Prävalenz obstruktiver Atemwegserkrankungen im mittleren Erwachsenenalter

Vergleichende Querschnittuntersuchung in drei Berufsgruppen

G. Würtemberger¹
H. Schumacher²

*Prevalence of Obstructive Airway Disease in Middle-Age Adults.
Cross Sectional Study in Three Different Occupations*

Zusammenfassung

Das therapeutische Management der COPD beginnt mit einem gesteigerten Bewusstsein über ihre Risikofaktoren und der frühen Identifikation von Risikopatienten. Diese zu entdecken war Ziel der vorliegenden Lungenfunktionsquerschnittuntersuchung.

Dazu wurden 179 Freiwillige ohne bisher bekannte Atemwegserkrankungen (81 Frauen, 98 Männer; Alter $40,5 \pm 11,2$ Jahre) aus drei unterschiedlichen Berufsgruppen (43 Fabrikarbeiter, 23 Gemeindearbeiter und 113 Büroangestellte) untersucht. Die demographischen Daten hinsichtlich Alter, Größe und Gewicht waren identisch; die Geschlechtsverteilung zeigte mehr Männer in den ersten beiden Gruppen, wo auch Raucher häufiger zu finden waren.

Die Lungenfunktionsdaten zeigten nach geschlechterspezifischer Adjustierung der Einflussgrößen Alter und Körpergröße signifikant niedrigere Werte für Raucher bei den Fabrikarbeitern hinsichtlich FEV_1 (3,16 l versus 3,44 l) und Tiffeneau-Index (74,5 % vs. 77,6 %); bei den Gemeindearbeitern waren für Raucher vergleichbar schlechtere Werte für FEV_1 (3,21 l versus 3,59 l) und den Tiffeneau-Index (74,8 % vs. 79,6 %) zu messen, nicht aber bei den Büroangestellten (FEV_1 3,51 l vs. 3,54 l; Tiffeneau-Index 76,1 % vs. 78,4 %). Eine Atemwegsobstruktion (Tiffeneau-Index < 70 %) konnte bei 13 von 57 Rauchern (22,8 %) und bei 12 von 122 Nichtraucher (9,8 %) resp. bei 25 der 179 Probanden (14 %) gemessen werden. Der Einfluss des Rauchens auf die beschriebenen pathologischen Lungenfunktionswerte war hochsignifikant ($p = 0,012$).

Als Konsequenz dieser Ergebnisse ist zum einen ein erhöhtes Risikobewusstsein und die routinemäßige Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen bei gefährdeten Personen, speziell Rauchern, zum zweiten eine entsprechende Schulung, insbesondere vermehrte Angebote zur Raucherentwöhnung zu fordern.

Abstract

Medical management of COPD begins with an awareness of risk factors and identification of risk patients. To identify this patients, 179 healthy volunteers with no known obstructive airway disease (81 women, 98 men, $40,5 \pm 11,2$ years) and three different occupations (43 factory workers, 33 community workers, mainly working outside and 113 office employees) participated in the cross sectional spirometry study. Demographic data concerning age, height and body weight were comparable. In the first two groups were more men and more smokers. After adjustment to sex, age and height smokers revealed significant lower data for FEV_1 (3,16 l vs. 3,44 l) and FEV_1/IVC (74,5 % vs. 77,6 %) in the factory workers. Comparable data exists for smokers in the community workers for FEV_1 (3,21 l vs. 3,59 l) and FEV_1/IVC (74,8 % vs. 79,6 %), but not for office employees (FEV_1 3,51 l vs. 3,54 l; FEV_1/IVC 76,1 % vs. 78,4 %). Airway obstruction, defined by FEV_1/IVC below 70 % could be identified in thirteen of 57 smokers (22,8 %) and in twelve of 122 non-smokers (9,8 %) or in 25 of all 179 volunteers (14 %). The influence of smoking was significant ($P = 0,0123$). As a consequence, first there is a need for an increased awareness and routine spirometry in at-risk patients; second, education and smoking cessation programs have to be initiated.

Institutsangaben

¹AOK-Nordseeklinik, Norddorf/Amrum (Leiter: Prof. Dr. G. Würtemberger)

²Abteilung Medizinische Dienste/Biometrie, GFB Medizin; Boehringer-Ingelheim Pharma KG, Ingelheim

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. G. Würtemberger · AOK-Nordseeklinik · Strunwai 23 · Norddorf/Amrum

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 288–292 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Einleitung

Chronische Lungenkrankheiten beeinflussen zunehmend die Morbidität und Mortalität in der modernen Welt. Für die COPD, der vierthäufigsten Todesursache in den USA, ist weltweit ein weiterer Anstieg, zuletzt 22 % in den vergangenen 10 Jahren speziell bei Frauen, zu beobachten [1–3]. Zweifellos wird dieser mit einer weiteren Kostensteigerung einhergehen. Wesentliche Ursache hierfür ist das Zigarettenrauchen, dessen schädigende Wirkung aufgrund der großen Lungenreserven und ihrem nur langsam schleichenden Verlauf eine lange Latenz zeigt [4–7].

Dabei erfahren die Patienten im Frühstadium der Erkrankung, auch wenn sie schon in die Dyspnoespirale eingetreten sind, noch keine Dyspnoe oder lediglich bei großer körperlicher Anstrengung [8,9]. Gelegentlicher Husten und Auswurf werden weitgehend ignoriert [10,11].

Weitere Ursachen sind neben Geschlecht, Passivrauchen, wiederholten viralen Infekten in der Kindheit, sozio-ökonomischer Status und genetische Faktoren, z. B. α_1 -Antitrypsinmangel eine Arbeitsplatzexposition gegenüber gefährdenden Substanzen [12–19].

Oft wird die Diagnose erst mit dem Auftreten einer weit fortgeschrittenen Krankheit gestellt. So berichten Stang et al., dass lediglich zwischen 14 und 40 % aller COPD-Patienten mit steigender Inzidenz im Alter diagnostiziert werden [20].

Nur eine frühe Diagnosestellung und Einleitung geeigneter Maßnahmen erlaubt eine wirksame Therapie. Auf den Stellenwert der Lungenfunktionsdiagnostik in der frühen Erkennung asymptomatischer Risikopatienten wiesen Anthonisen et al. hin [21]. Die Möglichkeit dazu ist leider viel zu wenig gegeben, zumal in Allgemeinarztpraxen, den primären Anlaufstellen, in der überwiegenden Zahl keine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden kann.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war der Nachweis bisher nicht diagnostizierter pathologischer Lungenfunktionsveränderungen bei „gesunden“ Arbeitnehmern und mögliche synergistische Effekte des Arbeitsplatzes.

Material und Methoden

179 Personen ohne bisher bekannte obstruktive Atemwegserkrankungen folgten einer Einladung zu einem kostenlosen Lungenfunktionstest. 43 Arbeiter/innen waren in einer Drahtlackiererei gegen Dämpfe von Drahtlack, einer Mischung aus synthetischen Kunstharzen, vornehmlich Kresol, Xylol und Phenol und Lösungsmitteln exponiert. Büroangestellte (113 Personen) und vorwiegend im Freien beschäftigte Gemeindearbeiter (Straßenbau, Landschaftsgärtner) einer ländlichen Gemeinde ohne bekannte spezifische Schadstoffbelastung der Luft (23 Personen) dienten als Vergleichspersonen.

Alle untersuchten Personen beantworteten vor der Lungenfunktionsdiagnostik einen Fragebogen zu demographischen Daten, Rauchgewohnheiten und zum Arbeitsplatz.

Die Lungenfunktionsdiagnostik wurde von in der Diagnostik erfahrenen Assistenten entsprechend den Qualitätssicherungskriterien der ATS [22] mittels Ganzkörperplethysmographie (MasterLab, Fa. Jaeger/ Würzburg) durchgeführt. Als Sollwerte dienten die entsprechenden Sollwertempfehlungen von Quanjer [23,24].

Statistik

Die Daten (Absolutmessungen und %-Soll) der Lungenfunktionsparameter FEV₁ und IVC sowie des Tiffeneau-Index (FEV₁/IVC) wurden auf Unterschiede zwischen den Berufsgruppen, zwischen Rauchern und Nichtrauchern sowie eventuelle Interaktionen hin untersucht. Im verwendeten varianzanalytischen Modell wurden die Absolutmessungen nach den bekannten Einflussgrößen Alter und Körpergröße geschlechterspezifisch adjustiert. Resultierende p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant interpretiert.

Eine Atemwegsobstruktion wurde definiert nach den in der Klinik weitgehend angewandten Kriterien bei einem Tiffeneau-Index von unter 0,7 [24]; gesondert berechnet wurde eine Obstruktion auch nach den von Siafakas et al. [25] publizierten ERS-Kriterien. Das relative Risiko zwischen Rauchern und Nichtrauchern wurde unter Berücksichtigung der Berufsgruppen anhand des Mantel-Haenszel-Tests bestimmt.

Ergebnisse

Die drei Berufsgruppen sind hinsichtlich Alter und Größe vergleichbar (siehe Tab. 1). Allerdings gibt es unter den Fabrik- und Gemeindearbeitern relativ mehr Männer und Raucher. Demzufolge zeigt der Vergleich der nicht adjustierten Mittelwerte, die keine großen Unterschiede zwischen den Berufsgruppen sowie zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeigen (siehe Tab. 2), ein

Tab. 1 Demographische Daten

	Fabrik- arbeiter (n = 43)	Gemeinde- arbeiter (n = 23)	Büro- angestellte (n = 113)
Alter (Jahre)			
MA $\pm$ SD	43,1 $\pm$ 11,5	41,9 $\pm$ 11,1	39,2 $\pm$ 11,1
Min – Max	20–62	24–64	18–67
Gewicht (kg)			
MA $\pm$ SD	82,1 $\pm$ 12,1	83,3 $\pm$ 21,3	75,2 $\pm$ 15,7
Min – Max	48–105	53–124	44–114
Größe (cm)			
MA $\pm$ SD	174,5 $\pm$ 7,9	172,0 $\pm$ 10,2	172,7 $\pm$ 9,1
Min – Max	150–193	156–194	154–205
Männer [N (%)]	37 (86,0)	13 (56,5)	48 (42,5)
Frauen [N (%)]	6 (14,0)	11 (43,5)	65 (57,5)
Raucher [N (%)]	19 (44,2)	8 (34,8)	30 (26,5)
Packyears (MA $\pm$ SD)	21 $\pm$ 16	14 $\pm$ 7	14 $\pm$ 9
Nichtraucher [N (%)]	24 (55,8)	15 (65,2)	83 (73,5)
Packyears* (MA $\pm$ SD)	5 $\pm$ 10	6 $\pm$ 9	2 $\pm$ 6

*Unter den Nichtrauchern gibt es auch Ex-Raucher, deren Packyears (Anzahl der Packungen/Tag $\times$ Jahre) ebenfalls erfasst wurden

Tab. 2 Lungenfunktionsparameter (MA $\pm$ SD)

	Fabrikarbeiter (n = 43)		Gemeindearbeiter (n = 23)		Büroangestellte (n = 113)	
	L	%-Soll	L	%-Soll	L	%-Soll
FEV1						
total	3,56 $\pm$ 0,75	100 $\pm$ 15	3,44 $\pm$ 0,81	100 $\pm$ 16	3,50 $\pm$ 0,83	100 $\pm$ 15
Raucher	3,51 $\pm$ 0,97	91 $\pm$ 13	3,13 $\pm$ 0,84	91 $\pm$ 17	3,51 $\pm$ 0,80	99 $\pm$ 12
Nichtraucher	3,61 $\pm$ 0,53	102 $\pm$ 13	3,60 $\pm$ 0,78	104 $\pm$ 13	3,49 $\pm$ 0,84	101 $\pm$ 16
IVC						
total	4,67 $\pm$ 0,82	101 $\pm$ 12	4,43 $\pm$ 1,02	103 $\pm$ 11	4,50 $\pm$ 1,04	106 $\pm$ 14
Raucher	4,64 $\pm$ 1,00	96 $\pm$ 10	4,17 $\pm$ 1,08	99 $\pm$ 13	4,60 $\pm$ 1,05	108 $\pm$ 11
Nichtraucher	4,70 $\pm$ 0,66	104 $\pm$ 13	4,57 $\pm$ 0,99	105 $\pm$ 9	4,46 $\pm$ 1,04	105 $\pm$ 15
FEV1/IVC*						
total	0,760 $\pm$ 0,070	95 $\pm$ 9	0,778 $\pm$ 0,068	97 $\pm$ 9	0,780 $\pm$ 0,071	96 $\pm$ 8
Raucher	0,748 $\pm$ 0,091	93 $\pm$ 11	0,752 $\pm$ 0,064	93 $\pm$ 9	0,766 $\pm$ 0,072	93 $\pm$ 8
Nichtraucher	0,769 $\pm$ 0,048	97 $\pm$ 8	0,791 $\pm$ 0,068	99 $\pm$ 8	0,785 $\pm$ 0,070	97 $\pm$ 8

*Absolutwerte ohne Dimension

unzutreffendes Bild. In Prozent des Sollwertes sind allerdings schon deutliche Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern, insbesondere unter den körperlich aktiven Arbeitern zu erkennen.

Die Varianzanalyse der Messdaten (unter geschlechtsspezifischer Berücksichtigung von Alter und Größe) zeigt den signifikanten Einfluss des Rauchens auf FEV1 ($p = 0,0212$) und Tiffeneau-Index ($p = 0,0123$). Signifikante Unterschiede zwischen den Berufsgruppen sind nicht zu erkennen ($p = 0,0929$ bzw. $p = 6837$). Die adjustierten Mittelwerte für Raucher und Nichtraucher sind in Abb. 1 u. 2 nach Berufsgruppen getrennt dargestellt. Sie zeigen deutlich schlechtere Werte für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern, für FEV1 insbesondere in den beiden Arbeitergruppen.

Die Analyse anhand der Daten in Prozent des Sollwertes ergibt ein qualitativ identisches Ergebnis.

Die Häufigkeit von Atemwegsobstruktionen ist in Tab. 3 dargestellt. In dem untersuchten Kollektiv ist das relative Risiko für obstruktive Ventilationsstörungen für Raucher ungefähr verdoppelt und bei einem 95%-Konfidenzintervall von (1,08, 4,63) signifikant erhöht.

Abb. 1 Mittelwerte FEV1, adjustiert nach Geschlecht, Alter und Körpergröße.

Diskussion

Die Untersuchung zeigt bei 14% aller Probanden eine bisher nicht diagnostizierte Atemwegsobstruktion. Eindrücklich werden die negativen Auswirkungen des Rauchens durch den mehr als doppelt so hohen Prozentsatz von Probanden mit einer Atemwegsobstruktion, wie auch von Chen et al. dargestellt [26], belegt. Sie erreichen dabei nicht die Inzidenz mit 13% für Nichtraucher und 20% für Raucher, wie von Petty et al. in der NAHNES III-Studie [27] und Stang et al. [20] mit einer COPD-Inzidenz zwischen 17 und 43% für Raucher und 2–10% für Nichtraucher für 40–75-Jährige mit deutlich steigender Zunahme im Alter berichtet wird (Tab. 4).

Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass weltweit keine einheitlichen Kriterien für die Atemwegsobstruktion bestehen und die ATS-Kriterien im Vergleich zu denen der ERS „weicher“ sind. In der gleichen Größenordnung unserer Ergebnisse waren die von Viegi et al. publizierten Ergebnisse [28] bei Anwendung der „klinischen“ Kriterien sowie der ERS-Kriterien.

Die Häufigkeit bisher nicht diagnostizierter Atemwegsobstruktionen war in einer vergleichbaren Studie von van den Boom et al. [29] mit nahezu 20% höher. Nicht vergleichbar sind diese

Abb. 2 Mittelwerte des Tiffeneau-Index, adjustiert nach Geschlecht und Alter.

Tab. 3 Häufigkeit von obstruktiven Ventilationsstörungen (FEV₁/IVC < 0,7), absolut und bezogen auf die jeweilige Gruppen in Prozent

	Fabrik- arbeiter (n = 43)	Gemeinde- arbeiter (n = 23)	Büro- angestellte (n = 113)	total (n = 179)
total	8 (18,6)	3 (13,0)	14 (12,4)	25 (14,0)
Raucher	5 (26,3)	2 (25,0)	6 (20,0)	13 (22,8)
Nichtraucher	3 (12,5)	1 (6,7)	8 (9,6)	12 (9,8)
relatives Risiko für Raucher				2,24
95 %-Konfidenz- intervall				(1,08, 4,63)

Tab. 4 Häufigkeit von obstruktiven Ventilationsstörungen (FEV₁/IVC in % Soll < 0,88 (m)/0,89 (f)), absolut und bezogen auf die jeweilige Gruppe in Prozent

	Fabrik- arbeiter (n = 43)	Gemeinde- arbeiter (n = 23)	Büro- angestellte (n = 113)	total (n = 179)
total	7 (16,3)	4 (17,4)	19 (16,8)	30 (16,8)
Raucher	5 (26,3)	3 (37,5)	9 (30,0)	17 (29,8)
Nichtraucher	2 (8,3)	1 (6,7)	10 (12,1)	13 (10,7)
relatives Risiko für Raucher				2,92
95 %-Konfidenz- intervall				(1,52, 5,62)

Werte mit einer von Barczok et al. [30] publizierten Studie zur COPD, durchgeführt von Allgemeinmedizinern, die über eine Inzidenz von 36% berichteten, jedoch keine Aussagen machten zu bisher bereits bzw. neu diagnostizierten Patienten mit einer Atemwegsobstruktion.

Die gemessenen Werte für das FEV₁ zeigen nach Adjustierung hinsichtlich Geschlecht, Alter und Größe für Raucher um 0,3 bis 0,4 l signifikant niedrigere Werte bei den Fabrik- und Gemeindearbeitern, nicht jedoch bei den Büroangestellten, in der gleichen Größenordnung von Wang [31] für das FEV₁ bei Rauchern in einer Studie mit gleichaltrigen Stahlarbeitern berichtet. Die Sollwerte des FEV₁ (% pred) sind beim weiteren Vergleich unserer Studie mit der von Wang [31] als auch von Mannino et al. [32] weitgehend identisch für Raucher (91% vs. 90,8%), während die Nichtraucher in der Studie von Wang mit 95,7% nicht das Ergebnis unserer Studie (> 100%) erreichen. Eine mögliche Erklärung dafür ist ein zusätzlich negativer Einfluss des Arbeitsplatzes mit einer relativ hohen Schadstoffbelastung bei den Stahlarbeitern.

Eine mögliche Interaktion zwischen Beruf und Rauchen hinsichtlich FEV₁ und IVC war mit p = 0,2 für unsere beiden Arbeitergruppen nicht nachweisbar [19,33–35]. Während Viegi et al. [36] bei bestehender chronischer Atemwegsirritation am Arbeitsplatz einen Abfall des FEV₁ (% pred), (OR 1,45; CI 2,05–1,03) zeigen, weisen Zuskin et al. [37] Rauchen als wesentliche Ursache für eine Atemwegsobstruktion bei nicht exponierten Arbeitern, analog zu unseren Büroangestellten nach. Der lediglich als Hinweis auf eine mögliche beginnende Atemwegsobstruktion reduzierte Tiffeneau-Index der rauchenden Büroangestellten unterstützt, weitgehend unabhängig vom Raucherstatus, die Einflüsse des sozio-ökonomischen Status und der Bildung (blue collar worker/white collar worker) auf das FEV₁; letztendlich ist auch der so genannte „healthy-worker-effect“ zu diskutieren [16,38,39]. Auch darf der Zigarettenkonsum dieser Gruppe ohne weitere Arbeitsplatznoxen nicht ausgereicht haben, um einen vergleichbar negativen Effekt auf das FEV₁ wie in den ersten beiden Gruppen zu zeigen.

Der Anteil an Nichtrauchern mit einem pathologischen Tiffeneau-Index ist vergleichbar mit dem in den ersten beiden Gruppen und lässt darunter Probanden mit bisher nicht bekanntem Asthma bronchiale vermuten. Weitere Untersuchungen, insbesondere Testungen zur Reversibilität der Atemwegsobstruktion oder zum Nachweis einer möglichen bronchialen Hyperreagibilität, wurden im Rahmen dieser Querschnittuntersuchung nicht durchgeführt.

Zusammenfassend belegt diese Untersuchung eine hohe Inzidenz bisher nicht diagnostizierter Atemwegsobstruktionen bereits im mittleren Erwachsenenalter, wobei chronisches Rauchen als wesentliche Ursache zu betrachten ist. Ein gesteigertes Bewusstsein ob der Risikofaktoren und die frühe Identifikation von Risikopatienten, u. a. durch eine gezielte Anamnese, ist notwendig; zu fordern sind für diese routinemäßige Lungenfunktionsuntersuchungen sowie die Intensivierung der Anstrengungen gegen das Rauchen in Kombination mit ggf. unterstützenden Raucherentwöhnungskursen, deren Effizienz belegt ist [40,41]. Nur so können mögliche fatale Folgen für die Patienten selbst als auch die sozio-ökonomischen Kosten günstig beeinflusst werden.

Literatur

- 1 Tirimanna PR, Van Schayck CP, Den Otter JJ et al. Prevalance of asthma and COPD in general practice in 1992: Has it changed since 1977? Br J Gen Pract 1996; 46: 277–281
- 2 Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996
- 3 Morr H. Respiratorische Insuffizienz. Epidemiologie, ökonomische Bedeutung und Versorgungsstrukturen am Beispiel der COPD. Internist 2001; 42: 373–378
- 4 Burrows B, Bloom JW, Traver GA et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. N Engl J Med. 1987; 317 (21): 1309–1314
- 5 Campbell AH, Barter CE, O'Connell JM, Huggins R. Factors affecting the decline of ventilatory function in chronic bronchitis. Thorax 1985; 40 (10): 741–748
- 6 Markewitz BA, Owens MW, Payne DK. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med Sci 1999; 318 (2): 74–78
- 7 Clark KD, Wardrobe-Wang N, Elliott JJ et al. Cigarette smoking inhalation and lung damage in smoking volunteers. Eur Respir J 1998; 12: 395–399
- 8 Young A. Rehabilitation of patients with pulmonary disease. Ann Acad Med 1983; 12: 410–416
- 9 Mahler DA, Dyspnea ED. Mount Kisco. New York: Futura Publishing Company Inc, 1990: 8–13
- 10 Fletcher C, Peto R, Tinker C. The natural history of chronic bronchitis and emphysema: an eight-year-study of early chronic obstructive lung disease in working man in London. Oxford, U.K.: Oxford University Press, 1976

- ¹¹ Ferguson GT. Management of COPD. Early identification and active intervention are crucial. *Postgraduate Medicine* 1998; 103 (4): 129–141
- ¹² Eriksson CH, Svartengren M, Mosberg B et al. Bronchial reactivity, lung function, and serum immunoglobulin E in smoking – discordant monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 296–300
- ¹³ ATS Statement. Cigarette Smoking and Health. *Am J Respir Crit Care* 1996; 153: 861–865
- ¹⁴ Sandford AJ, Weit TD, Spinelli JJ et al. Z and S mutations of the alpha-1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20 (2): 287–291
- ¹⁵ Kanner RE, Connett JE, Altose MD et al for the Lung Health Study Research Group. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 956–961
- ¹⁶ Prescott E, Lange P, Vestbo J, the Copenhagen City Heart Study Group. Socio-economic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109–1114
- ¹⁷ Hendrick DJ. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1996; 51: 947–955
- ¹⁸ Beckett WS. Occupational respiratory diseases. *N Engl J Med* 2000; 342 (6): 406–413
- ¹⁹ Chan-Yeung M, Malo J-L. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 346–371
- ²⁰ Stang P, Lydick E, Silberman C et al. The prevalence of COPD. Using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117: 354–359
- ²¹ Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272 (19): 1497–1505
- ²² ATS Statement. Standardization of Spirometry-1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–1136
- ²³ Quanjer PH. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 5: 1–92
- ²⁴ Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung Volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5–40
- ²⁵ Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al on behalf of the Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398–1420
- ²⁶ Chen Y, Breithaupt K, Muhajarine N. Occurrence of chronic obstructive pulmonary disease among Canadians and sex related risk factors. *Clin Epidemiol* 2000; 53: 755–761
- ²⁷ Petty TL, Gagnon RC, Lydick EL. Prevalence and the severity of airflow obstruction by age, gender, ethnicity and smoking status: analysis of spirometry data from a statistical sample of the US population. *Chest* 1998; 113 (suppl): 265
- ²⁸ Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F et al. Prevalence of airways obstruction in a general population. European Respiratory Society vs. American Thoracic Society definition. *Chest* 2000; 117: 339–345
- ²⁹ Van den Boom G, Van Schayck CP, Rutten-van Mölken M et al. Active detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma in the general population. *AJR CCM* 1998; 108: 1730–1738
- ³⁰ Barczok M, Blum HC, Käßner F et al. Computer-aided generation of data on COPD in general practices in Germany. *Eur Respir J* 1998; 121 (suppl. 28): 74
- ³¹ Wang M-L. Longitudinal and cross-sectional analyses of lung function in steelworkers. *AJR CCM* 1996; 153: 1907–1913
- ³² Mannino DM, Gagnon R, Petty TL et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1683–1689
- ³³ van Kampen V, Mergel R, Baur X. Atemwegssensibilisierende Arbeitsstoffe. Eine Übersicht. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1999; 34: 232–247
- ³⁴ Baur X. Arbeitsbedingte Atemwegserkrankungen durch irritative Noxen im Niedrigkonzentrationsbereich. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1999; 34: 9–14
- ³⁵ BG Chemie. Phenol, Kresol und Xylenole. Merkblatt M 018. Heidelberg: Jedermann-Verlag, 1993: 3–14
- ³⁶ 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
- ³⁷ Zuskin E, Schachter EN, Mustajbegovic J et al. Respiratory findings in workers not exposed to air pollutants. *JOEM* 1996; 38: 912–919
- ³⁸ Tyas SL, Peterson LL. Psychosocial factors related to adolescent smoking: a critical review of the literature. *Tob Control* 1998; 7 (4): 409–420
- ³⁹ Gaudette LA, Richardson A, Huang S. Which workers smoke? *Health Rep* 1998; 10 (3): 35–45
- ⁴⁰ Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE et al for the Lung Health Study Research Group. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (12): 1317–1326
- ⁴¹ Kanner RE, Connett JE, Williams DE et al for the Lung Health Study Research Group. Effects of randomised assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early COPD: The Lung Health Study. *Am J Med* 1999; 106: 410–416