Verursacht langjährige Asbestexposition eine obstruktive Ventilationsstörung?

Does Long-Term Asbestos Exposure Cause an Obstructive Ventilation Pattern?

Autoren X. Baur, U. Manuwald, D. Wilken

Institut Ordinariat für Arbeitsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin

eingereicht 5. 3. 2010
akzeptiert nach Revision 1. 6. 2010

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255555
Online-Publikation: 15. 7. 2010
Pneumologie 2010; 64: 736–744 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. X. Baur
Ordinariat für Arbeitsmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin
Seewartenstr. 10
20459 Hamburg
baur@uke.de

Zusammenfassung

Die Literaturübersicht zeigt, dass langjährige Exposition gegenüber asbestfaserhaltigen Stäuben neben der Verminderung der Lungenvolumina zu einer Einschränkung der forcierten Atemflüsse, v. a. der FEF_{50} und FEF_{75}, aber auch überhäufig der FEV_1/FVC sowie einer Erhöhung des Atemwegswiderstands führt. Es ergeben sich signifikante Dosis-Wirkungsbeziehungen und eine Zunahme der Funktionsstörungen bei langer Latenzzeit. Bemerkenswerterweise weisen bereits Kollektive ohne radiologisch fassbare Pleura- und Lungenparenchymveränderungen weitestgehend konsistent diese Veränderungen auf. Unter Nichtrauchern sind die asbestbedingten Lungenfunktionseinschränkungen im Mittel gering, im Einzelfall können sie aber den pathologischen Bereich und klinische Relevanz erreichen. Unter rauchenden Asbestexponierten sind die Lungenfunktionseinschränkungen in Folge synergistischer Wirkungen vor allem im Bereich der peripheren Atemwege hoch signifikant ausgeprägt. Die Verwendung nicht zeitgemäßer Sollwerte, Healthy-worker-Effekte und die Lungenblähung unterschätzen die asbestbedingten Lungenfunktionsveränderungen. Zwischen den verschiedenen untersuchten Berufsgruppen mit Asbestexposition ist kein eindeutiger Unterschied festzustellen.

Abstract

This review shows that long-term exposure to asbestos-containing dust leads not only to a reduction of lung volume as well as to limitations of forced expiratory flows, such as FEF_{50} and FEF_{75}, but also to increased frequencies of FEV_1/FVC, and elevated airway resistance. There is evidence for significant dose-response relationships and an increase in functional changes in parallel to an increase due to the latency period. Remarkably, even asbestos workers without radiologically detectable pleural or parenchymal changes already show these functional impairments. In nonsmokers, asbestos-induced lung function impairment is usually small on average, although some of these subjects show functional impairment of clinical relevance in the pathological range. In asbestos workers who also smoke, due to synergistic effects, lung function, especially of the peripheral airways, is highly significantly reduced. The use of inappropriate reference values, healthy worker effects, and airway trapping lead to an underestimation of asbestos-induced lung function impairments. There are no differences among the various occupations associated with asbestos exposure.

Einleitung

Neuere Untersuchungen belegen, dass die Arbeits- und allgemeine Umweltexposition gegenüber Stäuben mit ihren variablen Anteilen an einatembarer und alveolengängiger Fraktion dosisabhängig mit einem erhöhten Risiko für eine COPD und Lungenkrebs assoziiert ist [1–6]. Hinzu kommen spezifische Effekte einzelner Noxen, z. B. Zellläsionen durch Asbestfasern im Rahmen deren lebenslanger Wanderung durch das Lungengewebe, kanzerogene Wirkungen von Tabakrauchbestandteilen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, sechswertigem Chrom, Nickel, Asbest, Quarz etc. In welchem Umfang und unter welchen speziellen Gegebenheiten die Asbestexposition mit einer obstruktiven Ventilationsstörung einhergeht, wird kontrovers diskutiert [7–16]. Ziel dieser Arbeit ist eine Literaturaus- und -bewertung zu der Frage, ob in asbestexponierten Kollektiven eine obstruktive Lungenfunktionseinschränkung in Abhängigkeit vom vorliegenden

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

radiologischen Befund, der beruflichen Tätigkeit und der Asbestfaserexposition (Dauer oder Dosis) festzustellen ist.

Methode

In Anlehnung an eine frühere Arbeit [17] erfolgte eine Aktualisierung und Spezifizierung der dort zugrunde gelegten PubMed-Literaturrecherche [18]. Mit Hilfe eines angepassten Suchlaufes konnten 191 relevante Arbeiten identifiziert werden. Nach einem Screening auf definierte Ausschlusskriterien entfielen 130 Arbeiten, da diese über keine Asbestexposition berichteten, keine Messwerte der Lungenfunktion enthielten oder nicht als Originalarbeit zugänglich waren. Die verbliebenen Arbeiten wurden anschließend auf die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft: Es musste mindestens ein Obstruktionsparameter (FEV_1/FVC oder ein Fluss-Volumen-Wert) in Bezug auf einen Sollwert angegeben worden sein; eine radiologische Untersuchung zur Ermittlung von asbestbedingten Lungenveränderungen war ebenfalls Voraussetzung; die Lungenfunktionswerte mussten den auf der Basis der radiologischen Untersuchung gebildeten Sub-Kollektiven zuzuordnen sein. Diese Anforderungen erfüllten 20 Arbeiten, die in die nachfolgende integrative Auswertung eingingen.

Ergebnisse

1. Metaanalyse von Filippelli et al. [19]

Filippelli et al. [19] (**Tab. 1 a – c**) werteten in ihrer Metaanalyse 21 kontrollierte Studien mit insgesamt 24 832 asbestexponierten Personen aus. Im Vergleich zu Kontrollpersonen waren neben restriktiven Veränderungen im Gesamtkollektiv signifikante Reduktionen von FEV_1/FVC, PEF, FEF_{50}, FEF_{25-75}, TGV und RV/TGV sowie ein signifikanter Anstieg der Resistance (R) festzustellen (**Tab. 1 a**). FEV_1/FVC, FEF_{25-75}, TGV, RV/TGV und Resistance zeigten gleichartige signifikante Abweichungen auch unter nichtrauchenden Asbestarbeitern (**Tab. 1 b**). FEF_{25-75}, TGV und RV/TGV waren signifikant stärker unter rauchenden als unter nichtrauchenden Exponierten verändert (**Tab. 1 c**).

Im Folgenden werden ergänzend Untersuchungen mit Angabe numerischer Lungenfunktionswerte und Berücksichtigung des radiologischen Befundes dargestellt, die in die vorgenannte Metaanalyse nicht eingingen.

2. FEV_1/FVC einzelner Studien

In einer frühen Übersichtsarbeit [20] wurden bereits neben restriktiven Funktionseinschränkungen Befunde einer Obstruktion in asbestexponierten Kollektiven beschrieben (in den weitgehend linearen Dosis-Wirkungsbeziehungen der Nichtraucher und Raucher war die FEV_1 stärker eingeschränkt als die FVC).

Die in **Abb. 1** wiedergegebenen neueren Literaturmitteilungen weisen konsistent und weitgehend unabhängig vom radiologischen Befund eine leichte, im Mittel vier- bis zwölf-prozentige Verminderung der FEV_1/FVC aus.

Hier konnten mehrere asbestexponierte Kollektive wegen fehlender Bezüge auf Sollwerte nicht integriert werden. Dazu zählen Ohar et al. [8] (in 31,4% FEV_1/FVC < 70%), Rosenstock et al. [21] (in 21,7% FEV_1/FVC unter dem Grenzwert), Chien et al. [22] (in 35% FEV_1/FVC < 70%), Glencross et al. [23] (21% obstruktive Ventilationsstörung) und Kennedy et al. [24], die in 21% (unauffälliger Röntgenthorax), 33% (Pleurafibrose) bzw. 19% (Asbestose) eine Obstruktion und in jeweils in 8 bis 12% zusätzlich eine kombinierte Ventilationsstörung beobachteten. Für eine Obstruktion bei freiem kostophrenischen Winkel ergab sich eine OR von 2,59 (95% CI 0,7 – 10), bei verschwartetem kostophrenischen Winkel betrug die OR 5,31 (95% CI 1 – 28). Auch Schwartz et al. [25], Bourbeau et al. [26] und Ameille et al. [27] fanden eine ausgeprägtere Obstruktion, wenn der kostophrenische Winkel einbezogen war; letztere Autoren beschrieben in Kollektiven mit unterschiedlichen pleuralen Befunden eine Belastungsdyspnoe in 34,5 – 54,6% und eine chronische Bronchitis in 14,4 – 21,2%. Nach Tonori et al. [28] nimmt die Häufigkeit obstruktiver Ventilationsstörungen bei zunehmendem Asbestosegrad ab (Grad 1 = 15,2%, Grad 2 = 10%, Grad 3 = 0%).

Niebecker et al. [14] beschrieben ebenfalls signifikante Verminderungen der FEV_1/FVC im Kollektiv mit Asbestose und/oder asbestbedingten Pleuraveränderungen. Dagegen war die FEV_1/FVC-Abnahme bei Begin et al. [29] mit ca. 90% des Sollmittelwertes nicht signifikant.

Bagatin et al. [30] fanden eine signifikante Assoziation zwischen Asbestose und/oder asbestbedingten Pleuraveränderungen einerseits und obstruktiver Ventilationsstörung (FEV_1/FVC < 70%) andererseits (OR 2,2, 95% CI 1,55 – 3,11), 18 – 26% waren obstruktiv.

Demers et al. [31] ermittelten nach mehr als 20-jähriger Asbestexposition eine Abnahme der FEV_1/FVC auf 93,4% des Sollmittelwertes.

Des Weiteren lassen sich aus ergänzenden Angaben, insbesondere aus den z.T. nur numerisch ausgewiesenen, relativ stärkeren FEV_1- als FVC-Reduktionen auch ohne explizite Angaben der FEV_1/FVC-Sollwertabweichungen, in weiteren Veröffentlichungen leichte obstruktive Ventilationsstörungen in asbestexponierten Kollektiven ableiten [10, 13, 32 – 45]. Dement et al. [6] stellten unter asbestexponierten Bauarbeitern/Isolierern von US amerikanischen Nuklearwaffenbasen eine Prävalenz der COPD von 18,7% (OR 2,66; 95% CI 1,46 – 4,97) fest (Vergleichskollektiv 6,7%); bei Nachweis von Pleuraveränderungen wurde in 23% und bei Nachweis von Pleura- und Parenchymveränderungen in 32,5% in dem auch gegenüber anderen Stäuben belasteten Gesamtkollektiv eine COPD diagnostiziert. Ausnahmen hiervon stellen bei überwiegender Verwendung nicht zeitgemäßer Lungenfunktionssollwerte die Arbeiten von Begin et al. [46], Van Cleemput et al. [47], Schwartz et al. [25, 48], Ameille et al. 2010 [49], Peric et al. [50] und Petrovic et al. [51] dar. Schwartz et al. [52] und Shih et al. [53] beschrieben lediglich bei Pleurafibrose (alle Grade zusammengefasst) bzw. bei diffuser Pleurafibrose eine reduzierte FEV_1/FVC.

Multiple lineare Regressionsanalysen zeigen, dass asbestbedingte Pleuraveränderungen mit einer Reduktion der FEV_1/FVC assoziiert sind [24, 54 – 57]; (Ausnahme: [47]). Entsprechendes gilt für das Vorliegen einer Asbestose [24, 30, 54 – 56, 58]. In etwa der Hälfte dieser Untersuchungen liegen signifikante Ergebnisse auf Basis von (HR)CT-Befunden vor. Glencross et al. 1997 [23] beschrieben signifikante Assoziationen zwischen der asbestbelastenden Tätigkeit im Schiffsbau und dem FEV_1-Abfall unter Rauchern sowie zwischen der Dauer der Asbestexposition und dem FEV_1-Abfall unter Nichtrauchern.

3. Flussvolumenwerte

Auch die FEF_{25-75} zeigt weitgehend unabhängig von Röntgenbefunden im Mittel leichte Einschränkungen in asbestexponierten Kollektiven. Moshammer und Neuberger [59] beschrieben zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen Asbestfaserdosis und FEF_{75}-Abnahme (Koeffizient: – 0,05; 95% CI 0,10 – 0,005).

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

Tab. 1 a Metaanalyse zur Lungenfunktion unter Asbestarbeitern, Einzelheiten s. Text (aus: Filippelli et al. 2008) [19].
Alle Exponierten (exp.) vs. nichtexponierte Kontrollen (Kontr.).

Parameter	Gruppe	n	Metaanalyseindikatoren				
			Ergebn.	ES, Z	I^2, %	REM/FEM	P
TGV	exp. Kontr.	1476 456	↑	15,034	–	WMD 0,833 [0,725; 0,942]	< 0,001
RV/TGV	exp. Kontr.	738 228	↑	3,856	92,983	SMD 1,190 [0,585; 1,795]	< 0,001
FEV_1/FVC	exp. Kontr.	2615 1561	↓	2,924	94,119	SMD –0,475 [–0,794; – 0,157]	= 0,003
PEF	exp. Kontr.	233 215	↓	2,230	90,188	SMD –0,979 [–1,838; – 0,119]	= 0,026
FEF_{50}	exp. Kontr.	400 335	↓	2,251	90,256	SMD –0,651 [–1,219; – 0,084]	= 0,024
FEF_{25-75}	exp. Kontr.	2838 1242	↓	2,328	90,406	SMD –0,281 [–0,517; – 0,044]	= 0,020
R	exp. Kontr.	33 39	↑	3,465	3,954	WMD 0,910 [0,395; 1,435]	= 0,001

↑: signifikant höher in der exponierten Gruppe; ↓: signifikant erniedrigt in der exponierten Gruppe; WMD: gewichtete mittlere Differenz; SMD: standardisierte mittlere Differenz; I^2 = Inkonsistenzmaß, ES = Effektgröße, REM = Random-Effekt-Modell, FEM = fixiertes Effektmodell.

Tab. 1 b Metaanalyse zur Lungenfunktion unter Asbestarbeitern, Einzelheiten s. Text (aus: Filippelli et al. 2008) [19].
Exponierte Nichtraucher vs. nichtexponierte Nichtraucher.

Parameter	Gruppe	n	Metaanalyseindikatoren			
			Ergebn.	I^2, %	REM/FEM	P
TGV	exp. Kontr.	310 134	↑	–	WMD 0,701 [0,494; 0,909]	< 0,001
RV/TGV	exp. Kontr.	155 67	↑	–	WMD 0,843 [0,546; 1,140	< 0,001
FEV_1/FVC	exp. Kontr.	264 403	↓	94,468	SMD –1,451 [–2,406; – 0,496]	= 0,003
PEF	exp. Kontr.	18 53	n. s.	–	WMD –0,236 [–0,433; – 0,038]	= 0,562
FEF_{50}	exp. Kontr.	49 57	n. s.	63,191	SMD –0,334 [–0,946; 0,277]	= 0,284
FEF_{25-75}	exp. Kontr.	318 155	↓	–	WMD –0,158 [–0,694; – 0,377]	= 0,019
R	exp. Kontr.	27 20	↑	–	WMD 1,089 [0,470; 1,707]	= 0,001

↑: signifikant höher in der exponierten Gruppe; ↓: signifikant erniedrigt in der exponierten Gruppe; WMD: gewichtete mittlere Differenz; SMD: standardisierte mittlere Differenz; I^2 = Inkonsistenzmaß, REM = Random-Effekt-Modell, FEM = fixiertes Effektmodell.

Tab. 1 c Metaanalyse zur Lungenfunktion unter Asbestarbeitern, Einzelheiten s. Text (aus: Filippelli et al. 2008) [19].
Exponierte Raucher (AR) vs. exponierte Nichtraucher (NR.).

Parameter	Gruppe	n	Metaanalyseindikatoren			
			Ergebn.	I^2, %	REM/FEM	P
TGV	AR NR.	1166 620	↑	54,065	SMD 0,267 [0,169; 0,365]	< 0,001
RV/TGV	AR NR.	583 310	↑	93,599	SMD 0,745 [0,180; 1,309]	= 0,010
FEV_1/FVC	AR NR.	841 361	n. s.	98,019	SMD 1,118 [–0,039; 2,276]	= 0,058
PEF	AR NR.	124 189	n. s.	–	WMD 0,002 [–0,492; 0,497]	= 0,992
FEF_{50}	AR NR.	209 26	n. s.	98,946	SMD –3,102 [–9,212; 3,008]	= 0,320
FEF_{25-75}	AR NR.	1251 628	↓	94,541	SMD –0,281 [–0,517; –0,044]	= 0,001
R	AR NR.	19 20	n. s.	–	WMD 0,3154 [–0,574; 1,202]	= 0,488

↑: signifikant höher in der exponierten Gruppe; ↓: signifikant erniedrigt in der exponierten Gruppe; WMD: gewichtete mittlere Differenz; SMD: standardisierte mittlere Differenz; I^2 = Inkonsistenzmaß, REM = Random-Effekt-Modell, FEM = fixiertes Effektmodell.

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

Autor, Jahr, Erläuterung, Anzahl der Probanden, (Fälle)	Berufliche Exposition	Methode (Rö, HRCT)	Radiologische Untersuchung (PP = Pleuraplaques, DPF = diffuse Pleurafibrose, u = unilateral, b = bilateral): unauffälliger radiologischer Befund		Pleurafibrose: PP	DPF: DPF, nicht differenziert		DPFu		DPFb u./o. ausgedehnt		Asbestose ± PP/DPF		Asbestose u./o. Pleurafibrose		FEV_1/VC % Soll	FEF_{25-75} % Soll
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
Brodkin 1993, *1**c, n=821 (277)	Asbestzement-arbeiter	Rö												92,0		100 80	100 50
Delpiere 2002, *3 **c, n=97 (38, 59)	Asbestzement-arbeiter	Rö		65											58	100 80	100 50
Demers 1990, *11 **c, n=532 (480, 27, 55)	Kesselbauer	Rö	96,5									88,1		90,0		100 80	100 50
Fischbein 1991, *13 **c, n=869 (343, 87, 88)	Stahlwerker	Rö	93,2	88,2				91,5x	84,2	88,9x	70,9					100 80	100 50
Garcia-Closas 1995, *1 **c, n=631 (457, 64, 20)	Bauindustrie Asbestmühle	Rö	95,4		92,4							89,4				100 80	100 50
Hall 1982 *11**c n=140 (113)	diverse	Rö		62,7												100 80	100 50
Kilburn 1990 *13**a n=296 (106)	Schiffswerft, Kesselbauer	Rö											71,8			100 80	100 50
Kilburn 1994, *19**b, n=2292 (119)	Stahlwerker	Rö		89,1									82,9			100 80	100 50
Kouris 1991, *1 **c, n=996 (745, 146, 22)	Dachdecker, Bauarbeiter	Rö	97,6		97,0	95,9										100 80	100 50
Lebedova 2003, *3**c, n=162 (65, 97)	diverse	Rö		82,6			70,7+									100 80	100 50
Robins 1988, *1 **c, n=214 (73, 56)	diverse	Rö										92,9		93,0		100 80	100 50
Rösler 1990, *3 **b, n=794 (99, 20)	diverse	Rö	97,6									99,5				100 80	100 50
Mohsenifar 1986, *10,15,16**c, n=45 (45)	Stahlwerker	HRCT					91+									100 80	100 50
Neri 1996, *4 **c, n=119 (38)	diverse	HRCT										96,4	83,7			100 80	100 50
Oldenburg 2001, *9 **a, n=43 (22, 21)	diverse	HRCT	94,9		98,6											100 80	100 50
Piirilä 2005, *17 **c, n=590 (190, 109, 68)	diverse	HRCT			95,2					88,0		96,8				100 80	100 50
Prince 2008, *11**c, n=19 (19)	diverse	Rö/CT											71,0			100 80	100 50
Hillerdal 1990, *18 **a, n=23 (13, 3, 7)	diverse	CT			98,0			92,0		86,0 xx						100 80	100 50
Al Jarad 1992, *5 **c, n=60 (60)	diverse	Rö, HRCT												94,0		100 80	100 50
Vierikko 2010, *17**c, n=627 (86)	diverse	HRCT										97,9				100 80	100 50
gewichtetes Mittel, alle			96,2	82,3	95,5	95,9	79	92	84,2	87,9	70,2	95,5	77,2	92,1	58	100 80	100 50
gewichtetes Mittel, nur HRCT			94,9		95,7			92		87,9		97,2		94		101 80	101 50

*** = jeweils als % des Sollmittelwertes + = alle Pleurafibrosen

Abb. 1 FEV_1/VC- und FEF_{25-75}-Mittelwerte*** in verschiedenen Studien von asbestexponierten Probanden in Abhängigkeit vom radiologischen Befund.

* **Lungenfunktionsbezugswerte:**
01. Crapo 1981
03. Quanjer 1993 *[Cave: Diese FEV_1- und FVC-Bezugswerte sind > 10 % zu niedrig (Roberts, MacRae et al. 1991; Baur, Isringhausen-Bley et al. 1999; Hankinson, Odencrantz et al. 1999; Koch, Schaper et al. 2009)]*
04. Paoletti 1985
05. Cotes 1979
09. Brändli 1996
10. Goldman und Becklake 1959
11. Knudson 1983
13. Miller 1980
15. Boren 1966
16. Schmidt 1973
17. Viljanen 1982
18. Hedenström 1986
19. Miller 1986

** **Berücksichtigung des Raucherstatus:**
a) Adjustierung des Raucherstatus
b) nur Nieraucher
c) nicht differenziert, aber mit Informationen über den Raucherstatus
x = Inkludiert auch PP ohne DPF (geht nicht in die Berechnung des gewichteten Mittels ein)
xx = Inkludiert je 1x ILO 1/0 und ILO 1/1

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

a) Asbestexponierte ohne radiologisch fassbare Pleura- und Lungenveränderungen

Eine Reihe von Autoren beschrieben signifikante oder zumindest trendmäßige Verminderungen von FEF_{25-75}, so Delpierre et al. [60] (signifikant), Wang et al. [61] (signifikant, dabei auch signifikanter jährlicher Abfall), Fischbein et al. [54] (Reduktion auf 88,2 ± 32,5 %), Jodoin et al. [62] (n. s.; Abnahme der FEF-Werte um 11 – 20 %), Kennedy et al.[24], Kilburn und Warshaw [13] (Nichtraucherkollektiv 89,9 %, Exraucher 78,2 % und aktuelle Raucher 71,8 %, in letzteren beiden Kollektiven signifikant erniedrigt; außerdem signifikante FEF_{75-85}-Verminderungen), Begin et al. [63] (n. s.), Lebedova et al. [38] (82,6 ± 27,1 %, pathologische Werte in 32,2 % sowie von FEF_{75} 69,8 ± 29,6 %, pathologische Werte in 53,8 %), Wang et al. [61] (signifikant), Neri et al. [40] (92,5 ± 30,2 %), Begin et al. [64] (nicht signifikant).

Im Kollektiv ohne radiologisch fassbare Veränderungen identifizierten Van Cleemput et al. [47] eine auf 80,9 % reduzierte FEF_{25}. Oldenburg et al. [65] fanden eine Verminderung von FEF_{75}, diskret auch von FEF_{50}, ähnlich Rösler und Woitowitz [66] in Bezug auf die FEF_{50}. Von Rosenstock et al. [21] wurde in 21,7 % eine Obstruktion (isoliert oder kombiniert) mitgeteilt.

Die nach langjähriger Asbestexposition feststellbaren Veränderungen im Sinne einer restriktiven Ventilationseinschränkung besitzen typischerweise auch eine obstruktive Komponente, welche durch erhöhte Isoflow-Werte (Zunahme der Atemflüsse unter Atmung mit einem Helium-Sauerstoffgemisch, d. h. geringerer Dichte) und einem erhöhten endexspiratorischen Atemwegswiderstand gekennzeichnet sind [67]. Begin et al. [64] beschreiben einen verminderten Isoflow unter Asbest-Arbeitern (n. s.).

Kennedy et al. [24] beobachteten im Gesamtkollektiv und bei Obliteration des kostophrenischen Winkels signifikante FEV_1/FVC- und FEF_{25-75}-Erniedrigungen; die Unterschiede waren nicht signifikant bei fehlender Beteiligung des kostophrenischen Winkels.

b) Asbestexponierte mit Pleurafibrose

Lebedova et al. [38] fanden signifikante FEF_{25-75}-Verminderungen (50,5 % der Probanden der letzteren Autoren hatten pathologische Werte, wobei auch die FEF_{75} signifikant erniedrigt war).

In der Studie von Mohsenifar et al. [16] betrug die FEF_{25-75} 91 ± 29 % des Sollmittelwertes. Entsprechende Befunde erhoben Van Cleemput et al. [47] (FEF_{75} 84,8 %), Hedenstierna et al. [68] (signifikant erniedrigte FEF_{50} und FEF_{75}), Hillerdal et al. [69] (FEF_{50} im Teilkollektiv mit bilateraler diffuser Pleurafibrose auf 50 % signifikant vermindert; FEF_{50} bei unilateraler diffuser Pleurafibrose und Pleuraplaques jeweils 85 %).

c) Asbestexponierte mit Asbestose

Angaben zu FEF_{25-75} finden sich bei Kennedy et al. [24], Prince et al. [70] (in beiden Arbeiten signifikant vermindert), Kilburn und Warshaw [13] (82,9 % bei Nichtrauchern, 71 % bei Exrauchern und 70 % bei aktuellen Rauchern, letztere jeweils signifikant; ebenfalls war FEF_{75-85} sowohl bei Nichtrauchern, Exrauchern und aktuellen Rauchern signifikant erniedrigt), Begin et al. [63] (n. s.), Begin et al. [64] (ca. 70 %; n. s.) sowie Neri et al. [40] (83,7 ± 33,4 %; n. s.). Einschränkungen der FEF_{50} werden von Paris et al. [71], (80,7 ± 30 %) sowie Rösler und Woitowitz [66], (70,6 ± 5,9 %; signifikant) beschrieben.

d) Asbestexponierte mit Asbestose und/oder Pleuraveränderungen

In den Untersuchungen von Delpierre et al. [60] war FEF_{25-75} auf 65 ± 58 % signifikant erniedrigt und die Resistance auf 0,292 ± 0,023 kPa/l/s signifikant erhöht, wobei in 43 % eine Reversibilität der Obstruktion bestand.

Niebecker et al. [14] zeigten, dass die Resistance bei höherwertigen Asbestose- und Pleurabefunden signifikant erhöht war, wobei auch signifikante Unterschiede zwischen Nichtrauchern und Rauchern (ähnlich wie bei der FEV_1/FVC) bestanden.

4. Synergistische Wirkung der Asbestbelastung und des Rauchens

Die bereits erwähnte Metaanalyse von Filipelli et al. [19] weist auf signifikante synergistische Effekte des Rauchens in asbestexponierten Kollektiven hin (sowohl bzgl. FEF_{25-75} als auch TGV, RV/TGV und Resistance), wobei die Effekte des Rauchens auf die exspiratorischen Flüsse und die der Asbestexposition auf die Parameter der großen Atemwege dominieren (vgl. ▶ **Tab. 1 b** und ▶ **Tab. 1 c**).

Entsprechende Ergebnisse werden in weiteren Arbeiten mitgeteilt, so von McDonald et al. [20], Dement et al. [6], Meldrum et al. [72], Chien et al. [22], Glencross et al. [23], Alfonso et al. [73], Begin et al. [74] (letztere mit einer Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der FEV_1-Abnahme).

Auch Bagatin et al. [30] konnten eine signifikante Assoziation zwischen obstruktiver Ventilationsstörung (FEV_1/FVC < 70 %) und Rauchen unter Asbestarbeitern nachweisen (OR 1,56; 95 % CI 1,30 – 1,86); diese war bemerkenswerterweise aber schwächer ausgeprägt als die Assoziation der Obstruktion mit Asbestose und asbestbedingten Pleuraveränderungen.

Ähnlich beschrieben Niebecker et al. [14] bei Vorliegen von mittel- und v. a. höhergradigen Pleura- und/oder Lungenbefunden unter Rauchern eine signifikant verminderte FEV_1/FVC und eine signifikant erhöhte Resistance.

Sue et al. [15] zeigten, dass sowohl die FEV_1/FVC- als auch FEF_{25-75}-Einschränkungen unter rauchenden Asbestarbeitern (86,5 % bzw. 69,7 %) signifikant stärker ausgeprägt waren als unter nichtrauchenden (95,3 % bzw. 97 %).

Neri et al. [40] wiesen im Gesamtkollektiv und auch im Teilkollektiv der Nichtraucher leichte Verminderungen von FEF_{25-75} (im Mittel von 11 bzw. 8 %) nach. Lebedova et al. [38] stellten eine signifikante FEF_{75}- und eine nicht ganz signifikante FEF_{25-75}-Abnahme unter rauchenden Asbestarbeitern fest.

Oldenburg et al. [65] fanden in dem Kollektiv mit Pleuraveränderungen nur unter Rauchern und Exrauchern Einschränkungen der FEV_1/FVC und FEF_{50} (beide n. s.). Nieraucher hatten überdurchschnittlich gute Werte; dieses spricht für einen Healthy-worker-Effekt und damit eine Unterschätzung des Risikos.

Ähnliche Befunde erhoben Kilburn et al. [75] (FEV_1/VC 75,6 %, 70,2 %, 67,8 %; FEF_{25-75} 89,1 %, 78,2 % 71,8 %; FEF_{75-85} 95,4 %, 67,5 %, 81,5 %; jeweils Nichtraucher, Exraucher, aktive Raucher in Bezug auf die Sollmittelwerte).

Auch Kilburn und Warshaw [13] beschrieben nur unter früher rauchenden Asbestarbeitern mit Pleuraveränderungen oder Asbestose FEV_1/FVC-Einschränkungen; FEF_{75-85} war im Vergleich zu Nierauchern fünfmal stärker unter Exrauchern und viermal stärker unter aktuellen Rauchern reduziert.

Gleichartige Befunde erhoben Ohlson et al. [41]: Die FVC-Abnahmen betrugen 8,53 % bzw. 3,79 %, die FEV_1-Abnahmen 9,41 % bzw. 3,66 % (jeweils Raucher bzw. Nichtraucher).

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

Diese vorgenannten Aussagen werden auch von Ohar et al. [8] bestätigt: Die FEV_1/FVC betrug 76,8 ± 8,9 % unter Nichtrauchern, 71,0 ± 12,3 % unter Exrauchern und 68,7 ± 12,7 % unter aktiven Rauchern ($p < 0{,}001$).

5. Dosis-Wirkungsbeziehungen und Latenzzeit

Bagatin et al. [30] fanden in einer der umfangreichsten Studien an 3634 brasilianischen Chrysotil-Minenarbeitern, die zwischen 1940 und 1996 beschäftigt waren, eine signifikante Zunahme obstruktiver Ventilationsstörungen bei Vorliegen parenchymatöser oder pleuraler Veränderungen (neben einer Zunahme restriktiver Ventilationsstörungen). Dabei waren FEV_1/FVC und FEF_{25-75} umso mehr eingeschränkt, je höher die Asbestdosis der einzelnen Gruppe war; allerdings ergab die multiple Regressionsanalyse keine signifikante Korrelation mit der kumulativen Asbestfaserbelastung.

6. Dosis-Wirkungsbeziehungen

Mehrere weitere Autoren fanden signifikante Dosis-Wirkungsbeziehungen [23, 31].

Chien et al. [22] eruierten in einem 20-jährigen Follow-up eine signifikante Assoziation zwischen initialer FEV_1/FVC-Einschränkung und einer raschen weiteren Verschlechterung.

Moshammer und Neuberger [59] ermittelten eine signifikante Korrelation zwischen Asbestfaserdosis und FEF_{75}-Abnahme.

Über eine Abhängigkeit von der Expositionsdauer (Dosis) berichten auch Ohlson et al. 1985 [41] (stärkerer Abfall der FEV_1 als der FVC in den Teilkollektiven mit einer Belastung von > 15 Faserjahren). Hunting und Welch [76] beschreiben eine Zunahme obstruktiver Atemwegserkrankungen nach mindestens 10jähriger Expositionszeit (OR 1,36, 95 % CI 0,43 – 4,28).

Diskussion

▼

Mehrere bevölkerungsbezogene Studien weisen auf Überhäufigkeiten der COPD unter asbestexponierten Kollektiven hin, wobei allerdings meist keine detaillierten Angaben über die stattgefundene Belastung vorliegen [5, 6, 77 – 78].

Diese Literaturaus- und -bewertung belegt, dass die langjährige Asbestexposition mit einer offensichtlich von der Asbestfaser-Dosis, wahrscheinlich auch von der Latenzzeit abhängigen, überwiegend leichten obstruktiven Ventilationseinschränkung einhergeht. Entsprechende Befunde werden bereits bei normalem Röntgenthoraxbefund beobachtet (vgl. Kapitel 3 a, ferner Ohar et al. [8], Chien et al. [22], Demers et al. [31], Garcia-Closas et al. [55], Kouris et al. [79].

In der Mehrzahl der Veröffentlichungen wird eine leichte Zunahme der Obstruktionsparameter bei Vorliegen pleuraler Fibrosierungen mitgeteilt (vgl. Kapitel 2 und 3), teilweise mit positiven Assoziationen zwischen den Ausmaßen der radiologisch und funktionell erfassbaren Veränderungen (s. z. B. Fischbein et al. [54], Hillerdal et al. [69], Kouris et al. [79], Ohlson et al. [41], Piirilä et al. [80], Schwartz et al. [25], Shih et al. [53], Cotes und King [81], Robins und Green [82].

In den Kollektiven mit Asbestose zeigen sich im Mittel ähnliche Befunde wie im Kollektiv mit pleuralen Veränderungen, allerdings sind die Daten heterogener (vgl. Kapitel 2 und 3).

Ohar et al. [8] beschrieben ohne Bezug zum radiologischen Befund in einer 3383 ehemalige Asbestarbeiter umfassenden Kohorte mit einer Latenzzeit von 41±10 Jahren in 25,4 % eine obstruktive und in 6 % eine kombinierte Ventilationsstörung. Diese Arbeit, die allerdings einige Inkonsistenzen aufweist [12], betont ebenso wie jene von Harber et al. [83] die Unterschätzung der Obstruktion in Folge der Lungenblähung.

Delpierre et al. [60] werteten in einer retrospektiven Studie Bronchodilatationsdaten aus. Dabei ergab sich in 43 % der Asbestexponierten, die zu 65 % eine reduzierte FEV_1 und FEV_1/FVC aufwiesen (unabhängig davon, ob röntgenologisch fassbare Veränderungen vorlagen), ein mehr als 10 %iger FEV_1-Anstieg oder ein mindestens 50 %iger R_{aw}-Abfall.

Hinzuweisen ist auf z. T. normale Obstruktionsparameter bei Vorliegen einer Asbestose [27, 46, 48, 52]. Entsprechendes gilt für einige Veröffentlichungen, die sich auf Kollektive mit Pleurafibrosen beziehen [47, 50 – 51]. Die meisten der vorgenannten Autoren verwendeten allerdings die nicht zeitgemäßen Lungenfunktionssollwerte von Quanjer [84] (basieren auf Studien der 1960er- und 1970er-Jahre mit mindestens 10 % zu niedrigen FVC- und FEV_1-Sollwerten) [85 – 90] bzw. von Goldman und Becklake [91]; Entsprechendes trifft auch zu für Schwartz et al. [25, 48, 52] und Shih et al. [53].

Jones et al. [11] beschreiben in dem von Kilburn und Warshaw [13] untersuchten Kollektiv unter Bezug auf die Referenzwerte von Morris et al. [92] deutlich geringere Abweichungen der Lungenfunktionsdaten als die Orginalarbeit. Smith [12] weist in einem Leserbrief hinsichtlich der Arbeit von Ohar et al. [8] auf Fehlermöglichkeiten der zu Grunde gelegten statistischen Verfahren hin.

Daneben können Healthy-worker-Effekte und unterschiedliche Grade der peribronchialen und interstitiellen Fibrosierung in den untersuchten Kollektiven sowie Confounder (andere intensive berufliche Staubbelastungen, unterschiedliches Rauchverhalten) für abweichende Befunde verantwortlich sein.

Nicht auszuschließen sind ferner Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studien infolge unterschiedlicher Qualifikation des untersuchenden Personals sowie methodisch und gerätetechnisch bedingte Abweichungen.

Schließlich ergeben sich in mehreren Arbeiten Hinweise auf einen biphasischen Verlauf der Obstruktionsparameter mit einem frühen Beginn, aber anschließend bzw. dann bei höhergradigen radiologischen Befunden beobachtbarer rückläufiger Obstruktion. So fiel in den Untersuchungen von Dujic et al. [93] im Verlauf von 10 Jahren FEF_{25-75} von 100 % auf 90 % des Sollmittelwertes ab und stieg dann wieder in den folgenden 10 Jahren auf 100 % an. Dies kann, ebenso wie ein ähnlicher Befund weiterer Autoren [28, 41, 50 – 51, 94], durch eine fibrosebedingte Stabilisierung der Atemwege bedingt sein.

Weder in den hier dargestellten Studien noch in einer früheren Übersichtsarbeit [17] unterschied sich die Funktionseinschränkung grundsätzlich zwischen den Diagnosen auf konventionell-radiologischer Basis und jenen, die mittels (HR)CT ermittelt wurden.

Auch fanden wir keinen Hinweis darauf, dass zwischen den verschiedenen Berufsgruppen mit Asbestexposition wesentliche Abweichungen in den Funktionseinschränkungen vorliegen.

Das Ergebnis unserer Literaturaus- und -bewertung wird in der Metaanalyse von Filippelli et al. [19] bestätigt; diese berücksichtigt allerdings nicht den radiologischen Befund und die Expositionsangaben. Die asbestexponierten Kollektive zeigen signifikante Abweichungen von FEV_1/FVC ($p = 0{,}003$), FEF_{25-75} ($p = 0{,}002$), RV/TGV ($p < 0{,}001$) und Resistance ($p = 0{,}001$), wobei die mittlere Differenz von FEV_1/FVC und Resistance unter den Asbestexponierten relativ stark durch die Asbestexposition und nicht eindeutig durch das Rauchen abweicht, andererseits die

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

mittlere Differenz von FEF_{25-75} und v. a. von FEV_{75} [38, 74] stärker durch das Rauchen als die Asbestexposition vermindert wurde.
Im Mittel bewegen sich die Sollwertabweichungen der einzelnen Lungenfunktionsparameter im unteren Norm- bzw. Grenzbereich. Im Einzelfall sind die stattgefundene Belastungsdosis, die synergistischen Effekte des Rauchens und die individuelle Suszeptibilität (vgl. die Streuung in den Kollektiven) zu berücksichtigen. Es bestätigt sich, dass jeder Einzelfall einer eingehenden Prüfung inklusive einer umfassenden Lungenfunktionsdiagnostik bedarf, deren Ergebnis im Verlauf (vgl. Voruntersuchungen) beurteilt werden sollte [95].
Der adverse Effekt der Asbestexposition auf die Lungenfunktion ist pathophysiologisch nicht ausschließlich als Folge einer unspezifischen allgemeinen staubinduzierten Atemwegsinflammation darzustellen. Hinzu kommen komplexe interstitielle Prozesse, die mit multiplen Zytokinfreisetzungen, Bildung von Sauerstoffradikalen und peribronchialer und interstitieller Fibrose, konsekutiven, bereits früh einsetzenden Beeinträchtigungen der Diffusion und Atemmechanik im Sinne einer kombinierten Ventilationsstörung mit Gasaustauschstörung einhergehen.
Rauchen weist nach den übereinstimmenden Daten der Metaanalyse von Filippelli et al. [19] und Ergebnissen weiterer Autoren synergistische Effekte zum Asbest auf und steht hierbei teilweise im Vordergrund [8, 14, 23, 74]. Die in den meisten Untersuchungen ausgeprägtere Einschränkung der mittel- und endexpiratorischen Atemflüsse im Vergleich zur FEV_1/FVC-Reduktion findet ein Korrelat in den pathologisch-anatomisch objektivierten Veränderungen i. S. eines Small airways diseases [96]. Bemerkenswerterweise geht Rauchen nach Untersuchungen von Churg and Stevens [97] mit einer 6–50fach höheren Asbestfaserdeposition im Bereich der Bronchioli respiratorii und der Alveolen einher.
Zusammenfassend ergibt diese auch in unserer ergänzenden Metaanalyse [98] bestätigte Literaturauswertung, dass die langjährige intensive Exposition gegenüber asbesthaltigen Stäuben nicht nur eine restriktive, sondern auch eine obstruktive Ventilationseinschränkung bewirkt. Dabei ergeben sich bzgl. der Letzteren synergistische Einflüsse durch das Rauchen, Irritanzien und nicht-asbesthaltige Staubanteile, die praktisch immer zusätzlich einwirken und sich in ihrer Wirkung oft kaum abgrenzen lassen. Die Reduktion aller Lungenfunktionsparameter ist in der überwiegenden Mehrzahl der Studien bereits ohne pathologischen Pleura- und Lungenparenchymbefund im konventionellen Röntgenbild und im CT festzustellen; im Allgemeinen nimmt die Funktionseinschränkung mit zunehmendem radiologischen Befund zu. Bourbeau et al. [26] stellen treffend fest: „Isolated pleural plaques are associated with a significant reduction in FEV_1 und FVC, which cannot be attributed to the presence of radiographic and subradiographic pulmonary fibrosis“.

Interessenkonflikt

▼

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 *Blanc PD, Menezes AM, Plana E et al.* Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. Eur Respir J 2009; 33: 298–304
2 *Groneberg DA, Morfeld P, Kraus T et al.* Health effects of particulate matter exposure: current scientific knowledge. Pneumologie 2009; 63: 363–368
3 *Pope CA 3rd.* Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution: review of recent epidemiological evidence. Inhal Toxicol 2007; 19 Suppl 1: 33–38
4 *Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW.* Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 667–672
5 *Balmes J, Becklake M, Blanc P et al.* American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 787–797
6 *Dement JM, Welch L, Ringen K et al.* Airways obstruction among older construction and trade workers at Department of Energy nuclear sites. Am J Ind Med 2010; 53: 224–240
7 *Antonescu-Turcu AL, Schapira RM.* Parenchymal and airway diseases caused by asbestos. Current opinion in pulmonary medicine 2010; 16: 155–161
8 *Ohar J, Sterling DA, Bleecker E, Donohue J.* Changing patterns in asbestos-induced lung disease. Chest 2004; 125: 744–753
9 *Enright P.* Comment on spirometry. J Occup Med 1987; 29: 842
10 *Oliver LC, Eisen EA, Greene R, Sprince NL.* Asbestos-related pleural plaques and lung function. Am J Ind Med 1988; 14: 649–656
11 *Jones RN, Glindmeyer HW 3rd, Weill H.* Review of the Kilburn and Warshaw Chest article–airways obstruction from asbestos exposure. Chest 1995; 107: 1727–1729
12 *Smith DD.* Failure to prove asbestos exposure produces obstructive lung disease. Chest 2004; 126: 1000
13 *Kilburn KH, Warshaw RH.* Airways obstruction from asbestos exposure. Effects of asbestosis and smoking. Chest 1994; 106: 1061–1070
14 *Niebecker M, Smidt U, Gasthaus L, Worth G.* [The incidence of airway obstruction in asbestosis]. Pneumologie 1995; 49: 20–26
15 *Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wasserman K.* Lung function and exercise performance in smoking and nonsmoking asbestos-exposed workers. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 612–618
16 *Mohsenifar Z, Jasper AJ, Mahrer T, Koerner SK.* Asbestos and airflow limitation. J Occup Med 1986; 28: 817–820
17 *Baur X, Wilken D.* Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion - ein systematisches Review. Pneumologie 2010; 64: 81–110
18 *Wilken D.* Lung function impairment in asbestos workers. Doctoral thesis. In. Hamburg: Universität Hamburg, 2010
19 *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
20 *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
21 *Rosenstock L, Barnhart S, Heyer NJ et al.* The relation among pulmonary function, chest roentgenographic abnormalities, and smoking status in an asbestos-exposed cohort. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 272–277
22 *Chien JW, Au DH, Barnett MJ, Goodman GE.* Spirometry, rapid FEV1 decline, and lung cancer among asbestos exposed heavy smokers. COPD 2007; 4: 339–346
23 *Glencross PM, Weinberg JM, Ibrahim JG, Christiani DC.* Loss of lung function among sheet metal workers: ten-year study. Am J Ind Med 1997; 32: 460–466
24 *Kennedy SM, Vedal S, Muller N et al.* Lung function and chest radiograph abnormalities among construction insulators. Am J Ind Med 1991; 20: 673–684
25 *Schwartz DA, Fuortes LJ, Galvin JR et al.* Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 321–326
26 *Bourbeau J, Ernst P, Chrome J et al.* The relationship between respiratory impairment and asbestos-related pleural abnormality in an active work force. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 837–842
27 *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
28 *Tonori Y, Niitsuya M, Sato T et al.* Relationship between chest X-ray findings and pulmonary function tests in dust workers. Ind Health 2005; 43: 256–266
29 *Begin R, Cantin A, Berthiaume Y et al.* Clinical features to stage alveolitis in asbestos workers. Am J Ind Med 1985; 8: 521–536
30 *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

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

31 *Demers RY, Neale AV, Robins T, Herman SC.* Asbestos-related pulmonary disease in boilermakers. American Journal of Industrial Medicine 1990; 17: 327 – 339
32 *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
33 *Begin R, Masse S, Dufresne A.* Further information on aluminium inhalation in silicosis. Occup Environ Med 1995; 52: 778 – 780
34 *Brodkin CA, Barnhart S, Anderson G et al.* Correlation between respiratory symptoms and pulmonary function in asbestos-exposed workers. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 32 – 37
35 *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
36 *Harkin TJ, McGuinness G, Goldring R et al.* Differentiation of the ILO boundary chest roentgenograph (0/1 to 1/0) in asbestosis by high-resolution computed tomography scan, alveolitis, and respiratory impairment. J Occup Environ Med 1996; 38: 46 – 52
37 *Al Jarad NA, Wilkinson P, Pearson MC, Rudd RM.* A new high resolution computed tomography scoring system for pulmonary fibrosis, pleural disease, and emphysema in patients with asbestos related disease. Br J Ind Med 1992; 49: 73 – 84
38 *Lebedova J, Dlouha B, Rychla L et al.* Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis. Scand J Work Environ Health 2003; 29: 388 – 395
39 *Nakadate T.* Decline in annual lung function in workers exposed to asbestos with and without pre-existing fibrotic changes on chest radiography. Occup Environ Med 1995; 52: 368 – 373
40 *Neri S, Boraschi P, Antonelli A et al.* Pulmonary function, smoking habits, and high resolution computed tomography (HRCT) early abnormalities of lung and pleural fibrosis in shipyard workers exposed to asbestos. Am J Ind Med 1996; 30: 588 – 595
41 *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
42 *Sette A, Neder JA, Nery LE et al.* Thin-section CT abnormalities and pulmonary gas exchange impairment in workers exposed to asbestos. Radiology 2004; 232: 66 – 74
43 *Vierikko T, Jarvenpaa R, Toivio P et al.* Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 2010; 83: 47 – 54
44 *Markowitz SB, Morabia A, Lilis R et al.* Clinical predictors of mortality from asbestosis in the North American Insulator Cohort, 1981 to 1991. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 101 – 108
45 *Zedda S, Aresini G, Ghezzi I, Sartorelli E.* Lung function in relation to radiographic changes in asbestos workers. Respiration 1973; 30: 132 – 140
46 *Begin R, Ostiguy G, Filion R et al.* Computed tomography in the early detection of asbestosis. Br J Ind Med 1993; 50: 689 – 698
47 *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
48 *Schwartz DA, Davis CS, Merchant JA et al.* Longitudinal changes in lung function among asbestos-exposed workers. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1243 – 1249
49 *Ameille J, Letourneux M, Paris C et al.* Does Asbestos Exposure Cause Airway Obstruction, in the Absence of Confirmed Asbestosis? Am J Respir Crit Care Med 2010; [Epub ahead of print]:
50 *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
51 *Petrovic P, Ostojic L, Peric I et al.* Lung function changes in pleural asbestosis. Coll Antropol 2004; 28: 711 – 715
52 *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
53 *Shih JF, Wilson JS, Broderick A et al.* Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired exercise physiology. Chest 1994; 105: 1370 – 1376
54 *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
55 *Garcia-Closas M, Christiani DC.* Asbestos-related diseases in construction carpenters. Am J Ind Med 1995; 27: 15 – 125
56 *Piirila P, Kivisaari L, Huuskonen O et al.* Association of findings in flow-volume spirometry with high-resolution computed tomography signs in asbestos-exposed male workers. Clin Physiol Funct Imaging 2009; 29: 1 – 9
57 *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
58 *Miller A, Lilis R, Godbold J et al.* Spirometric impairments in long-term insulators. Relationships to duration of exposure, smoking, and radiographic abnormalities. Chest 1994; 105: 175 – 182
59 *Moshammer H, Neuberger M.* Lung function predicts survival in a cohort of asbestos cement workers. Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 199 – 207
60 *Delpierre S, Delvolgo-Gori MJ, Faucher M, Jammes Y.* High prevalence of reversible airway obstruction in asbestos-exposed workers. Arch Environ Health 2002; 57: 441 – 445
61 *Wang XR, Yano E, Wang M et al.* Pulmonary function in long-term asbestos workers in China. J Occup Environ Med 2001; 43: 623 – 629
62 *Jodoin G, Gibbs GW, Macklem PT et al.* Early effects of asbestos exposure on lung function. Am Rev Respir Dis 1971; 104: 525 – 535
63 *Begin R, Filion R, Ostiguy G.* Emphysema in silica- and asbestos-exposed workers seeking compensation. A CT scan study. Chest 1995; 108: 647 – 655
64 *Begin R, Cantin A, Berthiaume Y et al.* Airway function in lifetime-nonsmoking older asbestos workers. Am J Med 1983; 75: 631 – 638
65 *Oldenburg M, Degens P, Baur X.* Asbest-bedingte Lungenfunktionseinschränkungen mit und ohne Pleuraplaques. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2001; 27: 422 – 423
66 *Rösler JA, Woitowitz HJ.* Lungenfunktionsveränderungen bei Nichtrauchern mit Asbeststaublungenerkrankungen. In: Schuckmann F, Schopper-Jochum J, Hrsg. Bericht über die 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. Stuttgart: Gentner, 1990: 113 – 118
67 *Wright JL, Cagle P, Churg A et al.* Diseases of the small airways. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 240 – 262
68 *Hedenstierna G, Alexandersson R, Kolmodin-Hedman B et al.* Pleural plaques and lung function in construction workers exposed to asbestos. Eur J Respir Dis 1981; 62: 111 – 122
69 *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
70 *Prince P, Boulay ME, Page N et al.* Induced sputum markers of fibrosis and decline in pulmonary function in asbestosis and silicosis: a pilot study. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 813 – 819
71 *Paris C, Benichou J, Raffaelli C et al.* Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos. Scand J Work Environ Health 2004; 30: 206 – 214
72 *Meldrum M, Rawbone R, Curran AD, Fishwick D.* The role of occupation in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Occup Environ Med 2005; 62: 212 – 214
73 *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
74 *Begin R, Boileau R, Peloquin S.* Asbestos exposure, cigarette smoking, and airflow limitation in long-term Canadian chrysotile miners and millers. Am J Ind Med 1987; 11: 55 – 66
75 *Kilburn KH, Warshaw RH, Einstein K, Bernstein J.* Airway disease in nonsmoking asbestos workers. Arch Environ Health 1985; 40: 293 – 295
76 *Hunting KL, Welch LS.* Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. Br J Ind Med 1993; 50: 432 – 442
77 *Lebowitz MD.* Occupational exposures in relation to symptomatology and lung function in a community population. Environ Res 1977; 14: 59 – 67
78 *Viegi G, Prediletto R, Paoletti P et al.* Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 510 – 515
79 *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
80 *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

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

81 *Cotes JE, King B.* Relationship of lung function to radiographic reading (ILO) in patients with asbestos related lung disease. Thorax 1988; 43: 777 – 783
82 *Robins TG, Green MA.* Respiratory morbidity in workers exposed to asbestos in the primary manufacture of building materials. Am J Ind Med 1988; 14: 433 – 448
83 *Harber P, Tashkin DP, Lew M, Simmons M.* Physiologic categorization of asbestos-exposed workers. Chest 1987; 92: 494 – 499
84 *Quanjer PH.* Standardized lung function testing. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19: 1 – 96
85 *Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P.* Comparison of lung-function reference values. Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 69 – 83
86 *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
87 *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
88 *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
89 *Karrasch S, Ernst K, Behr J et al.* Lassen sich spirometrische Referenzwerte in das fortgeschrittene Alter extrapolieren? Pneumologie 2010; 64: S157 – S260
90 *Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A et al.* Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trondelag Study. Eur Respir J 2001; 18: 770 – 779
91 *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
92 *Morris JF, Koski A, Johnson LC.* Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. Am Rev Respir Dis 1971; 103: 57 – 67
93 *Dujic Z, Tocilj J, Boschi S et al.* Biphasic lung diffusing capacity: detection of early asbestos induced changes in lung function. Br J Ind Med 1992; 49: 260 – 267
94 *Britton MG.* Asbestos pleural disease. Br J Dis Chest 1982; 76: 1 – 10
95 *Woitowitz HJ.* Berufliche Asbeststaubexposition und obstruktive Ventilationsstörungen. Int Arch Arbeitsmed 1970; 27: 244 – 256
96 *Churg A, Wright JL, Wiggs B et al.* Small airway disease and mineral dust exposure. Prevalence structure and function. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 139 – 143
97 *Churg A, Stevens B.* Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1409 – 1413
98 *Wilken D, Velasco Garrido M, Manuwald U, Baur X.* Relationship between occupational exposure to asbestos, lung function and radiological findings. submitted

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