

## Factsheet

# Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS)

Marcel Jost, Martin Rüegger, Susanna Stöhr

1985 wurde durch Brooks erstmals das Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben. Dieses ist durch ein über längere Zeit anhaltendes Asthma bronchiale nach einer kurz dauernden, das heisst wenige Minuten bis wenige Stunden lange dauernden, Exposition gegenüber atemwegsreizenden Stoffen gekennzeichnet. Atemwegsreizende Arbeitsstoffe können auch zu anderen toxisch-irritativen Atemwegserkrankungen führen, nämlich einer Rhinitis, Laryngitis, Bronchitis, Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia (BOOP), einer toxischen Pneumonitis, einem Lungenödem, einer Lungenfibrose und einer chronisch obstruktiven Lungenkrankheit nach einem schweren Lungenödem. Rezidivierende Expositionen gegenüber atemwegsreizenden Arbeitsstoffen, insbesondere unter ungünstigen arbeitshygienischen Bedingungen, können auch mit einem sogenannten «irritant Asthma» einhergehen.

### Definition des RADS

Das American College of Chest Physicians (ACCP) hat das Reactive Airways Dysfunction Syndrome wie folgt definiert:

- Keine Atembeschwerden vor dem Inhalationszwischenfall
- Erstmaliges Auftreten von Atembeschwerden nach einer einmaligen Exposition gegenüber atemwegsreizenden Stoffen
- Exposition gegenüber Gasen, Dämpfen, Aerosolen, Räuchen und Stäuben mit atemwegsreizender Wirkung in hoher Konzentration
- Auftreten der Atembeschwerden innerhalb von 24 Stunden nach dieser Exposition und Persistenz der Atembeschwerden während mindestens drei Monaten
- Atembeschwerden entsprechend einem Asthma bronchiale mit Hustenreiz, anfallsweiser Atembeklemmung oder Anstrengungsdyspnoe sowie klinischer Befund eines expiratorischen Giemens
- Dokumentation einer obstruktiven Ventilationsbehinderung und/oder einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität
- Ausschluss anderer Atemwegserkrankungen

## **Pathophysiologie**

Bereits in der Originalbeschreibung von Brooks 1985 wurde festgehalten, dass bei Patienten mit einem RADS die Atemwege entzündliche Veränderungen mit Infiltration der Atemwegschleimhaut durch Lymphozyten und Plasmazellen, nicht hingegen Eosinophilen bestehen und dass die Atemwegsepithelien eine Desquamation aufweisen. Histologische Untersuchungen der Atemwege bei weiteren Patienten mit Reactive Airways Dysfunction Syndrome zeigten kein einheitliches Bild. In einigen Fällen wurde eine Hyperplasie der Schleimdrüsen, eine Verdickung der Basalmembran sowie eine subepitheliale Fibrose beobachtet.

Verschiedene Hypothesen versuchen die Frage zu erklären, wie die Schädigung des Atemwegsepithels und die Entzündung der Atemwege zu einer persistierenden bronchialen Hyperreagibilität führen. Der Entzündungsprozess kann durch eine neurale Reinnervation zu einer Veränderung der Schwelle der Rezeptoren führen. Eine erhöhte Permeabilität des Atemwegsepithels kann die Erreichbarkeit von Rezeptoren durch atemwegsreizende Stoffe erleichtern. Das Persistieren einer bronchialen Entzündung sowie eine erhöhte Ansprechbarkeit der glatten Muskulatur der Atemwege aufgrund einer massiven Ausschüttung von Entzündungsmediatoren sind weitere Hypothesen. Experimentell wurde festgestellt, dass im Rahmen der oxidativen Schädigung der Atemwege vermehrt NO produziert wird und allenfalls ein Polymorphismus der induzierbaren NO-Synthase zu einer unterschiedlichen Empfindlichkeit der Betroffenen nach einem Inhalationszwischenfall beitragen kann.

Es wurde gezeigt, dass die obstruktive Ventilationsbehinderung, wenn sie vorhanden ist, auf die Inhalation von Beta 2-Sympaticomimetica unter Umständen nicht gut anspricht. Dies kann durch ein Remodeling der Atemwege und eine Deposition von Kollagen in den Bronchien erklärt werden.

## **Vorkommen des Reactive Airways Dysfunction Syndrome**

Eine Auswertung der akuten Erkrankungen der unteren Atemwege und der Lunge als Folge beruflicher Einwirkungen und von Inhalationszwischenfällen, die der Suva gemeldet worden sind, ergab, dass in über 85 % die Diagnose akute Bronchitis lautete, in rund 2 % wurde eine Bronchiolitis, in rund 3 % ein Reactive Airways Dysfunction Syndrome und in rund 8 % diejenige einer toxischen Pneumonitis gestellt.

Im Rahmen des Programms ONAP in Frankreich waren 6 % der Fälle von Berufsasthma auf einmalige hohe Expositionen gegenüber atemwegsreizenden Stoffen zurückzuführen, das heisst als RADS zu interpretieren. In Grossbritannien wurde im Rahmen des SWORD-Programms nach Inhalationszwischenfällen in 8,5 % ein RADS vermutet. In einer Untersuchung in Grossbritannien stellten Betriebsärzte nach einem Inhalationszwischenfall in 10 % persistierende Atemwegsbeschwerden während mehr als einem Monat und in 3 % ein persistierendes Asthma bronchiale fest.

## Welche Expositionen führen zu einem RADS?

Seit der Erstbeschreibung durch Brooks im Jahr 1985 sind mehrere Fallserien publiziert worden. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die am häufigsten zu einem RADS führenden Arbeitsstoffe. Es ist davon auszugehen, dass wahrscheinlich alle Gase, Dämpfe, Aerosole, Rläuche und Stäube mit atemwegsreizender Wirkung grundsätzlich zu einem RADS führen können. Einmalige Expositionen gegenüber partikulären Belastungen können ebenfalls zu einem RADS führen, wie dies Untersuchungen an Rettungskräften, die im Rahmen des Anschlags auf das World Trade Center (WTC) im Jahr 2001 beteiligt gewesen sind, gezeigt haben. Bei 20 % der innerhalb von 2 Stunden nach dem Einsturz des WTC eintreffenden Rettungskräfte und bei 8 % der später am Tag oder am nächsten Tag dazu stossenden wurde aufgrund einer Untersuchung 6 Monate nach dem Ereignis ein RADS diagnostiziert. Im übrigen wurde bei Feuerwehrleuten, die im Rahmen der WTC-Katastrophe eingesetzt worden sind, auch eine Häufung von Fällen von Sarkoidose oder SLGPD («Sarcoid-Like» Granulomatous Pulmonary Disease) festgestellt.

### Auswahl von Arbeitsstoffen, die zu einem RADS geführt haben

|                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| • Aldehyde              | • Organophosphate             |
| • Ammoniak              | • Phosgen                     |
| • Bleichmittel          | • Phosphorsäure               |
| • Bodenversiegelungen   | • Phthalsäureanhydrid         |
| • Brandräuche/-gase     | • Salpetersäure               |
| • Calciumoxid           | • Salzsäure                   |
| • Chlorgas              | • Schwefeldioxid              |
| • Dieselmotoremissionen | • Schwefelsäure               |
| • Essigsäure            | • Schwefelwasserstoff         |
| • Fluoride              | • Schweissräuche/-gase        |
| • Hydrazin              | • Silogase                    |
| • Isocyanate            | • Tränengas                   |
| • Natriumhydroxid       | • Vanadiumpentoxid            |
| • Natriumazid           | • WorldTradeCenter-Emissionen |
| • Nitrosegase           | • Zinkchlorid                 |

Ursachen von in der Schweiz aufgetretenen Fällen von Reactive Airways Dysfunction Syndrome waren beispielsweise Chlor, Natriumhydroxid, Nitrosegase, Schwefeldioxid, Aceton, Ethylacetat, Ethylenoxid, Cyanursäurechlorid, Schweissräuche und -gase sowie Thermodegradationsprodukte von Epoxidharzen.

### Prognose des RADS

Der Verlauf nach allergischem Berufsasthma ist in mehreren Studien untersucht worden, zum Teil mit einer Beobachtungszeit von über 10 Jahren. Im Gegensatz dazu wurde der Langzeitverlauf von Patienten mit RADS nur selten untersucht. In einer kanadischen Untersuchung 1994 wurden Patienten im Schnitt bis 2,5 Jahre nach einem Inhalationszwischenfall verfolgt; 75 % der Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte bronchiale Hyperreagibilität auf.

Eine Verlaufsbeobachtung über mehr als 10 Jahre wurde 2009 durch eine kanadische Arbeitsgruppe publiziert. 35 Patienten wurden im Mittel rund 13,5 Jahre nach einem Inhalationszwischenfall untersucht, 35 Patienten wiesen damals ein RADS auf. Alle Patienten wiesen auch nach über 10 Jahren eine bronchiale Hyperreagibilität auf, klagten über Atemwegsbeschwerden und wiesen keine signifikante Verbesserung der Lungenfunktions-Parameter (Erstsekundenvolumen und Tiffeneauquotient) auf. Im Rahmen der Langzeitkontrolle zeigte die Metacholintestung nur bei 6 von 23 untersuchten Patienten keine bronchiale Hyperreagibilität; bei den 12 Patienten mit obstruktiver Ventilationsbehinderung wies nur die Hälfte eine signifikante Abnahme der Obstruktion nach Inhalation eines Bronchodilators auf. Die Patienten mit RADS wiesen auch bei der Langzeitkontrolle erhöhte Werte von Entzündungsmediatoren und Remodelingmediatoren auf. Untersuchungen mit kürzerer Verlaufsbeobachtung haben gezeigt, dass eine Abnahme der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität bis zu 3 Jahre nach einem Inhalationszwischenfall mit RADS auftreten kann.

## **Beteiligung der oberen Atemwege**

In Fallbeschreibungen von Patienten mit RADS klagen die Patienten zum Teil nicht nur über Beschwerden von Seiten der unteren Atemwege, sondern auch über brennende Sensationen im Bereiche der Nasenschleimhäute und des Rachens. Für diese Beschwerden wurde der Begriff des Reactive Upper Airways Dysfunction Syndrome (RUADS) verwendet. Untersuchungen bei Arbeitnehmenden mit Expositionen gegenüber atemwegsreizenden Arbeitsstoffen haben gezeigt, dass das Krankheitsbild einer chronischen toxischen Rhinitis signifikant mit akuten Expositionen beispielsweise gegenüber Chlor assoziiert ist und dass Patienten mit Problemen im Bereich der oberen Atemwege häufiger Beschwerden im Bereich der unteren Atemwege und eine bronchiale Hyperreagibilität aufweisen.

## **Arbeitsmedizinische und arbeitshygienische Aspekte**

Wenn ein RADS aufgrund einer einmaligen hohen Exposition gegenüber atemwegsreizenden Stoffen oder wiederholten solchen Expositionen vermutet wird, ist eine Arbeitsplatzabklärung durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Arbeitsmedizin und einen Arbeitshygieniker angezeigt. Dabei sind vor allem folgende Aspekte zu prüfen:

- Arbeitsplatzverhältnisse: Grösse und Höhe der Räumlichkeiten, natürliche Ventilation, technische Raumlüftung, Produktionsprozesse.
- Arbeitsstoffe, Zwischenprodukte und Endprodukte des Arbeitsprozesses während des Normalbetriebs. Insbesondere sind Arbeitsstoffe mit atemwegsreizender Wirkung bezüglich der Höhe und Dauer der Exposition und Kurzzeitspitzen zu beurteilen.
- Mögliche Expositionen gegenüber atemwegsreizenden Stoffen in Sonderbetrieb, das heisst im Rahmen von Wartungs- und Unterhaltsarbeiten, Reinigungsarbeiten sowie bei allfälligen Pannen und Zwischenfällen. Insbesondere ist auch zu prüfen, ob im Rahmen der Erhitzung von Stoffen Thermodegradationsprodukte mit atemwegsreizender Wirkung auftreten können.
- Im Einzelfall ist abzuklären, wie es zur Exposition gegenüber atemwegsreizenden Stoffen gekommen ist. Mögliche Ursachen für hohe kurzdauernde Einwirkungen sind eine

Beeinträchtigung der technischen Raumlüftung, eine Beeinträchtigung der Wirkung von Quellenabsaugungen oder Kapellen, Leckagen mit Austritt von Ausgangsprodukten, Zwischenprodukten oder Endprodukten, eine unübliche Erhitzung von Stoffen mit dem Auftreten von Thermodegradationsprodukten, nicht erwartete chemische Reaktionen beispielsweise bei Reinigungs- oder Wartungsarbeiten oder Brände mit dem Auftreten von Thermodegradationsprodukten.

- Technische, organisatorische und personenbezogene Schutzmassnahmen sind zu überprüfen. Unter anderem interessiert, ob korrekte Atemschutzmasken zur Verfügung gestellt werden, ob eine Arbeitsanweisung zum Tragen dieser Atemschutzmasken besteht und ob die Anweisung durch die Arbeitnehmenden befolgt wird.

Sofern bei einem Patienten ein Reactive Airways Dysfunction Syndrome aufgrund beruflicher Einwirkungen vermutet wird, ist eine Anmeldung beim zuständigen UVG-Versicherer zu veranlassen, damit das Vorliegen eines Unfallereignisses oder - bei nicht plötzlicher oder kurzdauernder Exposition - einer Berufskrankheit nach Unfallversicherungsgesetz (UVG) geprüft werden kann. Bei einer persistierenden obstruktiven Ventilationsbehinderung oder bronchialen Hyperreagibilität ist zudem die Frage der Eignung oder Nichteignung im Rahmen der Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten (VUV) zu prüfen.

## Weiterführende Literatur

- Alberts W.M., Do Pico G.A.: Reactive Airways Dysfunction Syndrome. *Chest* 1996; 109: 1618-1626
- Ameille J., Pauli G., Calastreng-Crinquand A. et al.: Reported incidence of Occupational Asthma in France, 1996-99: the ONAP Programme. *Occup Environ Med* 2003; 60: 136-141
- Banauch G.I., Alleyne D., Sanchez R. et al.: Persistent Hyperreactivity and Reactive Airway Dysfunction in Firefighters at the World Trade Center. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 54-62
- Blanc P.D., Galbo M., Hiatt P., Olson K.R.: Morbidity following acute irritant inhalation in a population-based study. *JAMA* 1991; 266: 664-669
- Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L.: Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS); Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-384
- Chan-Yeung M., Brooks S.M., Alberts W.M. et al.: Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1084-1117
- Cullinan P.: Irritant-induced Asthma from Work. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 857-859
- Izbicki G. et al: World Trade Center «Sarcoid-Like» Granulomatous Pulmonary Disease in New York City Fire Department Rescue Workers. *Chest* 2007; 131: 1414-1423
- Lemièrre C., Malo J.L., Gautrin D.: Nonsensitizing Causes of Occupational Asthma. *Med Clin North Am* 1996; 80: 749-774

- Leroyer C., Malo J.L., Girard D., Dufour J.G., Gautrin D.: Chronic rhinitis in workers at risk of Reactive Airways Dysfunction Syndrome due to exposure to chlorine. *Occup Environ Med* 1999; 56: 334-338
- Malo J.L. et al: Long-Term Outcomes of Acute Irritant-induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 923-928
- Malo J.L. et al: Bronchial hyperresponsiveness can improve while spirometry plateaus two to three years after repeated exposure to chlorine causing respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1142-1145
- Martin J.G., Campbell H.R., Iijima H. et al.: Chlorine-induced Injury to the Airways in Mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 568-574
- Meggs W.: RADS and RUDS – the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Clin Toxicol* 1994; 32: 487-501
- Piirilä P., Espo T., Pfäffli P. et al.: Prolonged respiratory symptoms caused by thermal degradation products of freons. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 71-77
- Rosenberg N.: Syndrome de Brooks – Asthma induits par les irritants. *INRS-Documents pour le médecin de travail* 2000; 82: 153-158
- Sallie B., Mc Donald C.: Inhalation accidents reported to the SWORD surveillance project 1990 – 1993. *Ann Occup Hyg* 1996; 40: 211-221
- Vandenplas O., Malo J.L.: Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003; 21: 706-712
- Vandenplas O., Toren K., Blanc P.D.: Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 689-697
- Youakim S.: Work – related asthma. *Am Fam Phys* 2001; 64: 1839-1848