

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-0030-125555>
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 Arbeits-
medizin 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 FEF₅₀ und FEF₇₅, aber auch überhäufig der FEV₁/FVC sowie einer Erhöhung des Atemwegwiderstands 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.

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 Lungengewe-

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 FEF₅₀ and FEF₇₅, but also to increased frequencies of FEV₁/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 non-smokers, 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.

be, 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 Literaturschau- und -bewertung zu der Frage, ob in asbestexponierten Kollektiven eine obstruktive Lungenfunktionseinschränkung in Abhängigkeit vom vorliegenden

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 nicht-rauchenden Asbestarbeitern (☉ Tab. 1 b). FEF_{25-75} , TGV und RV/TGV waren signifikant stärker unter rauchenden als unter nicht-rauchenden 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 kombi-

nierte 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 Lungenfunktionsollwerte 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. Moshhammer und Neuberger [59] beschrieben zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen Asbestfaserdosis und FEF_{75} -Abnahme (Koeffizient: $-0,05$; 95% CI 0,10–0,005).

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

↑ : signifikant höher in der exponierten Gruppe; ↓ : signifikant erniedrigt in der exponierten Gruppe; WMD: gewichtete mittlere Differenz; SMD: standardisierte mittlere Differenz; I² = 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.	310	↑	–	WMD 0,701 [0,494; 0,909]	< 0,001
	Kontr.	134				
RV/TGV	exp.	155	↑	–	WMD 0,843 [0,546; 1,140]	< 0,001
	Kontr.	67				
FEV ₁ /FVC	exp.	264	↓	94,468	SMD –1,451 [–2,406; –0,496]	= 0,003
	Kontr.	403				
PEF	exp.	18	n. s.	–	WMD –0,236 [–0,433; –0,038]	= 0,562
	Kontr.	53				
FEF ₅₀	exp.	49	n. s.	63,191	SMD –0,334 [–0,946; 0,277]	= 0,284
	Kontr.	57				
FEF _{25–75}	exp.	318	↓	–	WMD –0,158 [–0,694; –0,377]	= 0,019
	Kontr.	155				
R	exp.	27	↑	–	WMD 1,089 [0,470; 1,707]	= 0,001
	Kontr.	20				

↑ : signifikant höher in der exponierten Gruppe; ↓ : signifikant erniedrigt in der exponierten Gruppe; WMD: gewichtete mittlere Differenz; SMD: standardisierte mittlere Differenz; I² = 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	1166	↑	54,065	SMD 0,267 [0,169; 0,365]	< 0,001
	NR.	620				
RV/TGV	AR	583	↑	93,599	SMD 0,745 [0,180; 1,309]	= 0,010
	NR.	310				
FEV ₁ /FVC	AR	841	n. s.	98,019	SMD 1,118 [–0,039; 2,276]	= 0,058
	NR.	361				
PEF	AR	124	n. s.	–	WMD 0,002 [–0,492; 0,497]	= 0,992
	NR.	189				
FEF ₅₀	AR	209	n. s.	98,946	SMD –3,102 [–9,212; 3,008]	= 0,320
	NR.	26				
FEF _{25–75}	AR	1251	↓	94,541	SMD –0,281 [–0,517; –0,044]	= 0,001
	NR.	628				
R	AR	19	n. s.	–	WMD 0,3154 [–0,574; 1,202]	= 0,488
	NR.	20				

↑ : signifikant höher in der exponierten Gruppe; ↓ : signifikant erniedrigt in der exponierten Gruppe; WMD: gewichtete mittlere Differenz; SMD: standardisierte mittlere Differenz; I² = Inkonsistenzmaß, REM = Random-Effekt-Modell, FEM = fixiertes Effektmodell.

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

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

Abb. 1 FEV₁/VC- und FEF₂₅₋₇₅-Mittelwerte*** in verschiedenen Studien von asbestexponierten Probanden in Abhängigkeit vom radiologischen Befund.

- * **Lungenfunktionsbezugswerte:**
- | | | | |
|--|-------------------------------|---|--|
| 01. Crapo 1981 | 04. Paoletti 1985 | 17. Viljanen 1982 | c) nicht differenziert, aber mit Informationen über den Raucherstatus |
| 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)] | 05. Cotes 1979 | 18. Hedenström 1986 | x = Inkludiert auch PP ohne DPF (geht nicht in die Berechnung des gewichteten Mittels ein) |
| | 09. Brändli 1996 | 19. Miller 1986 | xx = Inkludiert je 1x ILO 1/0 und ILO 1/1 |
| | 10. Goldman und Becklake 1959 | | |
| | 11. Knudson 1983 | ** Berücksichtigung des Raucherstatus: | |
| | 13. Miller 1980 | a) Adjustierung des Raucherstatus | |
| | 15. Boren 1966 | b) nur Nieraucher | |
| | 16. Schmidt 1973 | | |

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 $88,2 \pm 32,5\%$), 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] ($82,6 \pm 27,1\%$, pathologische Werte in $32,2\%$ sowie von FEF_{75} $69,8 \pm 29,6\%$, pathologische Werte in $53,8\%$), Wang et al. [61] (signifikant), Neri et al. [40] ($92,5 \pm 30,2\%$), 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 endexpiratorischen Atemwegwiderstand 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} $91 \pm 29\%$ 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] ($83,7 \pm 33,4\%$; n. s.). Einschränkungen der FEF_{50} werden von Paris et al. [71], ($80,7 \pm 30\%$) sowie Rösler und Woitowitz [66], ($70,6 \pm 5,9\%$; signifikant) beschrieben.

d) Asbestexponierte mit Asbestose und/oder Pleuraveränderungen

In den Untersuchungen von Delpierre et al. [60] war FEF_{25-75} auf $65 \pm 58\%$ signifikant erniedrigt und die Resistance auf $0,292 \pm 0,023$ 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 expiratorischen 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 Healthworker-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 betragen $8,53\%$ bzw. $3,79\%$, die FEV_1 -Abnahmen $9,41\%$ bzw. $3,66\%$ (jeweils Raucher bzw. Nichtraucher).

Diese vorgenannten Aussagen werden auch von Ohar et al. [8] bestätigt: Die FEV₁/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 FEV₁/FVC und FEF₂₅₋₇₅ 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 FEV₁/FVC-Einschränkung und einer raschen weiteren Verschlechterung.

Moshhammer und Neuberger [59] ermittelten eine signifikante Korrelation zwischen Asbestfaserdosis und FEF₇₅-Abnahme.

Über eine Abhängigkeit von der Expositionszeit (Dosis) berichten auch Ohlson et al. 1985 [41] (stärkerer Abfall der FEV₁ 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 Literaturober- und -bewertung belegt, dass die langjährige Asbestexposition mit einer offensichtlich von der Asbestfaserdosis, 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 FEV₁ und FEV₁/FVC aufwiesen (unabhängig davon, ob röntgenologisch fassbare Veränderungen vorlagen), ein mehr als 10%iger FEV₁-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 FEV₁-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 Originalarbeit. 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 FEF₂₅₋₇₅ 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 Literaturober- 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 FEV₁/FVC (p = 0,003), FEF₂₅₋₇₅ (p = 0,002), RV/TGV (p < 0,001) und Resistance (p = 0,001), wobei die mittlere Differenz von FEV₁/FVC und Resistance unter den Asbestexponierten relativ stark durch die Asbestexposition und nicht eindeutig durch das Rauchen abweicht, andererseits die

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 stattgefundenen 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 Atemwegsinfektion darzustellen. Hinzu kommen komplexe interstitielle Prozesse, die mit multiplen Zytokinfreisetzung, 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 und Stevens [97] mit einer 6–50fachen höheren Asbestfaserdeposition im Bereich der Bronchioli respiratorii und der Alveolen einher.

Zusammenfassend ergibt diese auch in unserer ergänzenden Metaanalyse [98] bestätigte Literaturlauswertung, 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, Irritationen 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 Lungenparenchyembefund 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 and FVC, which cannot be attributed to the presence of radiographic and subradiographic pulmonary fibrosis“.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 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
- Groneberg DA, Morfeld P, Kraus T et al. Health effects of particulate matter exposure: current scientific knowledge. *Pneumologie* 2009; 63: 363–368
- 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
- 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
- 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
- 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
- Antonescu-Turcu AL, Schapira RM. Parenchymal and airway diseases caused by asbestos. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010; 16: 155–161
- Ohar J, Sterling DA, Bleeker E, Donohue J. Changing patterns in asbestos-induced lung disease. *Chest* 2004; 125: 744–753
- Enright P. Comment on spirometry. *J Occup Med* 1987; 29: 842
- Oliver LC, Eisen EA, Greene R, Sprince NL. Asbestos-related pleural plaques and lung function. *Am J Ind Med* 1988; 14: 649–656
- 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
- Smith DD. Failure to prove asbestos exposure produces obstructive lung disease. *Chest* 2004; 126: 1000
- Kilburn KH, Warshaw RH. Airways obstruction from asbestos exposure. Effects of asbestosis and smoking. *Chest* 1994; 106: 1061–1070
- Niebecker M, Smidt U, Gasthaus L, Worth G. [The incidence of airway obstruction in asbestosis]. *Pneumologie* 1995; 49: 20–26
- 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
- Mohsenifar Z, Jasper AJ, Mahrer T, Koerner SK. Asbestos and airflow limitation. *J Occup Med* 1986; 28: 817–820
- Baur X, Wilken D. Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion - ein systematisches Review. *Pneumologie* 2010; 64: 81–110
- Wilken D. Lung function impairment in asbestos workers. Doctoral thesis. In: Hamburg: Universität Hamburg, 2010
- 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
- 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
- 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
- Chien JW, Au DH, Barnett MJ, Goodman GE. Spirometry, rapid FEV_1 decline, and lung cancer among asbestos exposed heavy smokers. *COPD* 2007; 4: 339–346
- 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
- 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
- Schwartz DA, Fuortes LJ, Galvin JR et al. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 321–326
- 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
- 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
- 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
- Begin R, Cantin A, Berthiaume Y et al. Clinical features to stage alveolitis in asbestos workers. *Am J Ind Med* 1985; 8: 521–536
- 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

- 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 Brodtkin 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, Lillis 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, Lillis 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 Moshhammer 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 Nichtraucher mit Asbeststaublungenenerkrankungen. 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 non-smoking 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

- 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-Trøndelag 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 non-smoking 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