

X. Baur, D. Wilken

### Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion – ein systematisches Review

Pneumologie 2010; 64: 81 – 110

#### Leserbrief 1

Baur und Wilken publizieren ein „systematisches Review“, das leider durch eine Reihe von methodischen Problemen gekennzeichnet ist. Es wird eine hochgradig selektierte Datenbasis verwendet, ohne die exakten Selektionskriterien (z. B. berücksichtigter Zeitraum der Publikationen) zu benennen. Damit fehlen u. a. grundsätzliche Diskussionen der methodischen Aspekte der wissenschaftlichen Bewertung der vorliegenden Fragestellung. Dies soll im Folgenden kurz an einigen Beispielen dargelegt werden.

#### Verwendung von Arbeiten auf der Basis von Röntgen-Thorax-Aufnahmen:

Die von Baur und Wilken angeführten Studien und die daraus entwickelten Theorien basieren vorrangig auf Studien mit Röntgenthorax-Aufnahmen ohne HRCT. Derartige Studien sind insbesondere für Fragestellungen von geringgradigen oder „fehlenden“ Hinweisen auf Lungenveränderungen nur sehr eingeschränkt verwertbar. Folgende Gründe sprechen gegen die Verwendung von Studien, die nur auf Röntgen-Thorax-Untersuchungen basieren.

Eine hohe Anzahl von Pleuraplaques kann erst mittels des HRCT und/oder durch eine Obduktion verifiziert werden. Dies macht die Unterscheidung in Plaqueträger und Personen ohne Pleuraplaques in derartigen Untersuchungen (ausschließlich Röntgen-Thorax) fragwürdig. Damit steht die Verwendung von Ergebnissen bezüglich des Einflusses von Pleuraplaques auf die Lungenfunktion, die auf der Verwendung von Röntgen-Thorax basieren, generell zur Diskussion. Dem Röntgen-Thorax entziehen sich darüber hinaus auch geringgradige fibrosierende Lungenveränderungen. Somit sind Aussagen zur Verringerung der Lungenfunktion „alleinig“ durch Pleuraveränderungen – insbesondere durch kleinere Pleuraplaques – aus derartigen Untersuchungen nicht zu sichern (Akira 1991, Kraus und Raithel, 1998, Clarke 2006, Friedman 1988, Roach 2002, ATS 2004, Neumann 2009, Delphi 2009).

#### Methodische Probleme der von Baur und Wilken ausgewählten Arbeiten:

Fehlende oder falsche Alters- und Raucheradjustierung, Zusammenfassung von Pleuraplaques und diffusen Pleurafibrosen und kleine Patientenkollektive lassen Aussagen insbesondere zu einer obstruktiven Komponente bei vermeintlich fehlendem Nachweis einer fibrosierenden Lungenveränderung (basierend auf Röntgen-Thorax-Aufnahmen) nicht zu.

#### Studien, die auf CT/HRCT-Basis beruhen (z. B. Van Cleemput 2001; Oldenburg 2000) werden fehlbewertet oder ignoriert:

Studien, die auf der Basis von HRCT-Befunden arbeiten (Van Cleemput 2001), führen aus „*There was no significant correlation between either the presence or the extent of pleural plaques and the lung function parameters. These findings are in agreement with the opinion that moderate pleural plaques, in the absence of other asbestos-related disorders, have little or no effect on lung function tests.*“

„Nur leichte Unterschiede in der Lungenfunktion bestanden zwischen den Gruppen mit und ohne Pleuraplaques (Wilcoxon-Rang-Summen-Test:  $p > 0,5$ ). Gemäß den Jonckheere-Terpsta-

Test gibt es **keine** Beziehung zwischen der Anzahl der Pleuraplaques und Lungenfunktionseinschränkung...“ (Oldenburg 2000).

#### Bewertung der beruflichen Exposition:

Aspekte einer beruflichen Mischexposition (z. B. zusätzliche Expositionen gegenüber Schweißrauchen, Zementstaub, Staub allg.) werden unzureichend bzw. gar nicht bei der Interpretation der Daten gewürdigt. Damit entsteht leider ein monokausal orientiertes Gesamtbild, das den beruflichen Realitäten nicht entspricht.

Insgesamt handelt es sich aus oben dargelegten Gründen um eine unzureichende Grundlage, um den in Frage stehenden Sachverhalt umfassend und valide bewerten zu können. Gerade die Aspekte der methodischen Grundlagen und der Confounderanalyse müssen in zukünftigen Arbeiten differenzierter und systematischer bearbeitet werden.

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Kraus

Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin

RWTH Aachen University

Pauwelsstraße 30

52074 Aachen

tkraus@ukaachen.de

Dr. med. K. G. Hering

Chefarzt a. D.

Klinik für Radiologie

Knappschafts Krankenhaus

Wieckesweg 27

44309 Dortmund

#### Leserbrief 2

Baur und Wilken (2010) stellen einen „systematischen Review“ vor, in dem sie 241 Literaturstellen zur Thematik „Asbestfaserstaub und Lungenfunktion“ sichten, davon 85 für „geeignet zur integrativen Beurteilung“ bewerten und die Aussagen dieser Arbeiten zusammentragen.

Die Autoren interpretieren darüber hinaus die von ihnen zitierten Studien und führen sie zur Untermauerung auch anderer Hypothesen an.

Die Autoren schlussfolgern unter anderem, „*dass durch in der Lunge deponierten Asbestfasern ausgelöste pathophysiologische Prozesse, die mit einer chronischen lymphozytären Alveolitis einhergehen und weder radiologisch noch histopathologisch detektierbar sind.*“

Nicht nur als Pathologe wird dem Leser zunächst auffallen, dass es sich um eine widersprüchliche Schlussfolgerung handeln muss, da jeder klinisch tätige Pulmologe die histopathologische Diagnose einer „lymphozytären Alveolitis“ schon unter Pathologiebefunden gelesen hat, auch wenn er nicht täglich mit Asbest und seinen Auswirkungen konfrontiert wird. Die internationale Definition der Minimalasbestose steht ebenfalls in diametralem Gegensatz zu der „fehlenden histopathologischen Detektierbarkeit“. Sie ist histopathologisch definiert.

Dieser evidente Widerspruch stellt einen Grund für uns dar, sich mit den Thesen der Autoren näher auseinanderzusetzen.

Review-Arbeiten können prinzipiell sinnvolle Aussagen unterstützen; allerdings unterliegen sie bestimmten Qualitätskriterien und sollten unter dem Aspekt des guten wissenschaftlichen Arbeitens erstellt werden. Selbst wenn man sich nicht den Kriterien

der AWMF „Literaturrecherche“ unterwerfen möchte, sollten die wesentlichen Aussagen der Originalautoren korrekt wiedergegeben werden.

Diese Forderung sehen wir im Beitrag von Baur und Wilken nicht erfüllt, was zu groben Fehlinformationen des Lesers führen könnte.

Aufgrund der Komplexität der Thematik – und der damit verbundenen aufwendigen Detailarbeit – werden nur die Punkte von uns thematisiert, die aufgrund ihrer evidenten Fehlinterpretationen national und international Unverständnis erregen werden.

**Delphi Studie (Banks 2009):**

Baur und Wilken (2010) führen auf Seite 85–86 zur der Delphi Studie an: „Ein internationales Expertenteam kam in einer kürzlich veröffentlichten Delphi-Studie [77] zu kongruenten, in Übereinstimmung gefassten folgenden Consensus Statements: „Asbestexposition kann zur Entstehung von Pleuraplaques führen, die mit einer restriktiven Ventilationsstörung mit pathologischen FVC Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion ( $p < 0,0474$ ) und DL, CO-Werten ( $p < 0,04$ ) verbunden sind.“

Diese Aussage stimmt **nicht** mit den Aussagen der Delphi Studie (Banks 2009) überein. Dort wird festgestellt (Banks 2009 Tabelle 1 Seite 1623):

**Statement 3:** „Asbestos exposure can cause pleural plaques“.

**Statement 7:** „These clinical criteria are of recognized value a restrictive pattern of lung impairment with a FVC below the lower limit of normal“.

Von den Delphi-Studien-Teilnehmern wurde im Gegensatz zu den Ausführungen von Baur und Wilken (2010) mehrheitlich die Aussage „Pleural plaques alter lung function to a clinically significant degree“ **abgelehnt** (Tabelle 2 Seite 1623).

**Delphi Studie (Banks 2009):**

Baur und Wilken (2010) führen auf Seite 86 zu den Ergebnissen der Delphi Studie (Banks 2009) weiter aus: „Consensus Statements mit überwiegend abweichender Meinung waren: Asbestexposition führt auch bei Abwesenheit einer Asbestose zu einer COPD ( $p < 0,0001$ ), und: Eingeschränkte periphere Atemflüsse unter Rauchern lassen sich der Asbestexposition zuordnen ( $p < 0,001$ ). Keine einheitliche Position bestand hinsichtlich des Statements: Eingeschränkte periphere Atemflüsse unter Nichtrauchern lassen sich der Asbestexposition zuordnen ( $p < 0,7637$ ).“

Demgegenüber lehnte die Mehrheit der Delphi-Studien-Teilnehmer folgende Aussagen ab; zur Übersicht die Originaltabelle:

Den Punkten 1 bis 6 wurden von den Panel-Experten im Delphi Konsensverfahren nicht zugestimmt. Das bedeutet, diese Statements (1–6) wurden im Konsens von den Experten mehrheitlich **abgelehnt**. Es handelt sich nicht, wie Baur und Wilken (2010) darstellen, um einen „Consensus mit abweichender Meinung“, sondern die Punkte 1 bis 6 wurden von der Mehrheit eindeutig abgelehnt. Wichtig ist in diesem Punkt auch, dass die Mehrheit der Teilnehmer Röntgenthorax-Aufnahmen nicht als sensitive Methodik zur Beurteilung von asbestbedingten pulmonalen und pleuralen Veränderungen ansieht (Punkte 1 und 2), sondern eindeutig ein HRCT fordert (Delphi Studie: Banks 2009, **Tab. 1** Punkt 14, 16).

**Amerikanische Thoraxgesellschaft (ATS, 2004):**

Auf Seite 86 wird von Baur und Wilken (2010) die ATS (2004)-Arbeit mit folgenden Ausführungen dargestellt: „Ganz ähnlich heißt es in den American Thoracic Society Documents [78]: “The presence of circumscribed plaques can be associated with restrictive impairment and diminished diffusing capacity...“; “Mixed restrictive and obstructive impairment is frequently seen“ und “asbestos exposure has been known to be associated with an obstructive ventilation abnormality.“

Die Autoren verkürzen die Aussagen der ATS-Arbeit, was zu einer Sinnentstellung führt. Dadurch wird bei dem Leser der Eindruck erweckt, dass die Aussagen der ATS (2004) mit denen von Baur und Wilken (2010) übereinstimmen. Im Folgenden sind die Ausführungen der ATS-Arbeit im Zusammenhang und ohne die Kürzungen von Baur und Wilken (2010) aufgezeigt:

“Asbestos exposure has traditionally been considered to cause predominantly restrictive physiologic abnormalities. The role of asbestos as a cause of airway obstruction has been controversial. However, asbestos exposure has long been known to be associated with an obstructive physiological abnormality (127–129). This association might arise in one or more of several ways:

- Asbestos specifically causes obstructive abnormality.
- Asbestos causes obstructive abnormality non-specifically (i. e., as do large burdens of most inorganic dusts) (83, 130).
- Work leading to extensive asbestos exposure is frequently associated with exposure to other agents affecting airways.
- Confounding by tobacco smoking may lead to an association.
- Anatomic and physiologic airway abnormalities develop as part of the pathophysiologic process of asbestosis and are not an independent entity.“

“As with other interstitial lung diseases, the classic finding in asbestosis is a restrictive impairment. Mixed restrictive and obstructive impairment is frequently seen; isolated obstructive impairment is unusual.“

**Tab. 1** Delphi 2009: Table 2 – Consensus Statements Showing Disagreement.

Statement No.	Consensus Statement	Median	IQR	P Value
1	Chest radiographs are a sensitive method to diagnose interstitial disease attributable to asbestos exposure	2	3	0.0009
2	Chest radiographs are a sensitive method to measure pleural abnormalities attributable to asbestos exposure	3	2	0.0001
3	Pleural plaques alter lung function to a clinically significant degree	2	3	0.0003
4	Workers with asbestos-induced pleural abnormalities are at increased risk for lung cancer compared to workers with similar exposures without these pleural abnormalities	1	2	0.001
5	Asbestos exposure (in the absence of interstitial fibrosis) leads to COPD	3	4	0.0001
6	A decline in small airway flow rates in a smoker can be attributed to asbestos exposure	2	3	0.0001

Die ATS stellt damit die Erklärungsmöglichkeiten für obstruktive Veränderungen bei asbestexponierten Personen dar. Weiterhin zeigt die ATS die Schwierigkeiten bei der Bewertung von obstruktiven Lungenfunktionseinschränkungen bei asbestexponierten Patienten auf.

#### Fehlerhaftes Zitat der Arbeit von Copley 2007

Baur und Wilken (2010) führen aus: „Hervorzuheben ist, dass die Lungenfunktionseinschränkungen nur etwa zur Hälfte durch im CT objektivierbare Fibrose, Emphysem und Pleuraveränderungen erklärbar sind [74]“.

Der Autor, Copley (2007), kommt hingegen zu folgendem Resultat:

“combined CT variables predicted 58% and 57% of the variability in TLC and DLCO, respectively, despite considerable variation in the proportion of coexisting pathologic conditions“. In der Arbeit wird demzufolge **nicht** festgestellt, dass nur die Hälfte aller Lungenfunktionseinschränkungen durch die im CT sichtbaren Lungenveränderungen erklärbar sind.

Aus Sicht eines kritischen und sorgfältigen Lesers stellt sich die Frage, ob die Autoren ihre Schlussfolgerungen auch durch korrekte Zitate aus entsprechenden Arbeiten untermauern können.

#### Literatur

- 1 American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 691–715
- 2 Banks D, Shi R et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. Results of a Delphi study. Chest 2009; 135: 1619–1627
- 3 Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P. Comparison of lung-function reference values. Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 69–83
- 4 Baur X, Wilken D. Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion – ein systematisches Review. Pneumologie 2010; 64: 81–110
- 5 Copley S, Lee Y et al. Asbestos induced and smoking related disease. Apportioning pulmonary function deficit by using thin section CZ. Radiology 2007; 242: 258–266
- 6 Koch B, Schaper C et al. [Reference values for lung function testing in adults – results from the “study of health in Pomerania” (SHIP)]. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2327–2332

Dipl. Biol. Volker Neumann

Prof. Andrea Tannapfel

Institut für Pathologie

Ruhr-Universität Bochum

am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum

Bergmannsheil

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

#### Leserbrief 3

Mit großem Interesse haben wir das sehr umfangreiche und umfassende systematische Review von X. Baur, D. Wilken zu den Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion gelesen.

Unserer Ansicht nach ergeben sich folgende Fragen, die seitens der Autoren noch beantwortet bzw. kommentiert werden sollten: 1) Lässt sich die Lungenfunktion bzgl. der einzelnen Pleurabefunde noch differenzierter nach dem Ausmaß der Pleuraplaques und diffusen Lungenfibrose darstellen? 2) Ist es seitens der Autoren zu erwarten, dass die aus der Metaanalyse gewonnenen Daten eine Bedeutung für die pneumologische Praxis und die arbeitsmedizinisch-pneumologische Begutachtung haben werden? 3) Sind Dosis-Wirkungs-Beziehungen aus der den Autoren vorliegenden Quellen ableitbar? 4) Wird in der Praxis auch die dargestellte Notwendigkeit gesehen, im Rahmen der Begutachtung grundsätzlich eine „große“ Lungenfunktionsprüfung durchzuführen? 5) Könnte nicht eine die einzelnen Studien integrierende Auswertung (Metaanalyse) unter Bezug auf die verschiedenen radiologischen Befunde durchgeführt werden?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. David Groneberg

Dr. med. David Quarcoo

Institut für Arbeitsmedizin

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Thielallee 73

14195 Berlin

arbeitsmedizin@charite.de

#### Leserbrief 4

Für den mit der Begutachtung der Asbestose befassten Leser ist der Artikel eine äußerst spannende Lektüre. Den Autoren gelingt es, gleich mehrere Konventionen in der gutachterlichen Bewertung von asbestbedingten Folgeschäden nachhaltig zu erschüttern. So gilt es nach einschlägigen Empfehlungen [1] bislang als ausgemacht, dass „obstruktive Ventilationsstörungen ... bei Asbestose nicht typisch bzw. nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten“ sind. Als „erhebliche“ (d.h. MdE-relevante) Pleuraveränderungen gelten derzeit lediglich solche der „visceralen Pleura (diffuse langstreckige Veränderungen), Pleuraschwarten insbesondere mit Verlötung des costophrenischen Winkels (CW) und/oder Ausbildung von Rollatelektasen und Lappenschwundungen“ [1]. Für geringer ausgeprägte Pleurabefunde wird bislang allenfalls eine Stütz-MdE von 10 v.H. diskutiert. Die von Baur und Wilken dargestellten Ergebnisse von klinischen und Lungenfunktionsbefunden bei Exponierten ohne radiologisch objektivierbare Veränderungen spielen für die gutachterliche Entschädigungspraxis derzeit keine Rolle.

Wenn es, wie die Autoren schlussfolgern, richtig ist, dass „parenchymatöse Schäden mit funktionellen Auswirkungen bereits bei fehlenden oder nur geringgradigen radiologischen Befunden“ vorliegen, so unterstreicht dies die Notwendigkeit einer umfassenden pulmonalen Funktionsdiagnostik als Grundlage einer wohlbegründeten und gerechten Entschädigungspraxis. Mit einer spirometrischen Messung (wie von manchen beauftragenden Berufsgenossenschaften praktiziert) ist hier nichts auszurichten.

Der Artikel wirft wie jeder innovative Diskussionsbeitrag eine Reihe von Fragen auf, die man als praktisch tätiger Gutachter gerne beantwortet hätte:

- Lässt sich die durch Pleurabefunde bedingte Einschränkung der Lungenfunktion noch differenzierter nach Art (visceral/parietal) bzw. Ausmaß der Pleuraplaques darstellen?
- Wäre es möglich, im Rahmen einer integrierenden Metaanalyse der aufgeführten Studien die asbestbedingten Lungenfunktionseinschränkungen den jeweiligen radiologischen Befunden zuzuordnen?

**Literatur**

1 Kroidl RF, Nowak D, Seysen U. Bewertung und Begutachtung in der Pneumologie. Stuttgart Thieme; 2009

Dr. Edwin Scheer  
 Markt 1  
 13597 Berlin  
 Edwin.Scheer@freenet.de

**Leserbrief 5**

Die Diagnostik und die Begutachtung von asbestfaserstaubinduzierten Erkrankungen der Atemwege und der Lungen sind in besonderer Weise problematisch, da einem von den Versicherten vorgetragenen subjektiv empfundenen Krankheitsbild oftmals offenbar keine radiologisch verifizierbare bzw. nicht symptomadäquate Schädigung gegenübersteht. In ihrer Übersichtsarbeit haben sich Baur und Wilken in verdienstvoller Weise dieser Problematik angenommen und die verschiedenen hiermit verbundenen Aspekte einer detaillierten Auswertung der Datenlage gegenüberstellt.

Aus der Lektüre der Übersichtsarbeit ergeben sich verschiedene Erkenntnisse bzw. Diskussionspunkte.

Schon bei geringen asbestbedingten Pleura- und Lungenveränderungen kommt es gehäuft zu Funktionseinbußen wie Restriktion, Diffusionsstörung und Obstruktion. Die asbestbedingten Funktionseinschränkungen sind nur in etwa der Hälfte der Fälle korreliert mit radiologisch fassbaren Veränderungen, dies einschließlich CT.

Bei der Bewertung der Folgen einer langjährigen berufsbedingten Asbestexposition wird fortgesetzt dem Röntgenbefund die wichtigste diagnostische Aussage zugeordnet. Offenbar ist dies nicht vollumfänglich richtig, da bereits ohne Röntgenkorrelat funktionelle asbestbedingte Schädigungen vorliegen können. Hier gilt es insbesondere, bei der Bewertung und Begutachtung asbestinduzierter Erkrankungen auch die bislang vernachlässigten Obstruktionsparameter valide zu erfassen. Da auch zugleich Restriktionsparameter und die CO-Diffusionskapazität erfasst werden müssen, stellt die Bodyplethysmografie in dieser Hinsicht den diagnostischen Goldstandard dar.

Die alleinige Spirometrie ist als Lungenfunktionsuntersuchung zur Diagnostik und zur Verlaufskontrolle bei asbestinduzierten Erkrankungen der Lungen und der Pleura nicht geeignet, da wesentliche Ventilationsparameter hiermit nicht erfasst werden. Bisherige gutachterliche Praxis ist es, dass lungenfunktionell erfasste Funktionseinbußen bei nur geringen oder gar fehlenden röntgenmorphologischen Veränderungen nicht der stattgehabten Asbestexposition kausal zugeordnet werden.

Es ist eine regelmäßige gutachterliche Beobachtung, dass insbesondere langjährig und höhergradig Asbestexponierte das Krankheitsbild einer chronischen Bronchitis bzw. einer chronisch obstruktiven Bronchitis aufweisen.

Die vorliegende Übersichtsarbeit bietet vielfältige Ansätze, die bisherige Begutachtungspraxis der BK-Nr. 4103 zu überdenken, wobei insbesondere der Gesetzgeber aufgefordert ist, eine wissenschaftliche Klärung herbeizuführen, inwieweit – in Analogie zur BK-Nr. 4111 – die chronisch obstruktive Bronchitis durch Asbeststaub mit einer noch festzulegenden kumulativen Dosis in das Berufskrankheitenverzeichnis mit aufzunehmen ist. Es gilt, eine diesbezügliche wissenschaftliche Diskussion zeitnah aufzunehmen, um der großen Zahl der ehemals Asbestexponierten im Rahmen ihrer Erst- bzw. Nachbegutachtungen gerecht werden zu können.

Dr. med. Horst Müssen  
 Detmolder Str. 267  
 33175 Bad Lippspringe  
 praxis@dr-muesken.de

**Leserbrief 6**

**Verursacht langjährige Asbestexposition obstruktive Ventilationsstörungen?**

Die Zusammenhangsfrage zwischen einer beruflichen Asbestfaserstaubexposition und dadurch verursachter obstruktiver Ventilationsstörungen besitzt nicht erst seit heute Aktualität [2, dort auch ältere Lit., 6, 9, 11]. Der Erkenntnisgewinn sowohl anhand kasuistisch-empirischer, als auch epidemiologischer Studien wurde allerdings seit vielen Jahrzehnten bisher stets durch die bei lebensnaher Betrachtung erkennbare, allgegenwärtige Multi-kausalität in Grenzen gehalten.

Entscheidende Erkenntnisfortschritte wurden demgegenüber in neuerer Zeit durch die breit angelegte inhalationstoxikologische Grundlagenforschung erarbeitet. Es handelt sich um das Verständnis der *komplexen Pathomechanismen* eingeatmeter Faser- und Partikelspezies.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat hierzu wesentliche Unterstützung gewährt. Sie ermöglichte ihrer Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe – und speziell deren Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten für Stäube“ – einen zweitägigen „Münchener Workshop“ unter Vorsitz von Herrn Prof. Dr. H. Greim. Die grundlegenden Pathomechanismen der „Toxicity of Fibers and Particles“ konnten gemeinsam mit zahlreichen internationalen Spitzenforschern analysiert und diskutiert werden [15].

Der entscheidende Durchbruch für unser heutiges Verständnis liegt in dem Konsens, dass es *Entzündungsvorgänge* sind, welche die Pathomechanismen inhalativ deponierter und retinierter Partikel bestimmen [14].

Die klinische Interpretation von Befunden bei der BAL hat dadurch eine neue Dimension erfahren.

Faserförmige Partikel – und darunter besonders Asbestfaserstäube – sind hier im Vergleich zu granulären, biobeständigen Staubpartikeln als toxikologisch besonders wirksame und arbeitsmedizinisch als die vor allem zu fürchtende Spezies einzuordnen.

Die Zusammenschau der durch Asbestfaserstaub und granuläre biobeständige Staubspezies verursachten broncho-pulmonalen Pathomechanismen ist sowohl erkenntnistheoretisch als auch nach unseren Arbeitsplatz-Erfahrungen zwingend geboten. Eine monokausale Einwirkung allein durch Asbestfaserstaub an den unzähligen hier relevanten, früheren Arbeitsplätzen bleibt auf relativ wenige Arbeitsbereiche der eigentlichen, die Asbestprodukte herstellenden Industrie beschränkt [10]. Aus nicht weniger als etwa 70% der Rohasbestimporte entstanden seinerzeit hier-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

zulande asbestzementhaltige Bauprodukte. Die hunderttausendfache Bearbeitung solcher asbestzementhaltigen Baustoffe, zum Beispiel mit dem Trennschleifer auf Baustellen, setzte neben Asbestfasern 80–90% granuläre Zementstäube frei [13]. Vergleichbare Verhältnisse lagen im Kfz-Bremsendienst [8, 12], im Isoliergewerbe, Ofenbau usw. usw. vor.

Nach Donaldson und Tran betreffen die Entzündungsprozesse aufgrund des Vordringens der Partikel und Fasern in den subepithelial-interstitiellen Raum die besonders reaktiven Zellpopulationen der Makrophagen, Fibroblasten und Endothelien [14]. Sie gelangen außerdem auch in das Lymphabflusssystem. Die interstitielle Inflammation wird sogar als wahrscheinlich schädlicher angesehen als diejenige im eigentlichen Alveolarraum. Als besonders bedeutsam wird das Übergreifen der Prozesse auf die Mikrovaskularisation bezeichnet. Hier werden die polymorphkernigen Leukozyten (PMN), die zunächst nur intravasal vorhanden sind und sich dann auch extravasal im Gewebe ansammeln, zu den herausragend wichtigen Mediatoren der entzündlichen Lungenschädigung. Sie besitzen die Fähigkeit, das Gewebe nicht nur durch Proteasen, sondern auch durch *reaktive Sauerstoffspezies* zu alterieren.

Klinisch und damit auch BK-rechtlich ist hiermit im Einzelfall das Bild der Diffusionsstörung (alveolo-kapilläres Blocksyndrom) vereinbar [3].

Neuerdings wird nun wieder einmal die Frage aktualisiert [4], ob und inwieweit durch Asbestfaserstaub verursachte Erkrankungen der Pleura, speziell die hyalinen oder bereits verkalkten Pleuraplaques als Berufskrankheit der Nr. 4103 BKV, bei Patienten bereits mit lungenfunktionsanalytisch messbaren Einschränkungen einhergehen können. Pathophysiologisch ist hierbei von folgenden gesicherten Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft zur Toxikokinetik auszugehen:

Eingeatmete Asbestfasern müssen stets vom Ort ihrer Deposition, oder genauer gesagt ihrer Retention, bis zu ihrem Zielort, dem subpleuralen Lungengewebe und dann dem Pleuraspalt, eine mehr oder weniger weite Wegstrecke zurücklegen. Aus Experimenten unter Einsatz der Tracertechnik wissen wir seit langem, dass Fasern – und zwar nicht nur radioaktiv markierte Asbestfasern – hierfür bereits in der relativ kleinen Rattenlunge größenordnungsmäßig mehr als 100 Tage benötigen [7].

Ebenso sind die Epithelien der mit Flimmerepithel besetzten Luftwege in der Lage, als wichtige Zielzellen auf eingedrungene Faserstäube mit der Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu reagieren. Auch dort sind Makrophagen präsent, die bei ihrer Phagozytose Entzündungsmediatoren freisetzen. Nach Donaldson und Tran gelten selbst die glatten Muskel- und die Mesenchymzellen als Zielorte solcher partikulärer Noxen.

Klinisch und daher auch berufskrankheitenrechtlich ist hiermit im Einzelfall das Bild der Bronchitis, bzw. später auch der chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD), vereinbar.

Als herausragender Zielort der Faserdeposition im menschlichen Atemtrakt sind jedoch die terminalen Bronchiolen jenseits der mit Zilien besetzten Luftwege und die daran angrenzenden Alveolen seit langem bekannt. Zentroacinär nimmt der Luftstrom hier schließlich auf Werte nahe 0 ab. Die Depositionswahrscheinlichkeit nimmt entsprechend zu. Es kommt zur gesteigerten Phagozytose durch die Alveolarmakrophagen. Sie sind aufgrund ihrer besonderen sekretorischen Kapazität, speziell ihrer Fähigkeit pro-inflammatorische Mediatoren nicht nur zu synthetisieren, sondern auch gezielt freizusetzen, die Hauptakteure („*key player*“) der die Entzündung verursachenden Effekte zur Abwehr gegenüber den alveolär retinierten Asbestfasern [14].

Klinisch hierauf zurückzuführen ist somit nicht nur das Bild der Alveolitis mit dem lehrbuchhaften Auskultationsbefund des „Knisterrasseln“ als Zeichen einer bereits stärkeren Entzündung. Das Gleiche gilt besonders auch für den mit Flussvolumen-Parametern (MEF50, PEF etc.) fassbaren Befund der peripheren Obstruktion (small airways disease).

Mit den für uns vor gut 40 Jahren erstmals routinemäßig verfügbaren ganzkörperplethysmografischen Messgrößen der Strömungswiderstände in den großen Atemwegen (Rt) [1] haben wir seinerzeit bei etwa 500 Asbestfaserstaub-gefährdeten Frauen und Männern den besonders pathognomonischen Befund dieser „*small airways disease*“ leider noch nicht sensitiv nachweisen können [5].

International wird heute der Zusammenhang zwischen der Entzündung und den adversen Partikel-Effekten nicht nur unter den klinischen Diagnosen der obstruktiven Atemwegserkrankung, der Lungenfibrose und der Tumoren im Bereich des Atemtraktes sowie der serösen Körperhöhlen gesehen. Als darüber hinausgehender klinischer Endpunkt solcher Partikel-Wirkungen werden inzwischen auch systemische kardiovaskuläre Effekte genannt [14].

Seit dem Münchner Workshop des Jahres 2000 haben sich die vielfältigen Wechselwirkungen der verschiedenen Zielzellen und insbesondere der Alveolarmakrophagen mit inhalativ inkorporierten Partikeln in faseriger oder granulärer Form nicht nur bestätigt, sondern vertieft und ausgeweitet. Es darf inzwischen als gesichert angesehen werden, dass granuläre Partikel, etwa aus kristalliner Kieselsäure (Quarz) und ebenso Fasern in Abhängigkeit von der Biobeständigkeit neben ihrer direkten Freisetzung *oberflächenreaktiver Radikale* bereits im Bereich der Bronchialepithelien auch die Expression von Cytokinen und Chemokinen verursachen und damit Monozyten und Makrophagen herbeidirigieren.

Für die früher als „*inert*“ bezeichneten Partikelspezies ist demgegenüber von einer durch Makrophagen vermittelten *sekundären* Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies und damit einhergehend der Einleitung entzündlicher Prozesse auszugehen.

Entzündung verlangt Signalgebung durch Cytokine und Chemokine, d. h. zunächst Proteinsynthese. Die Anzahl biochemisch entschlüsselter Cytokine und Chemokine als Entzündungsmediatoren wächst zunehmend und hat heute bereits mehrere Dutzend erreicht.

H. W. Thielmann [16] hat am Beispiel eines Makrophagen, der biobeständige granuläre Partikel mittels seiner Rezeptoren erkennt, um sie in einen Phagolysosomen einzuschließen und dort mittels Sauerstoffradikalen abzubauen, die verschiedenen Wege für solche Versuche des Partikelabbaus zusammenfassend dargestellt. Der oxidative Stress, d. h. die gebildeten Sauerstoffradikale, werden in die Umgebung abgegeben und können damit auf Nachbarzellen einwirken. Im Inneren des Makrophagen selbst entfalten sie zahlreiche zellbiologische Wirkungen. Sie stimulieren vernetzte Signaltransduktionswege, die letztlich zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führen, welche ihrerseits die Synthese und Freisetzung entzündungsvermittelnder Mediatoren veranlassen.

So stimuliert oxidativer Stress die phosphorylierende Aktivität verschiedener Rezeptoren, die Impulse über mehrere Signalketten weiterleiten. Diese Impulse führen insbesondere zur Aktivierung des „Meister-Transkriptionsfaktors“ NF- $\kappa$ B. Aktive Sauerstoffradikale des oxidativen Stresses können NF- $\kappa$ B auch direkt anregen. Darüber hinaus erhöht oxidativer Stress die Aktivität Rezeptor-regulierter Enzyme, die sekundäre Botenstoffe („se-

cond messengers“) freisetzen. Diese bringen unter Zwischenschaltung von Protein-Kinasen NF-κB und weitere Transkriptionsfaktoren ins Spiel.

Insgesamt mobilisiert oxidativer Stress Dutzende von Transkriptionsfaktoren, welche einerseits die Expression von Genen der Zellproliferation ankurbeln und andererseits die Synthese von Cytokinen und Chemokinen als Entzündungsmediatoren veranlassen, die der Makrophage freisetzt. Cytokine und Chemokine dirigieren Granulozyten und weitere Entzündungszellen herbei, so dass es zur *lokalen Entzündung* kommt. Diese ist obligates Durchgangsstadium für längerfristige Gewebsveränderungen, zum Beispiel dann für die Hyperplasie von Typ II- und Bronchialepithelzellen, für die Fibrose, aber – letztlich – auch für die Tumorbildung.

Diese vorstehend skizzierten grundlegenden Pathomechanismen sollten beim Einzelnen dieser Patienten stets als individuell durchaus exogen und endogen beeinflussbar und damit überformbar zugrunde gelegt werden. Eine solche modifizierende Bedeutung besitzen selbstverständlich dabei nicht nur Koexpositionen, insbesondere aus dem privaten Freiheitsraum (wie die Rauchgewohnheiten). Das Gleiche gilt auch für die vielfältigen angeborenen und erworbenen Varianten der körpereigenen Entgiftungsmechanismen etc., d.h. für alle jene Eigenschaften und Sachverhalte, die heute gerne unter dem Begriff der *individuellen Suszeptibilität* zusammengefasst werden.

Insgesamt markieren Pleuraplaques bildgebend lediglich den anatomischen Endpunkt einer langen Wanderung von Asbestfasern, die mit der vorübergehenden Retention im Bereich der distalen Atemwege und des Alveolarraumes begann. Orte des pathophysiologischen Geschehens sind daher weniger die Pleuraplaques, sondern vielmehr die „Zwischenstationen“, d. h. die Alveole (*Alveolitis*), der distale Bronchiolus (*Bronchiolitis*, „small airways disease“), das Interstitium (*interstitielle Inflammation*, *alveolo-kapilläres Blocksyndrom*), aber auch die größeren Atemwege (*Bronchitis*, *COPD*).

Entscheidend bleibt daher nach wie vor die Forderung einer sämtliche dieser klinischen Endpunkte obligatorisch umfassenden Lungenfunktionsanalyse. Dies bedeutet den routinemäßigen Einschluss der diagnostisch relevanten Parameter im Hinblick auf eine restriktive Ventilationsstörung, die obstruktive Ventilationsstörung der großen und kleinen Atemwege (small airways disease), sowie des Gasaustausches. Besonders zielführend ist und bleibt insbes. auch die Austestung der pulmokardialen Leistungsbreite mittels einer spiroergografischen Ausbelastung. Anders lassen sich die verminderten Arbeitsmöglichkeiten auf dem gesamten Gebiet des Erwerbslebens (MdE) funktionell nicht abschätzen.

Zusammenfassend wird darauf zu achten sein, inwieweit unsere vor inzwischen 40 Jahren zum Problem des Zusammenhangs zwischen der beruflichen Asbeststaubexposition und der Entstehung obstruktiver Ventilationsstörungen getroffenen Feststellungen aktualisiert bzw. verbessert werden können. Unsere Ergebnisse betrafen immerhin 465 damals aktuell noch relativ hoch asbestexponiert Beschäftigte und weitere circa 100 ehemals exponierte Rentner mit und ohne Asbestose. Damals hieß es: „*Bei den in zahlreichen Einzelfällen nachgewiesenen chronischen Bronchitiden wird wegen der Resultate aus den Gruppen langjährig exponierter Rentner mit und ohne Asbestose die Kausalität stets individuell unter Würdigung sämtlicher Begleitumstände geprüft werden müssen*“.

Unser Berufskrankheitenrecht zeichnet sich bekanntlich durch die sozialjuristische Vorgabe aus, nach der Ärztliche Sachverständige stets die „*Besonderheiten des Einzelfalles*“ in den Vordergrund zu stellen haben. Demgegenüber ist es daher nicht ohne weiteres erkennbar, welche Erkenntnisfortschritte für diese Aufgabe aus den im Wesentlichen auf statistisch signifikanten Mittelwertbetrachtungen beruhenden Ergebnissen weiterer epidemiologischer Studien nunmehr grundsätzlich anders abgeleitet werden sollen.

Auch die betonte Bezugnahme auf angelsächsische Verlautbarungen – etwa der American Thoracic Society oder von Delphi-Abstimmungen – wirft kritische Fragen auf. Zunächst sollte klargestellt werden, ob die dem Berufskrankheitenrecht unseres Landes zu Grunde gelegte „*Rechtstheorie der wesentlich mitwirkenden Bedingung*“ bei der Beantwortung der hierzulande aufgeworfenen Kausalitätsfragen jenseits des Atlantiks überhaupt bekannt ist oder wegen des dort anderen Haftungsrechts jemals gewürdigt wurde.

**Literatur**

- 1 *Woitowitz HJ, Buchheim FW, Voitowitz R.* Zur Theorie und Praxis der Ganzkörperplethysmographie in der Lungenfunktionsanalyse. *Prax Pneumol* 1967; 21: 449 – 471
- 2 *Woitowitz HJ.* Berufliche Asbeststaubexposition und obstruktive Ventilationsstörungen. *Int Arch Arbeitsmed* 1970; 27: 244 – 256
- 3 *Woitowitz HJ, Valentin H.* Gesundheitliche Risiken durch Asbest: Pathogenese und alveolo-kapilläres Blocksyndrom. *Fortschr Med* 1970; 88: 1333 – 1336
- 4 *Woitowitz HJ, Schäcke G, Voitowitz RH.* Zu den Auswirkungen von Pleuraverkalkungen bei Chrysotil-Asbestarbeitern auf die Lungenfunktion. *Med Welt* 1971; 22: 931 – 935
- 5 *Woitowitz HJ.* Arbeitsmedizinisch-epidemiologische Untersuchungen zu den unmittelbaren Gesundheitsgefahren durch Asbest. Habilitationsschrift, Schriftenreihe Arbeit und Gesundheit. Neue Folge, Heft 86. Stuttgart Thieme; 1972
- 6 *Woitowitz HJ, Valentin H.* Arbeitsmedizinisch-epidemiologische Untersuchungen zur Bedeutung chronisch inhalativer Noxen für die chronische Bronchitis und das Lungenemphysem in der Asbestindustrie. In: DFG-Forschungsbericht „Chronische Bronchitis“, Teil 1. Boppard Boldt; 1975: 202 – 227
- 7 *Morgan A, Evans JC, Holmes A.* Deposition and Clearance of inhaled fibrous Minerals in the Rat. Studies using radioactive Tracer Techniques. In: W. H. Walton *Inhaled Particles IV*. New York Pergamon Press; 1977: 259 – 274
- 8 *Woitowitz HJ, Valentin H, Henke R et al.* Untersuchungen über die Gesundheitsgefahren durch Stäube asbesthaltiger Bremsbeläge. Arbeitsmedizinisch-epidemiologische Untersuchungen. Forschungsbericht Asbest. Bonn Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V; 1978: 39 – 91
- 9 *Woitowitz HJ, Krieger HG, Voitowitz RH.* Berufliche Asbeststaubexposition und obstruktive broncho-pulmonale Erkrankungen. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1978; 13: 210 – 215
- 10 *Lohrer W.* Umweltbelastung, Emissionsquellen: Berichte 7/80. Luftqualitätskriterien. Umweltbelastung durch Asbest und andere faserige Feinstäube. Umweltbundesamt. Berlin E. Schmidt Verlag; 1980: 115 – 174
- 11 *Woitowitz HJ, Voitowitz RH, Thürauf J et al.* Arbeitsmedizinische Längsschnittuntersuchungen zur Bedeutung chronisch inhalativer Belastungen für das broncho-pulmonale System: Ergebnisse von Arbeitnehmern der Asbestindustrie. In: DFG-Forschungsbericht „Chronische Bronchitis“, Teil 2. Boppard Boldt; 1981: 176 – 213
- 12 *Rödelsperger K, Voitowitz HJ.* Asbeststaubgefährdung in Bremsendiensten Arbeitsmedizinisch epidemiologische Untersuchungen über Asbestinhalationsfolgen bei Arbeitnehmern in Bremsendiensten nach langjähriger Exposition. Reihe: Forschungsberichte der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. Nr. Fb 631. Bremerhaven Wirtschaftsverlag NW; 1991: 1 – 72
- 13 *Woitowitz HJ, Rödelsperger K.* Baustellenarbeitsplätze als Emissionsquellen der Umweltbelastung mit Asbestzementfeinstaub. *Staub-Reinhalt. Luft* 1980; 40: 143 – 144

- 14 Donaldson K, Tran CL. Inflammation, caused by Particles and Fibers. *Inhal Toxicol* 2002; 14: 5–27
- 15 Greim H. Toxicity of Fibers and Particles – Report of the Workshop held in Munich, Germany, Oct. 26–27, 2000. *Inhal Toxicol* 2002; 19: 5–27
- 16 Thielmann HW. Persönliche Mitteilung, DKFZ Heidelberg 08.04.2010

Univ.-Prof. em. Dr. med. H.-J. Woitowitz

Vormals Direktor des Instituts und der Poliklinik für  
Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Gießen

Aulweg 122/III

35385 Gießen

Hans-Joachim.Woitowitz@arbmed.med.uni-giessen.de

## Antwort

Über das rege Interesse an unserem Artikel [1] freuen wir uns. Die vereinzelt sehr kritische Reaktion auf unsere Darstellung und deren Interpretation zeigt einerseits die offensichtliche Brisanz, die in der vorgeschlagenen Weiterentwicklung der Begutachtungspraxis, in den aufgeworfenen versicherungsrechtlichen Fragen sowie in der Darstellung und Interpretation des gegenwärtigen klinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes liegt, andererseits auch, dass an der einen oder anderen Stelle noch Erläuterungen erforderlich sind.

Laut aktueller Mitteilung des BMAS wurden im Jahre 2008 in Deutschland 3879 Fälle wegen des Verdachts auf eine Asbestose oder asbestbedingte Pleuraveränderung angezeigt, 1893 anerkannt, aber nur 410 erstmals entschädigt. Da wir durch die dargestellte Literatur darlegen, dass die gegenwärtige Begutachtungspraxis großteils nicht dem klinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand entspricht, haben die Schlussfolgerungen aus unserer Darstellung Implikationen, die über den fachwissenschaftlichen Diskurs hinausgehen, da damit erforderliche Veränderungen im Berufskrankheitenverfahren mit Verschiebungen finanzieller Lasten zwischen den Sozialversicherungssystemen verbunden sein können.

Bzgl. der von den Kollegen Woitowitz/Thielmann, Quarcoo/Uibel/Groneberg, Müssen und Scheer aufgeworfenen Aspekte des erforderlichen Umfangs der Lungenfunktionsprüfung verweisen wir zustimmend auf die in den zitierten Literaturstellen dargestellte hohe Sensitivität der Diffusionskapazität und der Belastungsuntersuchung (v.a. Spiroergometrie). In mehreren Studien wurden hiermit im Frühstadium bei noch normalen Spirometrie-Werten bereits pathologische Befunde erhoben. Wir halten beide Verfahren für obligatorisch in der Begutachtung von BK 4103-Fällen. Auch die oft vernachlässigte Flussvolumenkurve sowie die Compliance sind zur Beurteilung von Grenzfällen hilfreich.

Gerne kommen wir den Anregungen nach, die uns zugänglichen Lungenfunktionsdaten differenziert nach den einzelnen pleuralen Befunden und in Bezug zur Expositionsdauer (-dosis) darzustellen (s. **Tab. 1**; [2–22]). Hierbei sind die jeweils zugrunde gelegten Lungenfunktionsbezugswerte zu berücksichtigen [23–43].

Es ist einheitlich erkennbar, dass leichte Einschränkungen sowohl in restriktiver als auch obstruktiver Hinsicht bei allen Schweregraden der asbestbedingten Pleurafibrose vorkommen. Es gibt erwartungsgemäß einen Trend zu stärkeren Abweichungen bei höhergradigen radiologisch fassbaren Veränderungen, bei Obliteration des kostophrenischen Winkels weicht in einzelnen Arbeiten die Lungenfunktion signifikant [2,44] bzw. zweifach stärker ab [17]. Ansonsten lässt sich in den relativ wenigen

Arbeiten, die Pleuraveränderungen genau beschreiben bzw. quantifizieren, keine im Einzelfall gutachterlich weiterführende Korrelation zwischen Ausmaß und Lokalisation der Pleurafibrose und der Funktionseinbuße ableiten. D.h. in jedem Einzelfall ist, wie auch Woitowitz/Thielmann ausführen, durch eine eingehende Diagnostik und Differenzialdiagnostik zu prüfen, ob und ggf. in welchem Ausmaß asbestbedingte Funktionseinschränkungen vorliegen [45]. Die dargestellten Befunde sprechen ebenso wie eine Reihe weiterer Arbeiten [10, 12, 46–51] für im Wesentlichen dosisabhängige, durch bildgebende Verfahren nicht bzw. nur teilweise detektierbare, funktionell aber bedeutsame pathophysiologische Prozesse in der asbestkontaminierten Lunge. Diese überlagern die eher nachrangige Funktionseinbuße, die sich aus der morphologisch fassbaren pleuralen und/oder parenchymatösen Fibrose ableiten lässt. Insofern missverstehen uns Kraus/Hering, wenn sie ausführen: „Somit sind Aussagen zur Verringerung der Lungenfunktion „alleinig“ durch Pleuraveränderungen – insbesondere durch kleinere Pleuraplaques – aus derartigen Untersuchungen nicht zu sichern“. Eine rein morphologisch-mechanistische Betrachtung verkennt vielmehr die komplexen intrapulmonalen pathophysiologischen Prozesse. Wie anhand der tabellarischen Literaturdaten und in der Diskussion ([1], s. Seite 86) von uns näher ausgeführt, entsprechen Pleuraplaques einer erheblichen Belastung durch Asbestfasern, die in der Lunge bei ihrem teilweisen Weitertransport und ihrer Wanderung bis über die Pleura hinaus vielfach objektivierte Zellläsionen, Gewebeschädigungen und chronische inflammatorische Prozesse hinterlassen. Diese haben nach den dargelegten epidemiologisch-lungenfunktionsanalytischen Studien auch bei Vorliegen von Pleuraplaques ganz offensichtlich funktionelle Auswirkungen, welche aber nicht mit einem quantitativ entsprechenden radiologisch fassbaren Korrelat einhergehen [52]. Baker et al. [53] geben diese Situation wohl am treffendsten wieder: „...Therefore, pleural disease in asbestos-exposed workers is not only an indicator of exposure but also an indicator of early impairment of pulmonary function“. In diesem Kontext ist auf die von Tannapfel/Neumann eingangs aufgegriffene, in der BAL nachweisbare lymphozytäre Alveolitis von Asbestexponierten zu verweisen, die nicht notwendigerweise mit einer histopathologisch objektivierbaren Fibrose assoziiert ist (vgl. [1] S. 86).

Die mit im Zentrum der inhaltlich kontroversen Diskussion stehende Frage, ob Asbestexposition mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung einhergeht, bestätigt sich nach unserer inzwischen durchgeführten ergänzenden und gezielten Literaturrecherche [54]. Stellvertretend für eine Vielzahl von Arbeiten wird auf die Metaanalyse von Filippelli et al. (2008) [55] verwiesen, in der sich hoch signifikante Einschränkungen von FEV1/FVC, Flussvolumenparametern und ein signifikant erhöhter Rt ergaben (p jeweils <0,001 bzw. 0,02).

Tannapfel/Neumann und Kraus/Hering bezeichnen unsere, bisher umfassendste Publikation in einer deutschsprachigen Fachzeitschrift zu diesem Thema als eine „hoch selektierte Datenbasis“ bzw. äußern: „Diese Forderung (... sollten die wesentlichen Aussagen der Originalarbeit korrekt wiedergegeben werden) sehen wir im Beitrag Baur und Wilken nicht erfüllt, was zu groben Fehlinformationen des Lesers führen könnte“. Worauf sich diese pauschalen Behauptungen begründen, bleibt unklar: Es mangelt an einer einleuchtenden Begründung und analytischen Auseinandersetzung mit der sehr umfassenden und komplexen Thematik. Exemplarisch werden aus der Vielzahl der von uns detailliert dargestellten Arbeiten einige wenige herausgegriffen und großteils aus dem Zusammenhang gelöst interpretiert.

**Tab. 1** Lungenfunktionswerte in Abhängigkeit von Expositions-dauer (-dosis) und vom Ausmaß der asbestbedingten Pleurafibrose.

Autor, Jahr, Erläuterungen	Anzahl der Probanden	Expositions-dauer (-dosis) [Jahre]	Radiologie		Lungenfunktion							
			(HR)CT o. konv. Rö	Befund	VC %Soll		FEV <sub>1</sub> %Soll		Fev <sub>1</sub> /VC %Soll		FEF <sub>25-75</sub> %Soll	
					MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Ameille 2004 *6 **c	253 34	25,4 25,3	HRCT	PP <sup>o</sup> DPT <sup>~</sup>	96,1 83,8	15,5 18,6	94,6 75,9	18,5 17,4				
Ameille 2004 *6 **c	185 102	26 24,3		PP DPT <sup>o†1</sup>	95,7 92,2	16,8 15	93,2 97,9	20,1 17,2				
(Probanden aus gleicher Grund-gesamtheit)												
Fischbein 1991 *13 **c	148 146	22,9 22,9	Rö	PF (u) <sup>o†14</sup> PF (b) <sup>o†14</sup>	104,3 103,1	19,3 24,8			91,5 88,9	13,7 13,9	84,2 70,9	36,9 35,5
Garcia-Glosas 1995 *1 **c	64	28	Rö	PP <sup>o</sup>	94,2	14,7	87,3	16,4	92,4	10,1		
Hillerdal 1990 *18 **a	13 3 7	22,5 25 16,7	CT	PP <sup>o†16</sup> DPT(u) <sup>~</sup> DPT(b) <sup>~</sup>	97 94 77,0	11 23 23,0	98 89 70,0	10 19 26,0	98 92 86,0	7 8 12,0		
Kee 1996 *6 **c	14	24,5	HRCT	DPT <sup>†4</sup>	72,0	12,0						
Kouris 1991 *1 **c	146 22	12,7 12,3	Rö	PP <sup>†5</sup> DPT <sup>†5</sup>	87,6 76,4	2,3 7,8	84,2 73,9	3,0 7,5	95,9 97,0	2,0 4,1		
Lilis 1991 *6 **c		mehrheit-lich > 30	Rö	Pleura-Index <sup>†17</sup>								
	65			0	90,0	15,0						
	152			1-3	86,0	14,0						
	106			4-6	86,0	15,0						
	82			7-9	86,0	15,0						
	45			10-12	80,0	16,0						
	25			13-15	75,0	15,0						
	25			16-18	76,5	17,5						
	8			19-21	76,5	19,5						
	9			> 22	75,0	19,0						
Mohsenifan 1986 *10,15,16 **b	45	17	Rö	PF <sup>†6</sup>	98,0	14,0					91,0	29,0
Ohlson 1985 *22 **a	24	Faserjahre < 14	Rö	PF <sup>†8</sup>	97,3		98,3					
		Faserjahre 15-22		PF <sup>†8</sup>	105,2		99,8					
		Faserjahre ≥ 23		PF <sup>†8</sup>	91,2		92,5					
Oldenburg 2001 *9 **a	21	30,7	Rö + CT	PF <sup>†9</sup>	88,8	13,9	91,7	20,3	98,6	13,5		
Oliver 1988 *1 **c	81	35,4	Rö	PP <sup>†20</sup>	86,0	0,2	80,3	21,3				
Peric 2007 *24-27 **c	318 318 318	< 10 10-20 > 20	Rö	Pleurafibrose nicht differenziert	96,7 88,3 76,7		104,0 95,0 86,7				98,4 86,7 98,3	
Pedrovic 2004 *3 **c	35	20	Rö	Pleura ILO-Score > 2a2a	76,3	14,9	86,8	17,2				
Piirilä 2005 *17 **c	190 109	25,1 25,3	HRCT	mit Pleura-veränderungen mit deutlichen viszeralen Adhäsionen	91,4 84,1	15,0 16,0	87,5 73,7	17,0 18,7	95,2 88,2	8,6 14,0		
Rui 2004 *3 **c	36	30	HRCT	PP	90,0	10,0	95,0	14,0				

Fortsetzung siehe folgende Seite

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



Tab. 1 (Fortsetzung)

Autor, Jahr, Erläuterungen	Anzahl der Probanden	Expositions-dauer (-dosis) [Jahre]	Radiologie		Lungenfunktion							
			(HR)CT o. konv. Rö	Befund	VC %Soll		FEV <sub>1</sub> %Soll		Fev <sub>1</sub> /VC %Soll		FEF <sub>25-75</sub> %Soll	
					MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Schwartz, Galvin 1990b *2,10 **c	9 8	30,3 31	HRCT	PP ° DPT ~	96,0 76,8	11,8 13,5	100,1 71,5	17,2 11,6				
Schwartz, Fuortes 1990a *11 **c	178 28	34 35,8	Rö	PP ° DPT ~	90,3 85,7	13,4 19,2						
Schwartz, Galvin 1993 *2,10 **c	24	>1	HRCT	Pleura-fibrose (PP, DPT) †15	84,2	12,8	82,0	20,3				
Singh 1999 *5,14 **c	12 7	keine Angabe	Rö	PP °†19 DPT ~†19	98,0 77,4	4,5 4,9						
Van Cleemput 2001 *3 **c	51	25	HRCT	ILO ≤ 1/0 mit PP	110,5	13,4	104,1	12,9				
Zitting 1978 *22 **c	34	22,1	Rö	Pleuraverdickung mit ILO 0/1 – 1/1	72,7	13,2	73,0	15,3				

PP = Pleuraplaques, DPF = diffuse Pleurafibrose.

Die Lungenfunktionssollwerte sind in Bezug auf die von den einzelnen Autoren gewählten Sollmittelwerte angegeben (Einzelheiten s. Text).

° ohne Obliteration des kostophrenischen Winkels.

~ mit Obliteration des kostophrenischen Winkels.

#### Definitionen der Pleurafibrose in den einzelnen Studien

†1 Ameille 2004 Pleurafibrose > 5 mm Dicke, Länge > ¼ der Thoraxwand.

†4 Kee 1996 DPT: Pleura-Verdickung > 3 mm+craniocaudal ≥ 8 cm; ohne Parenchymveränderungen im HRCT.

†5 Kouris 1991 PP: Zirkumskripte Veränderungen; DPT: Diffuse Fibrose an der Thoraxwand, evtl. auch an anderen Lokalisationen (fakultativ).

†6 Mohsenifar 1986 PF: Jede Art der Pleurafibrose.

†8 Ohlson 1985 PF: Jede Art der Pleurafibrose, die nicht postinfektiös, durch Operation oder Trauma erklärbar ist.

†9 Oldenburg 2001 PP: Jede Art der Pleuraplaques.

†14 Fischbein 1992 PF (u) Pleurafibrosen unilateral; PF (b) Pleurafibrosen bilateral, keine Unterscheidung von DPT und/oder PP.

†15 Schwartz 1993 PP, DPT: Volumenerfassung der Pleurafibrose.

†16 Hillerdal 1990 PP: Pleuraverdickung > 5 mm

†17 Lilis 1991 Pleura-Index, komplex ermittelt mit zunehmendem Schweregrad; Berechnung des integrativen Pleura-Index: Pleuraverdickung im Profil mit der Ausdehnung A, B oder C; (1, 2 oder 3)-mal dem Ausmaß der Ausdehnung des Pleurabefundes bzw. mal 2 (en face-Pleurabefunde) plus Zwerchfellplaques (1 oder 2) plus Pleuraverkalkung (1, 2 oder 3).

†18 Rui 2003 PP: 86 % beidseits und 61 % mit Verkalkung.

†19 Singh 1999 PP: Rippen und/oder Zwerchfellplaques; DPT: mit oder ohne Verkalkung der Rippen und/oder des Zwerchfelles.

†20 Oliver 1988 PP: tangential an der lateralen Brustwand oder en face am Rippenrand > 2 mm Dicke

#### \* Lungenfunktionsbezugswerte:

1 Crapo 1981

2 Morris 1971

3 Quanjer 1983 [sind im Vergleich zu allen neueren, epidemiologischen Ansprüchen genügenden Sollwert-Studien um gut 10 % zu niedrig]

5 Cotes 1979

6 ATS 1987

9 Brändli 1996

10 Goldman und Becklake 1959

11 Knudson 1983

13 Miller 1980

14 Kory 1961

15 Boren 1966

16 Schmidt 1973

17 Viljanen 1982

18 Hedenström 1986

22 Berglund 1963

23 Cristaudo 2006

24 Mustajbegovic 2003

25 Gibson 1993

26 Wang 1998

27 Wang 1997

#### \*\* Berücksichtigung des Raucherstatus:

a) Adjustierung des Raucherstatus

b) nur Nie-Raucher

c) nicht differenziert, aber mit Informationen über den Raucherstatus

d) keine Informationen über den Raucherstatus der Studienteilnehmer

Die PubMed-Literaturrecherche wurde von uns ebenso wie der sonstige methodische Ansatz im Methodik-Teil beschrieben. Eine anderweitige Selektion erfolgte nicht; von uns wurden weitestgehend der über das Internet zu den angegebenen MeSH-Terms zugängliche Publikationsumfang (die letzten 30 Jahre) sowie Arbeiten des eigenen Archivs und von Reviews berücksichtigt. Wir zogen dabei sowohl die Studien auf Basis konventioneller Röntgenuntersuchungen (n = 32) als auch diejenigen mit (HR) CT-Aufnahmen (n = 19) heran.

Wie erwähnt, ergibt eine Gegenüberstellung dieser beiden radiologischen Verfahren in der Hand der sehr erfahrenen Arbeitsgruppen keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich der Lungenfunktionswerte. Wir haben den in den einzelnen Originalarbeiten erwähnten Raucherstatus wiedergegeben (vgl. Tabellen 1–4), auch inwieweit Adjustierungen hinsichtlich des Rauchens, des Alters etc. erfolgten.

In der Arbeitswelt gibt es kaum Monoexpositionen, wenn sich aber – wie die Literaturübersicht zeigt – bei naturgemäß variablen Begleitexpositionen kein eindeutiger Unterschied zwischen den einzelnen asbestexponierten Berufsgruppen nachweisen lässt, spricht dies stark für einen BK-bezogen relevanten Zusammenhang der festgestellten Funktionseinschränkung mit der allen Kollektiven gemeinsamen beruflichen Exposition gegenüber Asbest.

Bzgl. der Arbeit von Oldenburg et al. 2000 [56] ist anzuführen, dass sich hier leichte FVC-, FEV1- und FEV1/FVC-Einschränkungen in den Asbestkollektiven mit und ohne Pleuraplaques ergaben; es ist gerade eine unserer Kernaussagen, dass im Kontext mit Vorgenanntem bereits Kollektive ohne radiologisch fassbaren Befund eingeschränkte Lungenfunktionsparameter aufweisen (s. [1], S. 83).

Als Initiator und Co-chair der internationalen ERS-Task Force „New lung function reference values – a united approach“ und langjähriger pneumologisch und arbeitsmedizinisch-gutachterlich tätiger Sachverständiger sind dem Erstunterzeichner die Probleme der Verwendung nicht zeitgemäßer Lungenfunktions-Sollwerte sehr gut bekannt. Es ist so, dass die Werte von Quanjer et al. 1983 [57] (identisch 1993 publiziert) im Vergleich zu allen neueren, epidemiologischen Ansprüchen genügenden Sollwert-Studien [58–66] um gut 10% zu niedrig sind und das höhere Alter nur durch Extrapolation abdecken. Dies ist im Übrigen ein wesentlicher Grund dafür, dass einige Autoren (z.B. van Cleemput et al. 2001 [21]), welche diese Sollwerte zugrunde legten, im Gegensatz zu nahezu allen anderen Untersuchern, auch solchen, die ein HRCT einsetzen, keine Lungenfunktionseinschränkungen bei Vorliegen von Pleuraplaques fanden (letzte Arbeit ist entgegen der Ausführung von Kraus/Hering in Tabelle 2 unserer Arbeit ([1], S. 97) ausführlich dargestellt).

Nach unserer zwischenzeitlichen Rücksprache mit einem Teilnehmer der Delphi-Konferenz [67] und Einsichtnahme in das damalige Abfrageergebnis ergibt sich folgender Sachverhalt: Die englischen Statements No. 3 der Tabelle 1 („Asbestos exposure can cause pleural plaques“), No. 7 („These clinical criteria are of recognized value ... a restrictive pattern of lung impairment with a FVC below the lower limit of normal“) und No. 8 („These clinical criteria are of recognized value ... a diffusing capacity below the lower limit of normal“) sind sinnessprechend in unserer deutschen Übersetzung wiedergegeben. Es ist richtig, dass die Aussage „pleural plaques alter lung function to a clinically significant degree“ mehrheitlich in der Delphi-Konferenz abgelehnt wurde. Die in der Delphi-Konferenz mehrheitlich vertretene Auffassung mag in unserer Übersetzung der englischen

Überschrift der Tabelle 2 in der Originalarbeit („consensus statements showing disagreement“) missverständlich sein. Gemeint ist, wie Tannapfel/Neumann auch erwähnen, dass dieses Statement überwiegend (konkret gab es 4 Gegenstimmen) abgelehnt wurde.

Auch unsere Aussage bzgl. der Nichtraucher ist wörtlich übersetzt und korrekt wiedergegeben ([67], Tabelle 3, No. 4: Statement without expert panel consensus: „A decline of small airway flow rates in a non-smoker can be attributed to asbestos exposure“; allerdings wurde versehentlich das Zeichen „<“ eingefügt, es muss sinngemäß heißen: p 0,7637, d.h. hier gab es keinen Konsens.

Das im Leserbrief von Tannapfel/Neumann erweiterte Zitat aus den ATS documents [68] stützt durchgehend unsere Aussagen bzgl. des Auftretens restriktiver und obstruktiver Funktionseinschränkungen durch Asbest; eine isolierte Obstruktion wird dabei als ungewöhnlich dargestellt, aber nicht ausgeschlossen. Das wörtlich wiedergegebene englische Zitat von Copley et al. 2007 [69] bedeutet, dass die HRCT-Parameter die Lungenfunktion (dazu gehören auch deren Einschränkungen) nur zu etwa der Hälfte abschätzen lassen; auch dieses ausführliche Zitat entspricht unserer Aussage hinsichtlich einer radiologisch nur sehr eingeschränkt möglichen Quantifizierung asbestbedingter Funktionsausfälle (s.o.).

Die von uns mit initiierten Aktivitäten zur Qualitätssicherung und Aktualisierung der Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Erkrankungen folgen nun nicht der wiederholten Intention, Begutachtungsempfehlungen ohne eingehende Aufarbeitung der Literatur auszusprechen. Auch insofern war unser Review ein Erfolg.

Abschließend ist festzuhalten, dass eine Fülle von Literaturmitteilungen zu dieser nicht neuen Fragestellung, ob und ggf. welche Funktionsstörungen durch Asbest ausgelöst werden, vorliegt. Naturgemäß sind die Studien nicht immer homogen. In unserem systematischen Review konnten schon aufgrund des begrenzten Manuskriptumfangs nicht alle Aspekte vertiefend dargestellt werden. Wir stimmen daher mit Kraus/Hering bzgl. der Notwendigkeit weitergehender Literaturs- und -bewertungen überein und werden uns hierbei gerne konstruktiv beteiligen. Vor allem eine genaue Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehungen könnte weiterführende BK-relevante Erkenntnisse bringen, die – wie Woitowitz/Thielmann zu Recht betonen – auf die nationale BK-Rechtsetzung anzuwenden sind und die ggf. Letztere fortentwickeln lassen. Die verlässlichste integrative Darstellung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes ist eine Metaanalyse, die die umfangreichen Studien gewichtet berücksichtigt. Wir haben inzwischen eine solche begonnen [70]. Das Beispiel zeigt, dass die klinisch-wissenschaftliche Diskussion unter Involvement verschiedener „Schulen“ und medizinischer Fächer festgefahrene und überholte Positionen und Praktiken – auch in Berufskrankheitsverfahren – korrigieren kann. Wir sind also auf gutem Weg, wenn wir diesen Prozess offen und fair fortsetzen.

**Literatur**

- 1 Baur X, Wilken D. Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion – ein systematisches Review. *Pneumologie* 2010; 64 : 81 – 110
- 2 Ameille J, Matrat M, Paris C et al. Asbestos-related pleural diseases: dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques. *Am J Ind Med* 2004; 45: 289 – 296
- 3 Fischbein A, Luo JC, Rosenfeld S et al. Respiratory findings among ironworkers: results from a clinical survey in the New York metropolitan

- area and identification of health hazards from asbestos in place at work. *Br J Ind Med* 1991; 48: 404–411
- 4 Garcia-Closas M, Christiani DC. Asbestos-related diseases in construction carpenters. *Am J Ind Med* 1995; 27: 115–125
  - 5 Hillerdal G, Malmberg P, Hemmingsson A. Asbestos-related lesions of the pleura: parietal plaques compared to diffuse thickening studied with chest roentgenography, computed tomography, lung function, and gas exchange. *Am J Ind Med* 1990; 18: 627–639
  - 6 Kee ST, Gamsu G, Blanc P. Causes of pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 789–793
  - 7 Kouris SP, Parker DL, Bender AP, Williams AN. Effects of asbestos-related pleural disease on pulmonary function. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 179–183
  - 8 Lilis R, Miller A, Godbold J et al. Pulmonary function and pleural fibrosis: quantitative relationships with an integrative index of pleural abnormalities. *Am J Ind Med* 1991; 20: 145–161
  - 9 Mohsenifar Z, Jasper AJ, Mahrer T, Koerner SK. Asbestos and airflow limitation. *J Occup Med* 1986; 28: 817–820
  - 10 Ohlson CG, Bodin L, Rydman T, Hogstedt C. Ventilatory decrements in former asbestos cement workers: a four year follow up. *Br J Ind Med* 1985; 42: 612–616
  - 11 Oldenburg M, Degens P, Baur X. Asbest-bedingte Lungenfunktionseinschränkungen mit und ohne Pleuraplaques. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2001; 27: 422–423
  - 12 Peric I, Arar D, Barisic I et al. Dynamics of the lung function in asbestos pleural disease. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007; 58: 407–412
  - 13 Oliver LC, Eisen EA, Greene R, Sprince NL. Asbestos-related pleural plaques and lung function. *Am J Ind Med* 1988; 14: 649–656
  - 14 Petrovic P, Ostojic L, Peric I et al. Lung function changes in pleural asbestosis. *Coll Antropol* 2004; 28: 711–715
  - 15 Piirila P, Lindqvist M, Huuskonen O et al. Impairment of lung function in asbestos-exposed workers in relation to high-resolution computed tomography. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 44–51
  - 16 Rui F, De Zotti R, Negro C, Bovenzi M. [A follow-up study of lung function among ex-asbestos workers with and without pleural plaques]. *Med Lav* 2004; 95: 171–179
  - 17 Schwartz DA, Fuortes IJ, Galvin JR et al. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 321–326
  - 18 Schwartz DA, Galvin JR, Dayton CS et al. Determinants of restrictive lung function in asbestos-induced pleural fibrosis. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1932–1937
  - 19 Schwartz DA, Galvin JR, Yagla SJ et al. Restrictive lung function and asbestos-induced pleural fibrosis. A quantitative approach. *J Clin Invest* 1993; 91: 2685–2692
  - 20 Singh B, Eastwood PR, Finucane KE et al. Effect of asbestos-related pleural fibrosis on excursion of the lower chest wall and diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1507–1515
  - 21 Van Cleemput J, De Raeve H, Verschakelen JA et al. Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 705–710
  - 22 Zitting A, Huuskonen MS, Alanko K, Mattsson T. Radiographic and physiological findings in patients with asbestosis. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 275–283
  - 23 Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 659–664
  - 24 Morris JF, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 57–67
  - 25 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5–40
  - 26 Cotes JE. Lung function. Assessment and application in Medicine. 4th ed. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne Blackwell Scientific Publications; 1979
  - 27 American Thoracic Society Committee. Proficiency standards for pulmonary function laboratories. Standardization of spirometry–1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285–1298
  - 28 Brändli O, Schindler C, Kunzli N et al. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* 1996; 51: 277–283
  - 29 Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests; normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959; 79: 457–467
  - 30 Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725–734
  - 31 Van Ganse WF, Ferris Jr. BG, Cotes JE. Cigarette smoking and pulmonary diffusing capacity. (Transfer factor). *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 30–41
  - 32 Miller A, Thornton JC, Smith Jr. H, Morris JF. Spirometric "abnormality" in a normal male reference population: further analysis of the 1971 Oregon survey. *Am J Ind Med* 1980; 1: 55–68
  - 33 Boren HG, Kory RC, Syner JC. The Veterans' Administration-Army Cooperative study of pulmonary function: II. The lung volume and its subdivisions in normal man. *Am J Med* 1966; 41: 96–114
  - 34 Schmidt CD, Dickman ML, Gardner RM, Brough FK. Spirometric standards for healthy elderly men and women. 532 subjects, ages 55 through 94 years. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 933–939
  - 35 Kory RC, Callahan R, Boren HG, Syner JC. The Veterans Administration-Army cooperative study of pulmonary function. I. Clinical spirometry in normal men. *Am J Med* 1961; 30: 243–258
  - 36 Viljanen AA, ed. Reference values for spirometric, pulmonary diffusing capacity and body plethysmographic studies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1982; 159: 1–50
  - 37 Hedenstrom H, Malmberg P, Fridriksson HV. Reference values for lung function tests in men: regression equations with smoking variables. *Ups J Med Sci* 1986; 91: 299–310
  - 38 Berglund E, Birath G, Bjure J et al. Spirometric studies in normal subjects. I. Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years of age. *Acta Med Scand* 1963; 173: 185–192
  - 39 Cristaudo A, Foddis R, Buselli R et al. Medical surveillance of workers previously exposed to asbestos. *Med Lav* 2006; 97: 475–481
  - 40 Mustajbegovic J, Kern J, Schachter EN et al. Ventilatory functions in Croatian population in comparison with European reference values. *Croat Med J* 2003; 44: 614–617
  - 41 Gibson GJ. Standardised lung function testing. *Eur Respir J* 1993; 6: 155–157
  - 42 Wang XR, Yano E, Nonaka K et al. Pulmonary function of nonsmoking female asbestos workers without radiographic signs of asbestosis. *Arch Environ Health* 1998; 53 (4): 292–298
  - 43 Wang XR, Yano E, Nonaka K et al. Respiratory impairments due to dust exposure: a comparative study among workers exposed to silica, asbestos, and coalmine dust. *Am J Ind Med* 1997; 31: 495–502
  - 44 Kennedy SM, Vedral S, Muller N et al. Lung function and chest radiograph abnormalities among construction insulators. *Am J Ind Med* 1991; 20: 673–684
  - 45 Weitowitz HJ. Berufliche Asbeststaubexposition und obstruktive Ventilationsstörungen. *Int Arch Arbeitsmed* 1970; 27: 244–256
  - 46 Hunting KL, Welch LS. Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. *Br J Ind Med* 1993; 50: 432–442
  - 47 Demers RY, Neale AV, Robins T, Herman SC. Asbestos-related pulmonary disease in boilermakers. *American Journal of Industrial Medicine* 1990; 17: 327–339
  - 48 Bagatin E, Neder JA, Nery LE et al. Non-malignant consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills. *Occup Environ Med* 2005; 62: 381–389
  - 49 Moshhammer H, Neuberger M. Lung function predicts survival in a cohort of asbestos cement workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82: 199–207
  - 50 McDonald JC, Becklake MR, Gibbs GW et al. The health of chrysotile asbestos mine and mill workers of Quebec. *Arch Environ Health* 1974; 28: 61–68
  - 51 Alfonso HS, Fritschi L, de Klerk NH et al. Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of change of lung function in a crocidolite exposed cohort in Western Australia. *Thorax* 2004; 59: 1052–1056
  - 52 Yates DH, Browne K, Stidolph PN, Neville E. Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: natural history of radiographic and lung function abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 301–306
  - 53 Baker EL, Dagg T, Greene RE. Respiratory illness in the construction trades. I. The significance of asbestos-associated pleural disease among sheet metal workers. *J Occup Med* 1985; 27: 483–489
  - 54 Baur X, Manuwald U, Wilken D, Baur X. Verursacht langjährige Asbestexposition eine obstruktive Ventilationsstörung? *Pneumologie* 2010; eingereicht

- 55 *Filippelli C, Martines V, Palitti T et al.* [Meta-analysis of respiratory function of workers exposed to asbestos]. *G Ital Med Lav Ergon* 2008; 30: 142–154
- 56 *Oldenburg M, Degens P, Baur X.* Asbest-bedingte Lungeneinschränkungen mit und ohne Pleuraplaques (Abstract). *Pneumologie* 2000; 54: 559
- 57 *Quanjer PH.* Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 1–96
- 58 *Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P.* Comparison of lung-function reference values. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 69–83
- 59 *Karrasch S, Ernst K, Behr J et al.* Lassen sich spirometrische Referenzwerte in das fortgeschrittene Alter extrapolieren? *Pneumologie* 2010; 64: S157–S260
- 60 *Koch B, Schaper C, Ittermann T et al.* [Reference values for lung function testing in adults—results from the “study of health in Pomerania” (SHIP)]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 2327–2332
- 61 *Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A et al.* Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J* 2001; 18: 770–779
- 62 *Roberts CM, MacRae KD, Winning AJ et al.* Reference values and prediction equations for normal lung function in a non-smoking white urban population. *Thorax* 1991; 46: 643–650
- 63 *Woitowitz HJ, Manke J, Breit S et al.* [Asbestos and other mineral fibers in the human lung]. *Pathologe* 1986; 7: 248–257
- 64 *Woitowitz HJ, Manke J, Brückel B, Rödelsperger K.* Asbestkörperchen als Beweismittel einer beruflichen Gefährdung durch Weißasbest (Chrysozil)? *Zbl Arbeitsmed* 1986; 36: 354–364
- 65 *Woitowitz HJ, Rödelsperger K, Bodeker H et al.* Biomonitoring nach Asbestfaserstaub-Einwirkung: Lichtmikroskopie versus Elektronenmikroskopie. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1991; 26: 219–224
- 66 *Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB.* Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179–187
- 67 *Banks DE, Shi R, McLarty J et al.* American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. Results of a Delphi study. *Chest* 2009; 135: 1619–1627
- 68 *American Thoracic Society.* Diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691–715
- 69 *Copley SJ, Lee YC, Hansell DM et al.* Asbestos-induced and smoking-related disease: apportioning pulmonary function deficit by using thin-section CT. *Radiology* 2007; 242: 258–266
- 70 *Baur X.* Relationship between exposure, radiological findings and lung function. In Vorbereitung 2010

*Prof. Dr. med. Xaver Baur  
Dennis Wilken  
Ordinariat und Zentralinstitut für Arbeitsmedizin  
und Maritime Medizin  
Seewartenstraße 10  
20459 Hamburg  
baur@uke.uni-hamburg.de*