

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie  
der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Auswirkung von Organophosphaten  
auf das periphere Nervensystem:  
eine Studie zur Prävalenz von Polyneuropathien  
durch das aerotoxische Syndrom bei Vielfliegern**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Gina Remke  
aus Münster

promoviert am 10. April 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2023

**Dekan:**                    **Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink**  
**1. Gutachter:**         **Professor Dr. med. H. Lehmann**  
**2. Gutachter:**         **Professor Dr. med. T. Erren**

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Helmar Lehmann  
Frau Dr. Maryam Balke  
Frau Elisabeth von Krüchten  
Frau Alessa Remke

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensätze sowie Messergebnisse der Expositionsgruppe wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Neurologie von Frau Dr. Maryam Balke (MB) ermittelt und zur Verfügung gestellt.

Die im MVZ Neurologie der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln durchgeführten Untersuchungen habe ich unter Aufsicht der Ärztin Dr. Maryam Balke und der medizinischen Fachangestellten Elisabeth von Krüchten (EVK) vorgenommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Münster, den 18.11.2023

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'J' followed by a horizontal line and a small loop.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Helmar Lehmann und Frau Dr. Maryam Balke für die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung der hier vorliegenden Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Elisabeth von Krüchten für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich Frau Alessa Remke und Herrn Hans-Dieter Remke Danke sagen, die mich bei der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der statistischen Auswertung bzw. Korrekturlesung unterstützt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Polyneuropathien im Allgemeinen .....</b>	<b>9</b>
2.1.1. Formen und Pathogenese.....	9
2.1.2. Symptome .....	9
2.1.3. Diagnostik.....	10
<b>2.2. Organophosphate .....</b>	<b>11</b>
2.2.1. Stoffeigenschaften, Anwendung und Exposition .....	11
2.2.2. Pathogenese von Organophosphaten.....	13
2.2.3. Biologisches Monitoring der Organophosphatexposition .....	14
<b>2.3. Bedeutung von Organophosphaten für die Luftfahrt.....</b>	<b>14</b>
2.3.1. Das Aerotoxische Syndrom.....	15
2.3.2. Weitere Einflussfaktoren auf den menschlichen Körper .....	17
<b>2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Studiendesign.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Probandenkollektiv .....</b>	<b>20</b>
<b>3.3. Untersuchungsablauf .....</b>	<b>22</b>
3.3.1. Fragebogen.....	22
3.3.2. Elektroneurographie .....	25
3.3.3. Klinische Untersuchung .....	26
<b>3.4. Definition periphere Polyneuropathie .....</b>	<b>27</b>
<b>3.5. Datenanalyse und statistische Auswertung.....</b>	<b>28</b>
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Fragebogen – neurologische Symptome.....</b>	<b>32</b>
<b>4.2. Zusammenfassung Fragebogen zur Patientenanamnese.....</b>	<b>36</b>
<b>4.3. Ergebnisse der klinischen Untersuchung .....</b>	<b>37</b>
<b>4.4. Ergebnisse der Elektroneurographie.....</b>	<b>39</b>
<b>4.5. Häufigkeit einer Polyneuropathie nach Kriterien der AAN .....</b>	<b>41</b>
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1. AAN-Kriterien der PNP .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2. Querschnitts- vs. Längsschnittstudie.....</b>	<b>43</b>
<b>5.3. Auswahl des Probandenkollektivs und Testverfahren .....</b>	<b>43</b>

5.4. Andere Einflussfaktoren auf die Kabinencrew .....	44
5.5. Auswahl des Probandenkollektivs.....	45
5.6. Retrospektive vs. prospektive Studie.....	45
5.7. Fazit .....	46
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>47</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>56</b>
7.1. Abbildungsverzeichnis .....	56
7.2. Tabellenverzeichnis .....	57
7.3. Patientenaufklärung und Fragebögen zur Patientenanamnese.....	58
7.4. Erläuterungen zu „degrees of freedom“ .....	70
7.5. Schadstoff Ozon: Zielwerte, Alarmschwellen, Trends und Entwicklungen .....	70
7.5.1. Zielwerte, Alarmschwellen und Trends für den Schadstoff Ozon .....	70
7.5.2. Trend der Ozon-Jahresmittelwerte .....	71
7.5.3. Zahl der Tage mit Überschreitung des Ozon-Langfristziels (120 µg/m <sup>3</sup> ) zum Schutz der Gesundheit.....	71
7.6. Erläuterung zu Perzentilen .....	72
7.7. Erläuterung zu Kapitel 4.5. – Tabelle 16 .....	73
7.8. Originaltabelle (23) zur Übersetzung in Tabelle 3 der Seite 28.....	74
7.9. Statistische Auswertungen zu 4.1. und 4.3. „Fragebogen – neurologische Symptome“ .....	75

## Abkürzungsverzeichnis

ms	Millisekunde
mV	Millivolt
µV	Mikrovolt
m/s	Meter pro Sekunde
N.	Nervus
M.	Musculus
MB	Maryam Balke
EVK	Elisabeth von Krüchten
df	degrees of freedom (Anhang 7.4.)
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
ENG	Elektroneurographie
PNP	Polyneuropathie
PNS	peripheres Nervensystem
OPIDN	Organophosphate-induced delayed neuropathie
re	rechts
li	links
MVZ	medizinisches Versorgungszentrum
ASR	Achillessehnenreflex
PSR	Patellarsehnenreflex
BSR	Bizepssehnenreflex
TSR	Trizepssehnenreflex
DML	distale motorische Latenz
TCP	Tricresylphosphat
AAN	American Academy of Neurology
ppb	part per billion
CSP	Cresyl-Saligenin Phosphat
NCSs	nerve conduction studies
s.S.	siehe Seite
bzw.	beziehungsweise
vs.	versus
APU	auxiliary power unit [Hilfsgasturbine bei Verkehrsflugzeugen (Stromaggregat, A/C, Druckluft) ( <a href="https://abkuerzungen.woxikon.de/abkuerzung/apu.php">https://abkuerzungen.woxikon.de/abkuerzung/apu.php</a> , <u>Stand</u> : abgerufen am 12.03.2023)



## 1. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es, die langfristigen neurotoxischen Auswirkungen von Organophosphaten und darin insbesondere die von Tricresylphosphat (TCP) auf das periphere Nervensystem von Flugpersonal in der aktiven Luftfahrt zu untersuchen. Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, die Auskunft darüber geben, ob eine chronische Exposition von Organophosphaten das Risiko für eine Polyneuropathie erhöht.

Kabinenluft in Passagierflugzeugen enthält ungefilterte Zapfluft, die über die Triebwerke angesaugt und in die Kabine geführt wird. Diese Zapfluft kann mit Mikropartikeln aus erhitzten Hydraulikflüssigkeiten und aus Motorenöl kontaminiert sein, welche neurotoxische Chemikalien wie TCP enthalten.

Um die Häufigkeit von Polyneuropathien unter Vielfliegern zu untersuchen, wurden 81 Flugbesatzungsmitglieder und 84 nicht häufig fliegende Testpersonen in diese Studie eingeschlossen. Sie wurden anhand von detaillierten Fragebögen, einer standardisierten klinisch-neurologischen Untersuchung und mittels Elektroneurographie untersucht.

Die klinisch-neurologische Untersuchung zeigte, dass mehr Flugpersonal (Expositionsgruppe) als Kontrollpersonen über neurologische Symptome berichteten (50/81 vs. 22/84). Zudem zeigten sich beim Flugpersonal häufiger verminderte oder erloschene Achillessehnenreflexe (7/81 vs. 1/84) und eine Pallhypästhesie (17/81 vs. 1/84).

Die Elektroneurographie zeigte wiederholt geringfügig niedrigere Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus suralis (62 m/s vs. 56 m/s,  $p < 0,0001$ ) und des sensiblen Nervus ulnaris (60 m/s vs. 54 m/s,  $p < 0,0001$ ) in der Expositionsgruppe vs. Kontrollgruppe.

Zusammengenommen erfüllte jedoch nur eine Person in der Testgruppe und keine in der Kontrollgruppe die Kriterien der AAN (neuropathische Symptome, reduzierte distale Sensibilität, reduzierter oder fehlender ASR, distale Muskelschwäche oder Atrophie und abnormale Nervenleitgeschwindigkeit) für eine peripheren Polyneuropathie.

Obwohl mehr Personen der Versuchsgruppe von Beschwerden berichteten, die klinisch mit einer Polyneuropathie vereinbar waren, konnte nach der derzeitigen Definition einer Polyneuropathie nicht nachgewiesen werden, dass sie unter Flugpersonal häufiger auftritt.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Polyneuropathien im Allgemeinen**

Polyneuropathien sind mit einer Prävalenz von fünf bis acht Prozent die häufigsten Erkrankungen des peripheren Nervensystems. (29)

Das periphere Nervensystem besteht aus allen sensiblen, motorischen und autonomen Nerven mit ihren Schwann-Zellen, Satellitenzellen sowie Hüllstrukturen mit Gefäßen, die außerhalb des zentralen Nervensystems liegen. (Darstellung in Abbildung 2 auf Seite 12)

#### **2.1.1. Formen und Pathogenese**

Zu der Gruppe der Polyneuropathien werden die distal symmetrische Polyneuropathie, die Polyradikuloneuropathie mit einem proximalen und distalen Befall sowie die Mononeuropathia multiplex gezählt. (32)

Diese Dissertation beschäftigt sich überwiegend mit den distal symmetrischen Polyneuropathien.

Zu den distal symmetrischen Polyneuropathien gehören unter anderem die diabetische, nephrogene, alkoholinduzierte/toxische und die Vitamin-B12-Mangel Polyneuropathie. (32)

Polyneuropathien können auf unterschiedliche Weise entstehen. So kann zum Beispiel zwischen toxischen Metaboliten, die das Neuron attackieren und jenen, die die Funktion von Axonen und Schwann-Zellen beeinträchtigen, unterschieden werden. Einige Autoren nehmen an, dass Störungen im axonalen Transport den größten Einfluss auf eine Nervenschädigung haben. (44)

#### **2.1.2. Symptome**

Die Symptome einer Polyneuropathie variieren, je nachdem ob sensible, motorische oder autonome Nervenanteile betroffen sind. (55)

Die Hauptsymptome einer sensiblen Polyneuropathie stellen sich in einer Störung der taktilen Ästhesie, aber auch der Tiefensensibilität und des Lagesinns dar. Außerdem

kann die Schmerzwahrnehmung im Sinne einer Hypalgesie, Dysästhesie oder auch Allodynie beeinträchtigt sein.

Symptome einer motorischen Polyneuropathie sind Paresen, Muskelkrämpfe, ein reduzierter Muskeltonus und herabgesetzte Muskeleigenreflexe. (32)

### **2.1.3. Diagnostik**

Zur Diagnostik einer Polyneuropathie gehört die ausführliche Anamnese mit Erhebung der Vorerkrankungen und Vormedikation der Patientinnen und Patienten und eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung. Eine wichtige Säule stellen differentialdiagnostische Laboruntersuchungen dar, unter anderem zum Ausschluss von Diabetes mellitus (Bestimmung des Blutzuckertagesprofils und HbA1c), Vitamin-B12-Mangel, Alkoholabusus, Schilddrüsenerkrankungen inkl. Auto-Antikörpern, chronischen Infektionskrankheiten wie HIV oder Hepatitis, Paraproteinämien, rheumatische Erkrankungen oder hereditäre Ursachen. Nervenschädigungen können elektrophysiologisch objektiviert werden. Zusätzliche Diagnostik wie Muskel-, Nerven- oder Hautbiopsien werden bei bestimmten Verdachtsdiagnosen wie einer *Vaskulitis* oder *Small Fibre Neuropathy* hinzugezogen. (32)

In Deutschland entsteht eine Polyneuropathie am häufigsten als Folgeerkrankung eines Diabetes mellitus. Andere häufige Ursachen sind Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien zum Beispiel durch Taxane, Alkoholabusus, autoimmune Prozesse und genetische Mutationen. (55)

Es existieren weitaus mehr Formen und Ursachen von Polyneuropathien. So gehören zu den toxischen Polyneuropathien, von denen die verbreitetste die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie ist, auch Polyneuropathien, die durch andere Medikamente oder Umweltgifte induziert werden. (37)

Zu diesen Umweltgiften gehören unter anderem Organophosphate, die im Rahmen des Aerotoxischen Syndroms und der „*Organophosphate-induced delayed polyneuropathy*“ eine Rolle spielen. (34)

Aufmerksamkeit bekamen Organophosphate zuletzt in der Luftfahrt sowie als Bestandteil von Insektiziden in der Landwirtschaft.

## 2.2. Organophosphate

### 2.2.1. Stoffeigenschaften, Anwendung und Exposition

Organophosphate gehören zur Gruppe der organischen Phosphorsäureester, die durch kovalente Bindungen unter anderem zu einer Hemmung der Acetylcholinesterase führen. Erstmalig fanden Organophosphate im 19. Jahrhundert Anwendung. (14, 54)

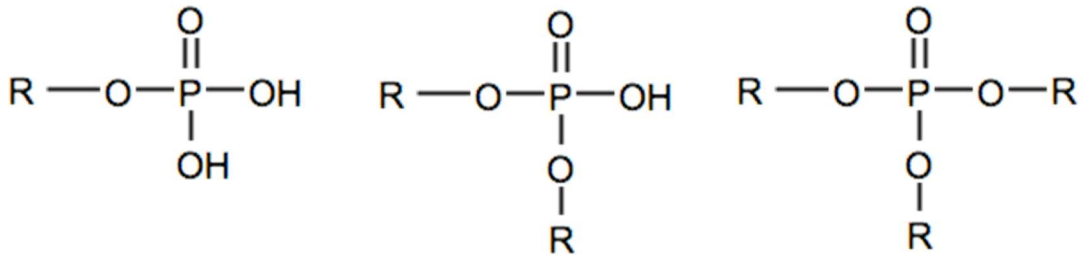


Abbildung 1: Monoester, Diester und Triester der ortho-Phosphorsäure

<https://de-academic.com/dic.nsf/dewiki/1056037> (abgerufen am 13.02.2022)

Es lassen sich hier zwei Gruppen unterscheiden: Zum einen Ester der Phosphorsäure (Insektizide) und zum anderen Phosphorsäuretriester.

Insektizide sind in der Regel lipophile flüssige oder feste Verbindungen mit einer variablen Toxizität je nach Organophosphat. (47) Sie führten weltweit zu Fortschritten und der Produktivitätssteigerung in der Landwirtschaft, indem sie Insekten und andere Pathogene kontrollieren. (25)

In menschlichen Zellen hemmen sie primär die Acetylcholinesterase durch Phosphorylierung, welches zu erhöhten Konzentrationen von Acetylcholin im synaptischen Spalt führt. (62) Indem die muskarinergen und nikotinergen Acetylcholinrezeptoren vermehrt stimuliert werden, kann ein cholinerges Syndrom mit Symptomen wie Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchospasmus und Atemlähmung, Miosis oder Hypersekretion ausgelöst werden. (21, 43)

Zusätzlich können zentralnervöse Wirkungen auftreten. (9, 13, 43)

In hohen Dosen können die akuten Effekte einer Vergiftung mit Organophosphaten lebensbedrohlich sein. (15, 43)

Auch neurologische und psychiatrische Langzeiteffekte sind bekannt. Hierzu zählen zum Beispiel psychotische Episoden, depressive Verstimmung, Defizite in

Signalwahrnehmung und -weiterleitung entlang von Axonen und motorische Störungen. (15, 43, 46, 57)

Die Exposition gegenüber Insektiziden erfolgt insbesondere während des Prozesses der industriellen Herstellung sowie bei Benutzung. Auch die Allgemeinbevölkerung ist gegenüber Insektiziden exponiert. Als Quelle kommt die Nahrung und vereinzelt die häusliche Anwendung von Pflanzenschutzmitteln in Frage. (47) Zusätzlich wurden Organophosphate in Flüssen, Grundwasser, Erde, Luft und Pflanzen detektiert. Grund hierfür ist die weltweite Anwendung von Insektiziden. (10, 16, 51, 61)

Phosphorsäuretriestere fungieren als Weichmacher, Flammschutzmittel oder Schmiermittelzusätze und kommen unter anderem in Motorenöl und Hydraulikflüssigkeiten zum Beispiel von Flugzeugen vor. Als Flammschutzmittel werden Organophosphate in Kunststoffen, Polstermöbeln oder Teppichen eingesetzt. (14, 55)

Phosphorsäuretriestere können sowohl wasserunlöslich als auch wasserlöslich sein. Symptome durch eine Intoxikation mit Phosphorsäuretriestern, insbesondere Tri-*o*-kresylphosphat, treten in der Regel verzögert auf und können sich in einer „*Organophosphate-induced delayed neuropathy*“ (OPIDN) äußern. Akut können Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Als Ursache der OPIDN wird die Inhibition der Neurotoxischen Esterase, eine Carboxyesterase, die am Transport von Nährstoffen vom Perikaryon bis zum Axon beteiligt ist, im Nervengewebe vermutet. (47, 63) Auch diese Inhibition erfolgt durch Phosphorylierung, wodurch es zu einer veränderten Enzymstruktur kommt. Eine Toxizität besteht bei einer Hemmung von über 50%. (61)

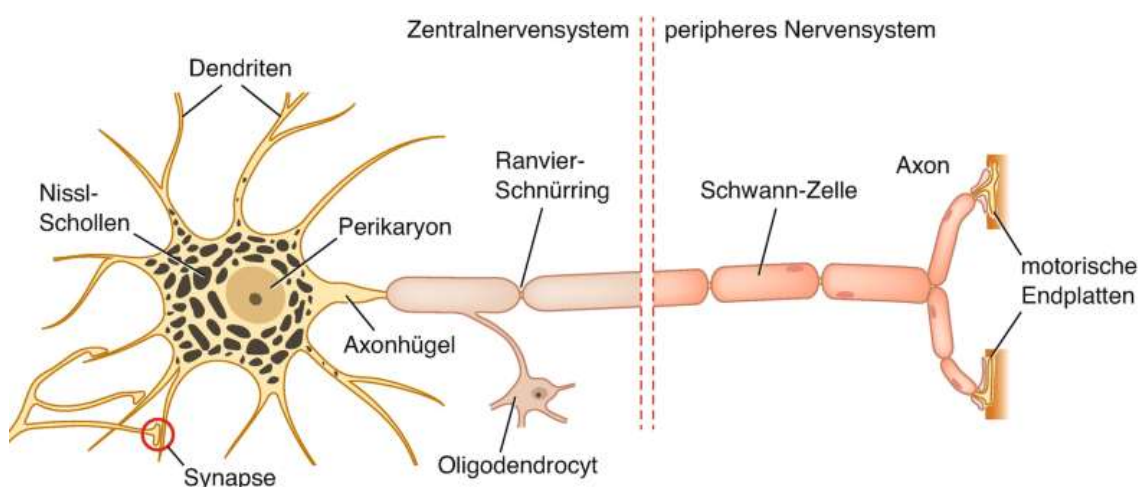


Abbildung 2: Neuron: Hildebrandt JP., Bleckmann H., Homberg U. (2021) Neuronale

Systeme. In: Penzlin - Lehrbuch der Tierphysiologie. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-61595-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-662-61595-9_13) (abgerufen am 13.02.2022)

Die systemische Aufnahme von Organophosphaten allgemein erfolgt über Inhalation, die Schleimhäute, Konjunktiven, Haut und den Gastrointestinaltrakt. (40)

### **2.2.2. Pathogenese von Organophosphaten**

Neben der Inhibition der Acetylcholinesterase und der neurotoxischen Esterase werden weitere Mechanismen diskutiert. Hierunter zum Beispiel die Behinderung des axonalen Transports durch Organophosphate. Studien von Terry et al. 2003 und 2007 zeigen, dass sowohl der retrograde als auch der anterograde Transport von Vesikeln entlang des N. ischiadicus nach wiederholter Exposition gegenüber Organophosphaten gestört war. Jedoch waren hierfür hohe Dosen notwendig. Das Organophosphat Chlorpyrifos wurde an Ratten getestet. Der anterograde und retrograde axonale Transport wurde nach Exposition von 25 mg/kg Körpergewicht inhibiert. (58, 59)

Eine weitere Hypothese besteht darin, dass Organophosphate möglicherweise die Funktion von Motorproteinen wie Kinesin und die von Bestandteilen des neuronalen Zytoskeletts - zum Beispiel Mikrotubuli - verändern können. (26) Es kann zu einer Abschwächung der Interaktion zwischen Kinesin und Mikrotubuli kommen, welche den anterograden Transport vereinfacht. (27)

Es wird außerdem angenommen, dass Organophosphate oxidativen Stress und DNA-Schäden auslösen können. (43, 54, 60)

Kaur et al. zeigen, dass chronische Exposition gegenüber geringen Konzentrationen von Dichlorvos, einem Organophosphat, welches in Insektiziden zur Anwendung kommt, in adulten Ratten zur apoptotischen Neurodegeneration führen kann. (35)

Zuletzt besteht die Möglichkeit, dass die Exposition gegenüber Organophosphaten zu autoimmunen Reaktionen führt, welches eine Erklärung für die durch Organophosphate induzierten chronischen Symptome wäre. (1)

Als Therapiemöglichkeit könnten Antioxidantien in Erwägung gezogen werden. (48)

Eine Studie von Abou-Donia et al. beschäftigte sich mit der Kabinencrew von Flugzeugen, die unter dem Aerotoxischen Syndrom (s.u.) litten sowie der Entstehung

von Autoantikörpern gegenüber Proteinen, die eine wichtige Rolle in der Struktur und Funktion von Neuronen spielen. Diese Autoantikörper könnten in Zukunft als Biomarker nach Exposition gegenüber Organophosphaten dienen und so die Diagnostik erleichtern. (3)

### **2.2.3. Biologisches Monitoring der Organophosphatexposition**

Zum Nachweis der Acetylcholinesterase-Aktivität wird die erythrozytäre Acetylcholinesterase-Aktivität bestimmt, da diese mit der Acetylcholinesterase in den Neuronen korreliert. Auch die Hemmung der neurotoxischen Esterase lässt sich bestimmen, welche als Indikator für eine OPIDN gilt. Hier vergleicht man die Aktivität der neurotoxischen Esterase in den Lymphozyten vor und nach Exposition. Dieses findet zurzeit nur im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen exponierter Arbeiter statt.

Zum Nachweis von Organophosphaten kann man zusätzlich die Metabolite im Urin nachweisen. (47)

## **2.3. Bedeutung von Organophosphaten für die Luftfahrt**

Die Luft- und Sauerstoffversorgung in Flugzeugen wird über das sogenannte „*Bleed Air System*“ gewährleistet. Kalte Luft, die aus der äußeren Umgebung des Flugzeuges abgeleitet wird, wird durch die Maschinen aufgewärmt, den Druckverhältnissen angepasst und in die Kabine geleitet. Die Kabinenluft eines Flugzeugs kann durch mechanische Ausfälle, fehlerhafte Dichtungen, Überfüllung von Öl oder Hydraulikbehältern beeinträchtigt werden. Diese Zapfluft kann mit erhitzten Motoröldämpfen kontaminiert sein, die eine Vielzahl gefährlicher Chemikalien enthalten. (14)

Daten der Federal Aviation Administration von Januar 1999 bis November 2008 zeigten 252 Fälle von kontaminierter Kabinenluft, von denen 33 % auf Kraftstofflecks, 23 % auf Motoröllecks, 18 % auf APU-Öllecks und 13 % auf Hydraulikflüssigkeitlecks zurückzuführen waren.

Weitere 13 % waren auf Öllecks in Luftkreislaufmaschinen zurückzuführen. (41)

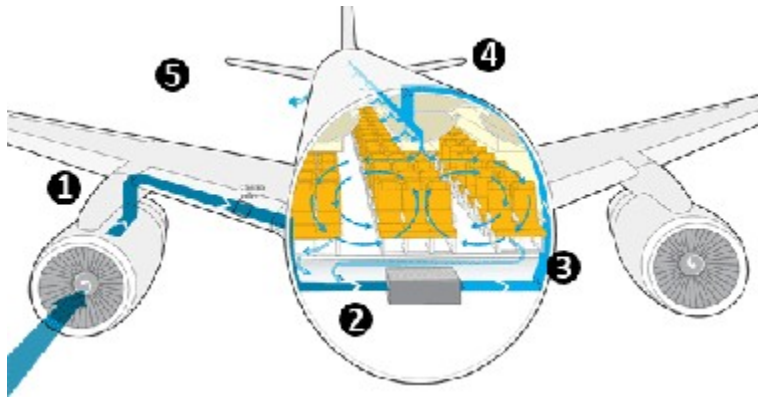


Abbildung 3: Bleed Air System: Außenluft wird über die Triebwerke angesaugt (1), die heiße komprimierte Luft wird gekühlt (2) und mit aus der Kabine zurückgeführter Luft gemischt. (3). Das Gemisch aus angesaugter Außenluft und „recycelter“ Kabinenluft (Rezirkulationskreislauf) wird in der Kabine verteilt (4). Während Außenluft eintritt, wird gleichzeitig verbrauchte Luft aus der Kabine abgeleitet (5). (64) Vereinigung Cockpit e.V.: „Das Bleed- bzw. Zapfluftsystem“, unter <https://www.vcockpit.de/themen-und-positionen/flight-safety/safesky-2015/kontaminierte-kabinenluft.html> (abgerufen am 13.02.2022) (65)

Das Motoröl enthält Zusätze, wie zum Beispiel Phenyl-naphthylamin, Toluol, Xylole und die Organophosphate, Tri-Butylphosphat und Tricresylphosphat (TCP), die die Maschinen vor Verschleiß schützen sollen. (17)

Es ist bekannt, dass Motorenöl von Flugzeugen mit ungefähr 3 % Organophosphaten formuliert werden (62), was  $13\text{-}150\text{ mgL}^{-1}$  entspricht. (17)

Tricresylphosphat besteht aus zehn Isomeren, wie zum Beispiel Tri-ortho Cresyl Phosphat von welchem wie gesagt bekannt ist, dass es besonders neurotoxisch wirken und axonale Schäden an menschlichen Nervenzellen verursachen kann. (17) Es wird mit der „*chronic organophosphate-induced delayed polyneuropathy*“ in Verbindung gebracht. (14) Zusätzlich wird vermutet, dass andere Isomere ähnliche Effekte auf das periphere Nervensystem haben. (19)

### **2.3.1. Das Aerotoxische Syndrom**

So wird davon ausgegangen, dass Organophosphate wie Tricresylphosphat (TCP) und Metabolite wie Cresyl Saligenenin Phosphat (CSP) das sogenannte Aerotoxische



Syndrom bei der Kabinencrew auslösen können. Dieses beschreibt einen plötzlichen Anstieg von kontaminierter Luft in der Kabine (30), sowie eine Symptomkonstellation wie Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Störungen und Palpitationen. (62)

Zusätzlich weiß man, dass Organophosphate, besonders TCP, wie oben erwähnt durch Hemmung der Acetylcholinesterase und der neurotoxischen Esterase die sogenannte „*Organophosphate-induced delayed neuropathy*“ (OPIDN) auslösen können. Diese kann ein bis zwei Wochen nach Exposition symptomatisch werden (17) und sich in einer sensomotorischen als auch allein motorischen oder sensiblen Polyneuropathie ausbilden.

Es sind Fälle bekannt, bei denen Menschen nach Exposition von hohen Dosen an Organophosphaten an einer toxischen Polyneuropathie erkrankt sind. (34) Ob diese auch durch geringere Dosen, wie sie in Flugzeugen vorkommen, induziert werden kann, steht bislang noch zur Diskussion. (5, 17)

Seit mehr als zwanzig Jahren wird wiederholt von Passagieren und der Kabinencrew über sogenannte *fume events* mit nachfolgender akuter Symptomatik berichtet. (9) Die Symptome des Aerotoxischen Syndroms reichen akut von Kopfschmerzen, Schleimhautirritationen, Erbrechen, Atemproblemen, Verwirrheitszuständen, Gleichgewichtsstörungen, Müdigkeit, Taubheit (Ohren) bis hin zur Muskelschwäche. (3, 30, 39) *fume events* traten bei 0,2 bis 0,5 % der untersuchten Flüge auf. (52)

In einer Studie von Heutelbeck 2016 konnte keine signifikante Hemmung der lymphozytären Neurotoxischen Esterase und/oder der erythrozytären Acetylcholinesterase in der untersuchten symptomatischen Kabinencrew nach *fume events* nachgewiesen werden. (33) Demgegenüber fanden Schindler et al. in 332 Urinproben zwar keine Metabolite von TCP, jedoch wurden erhöhte Konzentrationen von Dibutylphosphat und Diphenylphosphat gefunden. (50)

Eine Studie über die Qualität der Kabinenluft wies Tri-n-butyl-phosphat als häufigstes Organophosphat nach. Die mittlere Konzentration von Organophosphaten lag in einem potenziell nicht toxischen Bereich zwischen 0,74 und 5,36  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . (52)

Airlines und Luftfahrtbehörden argumentieren in diesem Zusammenhang damit, dass die Konzentrationen von potentiell gesundheitsgefährdenden chemischen Substanzen in ein sicheres Expositionslevel fallen und somit nicht verantwortlich für Gesundheitsprobleme sein können. (28)

Jedoch könnten die Konzentrationen von TCP im Rahmen von *fume events*, zumindest

passager sehr viel höher sein. (17) Eine Studie von De Nola zeigte einmalig ein 10-fach erhöhtes Level an TCP. Jedoch wurde in 6 weiteren *fume events* keine Korrelation der TCP-Konzentration nachgewiesen. (18) Zusätzlich können andere Isomere und Phosphorverbindungen eine Rolle spielen. So könnte die Toxizität von Mono-ortho TCP Isomeren wie zum Beispiel Mono-ortho-Tricresylphosphat weitaus höher sein als die von anderen. (17)

Die starke Erhitzung des Düsentriebwerks auf über 200 °C während des Fluges könnte das Potenzial haben, die Zusammensetzung des Motorenöls zu verändern, sodass andere toxische Komponenten entstehen. (38)

Die Qualität und der Typ von Chemikalien bleiben unsicher und es ist bisher nicht gezeigt, ob eine geringe Exposition kumulativ über eine längere Zeit zu gesundheitlichen Folgen führen kann.

### **2.3.2. Weitere Einflussfaktoren auf den menschlichen Körper**

Während des Fliegens ist die Kabinencrew auch anderen Parametern ausgesetzt, die prinzipiell einen Einfluss auf Funktionen des Körpers und damit auf die Gesundheit haben können. Hierunter fallen andere Chemikalien wie Formaldehyde oder Toluene, die auch im Motorenöl vorkommen können (6), Vibration, Strahlung, und barometrische Druckveränderungen. (2)

Des Weiteren könnte sich laut Studien eine erhöhte Konzentration von Ozon in großer Höhe negativ auf die Luftqualität und so auf die Gesundheit von Passagieren und Personal auswirken. Die durchschnittlich gemessene Ozonkonzentration in Flugzeugen ist mit 9,5 ppb = 18,62 µg/m<sup>3</sup> (11, 65) relativ gering [zum Vergleich: Die Konzentration in der normalen Luft beträgt in den Jahresmittelwerten 49 µg/m<sup>3</sup> (städtischer Raum, Jahr 2020) beziehungsweise 60µg/m<sup>3</sup> (ländlicher Hintergrund, Jahr 2020), Anhang 7.5.2.]. (67)

Jedoch wurden auch Ozonlevel bis zu 256 ppb = 501,76 µg/m<sup>3</sup> gemessen. Passagiere berichteten über trockene Schleimhäute und Symptome des oberen Respirationstraktes. Aber auch neurologische Symptome wie Fatigue, Konzentrationsprobleme, depressive Verstimmung oder Wortfindungsstörungen wurden beschrieben. (11) Hier sind besonders die Passagiere und die Besatzung von Flugzeugen mit nicht adäquat funktionierenden Luftfiltersystemen gefährdet. (62)

Auch der geringere Luftdruck und die möglicherweise verringerte Sauerstoffversorgung könnte zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber toxischen Metaboliten führen. (16)

Das Problem besteht darin, dass die berichteten Symptome oft unspezifisch sind und auch im Zusammenhang mit anderen Krankheiten und in anderen Risikogruppen vorkommen können. (30)

## **2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Organophosphate wie Tricresylphosphat (TCP) und sein Metabolit Cresyl-Saligenin Phosphat (CSP) können bei chronischer Exposition eine periphere Polyneuropathie hervorrufen. Allerdings ist bisher nicht untersucht, ob eine potenzielle Exposition mit diesen Substanzen beispielsweise bei Kabinenpersonal in der zivilen Luftfahrt die Häufigkeit einer Polyneuropathie erhöht.

Die hier vorliegende Dissertation hatte somit zum Ziel, die Häufigkeit einer Polyneuropathie in einem Kollektiv von Probanden zu untersuchen, die während der Arbeit gegenüber Dämpfen potenziell neurotoxischer Chemikalien, insbesondere Organophosphaten wie Tricresylphosphat (TCP) und seines Metaboliten Cresyl-Saligenin Phosphat (CSP) exponiert sind. (64)

Eine Polyneuropathie wurde dabei definiert nach Kriterien der American Academy of Neurology durch a) eine Kombination von neuropathischen Symptomen (Taubheitsgefühl, verändertes Empfinden oder Schmerzen in den Füßen), b) verminderten oder fehlenden Achillessehnenreflex, vermindertem distalem Empfinden, distaler Muskelschwäche oder Atrophie und c) abnormaler Elektroneurographie (engl. „nerve conduction studies“). (23)

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Studiendesign**

Es handelt sich um eine zweiarmige Kohortenstudie, die im Querschnittsdesign mit 165 Probanden durchgeführt und die Expositionsgruppe (n = 81) der alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe (n = 84) gegenübergestellt wurde, um die Häufigkeit von Polyneuropathien unter Flugpersonal mit der Häufigkeit von Polyneuropathien unter der nicht beruflich fliegenden Bevölkerung zu vergleichen.

Zunächst wurde die erste Gruppe der 81 teilnehmenden Pilotinnen und Piloten sowie der Flugbegleiterinnen und Flugbegleiter durch die Studienärztin (MB) untersucht. Die Testpersonen fanden sich hierfür im Zeitraum von 2015 bis 2016 im Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) Neurologie der Uniklinik Köln ein.

Die Untersuchung bestand aus einem Fragebogen (Anhang 7.3.), der speziell für die Studie entwickelt wurde, einer Elektroneurographie (motorisch vom N. tibialis und ulnaris und sensibel vom N. suralis und ulnaris) und einer klinischen Untersuchung, welche die Prüfung der Sensibilität, Koordination und Motorik beinhaltete.

Vom 21.02.2017 bis zum 04.08.2017 wurde die zweite Gruppe (Kontrollgruppe) untersucht, die aus 84 beruflich nicht in der Luftfahrt tätigen Testpersonen bestand. Die Untersuchung wurde analog zur ersten Gruppe durchgeführt und bestand nach einer gründlichen Aufklärung aus einem Fragebogen, einer Elektroneurographie (motorisch vom N. tibialis und ulnaris und sensibel vom N. suralis und ulnaris) und der klinischen Untersuchung von Sensibilität, Koordination und Motorik.

Mit der Untersuchung der letzten Testperson konnte die Erhebungsphase der Studie am 04.08.2017 abgeschlossen werden.

Von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Köln (Referenznummer 14-382) wurde die hier vorliegende Studie als ethisch unbedenklich bewertet.

### **3.2. Probandenkollektiv**

Die Rekrutierung der Probanden und Probandinnen erfolgte zunächst für die Pilot\*innen und Flugbegleiter\*innen im Zeitraum von circa 15 Monaten. Diese bilden die Experimentalgruppe oder auch Expositionsgruppe. Die Testpersonen wurden über

soziale Medien, und Aufrufe von Pilotengewerkschaften oder Telefonverzeichnisse rekrutiert.

Die zweite Gruppe des Probandenkollektivs, deren Teilnehmer beruflich nicht in der Luftfahrt tätig waren, wurde innerhalb von 6 Monaten rekrutiert. Diese Gruppe bildet die Kontrollgruppe. Das Probandenkollektiv stammt überwiegend aus dem Patientenkollektiv des MVZ Neurologie der Uniklinik Köln, welche zum Untersuchungszeitraum keine subjektiven neurologischen Defizite aufwiesen. Diese wurden telefonisch rekrutiert. Auch hier wurden Testpersonen über soziale Medien wie Facebook und einer Tageszeitung rekrutiert.

Bevor diese Testpersonen an der Studie teilnahmen, gingen der Untersuchung eine mündliche und schriftliche Aufklärung durch eine Ärztin oder Doktorandin der Uniklinik Köln voraus.

Ein und Ausschlusskriterien waren wie folgt:

Untersucht wurden 165 Testpersonen (n=165). Eingeschlossen wurden Erwachsene ab dem 23. Lebensjahr bis zum 63. Lebensjahr, die nicht an einer Polyneuropathie erkrankt waren. Als Einschlusskriterium für die erste Gruppe (Expositionsgruppe) war zudem ein Beruf in der Luftfahrt zwingend notwendiges Kriterium.

Als Ausschlusskriterium wurde festgelegt, dass bisher kein Proband und keine Probandin an einer Polyneuropathie erkrankt ist. In diesem Zusammenhang wurden solche Probanden und Probandinnen als Studienteilnehmer bzw. Studienteilnehmerinnen nicht zugelassen, die an Krankheiten leiden/litten, die Polyneuropathien verursachen können: Dazu zählen unter anderem ein schwerer Diabetes mellitus, ein länger andauernder Alkoholabusus oder auch eine Behandlung mit Chemotherapeutika im Rahmen von Malignomkrankungen.

Für die zweite Gruppe (Kontrollgruppe) galt ein Beruf in der Luftfahrt als Ausschlusskriterium sowie Vorerkrankungen, die ebenfalls Polyneuropathien verursachen können. Nach eingehender Recherche und Interviews von Pilotenverbänden wurden Kriterien für eine hohe und eine niedrige Gesamtexpositionszeit im Flugzeug festgelegt. Nicht häufiges Fliegen wurde als die bisherige Gesamtexpositionszeit in Flugzeugen von <100 Stunden definiert und traf auf alle Probanden und Probandinnen der Kontrollgruppe zu (mittlere Expositionsstunden  $12 \pm 16$ ). (7)

*Tabelle 1: Einschluss und Ausschlusskriterien*

	<b>Expositionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
<b>Einschlusskriterien</b>	Alter: 23 - 63 Jahre	Alter: 23 - 63 Jahre
	Beruf in der Luftfahrt	
	Bisherige Gesamtexpositionszeit im Flugzeug > 100 Stunden	Bisherige Gesamtexpositionszeit im Flugzeug < 100 Stunden
<b>Ausschlusskriterien</b>	Vorerkrankungen, die Polyneuropathien verursachen können	Vorerkrankungen, die Polyneuropathien verursachen können
		Beruf in der Luftfahrt/ häufiges Fliegen

### **3.3. Untersuchungsablauf**

Auf Grund des Querschnittsdesigns wurde jeder Studienteilnehmer bzw. jede Studienteilnehmerin einmalig zu einem einzigen Messzeitpunkt untersucht. Die Untersuchung gliederte sich in eine neurologische und elektroneurographische Untersuchung des N. tibialis, N. suralis und des sensiblen und motorischen N. ulnaris. Nachdem alle Probanden und Probandinnen über die Untersuchungen aufgeklärt wurden, erfolgte die Beantwortung eines Fragebogens. - Im Anschluss wurden die Elektroneurographie und die klinische Untersuchung durchgeführt.

#### **3.3.1. Fragebogen**

Nach der Aufklärung wurden den Testpersonen Fragebögen (Patientenanamnese, Gesundheitsfragebogen und Rasch-Built Overall Disability Scale) vorgelegt. Diese sollten dabei helfen, eine Anamnese über jede einzelne Testperson zu erheben und mögliche Anzeichen für eine Polyneuropathie klinisch aufzudecken.

Der Fragebogenkomplex umfasste folgende Punkte: Alter, Beruf, Expositionszeit in Flugzeugen, verwendete Flugzeugmodelle, Vorerkrankungen (einschließlich Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Synkope, epileptische Anfälle), Medikamente und Menge der konsumierten alkoholischen Getränke pro Woche.

Zu den in Frage gestellten Symptomen gehörten sensorische Beschwerden (Kribbeln, Brennen, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Unterkühlung, Allodynie), Symptome einer autonomen Dysfunktion (Hyper- oder Hypohidrose, Impotenz, Übelkeit), sowie Symptome wie Sehstörungen, Kopfschmerzen, Ungleichgewicht, Konzentrationsschwierigkeiten, Depression und zunehmende Reizbarkeit.



Tabelle 2: Fragebogen zur Anamnese der Testpersonen

1. Probandencode	
2. Alter bei Befragung	
3. Beruf(e)	
4. Flugstunden im Jahr (Urlaube, Geschäftstermine, Freizeit, etc.)	
5. Vorerkrankungen	
6. Medikamente	
7. Subjektive Beschwerden	
8. Kribbeln (Lokalisation)	
9. Brennen (Lokalisation)	
10. Krämpfe (Lokalisation)	
11. Lähmungen (Lokalisation)	
12. Kältegefühl (Lokalisation)	
13. Überempfindlichkeit (Lokalisation)	
14. Herzrhythmusstörungen	
15. Diabetes mellitus	
16. Bewusstseinsverlust unklarer Ursache	
17. Epileptische Anfälle	
18. Abnormes Schwitzen	
19. Impotenz	
20. Übelkeit / Unwohlsein	
21. Sehstörungen	
22. Kopfschmerzen	
23. Gleichgewichtsstörungen	
24. Konzentrationsstörungen	
25. Gereiztheit	
26. Depression	
27. Menge alkoholischer Getränke pro Woche	
28. fume event im Flugzeug	

(Anhang 7.3.)

Die Patienten wurden auch gebeten, eine *Rash-built overall disability scale* (R-ODS) (Anhang 7.3.) und einen Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand auszufüllen (Anhang 7.3.). Jede Testperson wurde gefragt, ob und wie oft sie ein sogenanntes „fume

event“ erlebt habe und welche Symptome sie während dieser Episode hatte. Anschließend wurde eine detaillierte neurologische Untersuchung durchgeführt.

### **3.3.2. Elektroneurographie**

Die neurologische Untersuchung wurde im MVZ Neurologie der Uniklinik Köln in Zusammenarbeit mit einer erfahrenen Arzthelferin (EVK) durchgeführt. Die neurophysiologische Untersuchung dient generell als Ergänzung der klinischen Untersuchung, um das Vorhandensein einer generalisierten Schädigung des PNS nachzuweisen, den Verteilungstyp zu bestimmen (symmetrische/asymmetrische PNP, Schwerpunktneuropathie) und eine subklinische Beteiligung des sensiblen Systems bei motorischer Neuropathie (und umgekehrt) zu erkennen. Deshalb wurde besonders das Augenmerk auf die Höhe der Amplitude und die Nervenleitgeschwindigkeit gelegt. Mit diesen zwei Parametern lassen sich auch axonale von demyelinisierenden Polyneuropathieformen unterscheiden.

Es erfolgte eine elektroneurographische Beurteilung des N. tibialis und des N. suralis des rechten Beines und die Beurteilung des N. ulnaris sensibel und motorisch des rechten Armes.

Die Reizantwort des N. tibialis wird am M. flexor hallucis brevis abgeleitet. Normwertig ist eine Latenz von  $<5,8$  ms, eine Amplitude von  $>5$  mV und eine Nervenleitgeschwindigkeit von  $>40$  m/s.

Für den sensiblen N. suralis sind eine Amplitude  $>5$   $\mu$ V und eine Nervenleitgeschwindigkeit  $>40$  m/s in der Norm.

An der oberen Extremität wurde die Reizantwort nach der Stimulation des motorischen Teils vom N. ulnaris am M. abductor digiti minimi abgeleitet. Normwertig sind hier eine Latenz von  $<3,5$  ms, eine Amplitude  $> 5$  mV und eine Nervenleitgeschwindigkeit  $> 40$  m/s. Für den sensiblen N. ulnaris liegt eine Latenz von  $<3,4$  ms, eine Amplitude von  $>5$   $\mu$ V und eine Nervenleitgeschwindigkeit  $> 40$  m/s in der Norm.

Die Normwerte entsprechen den klinisch gebräuchlichen Werten des elektrophysiologischen Labors der Klinik und Poliklinik der Neurologie, Universitätsklinikum Köln.

### 3.3.3. Klinische Untersuchung

Zunächst wurden an der oberen Extremität der Radius-Periost Reflex, der Bizepssehnenreflex (BSR) und der Trizepssehnenreflex (TSR) untersucht. An der unteren Extremität wurde der Patellasehnenreflex (PSR), Achillessehnenreflex (ASR) und der Babinskireflex untersucht. Ein stark abgeschwächter Muskeleigenreflex oder das Ausbleiben einer Reflexantwort galt als pathologisch. Beim Babinskireflex galt die Reflexantwort als pathologisch, da dieser zu den Pyramidenbahnzeichen gehört und lediglich beim Säugling als physiologisch anzusehen ist. Laut der deutschen Gesellschaft für Neurologie ist insbesondere ein abgeschwächter oder ausbleibender Achillessehnenreflex ein Hinweis auf eine Polyneuropathie, da dieser oft vor dem Ausbleiben der Sensibilität pathologisch ist. (32)



Abbildung 4: Durchführung des Achillessehnenreflexes

© Urban & Fischer 2003 – Roche Lexikon Medizin, 5. Aufl. (abgerufen am 24.10.2022)

Die Sensibilität kann in allen Qualitäten beeinträchtigt sein. Untersucht wurden der Berührungs- und Vibrationssinn. Das Berührungsempfinden wurde mittels sanften Bestreichens mehrerer Dermatome mit der Fingerbeere getestet.

Das Vibrationsempfinden, welches die Tiefensensibilität misst, wurde mit Hilfe der Stimmgabel nach Rydel und Seiffer untersucht. Die Stimmgabel hat eine Frequenz von 128 Hz, die durch zwei aufschraubbare Metallblöcke auf 64 Hz herabgesetzt ist. Die Stimmgabel wurde angeschlagen, auf die medialen Malleolen der Probanden und Probandinnen gesetzt und die Stärke mit Hilfe einer Skala von eins bis acht ermittelt, bis

zu der die Vibration noch wahrgenommen wurde. Bei Testpersonen unter 40 Jahren sind Werte zwischen sechs und acht und bei solchen über 40 Jahren sind Werte zwischen fünf und acht physiologisch. Die Werte darunter sind pathologisch. Ein Fehlen des Vibrationsempfindens gilt immer als pathologisch.

Der Romberg-Stehversuch wurde als nächster Test durchgeführt. Er untersucht die Standsicherheit der Probanden und Probandinnen und ist positiv, wenn eine Schwank- oder Fallneigung bei geschlossenen Augen auftritt (Hinweise auf zentrale oder vestibuläre Schädigung). Angeschlossen wurde der Unterberger-Tretversuch, um die Koordination der unteren Extremitäten zu beurteilen. Im Rahmen der Koordinationstestung wurde auch der Finger-Nase-Versuch durchgeführt.

Zum Abschluss der klinischen Untersuchung wurden die Hirnnerven untersucht. Insbesondere der N. trigeminus, der N. facialis und der N. glossopharyngeus. Der N. trigeminus ist für die Sensibilität und der N. facialis für die Mimik des Gesichts zuständig. Der N. glossopharyngeus wurde motorisch untersucht und hier wurde speziell auf den medianen Stand der Uvula geachtet.

### **3.4. Definition periphere Polyneuropathie**

Die periphere Neuropathie wurde nach Kriterien der American Academy of Neurology (AAN) definiert (23). Diese Kriterien erfordern eine Kombination von neuropathischen Symptomen (Taubheitsgefühl, verändertes Empfinden oder Schmerzen in den Füßen), verminderten oder fehlenden Knöchelreflexen, vermindertem distalem Empfinden, distaler Muskelschwäche oder Atrophie und abnormalem NCS.

Mindestens drei dieser Kriterien müssen erfüllt sein (empfohlene Falldefinition für hochwahrscheinliche Polyneuropathie), um die Diagnose stellen zu können. (23)

**Tabelle 3:** *Geschätzte Wahrscheinlichkeit einer distalen symmetrischen Polyneuropathie für Fälle die Symptome, klinische Anzeichen und eine pathologische Nervenleitgeschwindigkeit beinhalten.*

Neuropathische Symptome	Reduzierte oder fehlende Knöchelreflexe	Reduzierte Distale Sensibilität	Distale Muskelschwäche oder Atrophie	Nervenleitgeschwindigkeit	Rangskala der Wahrscheinlichkeit
vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	abnormal	++++
fehlend	vorhanden	vorhanden	vorhanden	abnormal	++++
vorhanden	vorhanden	vorhanden	fehlend	abnormal	++++
vorhanden	vorhanden	fehlend	fehlend	abnormal	++++
vorhanden	fehlend	vorhanden	fehlend	abnormal	++++

(23, Auszug übersetzt aus dem Englischen, Originaltabelle in Anhang 7.8.)

Das Mindestfalldefinitions-kriterium für die elektrodiagnostische Bestätigung einer distalen symmetrischen Polyneuropathie ist eine Anomalie ( $\geq 99$ th oder  $\leq 1$ st Perzentil) bei irgendeinem Attribut bzw. einer charakteristischen Eigenschaft der Nervenleitung in zwei getrennten Nerven, einer davon muss der N. suralis sein. (23) (siehe Anhang 7.6.)

### **3.5. Datenanalyse und statistische Auswertung**

Die gesammelten Daten wurden in Excel-Tabellen erfasst. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24 für Mac OS unter den im folgenden genannten Auswertungsaspekten.

#### Deskriptive Statistik

Die deskriptiven Daten (Alter, Geschlecht, neurologische Symptome, Ergebnisse der körperlichen und elektroneurographischen Untersuchung) wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, sowie Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Zur vereinfachten Ansicht wurden Säulendiagramme und Boxplots erstellt.

### Korrelation

Um einen Zusammenhang zwischen zwei Variablen (z.B. Kribbeln und fume-event) festzustellen, wurde eine Pearson-Korrelation berechnet. Insbesondere erfolgte die Korrelation zwischen den neurologischen Symptomen, der klinischen Untersuchung und den Ergebnissen der Elektroneurographie der Expositions- und der Kontrollgruppe.

### Chi-Quadrat-Test

Mit Hilfe von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests wurde ermittelt, inwiefern sich die Expositionsgruppe und die Kontrollgruppe in einigen kategorialen Werte-kategorien (z.B. Symptome wie Kribbeln, Brennen, Kopfschmerzen, Kältegefühl, etc.) sowie in der klinischen Untersuchung unterscheiden, d.h. ob es eine signifikante Interaktion zwischen diesen Variablen gibt.

(Da es sich hierbei um kategoriale und nicht intervallskalierte Variablen handelt, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.)

### T-Test

Von allen intervallskalierten metrischen Werte-Kategorien (Amplitude, DMS, Nervenleitgeschwindigkeit) wurden die Mittelwerte, der Median und die Standardabweichungen erfasst.

Die Mittelwerte der Expositionsgruppe wurden jeweils mittels eines T-Tests mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe verglichen und die p-Werte wurden in Tabellen erfasst. Mit Hilfe von T-Tests wurde ermittelt, inwiefern sich die beiden Probandengruppen in Ihren Mittelwerten in Bezug auf alle intervallskalierten metrischen Variablen voneinander unterscheiden.

$P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

Die vorliegende Kohortenstudie im Querschnittsdesign untersucht die Auswirkungen von Organophosphaten besonders von Tri-cresyl-Phosphat (im Rahmen des Aerotoxischen Syndroms) auf das periphere Nervensystem bei Vielfliegern.

Die Testpersonen wurden in einem Fragebogen nach neurologischen Symptomen und Auffälligkeiten gefragt. Außerdem wurden die Probanden und Probandinnen neurologisch untersucht und die Elektroneurographie des N. tibialis, N. suralis und N. ulnaris wurde jeweils gemessen. Die vorhandenen Ergebnisse der Experimentalgruppe wurden den Ergebnissen der Kontrollgruppe gegenübergestellt, um statistisch signifikante Unterschiede aufzudecken.

Im Zeitraum von Anfang 2015 bis zum August 2017 wurden 165 Probanden und Probandinnen in die Studie eingeschlossen. Die jüngste Testperson aus der Expositionsgruppe war 26 und die älteste 60 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Probanden und Probandinnen lag bei 45,09 Jahren (Median = 48 Jahre). Die jüngste Testperson der Kontrollgruppe war 23 und die älteste 63 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Probanden und Probandinnen der Kontrollgruppe lag bei 41,4 Jahren (Median = 41 Jahre).

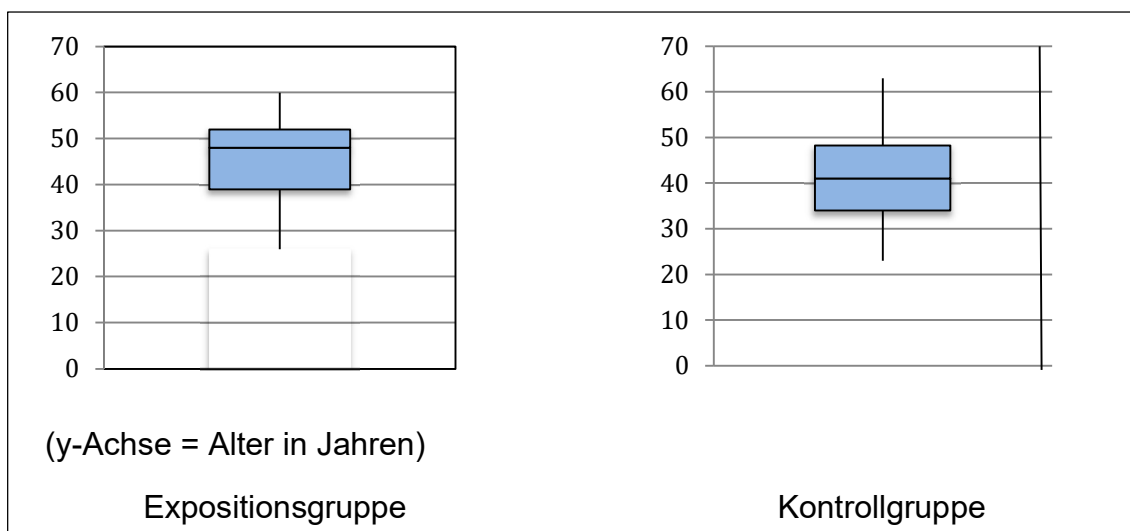


Abbildung 5: Boxplots zur Altersverteilung von Expositions- und Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurden 58 weibliche (f) und 26 männliche (m) Testpersonen eingeschlossen.

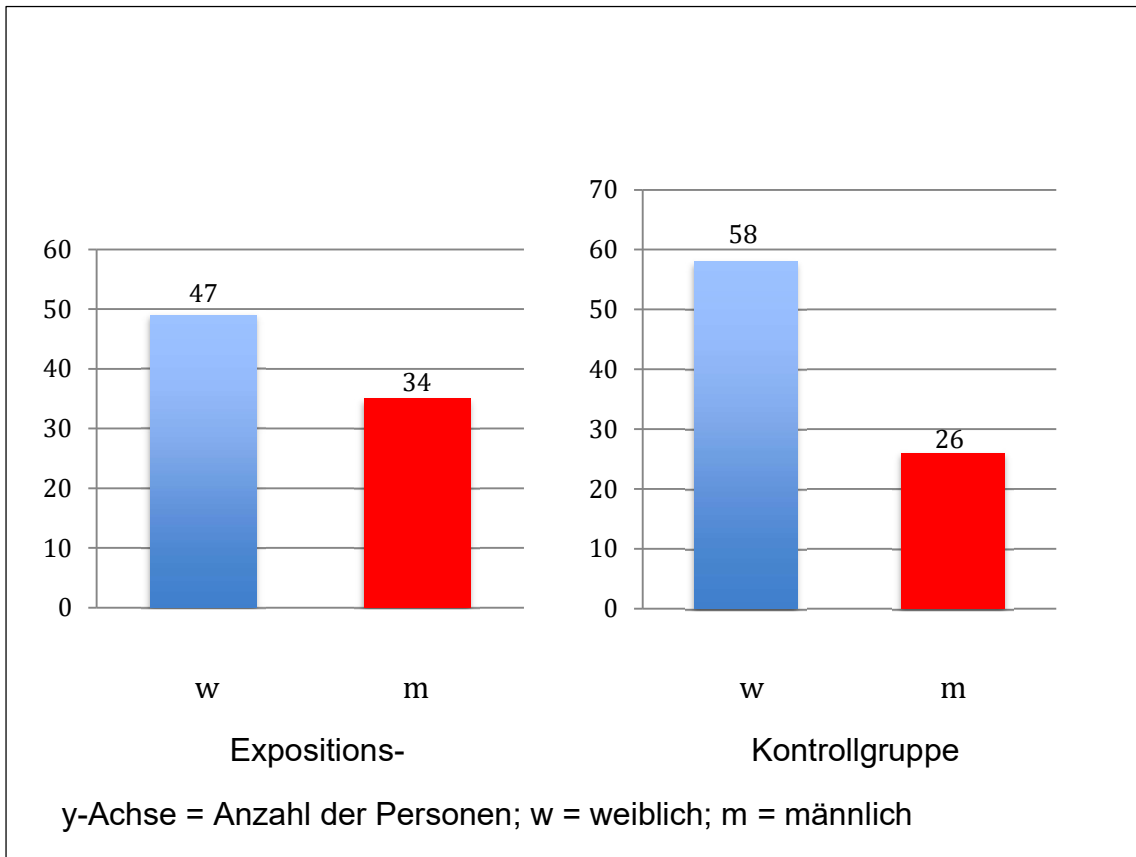


Abbildung 6: Geschlechterverteilung der Expositions- und Kontrollgruppe



#### 4.1. Fragebogen – neurologische Symptome

Wir waren besonders daran interessiert zu erfahren, ob die Expositionsgruppe signifikant häufiger neuropathische Symptome aufwies als die nicht-exponierte Kontrollgruppe. Hierunter zählten Kribbeln, Brennen, Kältegefühl, Synkopen, Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen und Sehstörungen.

Zunächst betrachteten wir die Gesamtanzahl an neurologischen Symptomen zwischen den Gruppen, um im nächsten Schritt die Einzelsymptome im Gruppenvergleich zu analysieren. Die Analyse erfolgte wie in Abschnitt 3.5. dargestellt mit Hilfe des Programms SPSS, auf dessen Ergebnissen zur Berechnung der verschiedenen Wahrscheinlichkeiten die folgenden Aussagen zu Signifikanzen der analysierten Symptome basieren und die in Anhang 7.9. dezidiert zu finden sind.

*Tabelle 4: Anzahl neurologischer Symptome Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
Symptome	0	42	22	64
	1	42	59	101
Gesamt		84	81	165

(0 = keine Symptome; 1 = Symptome)

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der neurologischen Symptome in der Expositions- und der Kontrollgruppe ( $p = 0,002$ ). Die Testpersonen der Expositionsgruppe haben signifikant mehr neurologische Symptome als die Testpersonen der Kontrollgruppe. [siehe auch Anhang 7.9. - 4.1.4.]

*Tabelle 5: Anzahl des Symptoms "Kribbeln" in der Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
Kribbeln	0	62	33	95
	1	22	48	70
Gesamt		84	81	165

(0 = kein Kribbeln; 1 = Kribbeln)

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Expositions- und der Kontrollgruppe bezüglich des Symptoms Kribbeln in den Extremitäten ( $p < 0,0001$ ). Die Probanden der Expositionsgruppe gaben signifikant häufiger Kribbelparästhesien an als die Probanden der Kontrollgruppe. [siehe auch Anhang 7.9. - 4.1.5.]

*Tabelle 6: Anzahl des Symptoms „Brennen“ in der Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
Brennen	0	75	63	138
	1	9	18	27
Gesamt		84	81	165

(0 = kein Brennen; 1 = Brennen)

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Expositions- und der Kontrollgruppe bezüglich der Anzahl des Symptoms Brennen in den Extremitäten ( $p = 0,05$ ). Die Probanden der Expositionsgruppe gaben signifikant häufiger brennende Parästhesien an als die Probanden der Kontrollgruppe. [siehe auch Anhang 7.9. - 4.1.6.]

*Tabelle 7: Anzahl des Symptoms „Kältegefühl“ in der Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
Kältegefühl	0	76	66	142
	1	8	15	23
Gesamt		84	81	165

(0 = kein Kältegefühl; 1 = Kältegefühl)

Hier ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Expositions- und der Kontrollgruppe bezüglich der Anzahl des Symptoms Kältegefühl in den Extremitäten ( $p = 0,067$ ). [siehe auch Anhang 7.9. - 4.1.7.]

*Tabelle 8: Anzahl des Symptoms „Gleichgewichtsstörung“ in der Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
Gleichgewichts- störung	0	71	52	123
	1	13	29	42
Gesamt		84	81	165

(0 = keine Gleichgewichtsstörung; 1 = Gleichgewichtsstörung)

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Expositions- und der Kontrollgruppe bezüglich der Anzahl des Symptoms Gleichgewichtsstörung ( $p = 0,002$ ). Die Probanden der Expositionsgruppe erleben signifikant mehr Gleichgewichtsstörungen als die Probanden der Kontrollgruppe. [siehe auch Anhang 7.9. - 4.1.8.]

*Tabelle 9: Anzahl des Symptoms „Kopfschmerzen“ in der Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
Kopfschmerzen	0	44	41	85
	1	40	40	80
Gesamt		84	81	165

(0 = keine Kopfschmerzen; 1 = Kopfschmerzen)

Hier ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Expositions- und der Kontrollgruppe bezüglich der Anzahl des Symptoms Kopfschmerzen ( $p = 0,881$ ). [siehe auch Anhang 7.9. - 4.1.9.]

*Tabelle 10: Anzahl der fume events in der Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
fume event	0	78	18	96
	1	6	35	41
Gesamt		84	53	137

(0 = kein fume event; 1 = fume event)

[abweichende Zahl durch fehlende Antworten]

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Expositions- und der Kontrollgruppe bezüglich der Anzahl der fume events ( $p = 0,00001$ ). Die Testpersonen der Expositionsgruppe erlebten signifikant mehr fume events als die Probanden und Probandinnen der Kontrollgruppe. [siehe auch Anhang 7.9. - 4.1.10.]

#### 4.2. Zusammenfassung Fragebogen zur Patientenanamnese [Anhang 7.3.]

Hier werden die in den Patientenanamnesen der beiden verglichenen Gruppen erfassten signifikanten Daten kurz vergleichend dargestellt.

*Tabelle 11: Ergebnisse aus der Befragung der Gruppen*

Charakteristika	Expositionsgruppe (n=81)	Kontroll- gruppe (n = 84)	P- Wert
Gleichgewichtsstörung	29	13	0.002
fume events	35	6	0.0001
Kribbeln	48	22	<0.001
Brennen	18	9	0.05
Neurologische Symptome	59	42	0,002

### 4.3. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

In der klinischen Untersuchung wurden die Sensibilität, Muskeleigenreflexe, Motorik, Koordination und der Hirnnervenstatus der Testpersonen der Experimental- und Kontrollgruppe untersucht. Bei den nur wenigen signifikanten Unterschieden in den einzelnen Untersuchungen der Expositions- und Kontrollgruppe wurde deshalb nur auf die relevanten Unterschiede eingegangen.

*Tabelle 12: Anzahl pathologischer Achillessehnenreflexe (ASR) in der Expositions- und Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
ASR	0	83	72	155
	1	1	7	8
Gesamt		84	79	163

(0 = normaler ASR; 1 = reduzierter/erloschener ASR)  
[zwei Probanden ohne Wert]

Die neurologische Untersuchung zeigte hier in der Expositionsgruppe ein signifikant höheres Vorkommen von reduzierten oder erloschenen Achillessehnenreflexen ( $p = 0,023$ ).

Die Prävalenz abnormer Befunde der weiteren getesteten Muskeleigenreflexe unterschieden sich zwischen den zwei Gruppen nicht signifikant voneinander (PSR Expositionsgruppe 6/78 vs. Kontrollgruppe 3/84,  $p=0,253$ ). [siehe auch Anhang 7.9. - 4.3.12.]

*Tabelle 13: Anzahl der reduzierten Pallästhesie in der Expositions- und der Kontrollgruppe*

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Expositionsgruppe	
Pallästhesie	0	79	68	147
	1	5	11	16
Gesamt		84	79	163

(0 = normwertige Pallästhesie, 1 = reduzierte Pallästhesie)  
[zwei Probanden ohne Wert]

Es zeigt sich eine höhere Prävalenz reduzierter Pallästhesie in der Expositionsgruppe (11/79 vs. 5/84), welche marginal signifikant ist ( $p = 0,087$ ). Bei einer Anhebung des Signifikanzniveaus auf 0,1 würde sich eine Signifikanz ergeben. [siehe auch Anhang 7.9.- 4.3.13.]

#### 4.4. Ergebnisse der Elektroneurographie

Mittels eines T-Tests wurden die Mittelwerte der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), der distalen motorischen Latenz (DML) und der MSAP-Amplitude für den N. tibialis und des N. ulnaris berechnet und verglichen. Für den sensiblen N. suralis und N. ulnaris wurden die Mittelwerte der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und der SNAP-Amplitude berechnet und verglichen.

Tabelle 14: Mittelwerte der Ergebnisse der Elektroneurographie

	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	p-Wert
Expositionsstunden	5	0 <sup>a</sup>	.	.	.	
	6	82	13123,2	7903,2	872,8	
N. tib. DML	5	84	4,5	1,4	0,2	0,02
	6	81	4	0,9	0,1	
N. tib. Amp	5	84	17,9	6,7	0,7	0,4
	6	82	18,8	8,2	0,9	
N. tib. NLG	5	84	47,1	4,6	0,5	0,3
	6	81	46,1	8,4	0,9	
N. suralis re. Amp	5	82	17,3	8,3	0,9	0
	6	79	13,4	7,2	0,8	
N. suralis re. NLG	5	82	61,9	9,8	1,1	0
	6	78	55,7	10,7	1,2	
N. ulnaris mot. re. DML	5	84	2,9	0,5	0,1	0,1
	6	70	2,8	0,4	0,1	
N. ulnaris mot. re. Amp	5	84	52,4	4,7	0,5	0,3
	6	70	13,1	3,7	0,4	
N. ulnaris mot. re. NLG	5	83	67	10,3	1,1	0,2
	6	69	64,5	9,9	1,2	
N. ulnaris sens. re. Amp	5	81	28	15,4	1,7	0,05
	6	70	22,9	15,3	1,8	
N. ulnaris sens. re. NLG	5	80	60,2	8,9	1	0

(5= Kontrollgruppe; 6=Expositionsgruppe; N=Anzahl; <sup>a</sup>= ohne Angaben der Probanden und Probandinnen)



Die Mittelwerte der SNAP-Amplitude (17  $\mu$ V vs. 13  $\mu$ V,  $p < 0,002$ ) und auch die der Nervenleitgeschwindigkeit (62 m/s vs. 56 m/s,  $p < 0,0001$ ) des N. suralis waren signifikant geringer in der Expositionsgruppe als in der Kontrollgruppe.

Des Weiteren waren die Mittelwerte der SNAP (28  $\mu$ V vs. 23  $\mu$ V,  $p < 0,046$ ) und die der Nervenleitgeschwindigkeit (60 m/s vs. 54 m/s,  $p < 0,0001$ ) des sensiblen N. ulnaris in der Expositionsgruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe.

In dem motorischen N. tibialis und N. ulnaris zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den zwei Gruppen.

Vier von 81 Testpersonen der Expositionsgruppe und eine Testperson der 84 Probanden und Probandinnen der Kontrollgruppe wiesen eine pathologische Elektroneurographie auf ( $p = 0,21$ ). Eine Testperson der Expositionsgruppe und keine der Kontrollgruppe erfüllte die Kriterien der AAN zur Definition einer sehr wahrscheinlichen distal symmetrischen Polyneuropathie. (23)

*Tabelle 15: Anzahl der Probanden, die die Kriterien der AAN erfüllen*

<b>Kriterien der AAN</b>	<b>Expositions- gruppe</b>	<b>Kontroll- gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Neuropathische Symptome	50/81	22/84	
Reduzierter oder fehlender ASR	7/81	1/84	
Reduzierte distale Sensibilität	17/81	1/84	
Distale Muskelschwäche oder Atrophie	2/81	0/84	
Nervenleitgeschwindigkeit (NCS)	4/81	1/84	0,21
>3 Kriterien erfüllt	1/81	0/84	

#### 4.5. Häufigkeit einer Polyneuropathie nach Kriterien der AAN

Die Häufigkeit einer Polyneuropathie kann am ehesten festgestellt werden, indem man im Falldefinitionen zu Grunde legt, mit deren Hilfe man Wahrscheinlichkeiten messen kann (23, s. S. 199),

Laut AAN sollte für Forschungszwecke eine Polyneuropathie anhand verschiedener Kriterien definiert werden, von denen mindestens drei erfüllt sein müssen. (23) Je nach Vorhandensein dieser Kriterien beim Probanden kann eine Aussage zur diagnostischen Sicherheit für das Vorhandensein einer Polyneuropathie getroffen werden. (siehe auch Tab. 3, S.28 und Anhang 7.7, S.73)

*Tabelle 16: Kriterien der AAN für eine Polyneuropathie*

Kriterium	Jeweilige Bewertung
Neuropathische Symptome	vorhanden bzw. fehlend
Reduzierter oder fehlender ASR	
Reduzierte distale Sensibilität	
Distale Muskelschwäche oder Atrophie	
Nervenleitgeschwindigkeit (NCS)	abnormal, normal

Den möglichen Kombinationen der Falldefinitionen mit den jeweiligen Bewertungen wird eine Wahrscheinlichkeit zugeordnet.

	Ranking der Wahrscheinlichkeiten
Rangskala der Wahrscheinlichkeiten	- , +, ++, +++, +++++

## 5. Diskussion

### 5.1. AAN-Kriterien der PNP

Die ausgewerteten Daten zeigen, dass die Prävalenz von neuropathischen Symptomen und Zeichen einer sensiblen Neuropathie in der Expositionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe höher ist.

Jedoch war die Rate der nach den AAN-Kriterien an Polyneuropathie erkrankten Testpersonen in der Experimentalgruppe nicht signifikant erhöht.

Es fiel auf, dass die Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis und der sensiblen Anteile des N. ulnaris in beiden Gruppen zwar noch normwertig war. Jedoch war sie in der Expositionsgruppe geringfügig aber statistisch signifikant geringer. Außerdem waren die sensiblen Nervenaktionspotentiale des N. suralis in dieser Gruppe ebenfalls zwar noch normwertig, aber statistisch etwas geringer ausgeprägt im Vergleich zu der hier untersuchten Kontrollgruppe.

Bei vier der 81 Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen in der Expositionsgruppe und bei einem der 84 Probanden und Probandinnen in der Kontrollgruppe zeigte sich eine pathologische Nervenleitgeschwindigkeit. Die Kriterien der AAN für eine distal symmetrische PNP wurden lediglich bei einer Testperson der Expositionsgruppe erfüllt.

Hier bestünde die Möglichkeit, das gesamte Kollektiv der Probanden und Probandinnen zu vergrößern und mehr Testpersonen einzuschließen, um gegebenenfalls das Signifikanzniveau zu erreichen, sodass signifikant mehr Probanden und Probandinnen der Expositionsgruppe an einer peripheren Polyneuropathie leiden als die der Kontrollgruppe. Mit wachsendem Stichprobenumfang würde so auch die Teststärke größer ausfallen, als es in dieser Untersuchung der Fall war.

Für Folgeuntersuchungen wäre zudem sinnvoll, dass die hier durchgeführten Untersuchungen auch auf andere Organophosphat-exponierte Gruppen, wie zum Beispiel Landwirte, KFZ-Mitarbeiter und Handwerker, ausgeweitet werden. Dies würde ebenfalls die Verallgemeinerbarkeit der Befunde erhöhen und die externe Validität stärken.

Die Definition einer peripheren Polyneuropathie der AAN benötigt eine Kombination aus klinischen Symptomen und Auffälligkeiten in der Elektroneurographie. (23)

Somit schließt diese Definition nicht-längenabhängige Neuropathien und „*Small-Fiber-Neuropathien*“ nicht mit ein. Außerdem werden nur Polyneuropathien detektiert, die in fortgeschrittenen Stadien sind und somit schon neurologische Symptome aufweisen.

Anfangsstadien schließt die Definition der AAN nicht mit ein. Die Beobachtung, dass der sensible N. suralis eine signifikante Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit in der Expositionsgruppe aufwies und die Probanden und Probandinnen sich damit möglicherweise auf dem Weg hin zu einer Polyneuropathie befinden, unterstützt diese Erklärungsmöglichkeit.

## **5.2. Querschnitts- vs. Längsschnittstudie**

In diesem Zusammenhang ist das Studiendesign für diese Fragestellung nachteilig. In der vorliegenden Studie wurde nur ein Messzeitpunkt angesetzt. Somit ist diese Untersuchung als Querschnittsstudie einzustufen. (36) Um langfristige Entwicklungen untersuchen zu können, wäre ein zweiter und ein dritter Untersuchungszeitraum sinnvoll. Ideal wäre eine Längsschnittstudie im Paneldesign, also die Durchführung der Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten in der gleichen Stichprobe, bei der sich intra-individuelle Unterschiede sowohl über die Zeit als auch zwischen den verschiedenen Testpersonen beobachten ließen.

## **5.3. Auswahl des Probandenkollektivs und Testverfahren**

Mit Hilfe von Fragebögen wurden mögliche weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Polyneuropathie ausgeschlossen, hierunter die häufigsten wie Diabetes mellitus, Alkoholkonsum oder Medikamente wie Chemotherapeutika. Jedoch wurden nicht jede mögliche Ursache und jeder Risikofaktor mit Hilfe der Fragebögen abgedeckt. Zusätzlich waren wir auf die Selbstauskunft durch die Probanden und Probandinnen angewiesen. Möglicherweise waren einige der Testpersonen bereits an einer Polyneuropathie erkrankt oder litten unter Schädigung sensibler Nerven, ohne dass dies in der Vergangenheit diagnostiziert wurde und den Testpersonen bekannt war.

Eine Erweiterung der Untersuchungen um Labortests und Nervenultraschalle ist in Zukunft sinnvoll, um eine möglicherweise bestehende Neuropathie oder ursächliche Erkrankungen auszuschließen. Eine andere weniger invasive Möglichkeit wäre gewesen, die Testpersonen zu bitten, aktuelle durch den/die Hausarzt/Hausärztin bestimmte Laborwerte wie zum Beispiel die Höhe der Vitaminspiegel oder den HbA1c-Wert zur Untersuchung mitzubringen.

Studien zeigen, dass auch durch andere toxische Substanzen wie Arsen (12, 24) oder Blei (22, 31) eine Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit ausgelöst werden kann. Es ist nicht geklärt, ob die Exposition gegenüber TCP oder anderen möglicherweise

toxischen Substanzen die Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit ausgelöst haben. Hier müsste man Labortests durchführen lassen, die uns in dieser Studie nicht zur Verfügung standen.

#### **5.4. Andere Einflussfaktoren auf die Kabinencrew**

Im Rahmen weiterer Ursachen für die Entstehung von Symptomen bei der Kabinencrew darf man weitere Chemikalien wie Formaldehyde oder Toluene und Einflüsse durch das Fliegen im Rahmen der Ozonkonzentration, Vibration und Strahlung nicht außer Acht lassen.

So könnte sich beispielsweise die Konzentration von Ozon auch auf die Gesundheit ausgewirkt haben. Das Problem besteht darin, dass die berichteten Symptome oft unspezifisch sind und auch im Zusammenhang mit anderen Krankheiten und in anderen Risikogruppen vorkommen können. (30)

Auch andere Chemikalien wie Formaldehyde oder Toluene (6), Vibration, Strahlung, und barometrische Druckveränderungen können die Gesundheit beeinflussen. (2)

Laut Megson et al. könnte es auf Grund der starken Erhitzung des Triebwerks auf über 200 °C während des Fluges zu einer Veränderung der Zusammensetzung des Motoröls kommen, sodass andere toxische Komponenten entstehen. (38)

Um herauszufinden, was die genauen Ursachen für die meistens generalisierten Symptome bei der Gruppe der Vielflieger und Vielfliegerinnen sind, müsste man weitere Untersuchungen durchführen.

Wichtig wären in diesem Zusammenhang Labortests und Urinuntersuchungen auf mögliche Toxine. (50)

Diesbezüglich hatten Heutelbeck et al. eine Studie durchgeführt, in denen eine leichte jedoch nicht signifikante Verringerung der Neurotoxischen Esterase nach fume events nachgewiesen wurde. (33)

Schindler et al. zeigten in ihrer Studie, dass keine oder geringe Metabolite von TCP im Urin und Blut von Passagieren in Jet-Flugzeugen gefunden wurden. (50)

Diskussionswürdig ist der Unterschied der Konzentrationen von TCP während fume events und in der normalen Kabinenluft. Außerdem wurden hier die Passagiere von Jetflugzeugen (33, 50) untersucht. Wichtig wäre es, Passagiere und besonders die Kabinencrew von Passagierflugzeugen gängiger Typen zu untersuchen.

Hier könnte man die Konzentration von zum Beispiel TCP in der normalen Flugzeugluft und während eines fume events messen, und/oder auch im Rahmen beider

Gegebenheiten den Passagieren und der Kabinenbesatzung Blutproben zum Nachweis von möglichen Toxinen wie TCP abnehmen, um diese besser vergleichen zu können.

### **5.5. Auswahl des Probandenkollektivs**

Wir haben die Testpersonen für diese Studie rekrutiert, indem wir uns an angestellte Flugbesatzungsmitglieder gewandt haben; - alle untersuchten Vielflieger und Vielfliegerinnen arbeiteten aktiv für kommerzielle Fluggesellschaften. Hier sollte man bedenken, dass angestelltes Flugpersonal einer jährlichen ärztlichen Untersuchung unterzogen wird. Neurologische Defizite, die während dieser Routineuntersuchung erkannt werden können, führen mit hoher Wahrscheinlichkeit zum vollständigen oder vorübergehenden Ausscheiden aus dem Berufsleben. Daher können wir eine Auswahlverzerrung nicht vollständig ausschließen, die uns möglicherweise daran gehindert hat, signifikantere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufzudecken. Man sollte sich für eine erweiterte Studie nach krankgeschriebenen oder ausgeschiedenen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen erkundigen und diese einschließen, um mehr Fälle von möglicherweise bestehenden peripheren Polyneuropathien bei Vielfliegern aufzudecken. Dies würde ebenfalls die Generalisierbarkeit der Befunde erhöhen und eine noch größere externe Validität schaffen.

### **5.6. Retrospektive vs. prospektive Studie**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie im Querschnittsdesign. Bei Kohortenstudien werden Testpersonen bezüglich einer Exposition ausgewählt und untersucht, um dann Exponierte und Nicht-Exponierte bezüglich der Inzidenz von Krankheiten zu untersuchen.

Der Vorteil dieses Studientyps ist, dass auch seltene Expositionen wie zum Beispiel die gegenüber TCP erfasst werden können, jedoch kann es schwierig werden, den genauen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition und der Krankheit herzustellen, da noch weitere Variablen und Störfaktoren aus dem Umfeld mit einbezogen werden müssen. Hier sind am ehesten große prospektive Kohortenstudien geeignet. In der Arbeitsepidemiologie werden allerdings vermehrt retrospektive Studien wie die hier vorliegende durchgeführt.

Des Weiteren handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der Exposition und Erkrankung zu einem festen Termin ermittelt werden. Auf Grund dessen kann es zu Schwierigkeiten beim Kausalitätsnachweis kommen. Wie oben schon beschrieben wäre eine Längsschnittstudie mit mehreren Messzeitpunkten geeigneter, besonders

hinsichtlich der nicht abschließend geklärten Expositionshäufigkeit gegenüber Organophosphaten. (36)

## **5.7. Fazit**

Zusammengefasst liefert diese Studie keinen Beweis für die Hypothese, dass die chronische Exposition gegenüber kontaminierter Kabinenluft mit Organophosphaten ein wesentlicher Risikofaktor für eine distale symmetrische periphere Neuropathie ist. Die hohe Prävalenz neuropathischer und neurologischer Symptome erfordert jedoch weitere Längsschnittstudien, wie zum Beispiel zur Detektion pathologischer Veränderungen kleinkalibriger sensibler Nervenfasern, um das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie wie hier bei Vielfliegern und Vielfliegerinnen zu bestimmen.

Die Forschung zu Polyneuropathien und dem aerotoxischen Syndrom ist noch in ihren Anfängen. Weitere Studien, die wichtige Einflussvariablen identifizieren und Zusammenhänge aufdecken, sind wünschenswert und in zukünftiger Forschung unumgebar. Die vorliegende Studie gibt den Anstoß zu einer Reihe von weiteren Forschungen, welche sowohl das aerotoxische Syndrom als auch die psychische und physische Gesundheit sowie das Vorliegen einer Polyneuropathie und anderer neurologischer Erkrankungen vereinen.

Ob das hier vorliegende Befundmuster konsistent ist und sich auch in anderen Populationen, Untersuchungskontexten und Zeitpunkten finden würde, ist durch zukünftige Forschung zu klären, sodass weitere Forschung rund um die Determinanten und Konsequenzen von Polyneuropathien und dem aerotoxischen Syndrom dringend anzuraten ist.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Abd El Rahman, H. A., Salama, M., El-Hak, S. A. G., El-Harouny, M. A., ElKafrawy, P., & Abou-Donia, M. B. (2018). A panel of autoantibodies against neural proteins as peripheral biomarker for pesticide-induced neurotoxicity. *Neurotoxicity research*, 33(2), 316-336.
- 2 Abeyratne, R. (2002). Forensic aspects of the aerotoxic syndrome. *Med. & L.*, 21, 179.
- 3 Abou-Donia, M. B. (2003). Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 58(8), 484-497.
- 4 Abou-Donia, M. B., Abou-Donia, M. M., ElMasry, E. M., Monroe, J. A., & Mulder, M. F. (2013). Autoantibodies to nervous system-specific proteins are elevated in sera of flight crew members: biomarkers for nervous system injury. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 76(6), 363-380.
- 5 Albers, J. W., Garabrant, D. H., Schweitzer, S., Garrison, R. P., Richardson, R. J., & Berent, S. (2004). Absence of sensory neuropathy among workers with occupational exposure to chlorpyrifos. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 29(5), 677-686.
- 6 Anderson, J. (2014). A counterpoint to key misperceptions about exposure to aviation engine oil and hydraulic fluid fumes. *J. Biol Phys Chem*, 14, 122-132.
- 7 Balke M, Sprenger A, Wunderlich G, Stettner M, Fink GR, Lehmann HC. (2017). University Hospital of Cologne, Germany; (2) INM-3 Research Centre Jülich, Jülich, Germany; (3) University Hospital of Essen, Germany. Prevalence of peripheral neuropathy among frequent flyers – is there a link to “Aerotoxic Syndrome”?



- 8 Balouet, J. C., & Winder, C. (1999, October). Aerotoxic syndrome in air crew as a result of exposure to airborne contaminants in aircraft. In *American Society of Testing and Materials (ASTM) Symposium on Air Quality and Comfort in Airliner Cabins, New Orleans, USA* (pp. 27-28).
- 9 Bardin, P. G., van Eeden, S. F., Moolman, J. A., Foden, A. P., & Joubert, J. R. (1994). Organophosphate and carbamate poisoning. *Archives of internal medicine, 154*(13), 1433-1441.
- 10 Barr, D. B., Wong, L. Y., Bravo, R., Weerasekera, G., Odetokun, M., Restrepo, P., ... & Williams, B. L. (2011). Urinary concentrations of dialkylphosphate metabolites of organophosphorus pesticides: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *International journal of environmental research and public health, 8*(8), 3063-3098.
- 11 Bekö, G., Allen, J. G., Weschler, C. J., Vallarino, J., & Spengler, J. D. (2015). Impact of cabin ozone concentrations on passenger reported symptoms in commercial aircraft. *PloS one, 10*(5), e0128454.
- 12 Blom, S., Lagerkvist, B., & Linderholm, H. (1985). Arsenic exposure to smelter workers: clinical and neurophysiological studies. *Scandinavian journal of work, environment & health, 265*-269.
- 13 Collombet, J. M. (2011). Nerve agent intoxication: recent neuropathophysiological findings and subsequent impact on medical management prospects. *Toxicology and applied pharmacology, 255*(3), 229-241.
- 14 Costa, L. G. (2018). Organophosphorus compounds at 80: some old and new issues. *Toxicological Sciences, 162*(1), 24-35.
- 15 Dassanayake, T., Weerasinghe, V., Dangahadeniya, U., Kularatne, K., Dawson, A., Karalliedde, L., & Senanayake, N. (2007). Cognitive processing

- of visual stimuli in patients with organophosphate insecticide poisoning. *Neurology*, 68(23), 2027-2030.
- 16 Davisson, M. L., Love, A. H., Vance, A., & Reynolds, J. G. (2005). *Environmental fate of organophosphorus compounds related to chemical weapons* (No. UCRL-TR-209748). Lawrence Livermore National Lab., Livermore, CA (US).
- 17 de Boer, J., Antelo, A., van der Veen, I., Brandsma, S., & Lammertse, N. (2015). Tricresyl phosphate and the aerotoxic syndrome of flight crew members—current gaps in knowledge. *Chemosphere*, 119, S58-S61.
- 18 De Nola, G. (2011). Determination of tricresyl phosphate air contamination in aircraft. *Ann. Occup. Health* 55, 710-722.
- 19 de Ree, H., van den Berg, M., Brand, T., Mulder, G. J., Simons, R., van Zanten, B. V., & Westerink, R. H. (2014). Health risk assessment of exposure to TriCresyl Phosphates (TCPs) in aircraft: a commentary. *Neurotoxicology*, 45, 209-215.
- 20 Duarte, D. J., Rutten, J. M., van den Berg, M., & Westerink, R. H. (2017). In vitro neurotoxic hazard characterization of different tricresyl phosphate (TCP) isomers and mixtures. *Neurotoxicology*, 59, 222-230.
- 21 Ecobichon, D. J. (2001). Pesticide use in developing countries. *Toxicology*, 160(1-3), 27-33.
- 22 Ehle, A. L. (1986). Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: a critical review. *Neurotoxicology*, 7(3), 203-216.
- 23 England, J. D., Gronseth, G. S., Franklin, G., Miller, R. G., Asbury, A. K., Carter, G. T., ... & Latov, N. (2005). Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology,

- the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 64(2), 199-207.
- 24 Feldman, R. G., Niles, C. A., Kelly-Hayes, M., Sax, D. S., Dixon, W. J., Thompson, D. J., & Landau, E. (1979). Peripheral neuropathy in arsenic smelter workers. *Neurology*, 29(7), 939-939.
- 25 Fernandez-Cornejo, J., Nehring, R. F., Osteen, C., Wechsler, S., Martin, A., & Vialou, A. (2014). Pesticide use in US agriculture: 21 selected crops, 1960-2008. *USDA-ERS Economic Information Bulletin*, (124).
- 26 Gearhart, D. A., Sickles, D. W., Buccafusco, J. J., Prendergast, M. A., & Terry Jr, A. V. (2007). Chlorpyrifos, chlorpyrifos-oxon, and diisopropylfluorophosphate inhibit kinesin-dependent microtubule motility. *Toxicology and applied pharmacology*, 218(1), 20-29.
- 27 Grigoryan, H., Li, B., Anderson, E. K., Xue, W., Nachon, F., Lockridge, O., & Schopfer, L. M. (2009). Covalent binding of the organophosphorus agent FP-biotin to tyrosine in eight proteins that have no active site serine. *Chemico-biological interactions*, 180(3), 492-498.
- 28 Hageman, G., Pal, T. M., Nihom, J., Mackenzie Ross, S. J., & Berg, M. V. D. (2020). Aerotoxic syndrome, discussion of possible diagnostic criteria. *Clinical Toxicology*, 58(5), 414-416.
- 29 Hanewinkel, R., Drenthen, J., van Oijen, M., Hofman, A., van Doorn, P. A., & Ikram, M. A. (2016). Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*, 87(18), 1892-1898.
- 30 Harrison, V., & Mackenzie Ross, S. J. (2016). An emerging concern: Toxic fumes in airplane cabins. *Cortex*, 74, 297-302.
- 31 He, F., Zhang, S., Li, G., Zhang, S., Huang, J., & Wu, Y. (1988). An electroneurographic assessment of subclinical lead neurotoxicity.

*International archives of occupational and environmental health*, 61(1-2), 141-146.

- 32 Heuß, D. (2019). S1-Leitlinie: Diagnostik bei Polyneuropathien. *DGNeurologie*, 2(5), 359-382.
- 33 Heutelbeck, A. R., Bornemann, C., Lange, M., Seeckts, A., & Müller, M. M. (2016). Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase activities in 11 cases of symptomatic flight crew members after fume events. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 79(22-23), 1050-1056.
- 34 Karam, C., & Dyck, P. J. B. (2015, August). Toxic neuropathies. In *Seminars in neurology* (Vol. 35, No. 04, pp. 448-457). Thieme Medical Publishers.
- 35 Kaur, P., Radotra, B., Minz, R. W., & Gill, K. D. (2007). Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain. *Neurotoxicology*, 28(6), 1208-1219.
- 36 Klug, S. J., Bender, R., Blettner, M., & Lange, S. (2004). Wichtige epidemiologische Studientypen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129(S3), T7-T10.
- 37 Little, A. A., & Albers, J. W. (2015). Clinical description of toxic neuropathies. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 131, pp. 253-296). Elsevier.
- 38 Megson, D., Ortiz, X., Jobst, K. J., Reiner, E. J., Mulder, M. F., & Balouet, J. C. (2016). A comparison of fresh and used aircraft oil for the identification of toxic substances linked to aerotoxic syndrome. *Chemosphere*, 158, 116-123.
- 39 Michaelis, S., Burdon, J., Howard, C. V., & World Health Organization. (2017). Aerotoxic syndrome: a new occupational disease?. *Public health panorama*, 3(02), 198-211.

- 40 Naughton, S. X., & Terry Jr, A. V. (2018). Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology*, 408, 101-112.
- 41 Overfelt, R., Jones, B., Loo, S., Haney, R., Neer, A., Andress, J., ... & Anderson, M. (2012). Sensors and prognostics to mitigate bleed air contamination events. Kansas State University, Progress Report.
- 42 Pearson, J. N., & Patel, M. (2016). The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1378(1), 17.
- 43 Pereira, E. F., Aracava, Y., DeTolla, L. J., Beecham, E. J., Basinger, G. W., Wakayama, E. J., & Albuquerque, E. X. (2014). Animal models that best reproduce the clinical manifestations of human intoxication with organophosphorus compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 350(2), 313-321.
- 44 Prior, R., Van Helleputte, L., Benoy, V., & Van Den Bosch, L. (2017). Defective axonal transport: a common pathological mechanism in inherited and acquired peripheral neuropathies. *Neurobiology of disease*, 105, 300-320.
- 45 Reiche, D. (Ed.). (2003). *Roche Lexikon Medizin*. Elsevier Health Sciences.
- 46 Rosenstock, L., Keifer, M., Daniell, W. E., McConnell, R., Claypoole, K., & Pesticide Health Effects Study Group. (1991). Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *The Lancet*, 338(8761), 223-227.
- 47 S1-Leitlinie 002/022 der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizinunter Beteiligung der Gesellschaft für Toxikologie: Arbeiten unter Einwirkung von organischen Phosphorverbindungen
- 48 Sarkar, B., Dhiman, M., Mittal, S., & Mantha, A. K. (2017). Curcumin revitalizes Amyloid beta (25–35)-induced and organophosphate pesticides

pestered neurotoxicity in SH-SY5Y and IMR-32 cells via activation of APE1 and Nrf2. *Metabolic Brain Disease*, 32(6), 2045-2061.

- 49 Savage, E. P., Keefe, T. J., Mounce, L. M., Heaton, R. K., Lewis, J. A., & Burcar, P. J. (1988). Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 43(1), 38-45.
- 50 Schindler, B. K., Weiss, T., Schütze, A., Koslitz, S., Broding, H. C., Bünger, J., & Brüning, T. (2013). Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events. *Archives of toxicology*, 87(4), 645-648.
- 51 Schnoor, J. L. (Ed.). (1992). *Fate of Pesticides and Chemicals in the Environment* (Vol. 95). John Wiley & Sons.
- 52 Schuchardt, S., Koch, W., & Rosenberger, W. (2019). Cabin air quality—Quantitative comparison of volatile air contaminants at different flight phases during 177 commercial flights. *Building and Environment*, 148, 498-507.
- 53 Senanayake, N., & Jeyaratnam, J. (1981). Toxic polyneuropathy due to gingili oil contaminated with tri-cresyl phosphate affecting adolescent girls in Sri Lanka. *The Lancet*, 317(8211), 88-89.
- 54 Soltaninejad, K., & Abdollahi, M. (2009). Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: a systematic review. *Medical Science Monitor*, 15(3), RA75-RA90.
- 55 Soltaninejad, K., & Shadnia, S. (2014). History of the use and epidemiology of organophosphorus poisoning. In *Basic and Clinical Toxicology of Organophosphorus Compounds* (pp. 25-43). Springer, London
- 56 Sommer, C., Geber, C., Young, P., Forst, R., Birklein, F., & Schoser, B. (2018). Polyneuropathies. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(6), 83.

- 57 Steenland, K., Jenkins, B., Ames, R. G., O'Malley, M., Chrislip, D., & Russo, J. (1994). Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *American Journal of Public Health, 84*(5), 731-736.
- 58 Terry, A. V., Stone, J. D., Buccafusco, J. J., Sickles, D. W., Sood, A., & Prendergast, M. A. (2003). Repeated exposures to subthreshold doses of chlorpyrifos in rats: hippocampal damage, impaired axonal transport, and deficits in spatial learning. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305*(1), 375-384.
- 59 Terry, A. V., Gearhart, D. A., Beck, W. D., Truan, J. N., Middlemore, M. L., Williamson, L. N., ... & Buccafusco, J. J. (2007). Chronic, intermittent exposure to chlorpyrifos in rats: protracted effects on axonal transport, neurotrophin receptors, cholinergic markers, and information processing. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 322*(3), 1117-1128.
- 60 Vanova, N., Pejchal, J., Herman, D., Dlabkova, A., & Jun, D. (2018). Oxidative stress in organophosphate poisoning: role of standard antidotal therapy. *Journal of Applied Toxicology, 38*(8), 1058-1070.
- 61 Voorhees, J. R., Rohlman, D. S., Lein, P. J., & Pieper, A. A. (2017). Neurotoxicity in preclinical models of occupational exposure to organophosphorus compounds. *Frontiers in neuroscience, 10*, 590.
- 62 Weschler, C. J., Wells, J. R., Poppendieck, D., Hubbard, H., & Pearce, T. A. (2006). Workgroup report: indoor chemistry and health. *Environmental health perspectives, 114*(3), 442-446.
- 63 Winder, C., Fonteyn, P., & Balouet, JC. (2002). Aerotoxic syndrome: a descriptive epidemiological survey of aircrew exposed to in-cabin airborne contaminants. *Journal of Occupational Health, 18*(4), 321-338.

- 64 Winder, C., Balouet, JC. (2002). The toxicity of commercial jet oils. Environmental research, 89, 146-164.
- 65 Artikel aus: Vereinigung Cockpit: "Kontaminierte Kabinenluft", <https://www.vcockpit.de/themen-und-positionen/flight-safety/safesky-2015/kontaminierte-kabinenluft.html> (abgerufen am 13.02.2022)
- 66 BREEZE TECHNOLOGIES: Umrechnung Ozonwerte von ppb in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . <https://www.breeze-technologies.de/blog/air-pollution-how-to-convert-between-mgm3-%c2%b5gm3-ppm-ppb/#:~:text=Converting%20from%20%C2%B5g%2Fm3%20to%20ppb%20is%3A%20Concentration%20%28ppb%29,at%201%20atmosphere%20%281%20atm%20%3D%201.01325%20bar%29> (abgerufen am 27.01.2022)
- 67 Umweltbundesamt 2021: Ozonbelastung – Zielsetzungen und Trends der Ozon-Jahresmittelwerte, (Anhang 7.5.) <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/ozon-belastung#zielwerte-und-langfristige-ziele-fur-ozon> (abgerufen am 13.02.2022)



## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Monoester, Diester und Triester der Ortho-Phosphorsäure.....	11
Abbildung 2: Neuron.....	12
Abbildung 3: Bleed Air System.....	15
Abbildung 4: Durchführung des Achillessehnenreflexes.....	26
Abbildung 5: Boxplots zur Altersverteilung von Expositions- und Kontrollgruppe.....	30
Abbildung 6: Geschlechterverteilung der Expositions- und Kontrollgruppe.....	31

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	22
Tabelle 2: Fragebogen zur Anamnese der Testpersonen.....	24
Tabelle 3: Geschätzte Wahrscheinlichkeit einer distalen symmetrischen Polyneuropathie für die Fälle, die Symptome, klinische Anzeichen und Nervenleitgeschwindigkeit beinhalten.....	28
Tabelle 4: Anzahl neurologischer Symptome in der Expositions- und Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 5: Anzahl des Symptoms „Kribbeln“ in der Expositions- und Kontrollgruppe .....	33
Tabelle 6: Anzahl des Symptoms „Brennen“ in der Expositions- und Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 7: Anzahl des Symptoms „Kältegefühl“ in der Expositions- und Kontrollgruppe.....	34
Tabelle 8: Anzahl des Symptoms „Gleichgewichtsstörung“ in der Expositions- und Kontrollgruppe.....	34
Tabelle 9: Anzahl des Symptoms „Kopfschmerzen“ in der Expositions- und Kontrollgruppe.....	35
Tabelle 10: Anzahl der fume events in der Expositions- und Kontrollgruppe.....	35
Tabelle 11: Ergebnisse aus der Befragung der Gruppen.....	36
Tabelle 12: Anzahl pathologischer Achillessehnenreflexe (ASR) in der Expositions- und Kontrollgruppe.....	37
Tabelle 13: Anzahl der reduzierten Pallästhesie in der Expositions- und der Kontrollgruppe.....	38
Tabelle 14: Mittelwerte der Ergebnisse der Elektroneurographie.....	39
Tabelle 15: Anzahl der Probanden, die die Kriterien der AAN erfüllen.....	40
Tabelle 16: Kriterien der AAN für eine Polyneuropathie.....	41

### 7.3. Patientenaufklärung und Fragebögen zur Patientenanamnese

#### Untersuchung des/der Probanden/in

Name:

Probandencode:

Untersuchung	Ergebnis
Romberg Test	
(Unterberger - Tretversuch)	
„Hände drehen“	
Finger - Nase - Versuch	
Hirnnerven <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augen zusammenkeifen</li> <li>• Wangen aufblähen</li> <li>• Zäpfchen</li> </ul>	
<b>Sensibilität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesicht</li> <li>• Arme</li> <li>• Beine</li> </ul>	
Stimmgabel <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopf</li> <li>• Knöchel (bis wann?)</li> </ul>	
<b>Reflexe</b>	
Biceps Reflex	
Triceps Reflex	
Radius Periost Reflex	
Patellarsehnenreflex	
Achillessehnenreflex	
Babinski Reflex	



**UNIKLINIK  
KÖLN**

Klinik und Poliklinik  
für Neurologie

Klinikum der Universität zu Köln (AöR) ·  
Klinik und Poliklinik für Neurologie · 50924 Köln

## • Probandeninformation

### **Titel der Studie:**

Häufigkeit einer Polyneuropathie als Folge eines möglichen  
„aerotoxischen Syndroms“

### **Einführung:**

Danke, dass Sie sich als Kontrollproband(in) für die oben genannte Studie zur Verfügung stellen.

In den letzten Jahren wurden bei Pilotinnen/Piloten und Flugbegleiterinnen/Flugbegleitern von Passagierflugzeugen immer mehr Fälle eines sogenannten „aerotoxischen Syndroms“ bekannt, welches auf eine Kontamination der Kabinenluft mit Anzapfluff aus den Flugzeugturbinen zurückgeführt wird. In dieser Anzapfluff oder „Bleed Air“ befinden sich Chemikalien, sog. Organophosphate, die als Kühl- und Schmiermittel dienen. Diesen Organophosphaten in der Atemluft wird eine nervenschädigende Wirkung nachgesagt. Unter anderem wird eine Schädigung der Nerven in den Armen und Beinen angenommen, die zu Symptomen wie Kribbeln, Brennen, einer eingeschränkten Berührungsempfindlichkeit aber auch Gangunsicherheit im Rahmen einer sogenannten Polyneuropathie führen können.

Polyneuropathien führen zu messbaren Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und der Ausprägung der Nervenantwort. Diese Parameter können mittels einer elektrophysiologischen Methode, der sog. Elektroneurographie, untersucht werden. Dabei werden Nerven am Fuß oder an der Hand mit Strom gereizt und deren Antwort an einer bestimmten Stelle auf der Haut abgeleitet. Diese Untersuchung ist nicht-invasiv und wird in der Neurologie schon seit vielen Jahrzehnten routinemäßig eingesetzt.

Version 1, 12.02.2017

**Direktor der Klinik:**  
**Univ.-Prof. Dr. G.R. Fink**  
Telefon: (+49) 0221/478-4000  
Fax: (+49) 0221/478-7005

www.koelneurologie.de

**Köln, den 12.02.2017**  
**Ansprechpartner:**  
**Durchwahl: 478-84680**

**Leitende Oberärzte:**  
Univ.-Prof. Dr. M. Schroeter  
Telefon: (+49) 0221/478-87239  
E-Mail: michael.schroeter@uk-koeln.de

Frau PD Dr. M. Hesse  
Telefon: (+49) 0221/478-6191  
E-Mail: malke.hesse@uk-koeln.de

**Geschäftsführender Oberarzt**  
PD Dr. Ö. Onur  
Telefon: (+49) 0221/478-86067  
E-Mail: oezguer.onur@uk-koeln.de

**Oberärzte:**  
Dr. M. Barbe  
Telefon: (+49) 0221/478-7494  
E-Mail: michael.barbe@uk-koeln.de

Prof. Dr. C. Dohmen  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
E-Mail: christian.dohmen@uk-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. T. van Eimeren  
Telefon: (+49) 0221/478-82843  
E-Mail: thilo.van-eimeren@uk-koeln.de

Prof. Dr. N. Galldiks (Neuroonkologie)  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
E-Mail: norbert.galldiks@uk-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. C. Grefkes  
Telefon: (+49) 0221/478-87695  
E-Mail: christian.grefkes@uk-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. J. Kukulja  
Telefon: (+49) 0221/478-98648  
E-Mail: juraj.kukulja@uk-koeln.de

Prof. Dr. H. Lehmann  
Telefon: (+49) 0221/478-87091  
E-Mail: helmar.lehmann@uk-koeln.de

Frau PD Dr. M.A. Rüger  
Telefon: (+49) 0221/478-87803  
E-Mail: maria.rueger@uk-koeln.de

PD Dr. C. Warnke  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
E-Mail: clemens.warnke@uk-koeln.de

**Leiter der Poliklinik:**  
Dr. G. Wunderlich  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
E-Mail: gilbert.wunderlich@uk-koeln.de

**Funktionsoberarzt:**  
Dr. M. Malter  
Telefon: (+49) 0221/478-4598  
E-Mail: michael.malter@uk-koeln.de

**Case Management:**  
Telefon: (+49) 0221/478-89058  
Fax: (+49) 0221/478-87619  
E-Mail: neurologie-casemanagement@uk-koeln.de

**Poliklinik und Spezialsprechstunden:**  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
Fax: (+49) 0221/478-5669

**Privatambulanz:**  
Telefon: (+49) 0221/478-4455  
Fax: (+49) 0221/478-7005

Die Untersuchung mit Strom verläuft ohne Komplikationen, kann aber von manchen Probanden als etwas schmerzhaft wahrgenommen werden.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln hat dieses Forschungsvorhaben zustimmend bewertet. Die folgende wissenschaftliche Untersuchung schließt nur Probanden ein, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Bitte nehmen Sie sich Zeit, um eine Entscheidung zu treffen.

**Warum wird diese Untersuchung durchgeführt:**

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob und in welchem Maße die langjährige Nutzung bzw. Aufenthalt in Passagierflugzeugen Nerven von Menschen schädigen kann.

**Wie viele Probanden nehmen an der Studie teil:**

Es sollen etwa 80 Probanden und 80 Kontrollen eingeschlossen werden.

**Was wird in dieser Studie gemacht, was erwartet Sie:**

*Anamneseerhebung:*

Es erfolgt ein Gespräch mit einer ärztlichen Mitarbeiterin oder einer Doktorandin der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln. Während dieses Gesprächs sollen nochmal die Dauer der Exposition (Arbeit in der zivilen Luftfahrt, Aufenthalt in Passagierflugzeugen, Medikamenteneinnahme und andere Erkrankungen) bzw. der sichere Ausschluss einer langjährigen Flugexposition, oder Polyneuropathieursachen festgehalten werden.

*Körperliche Untersuchung:*

Anschließend erfolgt eine körperlich-neurologische Untersuchung, mit der vor allem Hinweise auf eine Funktionsstörung der peripheren Nerven geprüft werden soll.

*Elektroneurographie:*

Abschließend erfolgt eine, wie oben bereits beschriebene, elektroneurographische Untersuchung zweier Bein- und eines Armnerven.

*Über welchen Zeitraum läuft die Untersuchung?*

Geplant ist eine einmalige Untersuchung an einem individuell vereinbarten Termin, welche ca. eine Stunde in Anspruch nehmen wird. Die Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Wenn Sie die Teilnahme ablehnen oder ihre Einwilligung während der Studie zurückziehen, entstehen für Sie dadurch keine Nachteile. Sie haben jederzeit das Recht, von der Studie zurückzutreten. Auf Ihren Wunsch

hin können der erhobene Datensatz und die damit verbundenen Patienteninformationen vernichtet werden, wenn Sie nicht mehr länger an dieser Studie teilnehmen möchten.

Bitte beachten Sie, dass für diese Studie keine Aufwandsentschädigung gezahlt wird oder etwaige Kosten erstattet werden können.

#### **Welche Risiken sind mit der Studie verbunden?**

Die geplante Elektroneurographie ist ein nicht invasives elektrophysiologisches Verfahren. Es besteht kein Risiko im Sinne einer Nerven- oder Gewebeschädigung.

#### **Welcher Nutzen ist mit der Studie verbunden?**

Der Nutzen für die Allgemeinheit liegt darin, dass ein möglicher schädlicher Einfluss dauerhafter Exposition gegenüber der Kabinenluft von Flugzeugen festgestellt werden kann, der sowohl für die Gruppe der Piloten und Flugbegleiter, aber auch für Passagiere von Bedeutung ist. Mögliche Folgen wären, dass die Filter- und Abgassysteme in Passagierflugzeugen überarbeitet werden, die betriebsärztlichen Untersuchungen ausgeweitet oder die Passagiere explizit auf solche Folgen des "Vielfliegens" hingewiesen werden müssten.

#### **Muss ich an der Studie teilnehmen?**

Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Auch wenn Sie Ihr Einverständnis geben, an dieser Studie teilzunehmen, können Sie dieses ohne Angabe von Gründen jederzeit zurücknehmen. Wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, hat das keinerlei negativen Einfluss auf ihre medizinische Behandlung.

#### **Wie sieht der Datenschutz aus?**

Mittels einer Eingangsnummer wird eine Verbindung zwischen Ihren persönlichen Daten, wie z.B. Name, Geburtsdatum u.ä., und den erhobenen Daten hergestellt. Es werden keine probandentypischen Merkmale, wie z.B. die Namensinitialen, als Identifikation der Proben benutzt. Eine direkte Verbindung zum Probanden ist nicht möglich. Die Daten werden für einen Zeitraum von 15 Jahren aufbewahrt werden.

Die Ergebnisse werden ggf. veröffentlicht, aber individuelle Probanden können in diesen Veröffentlichungen nicht identifiziert werden. Erhebungen wie z.B. Alter und Krankengeschichte werden aufgezeichnet. Es wird zugesichert, dass die erhobenen und gespeicherten Daten auch im Fall einer Veröffentlichung geheim gehalten werden. Sie haben jederzeit das Recht auf Auskunft über diese Daten und auch eventuelle Korrektur fehlerhaft verarbeiteter Daten. Beauftragte der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität können Einsicht in die

**Originaldaten nehmen. Die erhobenen Daten werden unter Nennung der Identifikationsnummer von Herrn PD Dr. Lehmann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Tel.: +49-221-478-87091, oder Frau Dr. med. M. Balke, Tel. +49-221-478-84680, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, verarbeitet und aufbewahrt.**

**Wege- und Unfallversicherung:**

Es wurde eine Wege- und Unfallversicherung unter der Versicherungsscheinnummer: **50055115/491** bei der **Sparkassen Versicherung** abgeschlossen (Postfach 3120, 65021 Wiesbaden, Ansprechpartner Herr Tunsch, Tel. 0611-1782531, Fax: 06111-1782877).

Es besteht ein Versicherungsschutz in der Zeit vom 26.01.2017 bis zum 31.08.2017. Die Versicherung umfasst Unfälle, die Ihnen durch plötzliche, von außen auf Ihren Körper einwirkende Ereignisse unfreiwillig eine Gesundheitsschädigung zuführt (näheres siehe Allgemeine Versicherungsbedingungen Punkte 1 & 2). Ausgeschlossen sind Unfälle, die durch Geistes- oder Bewusstseinsstörungen z.B. durch Trunkenheit, Schlaganfälle, epileptische Anfälle usw. auftreten (näheres siehe Punkt 4 der Allg. Versicherungsbedingungen).

Die versicherten Leistungen umfassen:

- Invaliditätsleistung: 100.000 €
- Todesfallleistung: 50.000 €
- Kosmetische Operationen: 5.000 €
- Bergungskosten: 10.000 €

Die Obliegenheiten des Versicherten umfassen das unverzügliche Hinzuziehen eines Arztes nach Eintritt eines Unfalls, die wahrheitsgemäße, vollständige und unverzügliche Mitteilung des Versicherten sowie die Teilnahme an vom Versicherer vereinbarten ärztlichen Untersuchungen. Wird eine Obliegenheit verletzt, verlieren Sie den Versicherungsschutz (näheres zu den Obliegenheiten des Versicherten finden Sie in den Allgemeinen Versicherungsbedingungen Punkte 6 & 7).

Die Versicherungsbestätigung und Allgemeinen Versicherungsbedingungen werden Ihnen ausgehändigt.

**Kann ich mich über die Ergebnisse dieser Studie informieren?**

Sie können sich jederzeit über Ergebnisse, die anhand dieser Studie erhoben worden sind, bei der Studienleitung (PD Dr. med. Helmar C. Lehmann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Tel.: +49-221-478-87091, oder Frau Dr. med. M. Balke, +49-221-478-84680, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln) informieren.

**Falls Sie sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, werden Ihre medizinischen Daten unter Wahrung**

**der ärztlichen Schweigepflicht und des oben aufgeführten Datenschutzes in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie die Teilnahme ablehnen oder ihre Einwilligung zurückziehen, entstehen für Sie dadurch keine Nachteile. Der Teilnehmer hat jederzeit das Recht, von der Studie zurückzutreten. Die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten werden vernichtet.

Ich verstehe den Inhalt dieses Forschungsvorhabens und möchte daran teilnehmen. Durch die Unterschrift auf diesem Einverständnissbogens bin ich mit folgenden einverstanden:

Ich möchte an der Studie teilnehmen.	Ja	Nein
Ich möchte über das Ergebnis der Untersuchung informiert werden.	Ja	Nein
Ich bin einverstanden, dass die erhobenen Daten 15 Jahre aufbewahrt werden.	Ja	Nein
Ich bin damit einverstanden, dass einer der Forscher (oder jemand, der von ihm bestimmt wird) mit mir in Zukunft eventuell Kontakt aufnimmt, um neu aufgetretene Gesichtspunkte abzuklären.	Ja	Nein

Hiermit bestätige ich, dass ich von Dr. \_\_\_\_\_ über das Ziel dieser Studie in verständlicher Form aufgeklärt wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, Fragen zu stellen. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass ich die Teilnahme an dieser Studie ablehnen kann und sie jederzeit widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsbogens und der Einverständniserklärung erhalten.

Ort, Datum: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patient/ Patientin

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Arzt/ Ärztin



### Rasch-Built Overall Disability (R-ODS) Anleitung

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen täglich aus und zwar zur selben Zeit jeden Tag.

Verwenden Sie 0, 1 oder 2 um Ihre Fähigkeiten zu bewerten. N/A wird als 0 gewertet.

0	Ausführung ist unmöglich	Markieren Sie diese Antwort, wenn Sie die Aktivität aufgrund Ihrer Polyneuropathie nicht ausführen können.
1	Ausführung ist schwierig	Markieren Sie diese Antwort, wenn Sie zur Ausführung der Aktivität Hilfe oder besondere Vorrichtungen benötigen
2	Ausführung ist einfach	Markieren Sie diese Antwort, wenn Sie die Aktivität ohne Hilfe ausführen können.
N/A	Entfällt	Markieren Sie diese Antwort nur, wenn Sie die Aktivität aus anderen Gründen als Ihrer Polyneuropathie nie ausführen

	Aktivität  Sind Sie in der Lage ↓	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
		tt / m m / y y y y	tt / m m / y y y y	tt / m m / y y y y	tt / m m / y y y y
1	Zeitung/Buch lesen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
2	Essen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
3	Zähneputzen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
4	Oberkörper waschen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
5	Auf der Toilette sitzen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
6	Brot schmieren	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
7	Sich oben herum ankleiden	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
8	Unterkörper waschen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
9	Einen Stuhl bewegen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
10	Schlüssel im Schloss drehen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
11	Allgemeinarzt aufsuchen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
12	Duschen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
13	Abwaschen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
14	Einkaufen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
15	Etwas fangen (z. B. einen Ball)	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
16	Sich bücken und etwas aufheben	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
17	1 Treppe steigen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
18	Öffentliche Verkehrsmittel benutzen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
19	Beim Gehen Hindernisse meiden	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
20	<1 km im Freien gehen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
21	Schweren Gegenstand tragen und absetzen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
22	Tanzen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
23	Über mehrere Stunden stehen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
24	Rennen	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____	Klasse: _____
<b>GESAMT</b>					

Patienten-ID	Besuch	Datum
_____ <small>PROFZENTRUMSNUMMER      PATIENTENNUMMER</small>	Screening	____-____-____ <small>Y Y M M M J J J</small>

### Gesundheitsfragebogen

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

#### **Beweglichkeit/Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

#### **Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

#### **Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)**

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

#### **Schmerzen/Körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

#### **Angst/Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Patienten-ID	Besuch	Datum
PRUFZENTRUMSNUMMER PATIENTENNUMMER	Screening	Y Y M M M J J

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr heutiger Gesundheitszustand

Bitte geben Sie die genaue Uhrzeit hier ein, nachdem Sie den Fragebogen ausgefüllt haben:

--	--	--	--

(Uhrzeit/ 24 Stunden Uhr)



**Häufigkeit der Polyneuropathie als Folge eines möglichen  
„Aerotoxischen Syndroms“**

Liebe/r ProbandIn!

Vielen Dank, dass Sie an unserer Studie zur Erforschung von Ursachen bislang unklarer Polyneuropathien teilnehmen möchten, welche in Zusammenhang mit dem sog. „aerotoxischen Syndrom“ stehen können.

Bitte beantworten Sie die Fragen 10-30 mit JA oder NEIN, nennen Sie die Lokalisation und fügen Sie eine Beschreibung ein, falls notwendig. Für weitere Erklärungen können Sie auch die Rückseite des Fragebogens nutzen.

PD Dr. med. Helmar Lehmann

Dr. med. Maryam Balke

1. Probandencode	
2. Name	
3. Telefonnummer	
4. Alter bei Befragung	
5. Beruf (e)	
6. Flugstunden im Jahr (Urlaube, Geschäftstermine, Freizeit etc.)	
7. Vorerkrankungen	
8. Medikamente	
9. Subjektive Beschwerden	
10. Kribbeln (Lokalisation)	
11. Brennen (Lokalisation)	
12. Krämpfe (Lokalisation)	
13. Lähmungen (Lokalisation)	
14. Kältegefühl (Lokalisation)	
15. Überempfindlichkeit (Lokalisation)	
16. Herzrhythmusstörungen	

17. Diabetes mellitus	
18. Bewusstseinsverlust unklarer Ursache	
19. Epileptische Anfälle	
20. Abnormes Schwitzen	
21. Impotenz	
22. Übelkeit / Unwohlsein	
23. Sehstörungen	
24. Kopfschmerzen	
25. Gleichgewichtsstörungen	
26. Konzentrationsstörungen	
27. Gereiztheit	
28. Depression	
29. Menge alkoholischer Getränke pro Woche	
30. Fume Event im Flugzeug	

## 7.4. Erläuterungen zu „degrees of freedom“

DEFINITION (nach studyflix.de)

Ein Freiheitsgrad, oftmals auch mit **df** abgekürzt (aus dem Englischen abgeleitet von number of degrees of freedom), gibt die Anzahl frei wählbarer Werte für einen Parameter an. Die Anzahl der Freiheitsgrade steigt mit zunehmender Stichprobengröße und sinkt mit der Anzahl geschätzter Parameter.

Aus: <https://studyflix.de/statistik/freiheitsgrade-1579> (abgerufen am 13.01.2022)

## 7.5. Schadstoff Ozon: Zielwerte, Alarmschwellen, Trends und Entwicklungen

### 7.5.1. Zielwerte, Alarmschwellen und Trends für den Schadstoff Ozon

#### Zielwerte, langfristige Ziele und Alarmschwellen für den Schadstoff Ozon (O<sub>3</sub>)

Bezeichnung	Parameter	Zielwert für 2010
Zielwert für den Schutz der menschlichen Gesundheit	Höchster 8-Stunden-Mittelwert eines Tages	120 µg/m <sup>3</sup> ; darf an höchstens 25 Tagen pro Kalenderjahr überschritten werden, gemittelt über 3 Jahre
Zielwert für den Schutz der Vegetation	AOT40, berechnet aus 1-Stunden-Mittelwerten von Mai bis Juli	18.000 µg/m <sup>3</sup> *h gemittelt über 5 Jahre

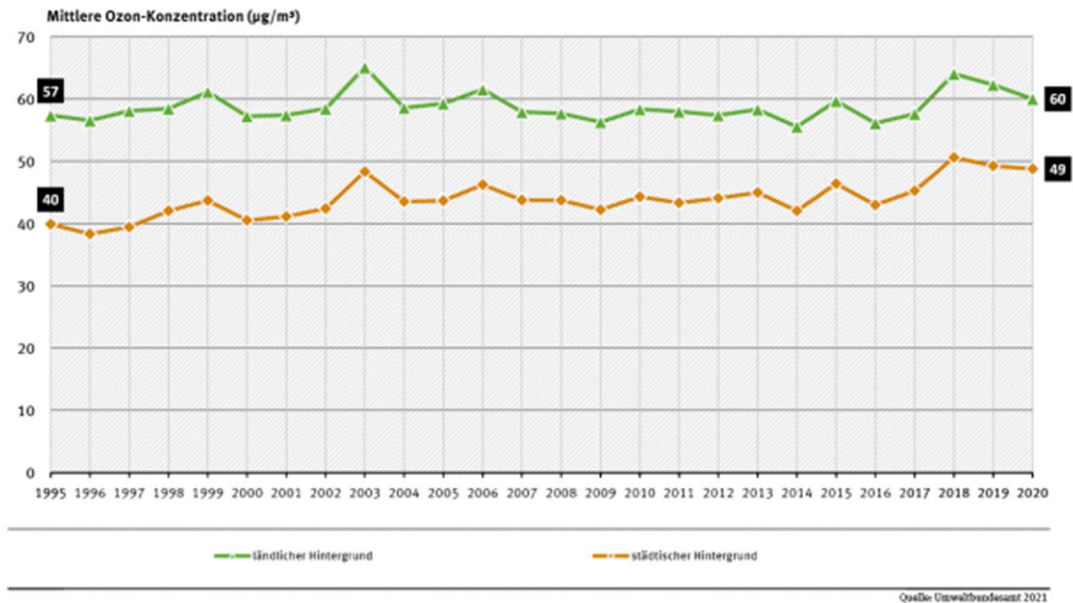
Bezeichnung	Parameter	Langfristiges Ziel
Langfristiges Ziel für den Schutz der menschlichen Gesundheit	Höchster 8-Stunden-Mittelwert eines Tages während eines Kalenderjahres	120 µg/m <sup>3</sup>
Langfristiges Ziel für den Schutz der Vegetation	AOT40, berechnet aus 1-Stunden-Mittelwerten von Mai bis Juli	6.000 µg/m <sup>3</sup> *h

Bezeichnung	Parameter	Informations- und Alarmschwelle
Informationsschwelle	1-Stunden-Mittelwert	180 µg/m <sup>3</sup>
Alarmschwelle	1-Stunden-Mittelwert	240 µg/m <sup>3</sup>

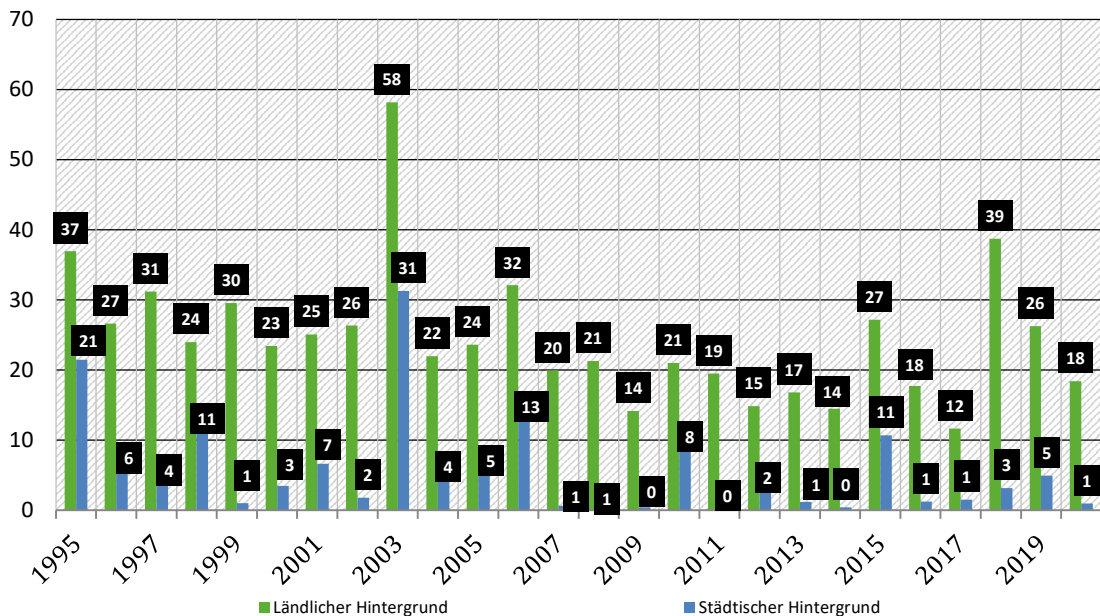
Quelle: 39. Verordnung zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (BImSchG): Verordnung über Luftqualitätsstandards und Emissionshöchstmengen vom 02.08.2010 (BGBl. I S. 1065)

(63)

### 7.5.2. Trend der Ozon-Jahresmittelwerte



### 7.5.3. Zahl der Tage mit Überschreitung des Ozon-Langfristziels ( $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) zum Schutz der Gesundheit



<https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/ozon-belastung#zielwerte-und-langfristige-ziele-fur-ozon> (abgerufen am 15.01.2022)



## 7.6. Erläuterung zu Perzentilen

### Definition (nach studyfix)

Ein Perzentil (auch genannt Prozentrang) ist ein Anteil einer Verteilung. Sie splitten die Verteilung in 100 gleich große Einheiten auf. Das Perzentil eines Messwerts gibt dir Auskunft darüber, welcher Anteil der Verteilung über oder unter diesem Messwert liegt. Betrachtet du beispielsweise das 95. Perzentil, bedeutet das, dass 95% der Messwerte kleiner als oder gleich groß wie der Messwert des 95. Perzentils sind

Aus: <https://studyflix.de/statistik/perzentil-2041> (zuletzt abgerufen am 27.3.2022)

## 7.7. Erläuterung zu Kapitel 4.5. – Tabelle 16

Diese Tabelle als Basis der Kurztabelle 16 zeigt farblich abgesetzt beispielhafte Häufigkeiten von Polyneuropathien mit Erfüllung der Einschlusskriterien der AAN. (23)

Reference	Target disorder	Predictor	Reference standard	Cases	Controls	Design	Spectrum	Masked	Class	Sensitivity, %	Specificity, %
7	Diabetic PN	Symptom checklist "pain"	Clinical exam score > 4	188	400	Ch	B	Y	1	18	91
		"sensory alteration"								26	91
		"feet numbness"								28	93
6	Diabetic PN	2 of 3 +: symptoms, abn temp sens, ↓ ankle DTRs	Neurologist clinical evaluation	15	23	Ch	B	Y	1	87	91
8	Diabetic PN	Symptom questionnaire	NCS	47	157	Ch	N	ND	2	87	60
		Neurologic exam								94	92
		Vibration detection								64	97
11	Chronic symmetric PN in elderly	Neuropathy symptoms	Bilateral impaired sensation, strength or DTRs	11	9	CC	B	Y	2	78	82
3	Diabetic neuropathy	Symptom score	Two or more abn NCS	125	55	Ch	N	ND	2	70	84
		Disability score								65	91
		Vibration detection								59	86
		Cold detection								44	87
9	Diabetic PN	Vibration detection threshold	Clinically overt neuropathy	7	70	Ch	N	Y	2	100	43
		Thermal threshold								43	76
10	Diabetic PN	Neuropathy exam	Monofilaments vibration detection	23	50	Ch	B	ND	3	96	51
14	CIAP vs CIDP	Absent ankle DTRs + biceps & - ankle DTRs	Published criteria	11	11	CC	N	ND	3	100	18
12	CIAN vs HSMN2	Onset sensory	Family history	48	47	CC	N	ND	3	60	85
		Onset motor								40	15
		Absent ankle DTR								75	11
4	Diabetic polyneur.	NIS (LL)	NIS(LL) + 7 tests	58	137	Ch	B	ND	3	69	87
		Abn ankle DTR								60	91
		Abn vibration								17	96
		One or more abn NCS								93	58
		Two or more abn NCS								81	91
13	Diabetic polyneur.	Exam scoring system	NCS	49	29	Ch	N	ND	2	88	83
5	Diabetic polyneur.	Symptoms	Mayo criteria			Ch	B	ND	3	74	55
		Sensory exam								74	100
		Strength exam								59	100
		Reflexes								80	100
		Composite exam								80	100
Screening exam	80	95									

PN = polyneuropathy; Ch = cohort study; B = broad spectrum of patients included; abn = abnormal; sens = sensitivity; DTRs = deep tendon reflexes; NCS = nerve conduction studies; N = narrow spectrum of patients included; ND = not described; CC = case control; CIAP = chronic idiopathic axonal polyneuropathy; CIDP = chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIAN = chronic idiopathic axonal neuropathy; HSMN2 = hereditary motor and sensory neuropathy; NIS = Neuropathy Impairment Score; LL = lower limb.

## 7.8. Originaltabelle (23) zur Übersetzung in Tabelle 3 der Seite 28

**Table 1** Estimated likelihood of distal symmetric polyneuropathy for case definitions that include symptoms, signs, and nerve conduction studies: Recommendations for clinical research studies

Neuropathic symptoms	Decreased or absent ankle reflexes*	Decreased distal sensation	Distal muscle weakness or atrophy	NCSs†	Ordinal likelihood
Present	Present	Present	Present	Abnormal	++++
Absent	Present	Present	Present	Abnormal	++++
Present	Present	Present	Absent	Abnormal	++++
Present	Present	Absent	Absent	Abnormal	++++
Present	Absent	Present	Absent	Abnormal	++++
Absent	Present	Absent	Present	Abnormal	+++
Present	Absent	Absent	Absent	Abnormal	+++
Absent	Absent	Absent	Absent	Abnormal	++
Absent	Present	Absent	Absent	Abnormal	++
Present	Present	Present	Absent	Normal	++
Present‡	Absent	Present‡	Absent	Normal‡	+
Present§	Present§	Present§	Present§	Normal§	-

Neuropathic symptoms: numbness, altered sensation, or pain in the feet. For clinical research studies enrollment should be limited to cases above the bold horizontal line (i.e., ++++).

\* Ankle reflexes may be decreased in normal individuals older than 65 to 70 years.

† Abnormal NCSs is defined in the body of the article.

‡ This phenotype is common in "small-fiber" sensory polyneuropathy. Determination of intraepithelial nerve fiber density in skin biopsy may be useful to confirm the diagnosis (see text).

§ This phenotype in the presence of normal NCSs is not a distal symmetric polyneuropathy. This situation is given a negative (-) ordinal likelihood since the condition cannot be classified as a distal symmetric polyneuropathy. It is included here to emphasize the importance of including NCSs as part of the case definition for clinical research studies.

NCSs = nerve conduction studies.

from this process was an ordered set of case definitions ranked by likelihood of disease. The essence of the case definition is contained in tables 1 and 2.

The Quality Standards Subcommittee of the AAN, the Practice Issues Review Panel of the AAEM, and the Practice Guidelines Committee of the AAPM&R (Appendices 4 through 6) reviewed and approved a

draft of this article with the proposed case definition. The draft was next sent to members of the AAN, AAEM, and AAPM&R for further review and then to *Neurology* for peer review. Boards of the AAN, AAEM, and AAPM&R reviewed and approved the final version of the article. At each step of the review process, external reviewers' suggestions were explic-

**Table 2** Estimated likelihood of distal symmetric polyneuropathy for case definitions that include only symptoms and signs: Recommendations for field or epidemiologic studies

Neuropathic symptoms	Decreased or absent ankle reflexes*	Decreased distal sensation	Distal muscle weakness or atrophy	NCSs†	Ordinal likelihood
Present	Present	Present	Present	ND	++
Present	Present	Present	Absent	ND	++
Present‡	Absent	Present‡	Absent	ND	+
Present	Absent	Absent	Absent	ND	+
Absent	Present	Absent	Absent	ND	+

Neuropathic symptoms: numbness, altered sensation, or pain in the feet. For field epidemiology studies enrollment should be limited to cases above the bold horizontal line (i.e., ++).

\* Ankle reflexes may be decreased in normal individuals older than 65 to 70 years.

† NCSs are not included as part of the case definitions for epidemiology studies: ND = not done.

‡ This phenotype is common in "small fiber" sensory polyneuropathy. Determination of intraepithelial nerve fiber density in skin biopsy may be useful to confirm the diagnosis (see text).

NCSs = nerve conduction studies.

January (2 of 2) 2005 NEUROLOGY 64 201

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

## 7.9. Statistische Auswertungen zu 4.1. und 4.3. „Fragebogen – neurologische Symptome“

**7.9. - 4.1.4. zu Tabelle 4: Signifikanz neurologischer Symptome Expositions- und Kontrollgruppe**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,404 <sup>a</sup>	1	0,002		
Kontinuitätskorrektur	8,451	1	0,004		
Likelihood-Quotient	9,525	1	0,002		
Exakter Test nach Fisher				0,003	0,002
Zusammenhang linear-mit-linear	9,347	1	0,002		
Anzahl der gültigen Fälle	165				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 31,61.

Der Chi-Quadrat-Test wird signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson) = 9,404,  $p = 0,002$ , d.h. es gibt eine signifikante Interaktion zwischen den zwei Variablen „Symptome“ und „Gruppe“.

**7.9. - 4.1.5. zu Tabelle 5: Signifikanz des Symptoms "Kribbeln" in der Expositions- und Kontrollgruppe**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	19,099 <sup>a</sup>	1	0,000		
Kontinuitätskorrektur	17,752	1	0,000		
Likelihood-Quotient	19,502	1	0,000		
Exakter Test nach Fisher				0,000	0,000
Zusammenhang linear-mit-linear	18,984	1	0,000		
Anzahl der gültigen Fälle	165				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 35,07.

Der Chi-Quadrat-Test wird signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson) = 19,099,  $p = 0,000$ , d.h. es gibt eine signifikante Interaktion zwischen den zwei Variablen „Kribbeln“ und „Gruppe“. Die Probanden der Expositionsgruppe haben signifikant mehr Parästhesien als die Probanden der Kontrollgruppe.

**7.9. - 4.1.6. zu Tabelle 6: Signifikanz des Symptoms "Brennen" in der Expositions- und Kontrollgruppe**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,847 <sup>a</sup>	1	0,050		
Kontinuitätskorrektur	3,066	1	0,080		
Likelihood-Quotient	3,906	1	0,048		
Exakter Test nach Fisher				0,060	0,039
Zusammenhang linear-mit-linear	3,824	1	0,051		
Anzahl der gültigen Fälle	165				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 13,34.

Der Chi-Quadrat-Test wird signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson) = 3,847,  $p = 0,050$ , d.h. es gibt eine signifikante Interaktion zwischen den zwei Variablen „Brennen“ und „Gruppe“.

**7.9. - 4.1.7. zu Tabelle 7: Signifikanz des Symptoms "Kältegefühl" in der Expositions- und Kontrollgruppe**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,347 <sup>a</sup>	1	0,067		
Kontinuitätskorrektur	2,588	1	0,108		
Likelihood-Quotient	3,399	1	0,065		
Exakter Test nach Fisher				0,080	0,053
Zusammenhang linear-mit-linear	3,327	1	0,068		
Anzahl der gültigen Fälle	165				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,86.

Der Chi-Quadrat-Test wird nicht signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson) = 3,347,  $p = 0,067$ , d.h. es gibt keine signifikante Interaktion zwischen den zwei Variablen „Kältegefühl“ und „Gruppe“. Würde man das Signifikanzniveau auf 0,1 anheben, würde sich aber eine Signifikanz ergeben.

**7.9. - 4.1.8. zu Tabelle 8: Signifikanz des Symptoms "Gleichgewichtsstörung" in der Expositions- und Kontrollgruppe**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,633 <sup>a</sup>	1	0,002		
Kontinuitätskorrektur	8,565	1	0,003		
Likelihood-Quotient	9,831	1	0,002		
Exakter Test nach Fisher				0,002	0,002
Zusammenhang linear-mit-linear	9,575	1	0,002		
Anzahl der gültigen Fälle	165				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 21,24.

Der Chi-Quadrat-Test wird signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson) = 9,633,  $p = 0,002$ , d.h. es gibt eine signifikante Interaktion zwischen den zwei Variablen „Gleichgewichtsstörung“ und „Gruppe“.

**7.9. - 4.1.9. zu Tabelle 9: Signifikanz des Symptoms "Kopfschmerzen" in der Expositions- und Kontrollgruppe**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,022 <sup>a</sup>	1	0,881		
Kontinuitätskorrektur	0,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	0,022	1	0,881		
Exakter Test nach Fisher				1,000	0,502
Zusammenhang linear-mit-linear	0,022	1	0,881		
Anzahl der gültigen Fälle	165				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 39,52.

Der Chi-Quadrat-Test wird nicht signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson) = 0,022,  $p = 0,881$ , d.h. es gibt keine signifikante Interaktion zwischen den zwei Variablen „Kopfschmerzen“ und „Gruppe“.

**7.9. - 4.1.10. zu Tabelle 10: Signifikanz der Fume-Events in der Expositions- und Kontrollgruppe**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	53,750 <sup>a</sup>	1	0,000		
Kontinuitätskorrektur	50,978	1	0,000		
Likelihood-Quotient	56,054	1	0,000		
Exakter Test nach Fisher				0,000	0,000
Zusammenhang linear-mit-linear	53,357	1	0,000		
Anzahl der gültigen Fälle	137				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 15,86.



Der Chi-Quadrat-Test wird signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson) = 53,750,  $p = 0,000$ , d.h. es gibt eine signifikante Interaktion zwischen den zwei Variablen „Fume-Event“ und „Gruppe“.

**7.9. - 4.3.12. zu Tabelle 12: Signifikanz pathologischer ASR**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,132 <sup>a</sup>	1	0,023		
Kontinuitätskorrektur	3,620	1	0,057		
Likelihood-Quotient	5,690	1	0,017		
Exakter Test nach Fisher				0,030	0,026
Zusammenhang linear-mit-linear	5,101	1	0,024		
Anzahl der gültigen Fälle	163				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,88.

Die neurologische Untersuchung zeigte hier in der Expositionsgruppe ein signifikant höheres Vorkommen von reduzierten oder erloschenen Achillessehnenreflexen ( $p=0,023$ ).

**7.9. - 4.3.13. zu Tabelle 13: Signifikanz der Pallästhesie**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,923 <sup>a</sup>	1	0,087		
Kontinuitätskorrektur	2,091	1	0,148		
Likelihood-Quotient	2,976	1	0,084		
Exakter Test nach Fisher				0,115	0,074
Zusammenhang linear-mit-linear	2,905	1	0,088		
Anzahl der gültigen Fälle	163				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,75.

Es zeigt sich eine höhere Prävalenz reduzierter Pallästhesie in der Expositionsgruppe (11/79 vs. 5/84), welche marginal signifikant ist ( $p = 0,087$ ). Wenn man das Signifikanzniveau auf 0,1 anheben würde, würde sich eine Signifikanz ergeben.