergleichen.

In Microsoft-Excel wurden die gesammelten statistischen Daten so dargestellt, dass man auf einfachem Wege die verschiedenen Tests und Personengruppen in die „scatter-plots“ ein- bzw. ausblenden konnte. So wurde es möglich, über die Darstellungen der Punkte mit unterschiedlichen Formen und Farben, die Parameter und die Beschwerdegruppen graphisch über die Lage ihrer Punktwolken in der Matrix miteinander zu vergleichen. Auffälligkeiten in den „scatter-plots“ wurden zum Teil zur Überprüfung auch mit „box- and whisker-plots“ dargestellt. Aber auch ohne graphische Weiterverarbeitung von Daten, konnten mit der Art der Datenaufbereitung Gruppenauszählungen auf einfache Weise durchgeführt werden.

2.8 Statistik

Optisch auffällige Darstellungen in den erstellten „scatter-plots“ wurden zur Quantifizierung der Auffälligkeit u.a. mit Hilfe des „exakten Tests von Fisher“ rein formal abgeschätzt. Da zunächst die Inspektion der „scatter-plots“ erfolgte und im Folgenden darauf aufbauend erst die Formulierung und formale Berechnung der Teststatistik stattfand, handelt es sich aber nicht um einen Signifikanztest. Die Teststatistik dient nur zur Quantifizierung der Auffälligkeiten.

3. Ergebnisse

Es wurden insgesamt mehr als 150 „scatter-plots“ visuell systematisch gesichtet und ausgewertet (Abbildung 3.1).

Abbildung 3.1: Algorithmus zur Erstellung und Auswertung der „scatter-plots“

Es ergeben sich somit mindestens 13 „scatter-plots“ pro Untersuchungsparameter ($10 \times 13 = 130$) (Abbildung 3.1). Des Weiteren wurden z.B. auch „confounder“ in eine Abbildung mit Parameter und Beschwerdegruppe eingeblendet, so dass noch eine gewisse Anzahl an möglichen Kombinationen untereinander hinzukommen.

Es werden im Folgenden (um die Zufälligkeit zu mindern) nur die visuell auffälligsten Ergebnisse gezeigt und deskriptiv analysiert.

3.1 Analyse der Beschwerden

Hier wurden einfache Auszählungen vorgenommen, die auf den Einteilungen in Beschwerdegruppen und auf den anamnestisch erhobenen Angaben der Probanden beruhen.

Anmerkungen zu den nachfolgenden Tabellen (3.1.1. bis 3.1.4.):

- „ohne Beschwerden“ = es wurden nie Beschwerden angegeben
- „Beschwerden mit Arbeitsbezug“ = es wurde z.B. angegeben, dass die Beschwerden während der Arbeit schlimmer waren
- „inzidente Beschwerden“ = bei der ersten Untersuchung ohne Beschwerden, dann sind im weiteren Verlauf Beschwerden aufgetreten und auch bei den nachfolgenden Untersuchungsterminen geblieben
- „Atopie“ = Atopie gegenüber Umweltallergenen in der Eigenanamnese (Typ-I-Allergie) (z.B. Heuschnupfen etc.)
- hat eine Person sowohl rhinitische Beschwerden mit Arbeitsbezug, als auch asthmatische Beschwerden ohne Arbeitsbezug angegeben, wird sie der Gruppe „Beschwerden mit Arbeitsbezug“ zugeordnet (die arbeitsbezogenen Beschwerden erhalten dadurch eine geringfügig höhere Gewichtung)

3.1.1 Atopie

Tabelle 3.1: Atopie in der Eigenanamnese

1) Atopie	Atopiker		Nicht-Atopiker	
Summe	68		171	
ohne Beschwerden	16	23,5%	117	68,4%
Beschwerden mit Arbeitsbezug	5	7,4%	14	8,2%
Beschwerden ohne Arbeitsbezug	47	69,1%	40	23,4%
Platinsalz-Allergie	2	2,9%	11	6,4%
inzidente Beschwerden	11	16,2%	24	14,0%

Man erkennt zum einen, dass von den Nicht-Atopikern 68,4% keine Beschwerden angaben, während es bei den Atopikern nur 23,5% waren [formal signifikant mit Fisher's exaktem Test: $p_f (= p\text{-formal}) < 0,0001$]. Zum anderen sieht man, dass die Atopie die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie (Konversion des Haut-Pricktests mit Platinsalz von negativ zu positiv mit einem Quaddeldurchmesser $\geq 4\text{mm}$) (2,9% vs. 6,4%) oder inzidente Beschwerden (16,2% vs. 14,0%) nicht fördert.

3.1.2 Exposition

Tabelle 3.2: Exposition gegenüber Platinsalz

„hohe“ = hoch exponierter Arbeitsbereich,

„keine“ = nicht-exponierter Arbeitsbereich

2) Exposition	hohe		keine	
Summe	89		108	
ohne Beschwerden	50	56,2%	62	57,4%
Beschwerden mit Arbeitsbezug	11	12,4%	6	5,6%
Beschwerden ohne Arbeitsbezug	28	31,5%	40	37,0%
Platinsalz-Allergie	12	13,5%	*1	0,9%
inzidente Beschwerden	22	24,7%	6	5,6%

*: Bei der einen Person, die eine Platinsalz-Allergie entwickelte und die in der Tabelle als „nicht-exponiert“ geführt wird, stellte sich später heraus, dass diese missklassifiziert war und auch als „hoch-exponiert“ zu bezeichnen ist

Eine hohe Exposition gegenüber Platinsalz fördert Beschwerden mit Arbeitsbezug (12,4% vs. 5,6%) [$p_f = 0,0755$], wobei dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant ist. Auch die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie (13,5% vs. 0,9% bzw. 0%*) [$p_f = 0,0004$] und inzidente Beschwerden (24,7% vs. 5,6%) [$p_f = 0,0001$] werden durch eine hohe Exposition gegenüber Platinsalz begünstigt. Insgesamt betrachtet, haben aber Personen, die nicht exponiert waren, nicht weniger Beschwerden (57,4% vs. 56,2%). (siehe Abbildung 3.2)

3.1.3 Platinsalz-Allergie

Tabelle 3.3: Entwicklung einer Platinsalz-Allergie (Konversion des Haut-Pricktests mit Platinsalz von negativ zu positiv mit einem Quaddeldurchmesser $\geq 4\text{mm}$)

3) Platinsalz-Allergie	Pt-Allergie		keine Pt-Allergie	
Summe	13		226	
ohne Beschwerden	2	15,4%	131	58,0%
Beschwerden mit Arbeitsbezug	5	38,5%	14	6,2%
Beschwerden ohne Arbeitsbezug	6	46,2%	81	35,8%
Atopie in Eigenanamnese	2	15,4%	66	29,2%
inzidente Beschwerden	6	46,2%	29	12,8%

Zum einen erkennt man (wie auch schon Tabelle 3.1 gezeigt hat), dass unter den Platinsalz-Allergikern nicht vermehrt Atopiker vertreten sind. Zum anderen zeigt die Tabelle, dass unter den Platinsalz-Allergikern nur 15,4% keine Beschwerden angaben (vs. 58%) [$p_f = 0,0029$].

Außerdem gaben diese häufig Beschwerden mit Arbeitsbezug an (38,5% vs. 6,2%) [$p_f = 0,0016$] und auch inzidente Beschwerden wurden in dieser Gruppe häufiger genannt (46,2% vs. 12,8%) [$p_f = 0,0052$].

3.1.4 Inzidente Beschwerden

Tabelle 3.4: inzidente Beschwerden (bei der ersten Untersuchung keine Beschwerden, dann im Verlauf Beschwerden entwickelt, die bei den weiteren Untersuchungsterminen auch geblieben sind)

4) inzidente Beschwerden	inzidente Beschwerden		nie Beschwerden	
Summe	35		133	
Platinsalz-Allergie	6	17,1%	2	1,5%
Beschwerden mit Arbeitsbezug	8	22,9%
Beschwerden ohne Arbeitsbezug	27	77,1%
Atopie in Eigenanamnese	11	31,0%	16	12,0%
hohe Exposition	22	63,0%	50	38,2%
keine Exposition	6	17,0%	62	46,6%

Unter den Probanden mit inzidenten Beschwerden finden sich mehr Platinsalz-Allergiker (17,1% vs. 1,5%) [$p_f=0,0011$], mehr Atopiker (31% vs. 12%) [$p_f=0,0082$] und mehr „Hoch-Exponierte“ (63% vs. 38,2%) [$p_f=0,0064$] als bei den Personen, die nie Beschwerden angaben.

3.2 Gesamt-IgE

3.2.1 Gesamt-IgE bei Platinsalz-Allergikern

Abbildung 3.2: Gesamt-IgE bei „Platinsalz-Allergikern“ (■) (n=13) gegenüber „Nicht-Allergikern“ (○) (n=226)

Von den insgesamt 13 Platinsalz-Allergikern liegen 11 auf der rechten Seite der y-Achse (siehe Abbildung 3.2), sie zeigen also einen Anstieg im Gesamt-IgE. Die beiden Platinsalz-Allergiker, die einen geringen Abfall zeigen, liegen im Bestimmtheitsmaß deutlich unter der Grenze von 0,2, so dass diese Werte eher zufällig entstanden sind [für Platinsalz-Allergiker mit Bestimmtheitsmaß $> 0,2$: $p_f = 0,0174$]. Die Nicht-Allergiker liegen im Diagramm eher gleichmäßig verteilt.

Diese Beobachtung lässt sich auch in Form eines Box-Plots darstellen:

Abbildung 3.3: box-plot: Gesamt-IgE bei „Nicht-Allergikern“ (linke Diagrammhälfte) und „Platinsalz-Allergikern“ (rechte Diagrammhälfte); Dargestellt sind: 10%-, 25%-, 50%- (Median), 75%- und 90%-Quantile (aus Gründen der Übersicht wurden nicht alle Untersuchungstermine dargestellt)

Auch in dieser Darstellung erkennt man, dass die Platinsalz-Allergiker im Zeitverlauf mit dem Gesamt-IgE ansteigen und bei den Nicht-Allergikern die Werte auf einem gleich bleibenden Niveau leicht schwanken. Bei den Platinsalz-Allergikern wird der siebte Untersuchungstermin nicht dargestellt, da (nach Plan) nur die Allergiker daran teilgenommen hatten, die kurz zuvor konvertiert waren. Die Platinsalz-Allergiker haben in dieser Darstellung schon am ersten Untersuchungstermin höhere Gesamt-IgE-Werte.

3.2.2 Gesamt-IgE bei Rauchern

Im Folgenden wird gezeigt, welchen Einfluss das Rauchverhalten auf die Entwicklung des Gesamt-IgE hat:

Abbildung 3.4: Gesamt-IgE bei Rauchern, mit mindestens 5 Untersuchungen (n=64)

Abbildung 3.5: Gesamt-IgE bei Nicht-Rauchern, mit mindestens 5 Untersuchungen (n=56)

Im Vergleich der Abbildungen 3.4 und 3.5 erkennt man, dass bei den Rauchern allenfalls ein leichter Trend zum Anstieg des Gesamt-IgE, bei den Nicht-Rauchern jedoch ein eindeutiger Trend zum Anstieg des Gesamt-IgEs im Zeitverlauf zu erkennen ist (vermehrt Personen, die rechts von der y-Achse liegen!) [für Bestimmtheitsmaß $> 0,2$: $p_f=0,0136$].

Wenn man die Personen aus Abbildung 3.5 einmal aufgliedert und weitere mögliche „confounder“ mitbetrachtet, so entsteht folgender scatter-plot:

Abbildung 3.6: Gesamt-IgE bei Nicht-Rauchern, mit mindestens 5 Untersuchungen (n=56)

Bei Personen mit BM (R^2) >0,2:

- ▲ = „hoch-exponierte“ Personen (n=6);
- = „Atopiker“ (Typ-I-Allergiker) (n=9);
- = „hoch-exponierte Atopiker“ (n=4)
- = nicht „hoch-exponiert“ und nicht „Atopiker“

Man findet unter den Nicht-Rauchern, die im Gesamt-IgE deutlich ansteigen, viele „Hoch-Exponierte“ und viele „Atopiker“.

3.2.3 Gesamt-IgE bei inzidenten Beschwerden

Abbildung 3.7: Gesamt-IgE bei Personen mit „inzidenten Beschwerden“ (bei der ersten Untersuchung keine Beschwerden, dann in einer Folgeuntersuchung neue Beschwerden, die im weiteren Verlauf auch geblieben sind) (n=35)

⇨: bei dieser Person handelt es sich um einen Platinsalz-Allergiker, der an lediglich vier Untersuchungsterminen teilgenommen hatte

Bei der Gruppe mit inzidenten Beschwerden ist meist ein vermehrter Anstieg des Gesamt-IgEs im Verlauf zu beobachten (siehe Abbildung 3.7).

3.3 FEV₁

3.3.1 FEV₁ bei Rauchern und Nicht-Rauchern

Die folgenden Abbildungen zeigen, wie sich FEV₁ bei Rauchern, Ex-Rauchern und Nicht-Rauchern entwickelt. Um besonders starke Raucher hervorzuheben, wurde eine Gruppe von Personen zusammengefasst, die mehr als 20 pack-years im Rauchverhalten angaben. Als weiteres

Kriterium, um die statistische Aussagekraft bei den Abbildungen zu erhöhen, wurden hier nur Personen ausgewertet, die an mindestens fünf Untersuchungsterminen teilgenommen hatten.

Abbildung 3.8: FEV₁ bei Nicht-Rauchern; mit mindestens 5 Untersuchungen (n=56)

{ : diese Person gab häufige Atemwegsbeschwerden an und ist ein ehemaliger Raucher
 { : bei diesem Probanden wurden keine Auffälligkeiten gefunden

Man erkennt in Abbildung 3.8, dass unter den Nicht-Rauchern einige Personen im FEV₁ ansteigen und einige leicht abfallen. Ein Trend ist hier nicht zu erkennen.

Abbildung 3.9: FEV₁ bei Rauchern; mit mindestens 5 Untersuchungen (n=64)

Bei den Rauchern (Abbildung 3.9) sieht man, dass das FEV₁ bei einzelnen Personen zwar ansteigt, aber bei der überwiegenden Gruppe über die Zeit eher abnimmt.

Abbildung 3.10: FEV₁ bei Rauchern und Ex-Rauchern;
>20 pack-years, mit mindestens 5 Untersuchungen (n=24)

{
 ⇨ : diese Person gab Belastungsdyspnoe an
 ⇨ : bei diesem Probanden steigt die Regressionsgerade leicht an, da bei der vierten von fünf Untersuchungsterminen das FEV₁ höher war als bei den übrigen. Ein stetiger Anstieg ist jedoch nicht zu beobachten, was durch das mittelmäßige Bestimmtheitsmaß belegt wird.)

Wenn man, wie in Abbildung 3.10, eine Gruppe von starken Rauchern und Ex-Rauchern (>20 pack-years) zusammenfasst, ist die Abnahme des FEV₁ noch deutlicher zu erkennen.

3.3.2 FEV₁ bei inzidenten Beschwerden

Abbildung 3.11: FEV₁ bei inzidenten Beschwerden (= neu aufgetretene und gebliebene Beschwerden); Einflussfaktoren Atopie (■), Rauchen (●), Platin-Allergie (▲) sind hervorgehoben (n=35) (Atopie und Rauchen und nur bei BM >0,2 hervorgehoben)

{⇒ : beide Personen mit deutlichem Anstieg des FEV₁ haben an lediglich vier Untersuchungsterminen teilgenommen, was die statistische Aussagekraft einschränkt

In der Gruppe der Personen mit inzidenten Beschwerden hat das FEV₁ eine Tendenz zum Abfall über die Zeit (siehe Abbildung 3.11). Weiterhin erkennt man, dass die Personen, die im FEV₁ abfallen, vermehrt Raucher und Atopiker sind. Die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie scheint in dieser Gruppe keinen Einfluss auf den FEV₁-Abfall zu haben.

3.4 Bronchialer Histamintest

3.4.1 Bronchialer Histamintest bei inzidenten Beschwerden

Der bronchiale Histamintest (Steigung der Dosiswirkungskurve) soll eine Hyperreaktivität des Bronchialsystems diagnostizieren. Ein Anstieg stellt dabei eine Entwicklung ins Pathologische dar. Die nachfolgende Graphik zeigt die Testergebnisse bei Personen mit inzidenten Beschwerden.

Abbildung 3.12: Histamintest (Steigung der Dosiswirkungskurve): Personen mit inzidenten Beschwerden (n=32)

Man sieht in Abbildung 3.12 einige Personen im Histamintest ansteigen (pathologisch), aber auch vergleichbar viele im Test abfallen.

3.4.2 Bronchialer Histamintest bei Platinsalz-Allergie

Abbildung 3.13: bronchialer Histamintest (Steigung der Dosiswirkungskurve);

● = „Platinsalz-Allergiker“ (n=12), (Nicht-Allergiker n=208)

⎵ : diese Person gab Asthma und rezidivierende Bronchitis an, sie nahm aber nur an vier Untersuchungsterminen teil

Die vorangestellte Abbildung 3.13 zeigt den bronchialen Histamintest bei allen Personen, wobei die Platinsalz-Allergiker herausgestellt wurden. Sowohl bei allen Personen, als auch insbesondere bei den Platinsalz-Allergikern sieht man eine weitgehend gleichmäßige Verteilung um die y-Achse. Es ist also keine eindeutige Tendenz in Richtung Anstieg oder Abfall des bronchialen Histamintests über die Zeit zu erkennen.

3.5 Hauttest

3.5.1 Hauttest auf Platinsalz

Abbildung 3.14: Hauttest auf Platinsalz; ■= Platinsalz-Allergiker (n=13)

{ $\Rightarrow$: diese Person hat nur an drei Untersuchungsterminen teilgenommen, ist Atopiker, hat seit Jahren Asthma und gab beim dritten Untersuchungstermin „Aerodur“ (Terbutalin) als Medikation an

Die Platinsalz-Allergiker zeigen sowohl eine deutliche Steigung, als auch ein hohes Bestimmtheitsmaß (bei allen $> 0,4$) im Hauttest auf Platinsalz (siehe Abbildung 3.14), über den sie auch definiert wurden. Aus methodischen Gründen ist mit dem oben abgebildeten Ergebnis zu rechnen, da der letzte Wert des Hauttest mit Platinsalz auch immer der größte ist.

3.5.2 Hauttest bei Rauchern

Abbildung 3.15: „Hauttest gesamt“ bei Rauchern mit mind. 5 Untersuchungen (n=64)

↘ : die Person arbeitet im hoch-exponiertem Bereich und gab 11 pack-years an
 ➡ : dieser Proband ist Platinsalz-Allergiker, der im hoch-exponiertem Arbeitsbereich arbeitet. Bei ihm tritt ein saisonaler Heuschnupfen neu auf.

Abbildung 3.16: „Hauttest gesamt“ bei Nicht-Rauchern mit mindestens 5 Untersuchungen (n=56)

↘ : diese Person zeigt insbesondere einen Abfall im Hauttest auf Hausstaubmilbe
 ➡ : der Proband gibt „Solosin“ (Theophyllin) als Medikation an und zeigt in den letzten beiden von 7 Untersuchungsterminen einen Anstieg des Hauttests auf Hausstaubmilbe

Der Vergleich Hauttest „gesamt“ (Maximum aus saisonalen und perennialen Hauttests) bei Rauchern und Nicht-Rauchern zeigt, dass die Raucher in diesem Test im Zeitverlauf ansteigen (Abbildung 3.15). Die Nicht-Raucher dagegen lassen allenfalls eine leichte Tendenz zum Anstieg erkennen (Abbildung 3.16), der aber keineswegs so ausgeprägt ist, wie bei den Rauchern [für Bestimmtheitsmaß $> 0,2$: $p_f = 0,0979$]. Dieses Ergebnis ist statistisch allerdings nicht signifikant.

3.5.3 Hauttests im Sommer/Winter-Vergleich

Im Folgenden werden die verschiedenen Hauttests (gesamt, saisonal und perennial) im jahreszeitlichen Vergleich, sowie im Vergleich zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern dargestellt.

Abbildung 3.17: Hauttests (HT) im jahreszeitlichen Vergleich, Anteil der Personen mit Quaddeldurchmesser ≥ 4 mm; JZ=Jahreszeit zum Untersuchungszeitpunkt, S=Sommer, W=Winter; die Einteilung „Atopiker/Nicht-Atopiker“ erfolgte aufgrund der Anamnese

Die Säulendiagramme (Abbildung 3.17) zeigen, dass bei Untersuchung im Sommer tendenziell mehr Personen einen positiven Pricktest entwickeln ($\geq 4\text{mm}$). Eine leichte jahreszeitliche Abhängigkeit wird aber nicht nur bei den saisonalen, sondern auch bei den perennialen Allergenen beobachtet.

3.6 Spezifische IgE-Antikörper

3.6.1 Spezifische IgE-Antikörper gegen perenniale Antigene

Abbildung 3.18: spezifische IgE-Antikörper gegen perenniale Antigene bei allen Personen (n=212)

- : diese Person hat nur an drei Untersuchungsterminen teilgenommen, gibt beim dritten Termin „Aerodur“(Terbutalin) als Medikation an und hat beim ersten Untersuchungstermin einen auffällig hohen Wert bei den Antikörpern gegen Katzenallergene
 ↓ : beide Probanden steigen insbesondere mit den Antikörpern gegen Katzenallergene an)

Es wird die Entwicklung der spezifischen IgE-Antikörper gegen perenniale Antigene von allen untersuchten Personen aufgezeigt. Die Abbildung 3.18 zeigt nur vereinzelte Personen, die bei den spezifischen Antikörpern über die Zeit abfallen. Man erkennt eher einen eindeutigen Anstieg bei den meisten Probanden. Viele liegen hierbei auch in einem Bereich mit hohem Bestimmtheitsmaß.

3.6.2 Spezifische IgE-Antikörper gegen perenniale und saisonale Antigene im Vergleich

Abbildung 3.19: spezifische IgE-Antikörper bei allen Personen;
○= saisonale IgEs, += perenniale IgEs

Im Bereich links von der y-Achse (Abfall über die Zeit) sieht man vor allem die Antikörper gegen saisonale Allergene, bei denen einige Personen auch deutlich abfallen. (siehe Abbildung 3.19) Im Bereich positiver Steigung (rechts von der y-Achse = Anstieg über die Zeit) fällt auf, dass zwar hier Antikörper sowohl gegen saisonale, als auch gegen perenniale

Allergene zu finden sind, aber die Antikörper gegen perenniale Allergene steigen deutlich stärker an, als die gegen saisonale.

3.6.3 Spezifische IgE-Antikörper im Sommer/Winter-Vergleich

In der folgenden Darstellung werden die verschiedenen spezifischen IgE-Antikörper gegen Allergene (gesamt, saisonal und perennial) im jahreszeitlichen Vergleich, sowie im Vergleich zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern aufgezeigt.

Abbildung 3.20: spezifische IgE-Antikörper im jahreszeitlichen Vergleich; Anteil der Personen mit $\text{IgE} > -0,4559$ ($\log 0,35$); JZ=Jahreszeit zum Untersuchungszeitpunkt, S=Sommer, W=Winter; die Einteilung „Atopiker/Nicht-Atopiker“ erfolgte aufgrund der Anamnese

Man erkennt insgesamt einen Unterschied zwischen Atopikern (größerer Anteil an Personen mit positivem Testergebnis) und Nicht-Atopikern und

auch zwischen Untersuchungen, die im Sommer bzw. im Winter stattgefunden haben. Hierbei fällt außerdem auf, dass der jahreszeitliche Unterschied in der Gruppe der Atopiker bei den Antikörpern gegen perenniale Allergene deutlicher ausfällt als gegen saisonale. Auffällig in der Gruppe der Nicht-Atopiker ist bei den Antikörpern gegen die gesamten Allergene und vor allem gegen perenniale Allergene, dass der Anteil der Personen, die ein positives Testergebnis aufweisen, im Winter leicht größer ist als im Sommer.

3.7 Berechnungen von Sensitivität und Spezifität

Vergleichbar mit 3.1 wurden im Folgenden einfache Auszählungen vorgenommen, die auf den Einteilungen in Beschwerdegruppen und auf den anamnestisch erhobenen Angaben der Probanden beruhen. Um die statistischen Merkmale verschiedener Untersuchungsparameter zu ermitteln, wurden einmal „inzidente Beschwerden“ als „Gold-Standard“ gewählt (Tabelle 3.5) und einmal ein positiver Haut-Pricktest auf Platinsalz (Tabelle 3.6).

Erläuterungen zu den nachfolgenden Tabellen:

- „rp“ = richtig positive
- „fp“ = falsch positive
- „rn“ = richtig negative
- „fn“ = falsch negative
- „sens“ = Sensitivität
- „spez“ = Spezifität
- „ppv“ = positiv prädiktiver Wert
- „npv“ = negativ prädiktiver Wert
- „HTPT“ = Haut-Pricktest auf Platinsalz

Tabelle 3.5: statistische Werte von Untersuchungsparametern; als Gold-Standard: „inzidente Beschwerden“ (= neu aufgetretene und gebliebene Beschwerden)

<u>Mit Gold-Standard:</u> <u>inzidente Beschwerden</u>	rp	fp	rn	fn	sens	spez	ppv	npv
Beschwerden mit Bezug	8	11	193	27	0,23	0,95	0,42	0,88
HTPT positiv	6	7	197	29	0,17	0,97	0,46	0,87
Beschwerden mit Bezug und HTPT positiv	3	2	202	32	0,09	0,99	0,60	0,86
Beschwerden mit Bezug oder HTPT positiv	11	16	188	24	0,31	0,92	0,41	0,89
FEV ₁ -Abfall > 100ml/Jahr	5	46	158	30	0,14	0,77	0,10	0,84
Abfall im Histamintest > 15%	6	21	183	29	0,17	0,90	0,22	0,86

Wenn man „inzidente Beschwerden“ als Gold-Standard betrachtet (Tabelle 3.5), haben Beschwerden, die mit Arbeitsbezug angegeben werden, eine Sensitivität von 0,23 und eine Spezifität von 0,95. Der Haut-Pricktest auf Platinsalz hat eine hohe Spezifität von 0,97 und einen negativen prädiktiven Wert von 0,87. Die Kombination von Beschwerden mit Arbeitsbezug und gleichzeitig positiven Haut-Pricktest auf Platinsalz hat einen positiven prädiktiven Wert von 0,60. FEV₁ und bronchialer Histamintest stellen sich nicht sehr sensitiv dar (0,14 bzw. 0,17), wobei der bronchiale Histamintest eine Spezifität von 0,90 erzielt.

Tabelle 3.6: statistische Werte von Untersuchungsparametern; als Gold-Standard: Hautpricktest auf Platinsalz (HTPT)

<u>Mit Gold-Standard: HTPT</u>	rp	fp	rn	fn	sens	spez	ppv	npv
Beschwerden mit Bezug	5	14	212	8	0,38	0,94	0,26	0,96
inzidente Beschwerden	6	7	197	29	0,46	0,87	0,17	0,97
Beschwerden: inzident oder mit Bezug	8	38	188	5	0,62	0,83	0,17	0,97
FEV ₁ -Abfall > 100ml/Jahr	1	50	176	12	0,08	0,78	0,02	0,94
Abfall im Histamintest > 15%	3	24	202	10	0,23	0,89	0,11	0,95

Mit dem Haut-Pricktest auf Platinsalz (HTPT) als Gold-Standard (Tabelle 3.6), haben Beschwerden, die entweder mit Arbeitsbezug oder als inzident angegeben werden, mit 0,62 eine hohe Sensitivität. Einzeln betrachtet haben Beschwerden mit Arbeitsbezug eine Spezifität von 0,94. FEV₁ und Histamintest zeigen mit 0,08 bzw. 0,23 eine niedrige Sensitivität.

4. Diskussion

4.1 Analyse der Beschwerden

Eine vorbestehende Atopie verursacht zwar insgesamt mehr Beschwerden als bei Vergleichspersonen ohne Atopie, jedoch scheint bei unserem Kollektiv die Atopie keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie oder die Entwicklung von inzidenten Beschwerden zu haben (vergleiche 3.1.1). Dass Atopie kein Risikofaktor für die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie ist, wurde bereits in der Vergangenheit beschrieben (Merget et al., 2003). Es wird in unserer Arbeit auch bestätigt, dass bei Platinsalz-Allergie individuelle Faktoren, wie z.B. Atopie oder Rauchen, im Vergleich zur eigentlichen Exposition gegenüber dem Berufsallergen nur einen geringen Stellenwert einnehmen (Gautrin et al., 2003). Je höher die Exposition gegenüber einem Berufsallergen ist, desto größer ist auch das Risiko für die Entwicklung einer Allergie dagegen.

Eine hohe Exposition gegenüber Platinsalzen fördert die Entstehung von inzidenten Beschwerden und Beschwerden mit Bezug zur Arbeit (siehe 3.1.2). Wobei zu beachten ist, dass Arbeiter, die wissen, dass sie in einem hoch exponiertem Arbeitsbereich tätig sind, eventuell auch eine stärkere Selbstbeobachtung haben und somit möglicherweise eher über Beschwerden klagen bzw. ihre Beschwerden auch eher in Bezug zu ihrer Arbeit sehen. Dass eine hohe Platinsalz-Exposition die Entwicklung einer Allergie dagegen fördert, wurde bereits in der Vergangenheit beschrieben (Merget et al., 2000).

Platinsalz-Allergiker geben in unserer Auswertung vermehrt Beschwerden mit Bezug zur Arbeit und vermehrt auch inzidente Beschwerden an (3.1.3). Jedoch ist auch hier auf eine mögliche verstärkte Selbstbeobachtung hinzuweisen.

Der Fragebogen als Arbeitsmedizinisches Werkzeug scheint im Vergleich zu anderen Untersuchungsparametern eine hohe Sensitivität zu haben (vergleiche Tabelle 3.6). Die Sensitivität des Fragebogens hängt allerdings stark davon ab, ob durch die Angaben möglicherweise ein Verlust des Arbeitsplatzes droht. In unserer Studie war dies nicht der Fall. Liss et al. (2006) beschrieben, dass es, auch durch Angst um den Arbeitsplatz, bei der Anamnese zu falsch-negativen Ergebnissen kommen kann. Der Fragebogen wurde von Liss et al. dabei dennoch als relativ sensitiv, aber nicht spezifisch beschrieben.

Die Spezifität des Fragebogen in der vorliegenden Studie ist zwar anderen diagnostischen Hilfsmitteln unterlegen, ist aber dennoch recht hoch (0,94).

Wichtig ist, dass inzidente Beschwerden, auch wenn sie ohne Bezug zur Arbeit angegeben werden, auf die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie hinweisen können (Sensitivität: 0,46; Spezifität: 0,87; siehe auch Tabellen 3.3 und 3.4).

Für die Arbeitsmedizinische Vorsorge ist die Anamnese per Fragebogen nach unseren Auswertungen ein wichtiges und sinnvolles Werkzeug.

4.2 Gesamt-IgE

In unseren Auswertungen steigt das Gesamt-IgE bei den Platinsalz-Allergikern im Zeitverlauf an (3.2.1). Daraus lässt sich vermuten, dass die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie ein IgE-vermittelter Prozess ist.

Bei der Entwicklung einer Allergie gegen Platinsalze wurde auch von anderen Autoren ein Anstieg des Gesamt-IgEs beobachtet (Calverley et al., 1999). Die Entwicklung einer Allergie gegen Platinsalze als ein IgE-vermittelter Prozess wurde ebenfalls in der Vergangenheit beschrieben (Übersicht von Bernstein und Merget, 2006).

Der Anstieg des Gesamt-IgEs bei den Nicht-Rauchern, im Vergleich zu den Rauchern, lässt sich durch den hohen Anteil von hoch-exponierten Personen und Personen mit Atopie in dieser Gruppe erklären (3.2.2).

Dass Rauchen als Risikofaktor für die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie beobachtet wurde (Merget et al., 2003; Venables et al., 1989), könnte möglicherweise sekundär mit diesem erhöht beschriebenen Gesamt-IgE einhergehen. Dieser Zusammenhang kann in unserer Studie jedoch nicht dargestellt werden.

In unseren Auswertungen im Rahmen einer Längsschnittstudie, in denen Nicht-Raucher einen Anstieg im Gesamt-IgE zeigen, wurden allerdings die Entwicklungen von Werten im Zeitverlauf beschrieben und keine absoluten Werte einmalig erhoben, wie es im Rahmen von großen Querschnittstudien der Fall ist. Dadurch kann es zu den dargestellten Unterschieden kommen.

Arbeiter mit inzidenten Beschwerden zeigen ebenfalls einen Anstieg des Gesamt-IgEs im Zeitverlauf (3.2.3). Möglicherweise ist das dadurch zu erklären, dass, wie bereits unter 4.1 gezeigt, in dieser Gruppe die Platinsalz-Allergiker auftreten. Es könnte damit einhergehen, dass auch

eine Korrelation des Gesamt-IgEs mit asthmatischen Beschwerden und vermehrter Hauttest-Reaktion gegen Umweltallergene beschrieben wurde (Annesi et al., 1992).

Das Gesamt-IgE ist für die Diagnostik einer Platinsalz-Allergie zwar sensitiv, aber nicht spezifisch genug. Für die Arbeitsmedizinische Vorsorge ist es somit nicht sinnvoll einzusetzen.

4.3 FEV₁

Bei Rauchern und Ex-Rauchern fällt in unserer Studie FEV₁ deutlich ab. Je stärker der Nikotinabusus ist, desto stärker scheint auch FEV₁ abzufallen (3.3.1). Die Abnahme des FEV₁ in Relation zur Dauer des Nikotinabusus bestätigt die Beobachtungen in der Vergangenheit von Burchfiel et al. (1995).

Bei Personen mit inzidenten Beschwerden fällt FEV₁ zwar auch ab, aber bei genauerer Analyse fallen auch in dieser Gruppe vermehrt Raucher und Atopiker auf (3.3.2). Die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie scheint in dieser Probanden-Gruppe für den FEV₁-Abfall allerdings keine Rolle zu spielen.

Die Lungenfunktion stellt sich weder sensitiv (Tabellen 3.5 und 3.6: 0,14 bzw. 0,08), noch spezifisch (0,77 bzw. 0,78) dar, um die Entwicklung der Platinsalz-Allergie zu diagnostizieren. Dennoch sollte die Spirometrie in der Arbeitsmedizinischen Vorsorge durchgeführt werden, weil sie ohne großen Aufwand durchzuführen ist und zur Früherkennung von Krankheiten ohne Platinsalz-Pricktest-Reaktivität geeignet sein kann.

4.4 Bronchialer Histamintest

Der bronchiale Histamintest zeigt weder bei Personen mit inzidenten Beschwerden (3.4.1), noch bei Platinsalz-Allergikern (3.4.2) eine auffällige Veränderung im Zeitverlauf. Wobei die Anzahl der Personen in beiden Gruppen auch nicht sehr groß war.

Wie die Lungenfunktion war auch der Histamintest nicht sensitiv (Tabellen 3.5 und 3.6: 0,17 bzw. 0,23), zeigt aber zumindest eine Spezifität von 0,90 bzw. 0,78.

Gorski et al. (1999) beschrieben dazu, dass, auch wenn Personen zwei bis drei Jahre nach Beendigung der arbeitsbedingten Exposition über eine Verbesserung ihres körperlichen Befindens berichten, keine Veränderung der unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität beobachtet wurde.

Beach et al. (2007) haben beschrieben, dass in Verbindung mit einem spezifischen Hauttest oder spezifischem IgE die unspezifische bronchiale Provokation aber auch ein gutes diagnostisches Mittel sein kann, wenn eine spezifische bronchiale Testung nicht verfügbar ist.

Auch um ein aktuelles Asthma bzw. Berufsasthma auszuschließen, wurde der Metacholin-Test, aufgrund seines hohen negativen prädiktiven Wertes, beschrieben und als sinnvoll eingestuft (Bernstein et al., 2006). In unseren Auswertungen hat der Histamintest einen negativen prädiktiven Wert von 0,86 bzw. 0,95 (Tabellen 3.5 und 3.6). Da bei der Platinsalzallergie allerdings der Hauttest mit Platinsalz auch einen hohen negativen prädiktiven Wert hat, wird der Histamintest hier nicht empfohlen.

4.5 Hauttest

Der Haut-Pricktest mit Platinsalz ist zwar dem Fragebogen in Spezifität (0,97; Tabelle 3.5) überlegen (auch 3.5.1), dennoch hat, wie bereits in 4.1 beschrieben, auch der Fragebogen eine hohe Spezifität. Bei der Sensitivität scheint der Fragebogen dem Haut-Pricktest auf Platinsalz (0,17) überlegen zu sein. Allerdings stellt sich bei anderen Allergenen als Platinsalz möglicherweise eine andere Situation dar.

Auf die methodischen Besonderheiten bei der graphischen Darstellung wurde bereits im Ergebnis-Kapitel hingewiesen (letzter Wert des Hauttest mit Platinsalz ist auch immer der Größte; Platinsalz-Allergiker wurden über diesen Test diagnostiziert).

Dennoch wird in unseren Auswertungen die hohe Qualität des Pricktests, auch im Hinblick auf Spezifität und Sensitivität bestätigt (Merget et al., 2003). Außerdem wurde beobachtet, dass es mit Hilfe des Pricktests möglich ist, die Entwicklung einer Allergie frühzeitig zu erkennen und das Auftreten von Symptomen möglicherweise voraus zu sagen (Linnett, 2005). In Beschreibungen von Leguy-Seguin et al. (2007) trägt der hohe negative prädiktive Wert des Hauttests auf Platinsalz ebenso zum Stellenwert des Tests in der Diagnostik bei. In unseren Auswertungen hat der Haut-Pricktest auf Platinsalz einen negativen prädiktiven Wert von 0,87 (bei inzidenten Beschwerden als Gold-Standard).

Es lässt sich somit eine Sensibilisierung und ein damit verbundenes Berufsasthma mit diesem Hauttest gut ausschließen (Bernstein et al., 2006).

Der Hauttest auf ein spezielles Allergen, wie hier z.B. Platinsalz, stellt somit ein sinnvolles Werkzeug in der Arbeitsmedizinischen Vorsorge dar.

Raucher zeigen im Vergleich zu Nicht-Rauchern einen Anstieg im Hauttest im Zeitverlauf (3.5.2). Diese Beobachtung könnte damit einhergehen, dass in der Vergangenheit, wie beim Gesamt-IgE schon gezeigt, Rauchen auch als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Platinsalz-Allergie beobachtet wurde (Merget et al, 2003; Venables et al., 1989).

Bei Untersuchung im Sommer entwickelt ein etwas größerer Anteil der Personen einen positiven Pricktest. Eine jahreszeitliche Abhängigkeit wird allerdings nicht nur bei den saisonalen, sondern auch bei den perennialen Allergenen beobachtet (3.5.3). Diese Beobachtungen gehen damit einher, dass es gerade im Frühjahr und Sommer zu einem gehäuften Auftreten von allergischen Beschwerden kommt. Jedoch ist auf das methodische Vorgehen bei diesen jahreszeitlichen Vergleichen zu verweisen (2.6). Außerdem stellen sich die genannten Unterschiede eher als gering dar.

4.6 Spezifische IgE-Antikörper

In unserem gesamten Kollektiv steigen die spezifischen IgE-Antikörper auf perenniale Allergene im Zeitverlauf an. Diese Entwicklung stellt sich auch im Vergleich mit dem Verlauf der spezifischen IgE-Antikörper gegen saisonale Allergene deutlich dar (3.6.1, 3.6.2).

Der jahreszeitliche Unterschied fiel in der Gruppe der Atopiker bei den Antikörpern gegen perenniale Allergene deutlicher aus als bei den Antikörpern gegen saisonale Allergene (3.6.3). In der Gruppe der Nicht-Atopiker ist bei den Antikörpern gegen die gesamten Allergene und vor allem gegen perenniale Allergene auffällig, dass der Anteil der Personen, die ein positives Testergebnis aufweisen, im Winter größer ist als im Sommer.

Wie in 4.5 muss man auch hier auf das Zustandekommen der jahreszeitlichen Vergleiche hinweisen. Die meisten Personen hatten Untersuchungstermine, die sowohl im Sommer, als auch im Winter stattgefunden haben.

4.7 Schlussfolgerungen

Für die Arbeitsmedizinische Vorsorge bei Platinsalz-Exposition sollten bevorzugt Anamnese, Pricktest mit Platinsalz und Spirometrie eingesetzt werden.

Im Vergleich zu den Ausführungen und den gezeigten diagnostischen Algorithmen aus 1.3 kann man nach unseren Auswertungen die hohen Stellenwerte von Anamnese und Hauttestung auf das mögliche spezifische Allergen somit bestätigen.

In unserer Studie drohte den Arbeitern durch die Ergebnisse der Untersuchungen kein Verlust des Arbeitsplatzes. Der Wahrheitsgrad der Angaben während der Anamnese wurde durch diese Tatsache sicherlich erhöht.

Die unspezifische bronchiale Provokationstestung, die in den eingangs beschriebenen Algorithmen auch als eine der ersten Schritte dargestellt wurde, konnte in unserer Arbeit keine gute Sensitivität erzielen. Allerdings erreichte sie in unseren Auswertungen einen hohen negativen prädiktiven Wert (siehe 4.4), so dass ihr Stellenwert in den Algorithmen gerechtfertigt ist.

Die Spirometrie kann aufgrund der bereits in 4.3 und 4.4 aufgeführten Argumente als Arbeitsmedizinisches Werkzeug genutzt werden.

Die graphische Darstellung in Form von „scatter-plots“, die zur Auswertung der Daten gewählt wurde, um möglichst viele Konstellationen von Probandengruppen und diagnostischen Werkzeugen im Zeitverlauf miteinander vergleichen zu können, erwies sich als ein gutes methodisches Hilfsmittel. Außerdem war es gut möglich den Einfluss möglicher „confounder“ auf die Ergebnisse bestimmter Untersuchungsparameter darzustellen und zu überprüfen.

Die guten Ergebnisse unserer Auswertungen für Fragebogen und Haut-Pricktest auf Platinsalz kann man auch in Form eines diagnostischen Algorithmus zusammenfassen (Abbildung 4.1). Als Gold-Standard diente hierfür die Angabe von inzidenten Beschwerden (neu aufgetretene Beschwerden, die auch geblieben sind).

Abbildung 4.1: Algorithmus zur Diagnostik am Modell der Platinsalzalergie;

PPV: positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert;

PPV und NPV mit „inzidenten Beschwerden“ als „Gold-Standard“

* = PPV und NPV bei gleichzeitigen arbeitsbedingten Beschwerden und positivem Haut-Pricktest auf Platinsalz

Man erkennt in Abbildung 4.1 z.B. 8 Personen, die zwar keine arbeitsbedingten Beschwerden aufweisen, aber einen positiven Haut-Pricktest auf Platinsalz zeigen. 14 Personen haben im Gegensatz dazu arbeitsbedingte Beschwerden, jedoch ist der Hauttest negativ.

Wie auch bereits in 3.7 gezeigt, sind gerade die Kombination von Anamnese und Hauttest ein sinnvolles diagnostisches Werkzeug mit guten statistischen Merkmalen.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie: Bisher gibt es wenige Daten über die Effizienz verschiedener diagnostischer Werkzeuge in der Arbeitsmedizinischen Vorsorge von Beschäftigten mit beruflicher Exposition zu Atemwegsallergenen. Es war Ziel der Studie, mittels exploratorischer Datenanalyse im Rahmen einer Längsschnittstudie an gegenüber Platinsalzen exponierten Beschäftigten herauszuarbeiten, welche Werkzeuge in der Arbeitsmedizinischen Vorsorge sinnvoll einzusetzen sind.

Methoden: Im Rahmen einer Längsschnittstudie über 5 Jahre wurden Beschäftigte eines Katalysatorbetriebes und betriebsinterne Kontrollen in Jahresabständen mittels Fragebogen, Hautpricktest mit Hexachloroplatinsäure, Gesamt-IgE, FEV₁ und bronchialen Histamintest (Effektparameter) untersucht. Als confounder wurden Rauchen und Allergie gegen Umweltallergene berücksichtigt. Es wurden nur Beschäftigte mit mindestens 3 Untersuchungen eingeschlossen (n=239). Für jeden Probanden wurden Messreihen aller Parameter über die Zeit erstellt und Regressionsgeraden errechnet. Deren Steigungen und die Abweichungen der Einzelwerte (Variabilität) wurden in „scatter-plot-matrices“ mit Steigungen der Regressionsgeraden auf der X-Achse und Abweichungen der Einzelwerte auf der Y-Achse dargestellt. Eine Beurteilung der Parameter erfolgte nach Kategorisierung der Probanden gemäß Exposition, Beschwerden und Hauttest auf Platinsalz.

Ergebnisse: Inzidente Beschwerden waren mit einer Konversion des Hauttest auf Platinsalz von negativ zu positiv und mit hoher Exposition zu Platin assoziiert, die Beschwerden waren aber nicht immer arbeitsbezogen. Eine Konversion des Hauttest auf Platinsalz war mit einem Anstieg des Gesamt-IgE assoziiert, dieser Befund war aber nicht spezifisch. FEV₁ fiel im Zeitverlauf bei Personen mit inzidenten Beschwerden und bei Rauchern ab. Die Spirometrie stellte sich weder sensitiv noch spezifisch dar.

Schlussfolgerungen: Für die Arbeitsmedizinische Vorsorge bei Platinsalz-Exposition sollten bevorzugt Fragebogen, Hauttest auf Platinsalz und Spirometrie eingesetzt werden, wobei auch inzidente nicht-arbeitsbezogene Beschwerden auf eine Platinsalz-Allergie hindeuten können. Die Spirometrie sollte durchgeführt werden, weil sie ohne großen Aufwand durchzuführen ist und zur Früherkennung von Krankheiten ohne Reaktivität im Hauttest auf Platinsalz geeignet ist.

6. Literaturverzeichnis

Ameille, J., Pairon, J.C., Bayeux, M.C., Brochard, P., Choudat, D., Conso, F., Devienne, A., Garnier, R., Iwatsubo, Y. (1997). Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* **10**, 55-58

Annesi, I., Oryszczyn, M.P., Frette, C., Neukirch, F., Orvoen-Frija, E., Kauffmann, F. (1992). Total Circulating IgE and FEV₁ in Adult Men – An Epidemiologic Longitudinal Study. *Chest* **101**, 642-648

Balmes, J., Becklake, M., Blanc, P., Henneberger, P., Kreiss, K., Mapp, C.E. (2003). American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* **167**, 787-797

Baur, X., Bergmann, K.Ch., Kroidl, R., Merget, R., Müller-Wening, D., Nowak, D. (1998). Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zu Prävention des Berufsasthmas. *Pneumologie* **52**, 504-514

Baur, X., Stahlkopf, H., Merget, R. (1998). Prevention of occupational asthma including medical surveillance. *Am J Ind Med* **34**, 632-639

Beach, J., Russell, K., Blitz, S., Hooton, N., Spooner, C., Lemiere, C., Tarlo, S.M., Rowe, B.H. (2007). A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* **131**, 569-578

Bernstein, I.L., Merget, R. (2006). Metals.

in Bernstein, I.L., Chan-Yeung, M., Malo, J.L., Bernstein, D.I. (Hrsg.).
Asthma in the workplace, third edition. Informa Healthcare, **23**

Bernstein, D.I., Campo, P., Baur, X. (2006). Clinical Assessment and
Management of Occupational Asthma.

in Bernstein, I.L., Chan-Yeung, M., Malo, J.L., Bernstein, D.I. (Hrsg.).
Asthma in the workplace, third edition. Informa Healthcare, **7**

Blanc, P.D., Toren, K. (1999). How much adult asthma can be attributed to
occupational factors? Am J Med **107**, 580-587

Burchfiel, C.M., Marcus, E.B., Curb, J.D., Maclean, C.J., Vollmer, W.M.,
Johnson, L.R., Fong, K., Rodriguez, B.L., Masaki, K.H., Buist, A.S.
(1995). Effects of Smoking and Smoking Cessation on Longitudinal
Decline in pulmonary Function. Am J Respir Care Med **151**, 1778-1785

Calverley, A.E., Rees, D., Dowdeswell, R.J. (1999). Allergy to complex
salts of platinum in refinery workers: prospective evaluations of IgE and
Phadiatop status. Clinical and Experimental Allergy **29**, 703-711

Cullinan, P. (2004) Clinical aspects of occupational asthma. Panminerva
Med **46**, 111-120

Cullinan, P., Tarlo, S., Nemery, B. (2003). The prevention of occupational
asthma. Eur Respir J **22**, 853-860

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU) (2004).

in Weißbuch: Allergie in Deutschland. Urban&Vogel Medien und Medizin

Fingerhut, M., Nelson, D.I., Driscoll, T., Concha-Barrientos, M., Steenland, K., Punnett, L., Pruss-Ustun, A., Leigh, J., Corvalan, C., Eijkemans, G., Takala, J. (2006). The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav* **97**, 313-321

Fishwick, D., Barber, C.M., Bradshaw, L.M., Harris-Roberts, J., Francis, M., Naylor, S., Ayres, J., Burge, S., Corne, J.M., Cullinan, P., Frank, T.L., Hendrick, D., Hoyle, J., Jaakkola, M., Newman-Taylor, A., Nicholson, P., Niven, R., Pickering, T., Rawbone, R., Stenton, C., Warburton, C., Curran, A.D. (2007). Standards of care for occupational asthma. *Thorax* **28**

Gautrin, D., Newman-Taylor, A.J., Nordman, H., Malo, J.L. (2003). Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* **22**, 551-559

Gorski, P., Kolacinska, B., Wittczak, T. (1999). Analysis of the clinical state of patients with occupational asthma following cessation of exposure to allergens. *Occup Med* **49**, 285-289

Heinrich, J., Richter, K., Frye, C. (2002). Die Europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen. *Pneumologie* **56**, 297-303

Larbanois, A., Jamart, J., Delwiche, J.P., Vandenplas, O. (2002). Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* **19**, 1107-1113

Leguy-Seguin, V., Jolimoy, G., Coudert, B., Pernot, C., Dalac, S., Vabres, P., Collet, E. (2007). Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* **119**, 726-730

Leigh, J.P., Romano, P.S., Schenker, M.B., Kreiss, K. (2002). Costs of Occupational COPD and Asthma. *CHEST* **121**, 264-272

Levy, M.L., Fletcher, M., Price, D.B., Hausen, T., Halbert, R.J., Yawn, B.P. (2005). International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* **15**, 20-34

Lin, F.J., Dimich-Ward, H., Chan-Yeung, M. (1996). Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occup Environ Med* **53**, 753-756

Linnett, P.J. (2005). Concerns for asthma at pre-placement assessment and health surveillance in platinum refining – a personal approach. *Occup Med (Lond)* **55**, 595-599

Liss, G.M., Bernstein, D.I. (2006). Prevention and Surveillance.
in Bernstein, I.L., Chan-Yeung, M., Malo, J.L., Bernstein, D.I. (Hrsg.).
Asthma in the workplace, third edition. Informa Healthcare

Mapp, C.E., Boschetto, P., Maestrelli, P., Fabbri, L.M. (2005). Occupational Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **172**, 280-305

Martinez, R.O., Shams, K.A., Figueroa, E.A., Carmona, M.J.C., Iturri, J.B.G., Montes, I.I., Gall, X.M., Gancedo, S.Q., Dominguez, J.S. (2006). Guidelines for Occupational Asthma. *Arch Bronconeumol* **42**, 457-474

Meredith, S., Norman, H. (1996). Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* **51**, 1168

Merget, R., van Kampen, V., Brüning, T. (2003). Immediate type allergies due to metal compounds: platinum salts. *Pneumologie* **57**, 606-611

Merget, R., Caspari, C., Dierkes-Globisch, A., Kulzer, R., Breitstadt, R., Kniffka, A., Degens, P., Schultze-Werninghaus, G. (2001). Effectiveness of a medical surveillance programme for the prevention of occupational asthma due to platinum salts. A nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* **107**, 707-712

Merget, R., Kulzer, R., Dierkes-Globisch, A., Breitstadt, R., Gebler, A., Kniffka, A., Artelt, S., Koenig, H.P., Alt, F., Vormberg, R., Baur, X., Schultze-Werninghaus, G. (2000). Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant - Conclusions from a five-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* **105**, 364-370

Merget, R., Schultze-Werninghaus, G. (1996). Berufsasthma: Definition – Epidemiologie – Ätiologische Substanzen – Prognose – Prävention – Diagnostik – Gutachterliche Aspekte. *Pneumologie* **50**, 356-363

Moscato, G., Malo, J.L., Bernstein, D. (2003). Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? *Eur Respir J* **21**, 879-885

Moscato, G., Dellabianca, A., Perfetti, L., Brame, B., Galdi, E., Niniano, R., Paggiaro, P. (1999). A Longitudinal Study on the Clinical and Socioeconomic Outcome After Diagnosis. *CHEST* **115**, 249-256

Nicholson, P.J., Cullinan, P., Newman-Taylor, A.J., Burge, P.S., Boyle, C. (2005). Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* **62**, 290-299

Quirce, S., Sastre, J. (1998). Occupational asthma. *Allergy* **53**, 633-641

Tarlo, S.M., Liss, G.M. (2003). Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ* **168**

UCB Institute of Allergy (1997). Allergic Diseases as a Public Health Problem. European Allergy White Paper

Venables, K.M. (1994). Prevention of occupational asthma. *Eur Respir J* **7**, 768-778

Venables, K.M., Dally, M.B., Nunn, A.J., Stevens, J.F., Stephens, R., Farrer, N., Hunter, J.V., Stewart, M., Hughes, E.G., Newman Taylor, A.J. (1989). Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br med J* **299**, 939-942

Wahn, U., Wichmann, H.E. (2000). Spezialbericht Allergien. Statistisches Bundesamt, Stuttgart: Metzler-Poeschel, 1-147

7. Danksagung

Ich bedanke mich insbesondere bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Rolf Merget, der bei Fragen jederzeit für mich erreichbar war und bei dem ich mich ausgesprochen gut betreut fühlte. Für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bin ich ihm ebenfalls sehr dankbar.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Paul Degens bedanken, der diese Arbeit mit seiner Kritik und seinen Vorschlägen, insbesondere in der Anfangsphase, ebenfalls intensiv begleitet hat.

Dank sagen möchte ich auch meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin erst ermöglicht haben, mich während der ganzen Zeit unterstützt haben und mir mit Rat zur Seite standen.

Bedanken möchte ich mich zudem bei meiner Freundin, die mich jederzeit unterstützt, motiviert und inspiriert hat.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Mashofer, Thorsten
Geburtsdatum:	02.09.1980
Geburtsort:	Herne
Eltern:	Uwe Mashofer Edeltraud Mashofer, geb. Domann

Schulbildung

1987 – 1991	Grundschule Dängelstrasse Dängelstr. 45 44623 Herne
1991 – 2000	Haranni – Gymnasium Hermann-Löns-Str. 58 44623 Herne
Juni 2000	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

2000 – 2001 St. Anna – Hospital
Hospitalstr. 19
44649 Herne

Studium

2001 – 2007 Studium der Humanmedizin
Ruhruniversität Bochum

Herbst 2003 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
erfolgreich absolviert

2006-2007 Praktisches Jahr:
Evangelisches Krankenhaus Herne
(Akademisches Lehrkrankenhaus der
Ruhruniversität Bochum)
1. Tertial: Klinik für Innere Medizin
2. Tertial: Klinik für Chirurgie
3. Tertial: Klinik für Gefäßchirurgie

Herbst 2007 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
erfolgreich absolviert