

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting

Sektion Arbeitsmedizin

Thema der Dissertation

„Einfluss des Schweregrades chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen und einer beruflichen Exposition gegenüber anorganischen Stäuben auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgenbild der Lunge.“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Daniel Krone

geboren am 11.02.1984 in Eisleben

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting

Prof. Dr. med. Dennis Nowak (München)

Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte (Halle)

Eröffnungsdatum: 01.07.2014

Verteidigungsdatum: 16.12.2014

## Referat

Hintergrund: Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) werden laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) in den nächsten Jahrzehnten eine zunehmende Bedeutung als globale Erkrankung und Todesursache erlangen. Weltweit wird die Prävalenz zwischen 10 und 19% angegeben. In Deutschland geht man von 3-5 Millionen, weltweit von 600 Millionen erkrankten Patienten aus. International wird geschätzt, dass 10-20% aller obstruktiven Atemwegserkrankungen durch eine berufliche Staubexposition verursacht werden. Bei der Pathogenese von COPD und Lungenerkrankungen durch anorganische Stäube bestehen zahlreiche Überschneidungen. Für die Begutachtung und zur Vorsorge von Lungenerkrankungen durch Quarz- und Asbeststaub sind Röntgen - Thoraxbilder (RTB) Standard. Die Auswertung der RTB erfolgt mit der Klassifikation für Pneumokoniosen (ILO 2000) der International Labour Organisation (Internationale Arbeitsorganisation, ILO). Die Beurteilung von Schattenform und Streuungsdichte ist ein wesentlicher Bestandteil der Klassifikation. Bisher gibt es keine Daten darüber, ob ein höherer Schweregrad einer COPD oder eine allgemeine berufliche Staubbelastung mit anorganischen Stäuben Einfluss auf Form und Streuungsdichte von Schatten im RTB haben. Diese Frage soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Patienten und Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten aus einer Fall-Kontrollstudie (Bronchitisstudie des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) verwendet. Vom 14.01.2006 bis 01.04.2008 wurden im Rahmen der Untersuchung 250 Probanden an der Uniklinik Halle und dem Krankenhaus Martha-Maria Dölau eingeschlossen. Anhand Ihrer Lungenfunktion wurden die Patienten gemäß den Kriterien der Global initiative for Obstructive Lung disease (GOLD) in COPD und nicht COPD-Patienten eingeteilt. Alle Patienten wurden in einem Interview nach Symptomen an den Atemwegen, Rauchverhalten, allergischen Erkrankungen, Begleiterkrankungen und mit Hilfe einer Job Exposure Matrix wurde ein kumulativer Wert für die lebenslange berufliche Staubbelastung gebildet. Zusätzlich wurden zu jedem Patienten die RTB angefordert und mit dem Auswertebogen der internationalen Staublungenklassifikation, ILO 2000, standardisiert ausgewertet.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen, dass der Schweregrad von COPD keinen Einfluss auf die Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgenbild der Lunge hat. Das Stadium I wurde als Referenz verwendet. Zwar ist die Wahrscheinlichkeit auf Schatten in jedem Stadium erhöht, jedoch ist keines dieser Ergebnisse statistisch signifikant. Allerdings scheint eine berufliche Exposition gegenüber biopersistenten anorganischen Stäuben Einfluss auf die Dichte und Form von kleinen Fleckschatten nach ILO 2000 zu haben. Bei den Probanden ohne COPD ist die Wahrscheinlichkeit für unregelmäßige Schatten im RTB pro Staubarbeitsjahr um 3,9% (OR=1,039, CI 1,003-1,075, p=0,032) erhöht.

*Krone, Daniel: Einfluss des Schweregrades chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen und einer beruflichen Exposition gegenüber anorganischen Stäuben auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgentbild der Lunge. Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 64 Seiten, 2014*

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 COPD	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Schweregradeinteilung	2
1.1.3 Epidemiologische Daten	3
1.1.4 Pathogenese	4
1.1.5 Risikofaktoren	6
<b>1.2 Staub</b>	<b>7</b>
1.2.1 Staubeinteilung	7
1.2.2 Lungenkrankheiten durch anorganische Stäube	7
1.2.3 Epidemiologische Daten zu beruflichen Lungenerkrankungen am Beispiel der kristallinen Kieselsäuren	8
1.2.4 Mechanismen bei der Entstehung von staubbedingten Berufskrankheiten	8
<b>1.3 Röntgen</b>	<b>9</b>
1.3.1 Erzeugung von Röntgenstrahlen	9
1.3.2 Bedeutung von Röntgen bei der Diagnostik von COPD	10
1.3.3 Bedeutung von Röntgen bei der Diagnostik staubbedingter Berufskrankheiten	10
<b>2. Methodik</b>	<b>12</b>
2.1 Studiendesign	12
2.1.1 Einschlusskriterien	13
2.1.2 Ausschlusskriterien	14
2.1.3 Rekrutierung	14
2.2 Lungenfunktionsdiagnostik	15
2.3 Interview	17
2.4 Berechnung des Staubsummenwertes	21
2.5 ILO 2000	23
2.6 Confounder	26

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
2.7 Statistik	29
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1 Deskriptive Statistik	30
3.1.1 Stichprobenbeschreibung	30
3.1.2 Altersverteilung	33
3.1.3 Rauchverhalten	36
3.1.4 Staub- und Asbestarbeitsjahre	38
3.1.5 Schattendichte, Schattenform und Schattengröße im Röntgen – Thoraxbild	40
3.1.6 BMI	43
3.2 Zusammenhang zwischen COPD – Stadium und kleinen Fleckschatten im Röntgen – Thoraxbild	44
3.3 Zusammenhang zwischen kumulativer beruflicher Exposition gegenüber anorganischen Stäuben und kleinen Fleckschatten im Röntgen – Thoraxbild	46
<b>4. Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1 Einfluss des COPD – Stadium auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen – Thoraxbild	51
4.2 Einfluss der beruflichen Exposition gegenüber anorganischen Stäuben auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen – Thoraxbild	53
4.3 Methodenkritik	54
4.4 Schlussfolgerung	55
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>6. Thesen</b>	<b>63</b>
<b>Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>i</b>
<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>ii</b>

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung

iii

## Abkürzungsverzeichnis

APB	Arbeitsplatzbedingungen
BK	Berufskrankheit
BOLD	engl. Burden of obstructive Lung disease = weltweite Studie zur Prävalenz und Kosten von obstruktiven Lungenkrankheiten
bzw.	beziehungsweise
CAT	engl. COPD Assessment Test = Fragebogen zur Erfassung klinischer Symptome bei COPD -Patienten
COPD	engl. Chronic obstructive lung disease = chronisch obstruktive Lungenkrankheit
DAG	engl. Directed acyclic graph = Methode zur Identifizierung von möglichen Confoundern
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
etc.	et cetera
FEV1	Einsekundenkapazität = Das Lungenvolumen, das nach maximaler Inspirationslage, forciert (unter maximaler Anstrengung) in der ersten Sekunde der Expiration ausgeatmet werden kann
FEV1/VC	Relative Einsekundenkapazität = das Lungenvolumen, das forciert in der ersten Sekunde nach maximaler Inspirationslage ausgeatmet werden kann, bezogen auf die Vitalkapazität
ILO	engl. International Labour Organization= Internationale Arbeitsorganisation
ILO 2000	Klassifikation der ILO zur Begutachtung und zur Vorsorge von Lungenerkrankungen durch biopersistente anorganische Stäube in Röntgenthoraxaufnahmen
mMRC	engl. Modified British Medical Research Council = Fragebogen zur Erfassung klinischer Symptome bei COPD -Patienten
OR	Odds Ratio
RT	Röntgen – Thorax

## **Abkürzungsverzeichnis**

RTB	Röntgen – Thoraxbild
SES	sozioökonomischer Status
usw.	und so weiter
VC	Vitalkapazität = Das Volumen, das nach tiefer Inspiration maximal ausgeatmet werden kann (maximal willkürlich ventilierbares Volumen)
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

In dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1) Hat ein höherer Schweregrad einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (engl. Chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung: COPD) Einfluss auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen-Thoraxbild?
- 2) Hat eine berufliche Exposition gegenüber anorganischen Stäuben Einfluss auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen-Thoraxbild?

Die Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus einer Fall – Kontroll – Studie (Bronchitisstudie des Instituts für medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik) zum Zusammenhang einer allgemeinen Staubbelastung am Arbeitsplatz und der Entstehung einer COPD, deren Ergebnisse bereits in einer anderen Dissertation publiziert worden sind (Meinel, 2011). Aus dieser Studie, wurden für die oben genannten Fragestellungen die Fall- (Probanden mit COPD) und die Kontrollprobanden (Patienten ohne COPD) getrennt voneinander untersucht. Für beide Probandengruppen wurden die jeweils letzten Röntgenbilder des Thorax angefordert. Nicht für jeden Probanden konnte ein Röntgenbild herangezogen werden. Deshalb reduziert sich für diese Arbeit die Stichprobengröße von ursprünglich 250 Probanden auf insgesamt 208 Probanden.

## 1.1 COPD

### 1.1.1 Definition

Chronisch obstruktive Lungenkrankheiten (engl. Chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung COPD) sind ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Krankheiten, die durch Husten, vermehrten Auswurf und Atemnot bei Belastung gekennzeichnet sind. Charakteristisch ist, im Gegensatz zum Asthma, eine nicht vollständig reversible Atemwegsverengung. COPD sind vermeidbare und behandelbare Erkrankungen, mit einigen schwerwiegenden extrapulmonalen Effekten, die bei einzelnen Patienten zum individuellen Schweregrad der Erkrankung beitragen können. Zu den COPD zählen das Lungenemphysem und die chronische Bronchitis. COPD sind oftmals die Ursache für das Cor pulmonale und die respiratorischen Insuffizienz und zählen außerdem zu den häufigsten Erkrankungen der Atmungsorgane. Die pulmonale Komponente ist charakterisiert durch eine nicht vollständig reversible Atemwegsverengung. Die damit verbundene Einschränkung des Luftstroms, nimmt für gewöhnlich einen progredienten Verlauf und hängt mit einer abnormalen Entzündungsantwort der Lunge gegenüber

schädlichen Gasen und Partikeln zusammen (Pauwels et al., 2001; Rabe et al., 2007; Vogelmeier et al., 2007).

### 1.1.2 Schweregradeinteilung

Als Goldstandard zur Einteilung des Schweregrades von COPD wird seit 2003 der Lungenfunktionstest verwendet. Diese Neudefinition der Erkrankung erfolgte durch die Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) und nutzt als Basis der Diagnostik die Verminderung der relativen Einsekundenkapazität (FEV1/VC) unter 70 % (Kroegel, 2004; Rabe et al., 2007; Vestbo et al., 2013).

**Tabelle 1 Schweregradeinteilung nach GOLD 2013**

<b>Schweregrad</b>	<b>Lungenfunktion</b>	
<b>I leicht</b>	<b>FEV1/VC &lt; 70 %</b>	<b>FEV1 ≥ 80 % Soll</b>
<b>II mittel</b>	<b>FEV1/VC &lt; 70 %</b>	<b>50 % Soll ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll</b>
<b>III schwer</b>	<b>FEV1/VC &lt; 70 %</b>	<b>30 % Soll ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll</b>
<b>IV sehr schwer</b>	<b>FEV1/VC &lt; 70%</b>	<b>FEV1 ≤ 30 % Soll</b>

In der 2011 aktualisierten Leitlinie der GOLD richtet sich die Therapie von COPD-Patienten zusätzlich zu den Lungenfunktionsuntersuchungen nach der Symptomenschwere und der Exacerbationsrate. Mit Hilfe eines Fragebogens werden die additiven Parameter erhoben und eine Einteilung in 4 Kategorien (Tabelle 2) vorgenommen (Vestbo et al., 2013).

**Tabelle 2 Einschätzung des COPD - Schweregrades zur Therapieempfehlung**

<b>GOLD Klassifikation</b> entsprechend Lungenfunktion	1	<b>C-</b> hohes Risiko, wenige Symptome	<b>D</b> hohes Risiko, vermehrte Symptome	≥2	<b>Exacerbations- rate</b>
	2				
	3	<b>A</b> Geringes Risiko, wenige Symptome	<b>B</b> Geringes Risiko, vermehrte Symptome	1	
	4			0	
		<b>Ergebnis des Fragebogentests</b>			
		CAT < 10 oder mMRC 0 - 1	CAT ≥ 10 oder mMRC ≥ 2		

### 1.1.3 Epidemiologische Daten

In der Vergangenheit wurden uneinheitliche Definitionen für die COPD verwendet, sodass es sich schwierig gestaltete, die Prävalenz, Morbidität und Mortalität exakt zu bestimmen.

Die WHO-Definition orientiert sich nur an den Symptomen der Erkrankung, wie Husten und Auswurf, und gibt keine quantitativ messbaren Parameter vor. Erst durch die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) gelang es 2003 Lungenfunktionsparameter als Diagnosekriterien festzulegen, mit denen eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse möglich wurde. Dennoch handelt es sich bei den COPD noch immer um stark unterdiagnostizierte Erkrankungen, da sie oft erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch werden (Celli et al., 2004).

In der Literatur findet man mit Prävalenzangaben zur COPD von 10 – 19 % stark schwankende Zahlen. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass die Untersuchungen in verschiedenen Ländern und mit zum Teil verschiedenen Methoden durchgeführt wurden (Viegi et al., 2007). Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland 3 – 5 Millionen Menschen, in den USA 16 Millionen Menschen und weltweit ca. 600 Millionen Menschen von einer COPD betroffen sind. Zudem ist die COPD

mittlerweile die vierthäufigste Todesursache in den USA und Europa. Eine Prognose der WHO besagt, dass die COPD im Jahr 2020 auch weltweit die dritthäufigste Todesursache sein wird. Auf Grund dieser schwankenden Datenlage zur Prävalenz und um die zukünftig mit der COPD verbundenen Lasten abschätzen zu können, entschied sich 2002 die WHO zur Durchführung einer weltweiten Untersuchung der Prävalenz und möglichen Kosten der COPD. Ergebnis der BOLD – Studie (engl. Burden of Obstructive Lung Disease) war, dass weltweit die COPD eine höhere Prävalenz ab Stadium II aufweist als bisherige Untersuchungen angaben (10,1 %). Dabei ergaben sich für Frauen und Männer Unterschiede in den Prävalenzangaben. Die Männer weisen laut BOLD eine weltweite Prävalenz von 11,8 % und die Frauen von 8,5 % auf. Diese Unterschiede werden unter anderem auf das unterschiedliche Rauchverhalten von Männern und Frauen zurückgeführt. In Deutschland war Hannover als Untersuchungsort der Studie vertreten. Deutschland weist laut BOLD nach Island die geringste Prävalenz für die COPD auf. Bei der geschlechtsspezifischen Untersuchung zeigte sich für die Männer eine Prävalenz von 8,7 % und für die Frauen 3,7 % (Stang et al. 2000; Lundbäck et al., 2003; Menezes et al., 2005; Buist et al., 2007; Schirnhöfer et al., 2007).

#### **1.1.4 Pathogenese**

Die Entstehung einer COPD ist momentan im Fokus der Forschung. Die aktuelle Datenlage lässt den Rückschluss zu, dass verschiedene Mechanismen zur Pathogenese einer COPD beitragen. Im Vordergrund stehen dabei chronische Entzündungsreaktionen, die durch die Inhalation von Partikeln oder Gasen verursacht werden. Dadurch strömen vermehrt Entzündungszellen in die Lungen und Atemwege, die ihre Entzündungsmediatoren ausschütten. In der Folge kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts von proteolytischen und antiproteolytischen Molekülen zugunsten ersterer. Die gesteigerte proteolytische Aktivität kann Schäden am Lungengewebe verursachen und der damit verbundene oxidative Stress ruft Dysfunktionen und eine gesteigerte Apoptose der Lungenzellen hervor. Diese Mechanismen können somit die Entstehung eines Lungenempysems begünstigen.

Noxen wie Zigarettenrauch, Gase oder Feinstaub lösen eine Aktivierung der Epithelzellen des Atemtraktes und der Alveolarmakrophagen aus. Die Epithelzellen produzieren daraufhin vermehrt Schleim, der durch die Überforderung des mukoziliären Apparates (durch dieselben Noxen) in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung nicht mehr abtransportiert werden kann. Die Schleimansammlung in den Atemwegen stellt einen idealen Nährboden für unterschiedlichste Erreger dar, die die Ursachen für eine akute Verschlechterung (Exacerbation) der COPD darstellen können. Zum anderen erschwert

der Schleim den Luftstrom in den Atemwegen und führt dadurch wiederum zu progredienter Verschlechterung der Symptome Atemnot, Husten und Auswurf.

Den Makrophagen wird nach aktueller Vorstellung die zentrale Rolle für die Induktion einer COPD unterstellt, da ihre Anzahl in den Atemwegen, im Lungengewebe und in der bronchoalveolären Lavage bei Patienten mit COPD um das 5 – 10 fache erhöht ist und die Makrophagenanzahl zusätzlich mit dem Schweregrad einer COPD korreliert. Die Makrophagenaktivierung bewirkt einerseits die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren (z.B. Tumornekrose Faktor  $\alpha$ , Interleukin – 8, Leukotrien – 4), die den Einstrom von anderen Entzündungszellen wie Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten bewirken. Andererseits werden von den Makrophagen Proteasen und reaktive Sauerstoffmetabolite ausgeschüttet, die das umgebende Lungengewebe angreifen und zerstören können (Vogelmeier et al., 2006).

Des Weiteren ist bekannt, dass das Zigarettenrauchen die Anzahl der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten steigert und wahrscheinlich gleichzeitig ihre Deformierbarkeit herabsetzt und somit ihre Sequestration in den Lungenkapillaren begünstigt. Es wird weiterhin diskutiert, dass Neutrophile in der Mikrozirkulation der Lunge aktiviert werden und dadurch auch reaktive Sauerstoffmetabolite und Proteasen freisetzen (Molfino et al., 2004; Mac Nee, 2007).

Laurell und Erikson konnten 1963 in ihren Untersuchungen nachweisen, dass Patienten mit einem genetisch bedingten Mangel an  $\alpha$ 1-Antitrypsin, dem wichtigsten Inhibitor der neutrophilen Elastase, häufiger an einem Lungenemphysem erkranken (Laurell und Eriksson, 1963). Weitere grundlegende Experimente von Gross et al. konnten die Protease-Antiprotease-Hypothese untermauern, die besagt, dass das relative Gleichgewicht zwischen Proteasen und ihren Inhibitoren die Empfänglichkeit der Lunge für emphysematöse Destruktionen determiniert (Gross et al., 1965). Inzwischen ist bekannt, dass bestimmte Mutationen zu einer Verminderung des Serumspiegels von  $\alpha$ 1-Antitrypsin führen (Shapiro und Ingenito, 2005).

Reaktive Sauerstoffmetabolite (z.B. Wasserstoffperoxid) und oxidativer Stress stehen unter Verdacht, bei der Pathogenese der COPD involviert zu sein. Verschiedene Stoffwechselprodukte des Sauerstoffs spielen eine physiologische Rolle bei der Homöostaseregulation und Signalübertragung der Zelle. Ist Wasserstoffperoxid im Überschuss vorhanden, zum Beispiel durch übermäßiger Exposition gegenüber Zigarettenrauch oder Luftverschmutzung, wird die Zelle vermehrt oxidativem Stress ausgesetzt. Der oxidative Stress bewirkt, dass fehlgesteuerte Reaktionen innerhalb der Zelle an Proteinen, Nukleinsäuren und Lipiden ablaufen können und somit zu Zellschäden

führen. Des Weiteren wird vermutet, dass geringe Konzentrationen dieser Oxidantien nicht nur eine signifikante Verschlechterung des Zilienschlags verursachen und damit die mukuziliäre Clearance beeinträchtigen können, sondern auch eine Bronchokonstriktion bewirken (Molfino et al., 2004; MacNee, 2007; Snoeck-Stroband, 2007).

Andere Einflussfaktoren, wie die Rolle der Apoptose bei der Entstehung der COPD und autoimmunologische Prozesse haben bislang teilweise widersprüchliche Ergebnisse geliefert und werden derzeit intensiv untersucht (Vogelmeier, 2006).

Eine COPD bleibt in fortgeschrittenen Stadien nicht auf die Lunge beschränkt. Die Erkrankung ist mit Funktionsstörungen verschiedener Organsysteme verbunden. Das Ausmaß der systemischen Komponenten ist bei den Patienten sehr unterschiedlich und die Ursachen in vielen Fällen unbekannt. Zu den systemischen Komponenten der COPD gehören Störungen im Gesamtorganismus (Gewichtsverlust, Kachexie), Herz-Kreislauf-System (koronare Herzerkrankung, Cor pulmonale), Skelettmuskulatur (Muskelschwäche, -atrophie), knöchernes Skelett (Osteoporose), Zentralnervensystem (Depression) und Endokrinium durch Hormonmangel (Vogelmeier, 2006).

### **1.1.5 Risikofaktoren**

Bei COPD handelt es sich um multifaktorielle Erkrankungen, bei denen man zwischen exogenen und endogenen Faktoren unterscheidet. Zu den exogenen Faktoren zählen zum Beispiel das Zigarettenrauchen, Luftverschmutzung (z.B. am Arbeitsplatz) und rezidivierende bronchopulmonale Infekte. Bei endogenen Faktoren werden Antikörpermangelsyndrome (z.B. IgA-Mangel),  $\alpha$ 1-Proteaseinhibitormangel, primäre Dyskinesie und andere genetische Faktoren diskutiert (Shapiro und Ingenito, 2005).

Unbestritten ist mit weitem Abstand die wichtigste Ursache für die COPD, das Zigarettenrauchen. Es wird allgemein geschätzt, dass 15 – 50 % aller Raucher eine COPD entwickeln (Goren und Bruderman, 1989; Stang et al., 2000). Bereits als zweitwichtigste Ursache obstruktiver Atemwegserkrankungen rangiert die berufliche Exposition gegenüber Stäuben, Gasen und Dämpfen. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine solche berufliche Exposition mit einem verstärkten Abfall der Lungenfunktionswerte und einem Anstieg der Häufigkeit der Erkrankungen an COPD verbunden ist (Hnzido et al., 2002; Trupin et al., 2003). Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe und Dauer der Exposition und den Verlusten in den Lungenfunktionswerten (Becklake, 1989). Insgesamt lassen sich ca. 10 – 20 % aller Erkrankungen an COPD auf eine berufliche Exposition zurückführen.

Als berufliche Auslöser einer COPD können im Wesentlichen 3 Gruppen von Schadstoffen unterschieden werden: **anorganische Stäube** mit spezifischer Wirkung wie Quarz, **organische Stäube**, z.B. endotoxinhaltige landwirtschaftliche Stäube und **toxisch irritative Dämpfe und Gase** wie z.B. nitrose Gase.

## 1.2 Staub

### 1.2.1 Staubeinteilung

Staub ist ein Sammelbegriff für feste Partikel die in Gasen (z.B. Luft) lange Zeit schweben, wenn sie aufgewirbelt werden. Staub entsteht bei einer Vielzahl von natürlichen, physikalischen und chemischen Prozessen. Es existieren verschiedene Einteilungen für Stäube. Einerseits kann man Stäube in organische (Pollen, Bakterien, Pilzsporen) und anorganische Staubteilchen (Mineralfasern, Gesteinstaub) unterteilen. Eine andere Einteilung bezieht sich auf die Größe der Staubpartikel und der damit verbundenen Reichweite im Respirationstrakt des Menschen. Staubteilchen mit einer Größe von mehr als 5 µm werden durch die natürlichen Filtermechanismen (Nasenhaare, Schleimhaut etc.) des oberen Respirationstraktes aufgehalten, durch das Flimmerepithel in Richtung Rachen transportiert und schließlich abgehustet. Sie gelangen deshalb nicht in die tiefen Atemwege. Alveolengängige Stäube (Partikeldurchmesser < 5 µm) können jedoch die unteren Atemwege bis in die Alveolen erreichen. Sie werden dort von Makrophagen aufgenommen und über das mukoziliäre System exkorporiert oder über das Lymphsystem ins Interstitium transportiert. Alveolarstaubpartikel die nicht phagozytiert werden, können direkte Lungengewebsreaktionen (z.B. mechanische Blockierungen, chemisch-irritative oder toxische Wirkungen, Antikörperbildungen, Speicherung, Fibrinogene und kanzerogene Wirkungen etc.) auslösen (Kraus et al., 2004).

### 1.2.2 Lungenerkrankungen durch anorganische Stäube

Die am besten untersuchten und epidemiologisch gesicherten Zusammenhänge zwischen beruflicher Staubexposition und Lungenerkrankungen (z.B. Silikose, COPD, und Karzinome) bestehen für kristalline Kieselsäuren (z.B. Quarz) und organische Stäube aus der Landwirtschaft (z.B. organic toxic dust syndrome). Auch für viele toxisch irritative Dämpfe und Gase ist ein Zusammenhang nachgewiesen (McCunney et al., 2009; Merget et al., 2002; Latza und Baur, 2005).

Auf der Grundlage der Erkrankungszahlen aus diesen epidemiologischen Studien wird diskutiert, ob auch Expositionen gegenüber anderen anorganischen Stäuben ohne

spezifische Wirkung die Ursache einer COPD sein können. Untersuchungen im Steinkohlebergbau und im Uranbergbau wiesen übereinstimmend bei einer Exposition gegenüber alveolengängigem Staub eine mit der Dauer der Exposition assoziierte Abnahme der FEV1 nach. Dieser Effekt war sowohl unter Nichtrauchern als auch (noch stärker) unter Rauchern ausgeprägt (Möhner et al., 2013; Peňa et al., 2000).

Gut bekannt ist, dass einige spezifische anorganische Stäube, wie zum Beispiel Asbest oder Quarz, typische Veränderungen im Thoraxbild, meist in Form von kleinen Fleckschatten und Pleuraveränderungen, verursachen. Wissensmangel herrscht aber in Bezug auf andere berufliche Staubexpositionen (z.B. im Straßen- oder Stahlbau). Die Frage, ob auch die Einwirkung anderer anorganischer Stäube (z.B. biopersistente granuläre Stäube) zu typischen radiologischen Veränderungen, wie z.B. einer Zunahme der Schattendichte im Röntgen-Thorax-Bild führt, kann bisher nicht ausreichend beantwortet werden.

### **1.2.3 Epidemiologische Daten zu beruflichen Lungenerkrankungen am Beispiel der kristallinen Kieselsäuren**

Erste Krankheitsberichte zu Pneumokoniosen stammen aus dem Altertum. Während der industriellen Revolution kam es im Rahmen der Mechanisierung zu einer Zunahme der beruflichen Staubexposition.

Weltweit zählen die Pneumokoniosen heute zu den häufigsten arbeitsbedingten Erkrankungen (ATS, 1997).

In Deutschland ist die Zahl der anerkannten Silikosen pro Jahr rückläufig. Hauptgrund dafür dürfte sein, dass seit 1960 Nassgewinnverfahren im Bergbau angewendet werden und dass regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen erfolgen. 2010 wurden ca. 1.000 Silikosen anerkannt. 1970 waren es noch ca. 5.000 Fälle/Jahr. (Schlesinger, 2007).

### **1.2.4 Mechanismen bei der Entstehung von staubbedingten Berufskrankheiten**

Die beruflich bedingten Erkrankungen sind in ihrer Morphologie sehr unterschiedlich. Dennoch bestehen zahlreiche Übereinstimmungen bei den komplexen Pathomechanismen sowohl bei den einzelnen beruflichen Stäuben (z.B. Silikose und Asbestose) als auch bei der Entstehung einer COPD. Grundannahme ist bei allen, dass ein inerter Stoff in die Alveolen eingeatmet wird. Dabei ist die Dosis entscheidend.

Kleinere Staubkonzentrationen können durch die mukoziliäre Clearance eliminiert werden. Bei höheren Konzentrationen kommt es zur Überladung des mukoziliären Apparates. In der Folge werden die Partikel ins Lungeninterstitium verlagert, rufen dort eine Immunantwort hervor und können dadurch die Entstehung einer Lungenfibrose hervorrufen. Durch den Zerfall von interstitiellen Alveolarmakrophagen kommt es zur Proliferation von Histiocyten mit Graulombildung (zellarme Knötchen aus Kollagen). Welche Erkrankung entsteht ist dabei abhängig von der Zusammensetzung des Staubes. Je weniger Quarz enthalten ist, desto weniger Granulome treten auf und desto eher entsteht ein Lungenemphysem (Brown et al., 2005; Fabini, 1995; Fabini und Hubbard, 2003; Guthrie et al., 1995; Shins et al., 2002a; Shins et al., 2002b; Shoemaker et al., 1995).

### **1.3 Röntgen**

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Funktionsweise des Röntgens im klinischen Alltag und soll einen kleinen Überblick über den Stellenwert des Röntgens bei der Diagnostik der COPD sowie bei der Begutachtung von staubexponierten Probanden geben.

#### **1.3.1 Erzeugung von Röntgenstrahlen**

Röntgenstrahlen werden in Röntgenröhren erzeugt. In diesem hochevakuierten Glaskolben sind 2 Metallelektroden aus Wolfram eingeschmolzen. Die Kathode wird durch einen Heizstrom erhitzt bis sie Elektronen aussendet. Durch Anlegen einer Hochspannung werden die Elektronen zur Anode hin beschleunigt und in den Schichten des Anodenmaterials abgebremst. Die Aufprallstelle der Elektronen (Brennfleck) wird dadurch sehr stark erhitzt und ein kleiner Anteil der ausgesendeten Kathodenelektronen gelangt in die Nähe der Atomkerne der Anode.

Für die Entstehung von Röntgenstrahlen werden im Wesentlichen 2 physikalische Mechanismen verantwortlich gemacht: Der erste Mechanismus beruht auf der Theorie, dass durch das Herausschlagen von Elektronen an der innersten Schale der Atomhülle des Anodenmaterials durch fremde Elektronen aus der Kathode charakteristische Röntgenstrahlen entstehen. Diese Strahlen entstehen vor allem durch das Ausfüllen des „Elektronenloches“ an der innersten Schale mit Elektronen aus den äußeren Elektronenschalen des Atoms. Der zweite Mechanismus beruht auf der Bremsstrahlung dieser Elektronen beim Auffüllen des „Elektronenloches“. Die Röntgenstrahlung entsteht somit immer an der Anode (Reiser, 2011).

### **1.3.2 Bedeutung von Röntgen bei der Diagnostik von COPD**

In der Diagnostik der COPD gilt der Lungenfunktionstest als Goldstandard. Der radiologische Nachweis einer COPD gestaltet sich indes schwieriger. Eine Möglichkeit zur bildlichen Darstellung der Lungen bietet das konventionelle Röntgen. Diese Untersuchung ist auf Grund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit, der geringeren Strahlenbelastung, des geringeren Kostenaufwandes und des häufigen Einsatzes in der täglichen Diagnostik eine beliebte Untersuchungsmethode. Allerdings ergeben sich bei der Darstellung von multifaktoriellen Erkrankungen, wie der COPD, für diese Untersuchungsmethode Grenzen. Zum Beispiel treten bei der COPD Lungenemphysem und chronische Bronchitis häufig gemeinsam auf, sodass es sich schwer abschätzen lässt, welche Erkrankung die Veränderungen im Röntgenbild hervorruft.

In Bezug auf die Diagnostik bei der COPD empfiehlt die Deutsche Atemwegsliga in ihrer Leitlinie zur Diagnostik einer COPD stets die Anfertigung eines Röntgen-Thorax bei der Erstdiagnose einer COPD. Diese Empfehlung basiert auf der Tatsache, dass so eindeutige Emphysemlasen identifiziert, andere schwere Lungenerkrankungen (z.B. Bronchialkarzinom) und Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik einer COPD ausgeschlossen werden sollen (Thurlbeck und Simon, 1978; Vogelmeier, 2007). In fortgeschrittenen Stadien dienen Röntgen-Aufnahmen dazu, eine mögliche portale Hypertension zu erkennen oder bei Exacerbationen neue Infiltrate oder kardiale Dekompensationen zu bestätigen (Reich et al., 1985)

Verschiedene Studien kommen zu dem Ergebnis, dass allein durch Thoraxübersichtsaufnahmen nicht die Diagnose der chronischen Bronchitis gestellt werden kann, dass sie aber durchaus eingesetzt werden sollte, um andere Erkrankungen, die die Symptome der Bronchitis imitieren auszuschließen und die Diagnostik der COPD zu unterstützen (Cleverley und Muller, 2000).

### **1.3.3 Bedeutung von Röntgen bei der Diagnostik staubbedingter Berufskrankheiten**

Ein weltweit anerkanntes Untersuchungsverfahren zur Diagnostik von Berufskrankheiten durch inhalativ aufgenommene anorganische Stäube und Noxen ist die Röntgen-Thoraxaufnahme im posterioren-anterioren Strahlengang. Sowohl bei arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen als auch bei der Diagnostik von Berufskrankheiten der Atemwege wird die Anfertigung von konventionellen Röntgenaufnahmen empfohlen (Hering et al., 2003; Kraus et al., 2004).

Immer häufiger wird die Frage diskutiert, ob auch eine berufliche Exposition gegenüber anorganischen Stäuben zur Ausprägung einer COPD beiträgt (Brüske et al., 2012). Das International Labour Office (ILO) hat 1950 ein weltweit anerkanntes epidemiologisches Instrument zur systematischen Erfassung der Inhalationsfolgen von alveolengängigem anorganischen Staub entwickelt. 1980 und 2000 wurde die Klassifikation aktualisiert. Seit 1950 wird zur Begutachtung von Pneumokoniosen die ILO-Klassifikation eingesetzt. Bei bestimmten Berufskrankheiten kommt es auf Grund von Stäuben zu spezifischen Veränderungen im Röntgenbild der Lunge meist in Form einer Zunahme der Verschattung im Röntgen-Thoraxbild, z.B. bei Silikose, Asbestose, Erkrankungen durch Aluminium und seine Verbindungen und Lungenfibrose durch Metallstäube bei der Herstellung von Hartmetallen.

Bei der ILO 2000 handelt es sich um ein rein deskriptives Instrument, das keine konkreten Rückschlüsse auf die Funktion der Lunge, die Ursache der Schattengebung, die Arbeitsfähigkeit oder die Entschädigungspflicht gibt. Sie dient aber in einigen Industrieländern (z.B. in Deutschland) als zusätzliches Kriterium zur Anerkennung von Berufskrankheiten, wie Asbestose und Silikose (ILO 2002). Die radiologische „Basisuntersuchung“ ist wegen der ubiquitären Verfügbarkeit, der kostengünstigen Herstellung und geringen Strahlenexposition, die Röntgenaufnahme des Thorax in Hartstrahlentechnik. Für die Anwendung der ILO-Klassifikation wird ein Vergleich mit Standardbildsätzen vorausgesetzt. Beurteilt werden Bildgüte, Schattenform, Streuung und Lokalisation von Schatten sowie Pleuraveränderungen (Hering et al., 2003; Kraus et al., 2004).

## 2. Methodik

### 2.1 Studiendesign

Grundlage dieser Arbeit waren die Probanden aus einer Fall – Kontrollstudie zum Zusammenhang der allgemeinen beruflichen Staubbelastung und der Entstehung einer COPD (Meinel, 2011). Es wurden für alle Probanden die zuletzt angefertigten Röntgenthoraxbilder angefordert. Anhand der Probanden mit COPD (ursprüngliche Fallgruppe) und der Probanden ohne COPD (ursprüngliche Kontrollgruppe) sollten die in folgenden Fragen beantwortet werden:

- a) Patienten mit COPD: Hat ein höherer Schweregrad einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (engl. Chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung: COPD) Einfluss auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen-Thoraxbild?
- b) Patienten ohne COPD: Hat eine berufliche Exposition gegenüber biopersistenten anorganischen Stäuben Einfluss auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen-Thoraxbild?

Die Trennung des Fall-Kontrollstatus erfolgte, um mögliche gegenseitige Einflüsse von COPD und allgemeiner beruflicher Staubbelastung auszuschließen.

Die Rekrutierung erfolgte im Zeitraum von 14.01.2006 bis 01.04.2008 in folgenden Kliniken:

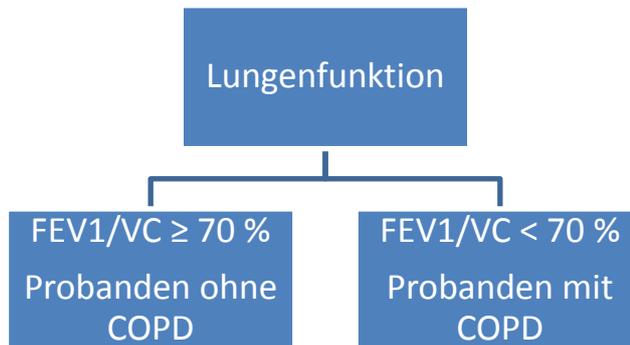
1. Universitätsklinikum Halle, Standort Klinikum Kröllwitz, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Department für Innere Medizin, Chirurgische und neurochirurgische Kliniken, Klinik für Orthopädie, Hautklinik)
2. Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau gGmbH, Röntgenstr. 1, 06120 Halle, Klinik f. Innere Medizin II / Pneumologie, Herr CA Prof. Dr. med. W. Schütte

Rekrutiert wurden alle stationären Patienten, die in diesem Zeitraum eine Lungenfunktionsuntersuchung erhielten und die unten aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten. Die Rekrutierung erfolgte unabhängig von der Einweisungs- bzw. Arbeitsdiagnose. Die Probanden wurden auch unabhängig von der Art ihrer beruflichen Tätigkeit eingeschlossen.

Es gingen insgesamt 109 Probanden mit COPD und 99 Probanden ohne COPD in die Auswertung ein. Die Zustimmung der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität zur Durchführung der Untersuchung wurde am 13.06.2006 erteilt.

### 2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einteilung der Probanden erfolgte gemäß der Klassifikation nach GOLD. Als Probanden mit COPD wurden somit alle Patienten deklariert, die in der Lungenfunktion Anzeichen einer Obstruktion mit einer FEV1/VC < 70 % aufwiesen. Das Alter der Probanden lag zwischen 25 und 70 Jahren. Diese Altersgrenzen wurden im Vorfeld der Studie festgelegt, um den Zusammenhang einer möglichen Erkrankung zum Arbeitsleben zu sichern.



Probanden ohne COPD waren somit Patienten, die in der Lungenfunktion einen Quotienten FEV1/VC  $\geq 70\%$  aufwiesen und auch ansonsten normale Ventilationswerte sowie eine unauffällige Fluss-Volumen-Kurve erreicht hatten. Für die Kontrollen erfolgte ein Matching hinsichtlich Alter ( $\pm 1$  Jahr) und Geschlecht zu den Fällen.

#### Einschlusskriterien Probanden mit COPD:

1. stationäre Behandlung im Universitätsklinikum Halle oder im Krankenhaus Martha-Maria Halle/Dölau
2. Lungenfunktionsuntersuchung während der stationären Behandlung
3. Quotient FEV1/VC < 70 %
4. Alter 25-70 Jahre

#### Einschlusskriterien Probanden ohne COPD:

1. stationäre Behandlung im Universitätsklinikum Halle oder im Krankenhaus Martha-Maria Halle/Dölau
2. Lungenfunktionsuntersuchung während der stationären Behandlung
3. Quotient FEV1/VC > 70 % und normale Ventilationswerte bzw. Fluss-Volumen-Kurven
4. Alter 25-70 Jahre

### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Es galten für alle Probanden folgende Ausschlusskriterien:

1. schlechter körperlicher Allgemeinzustand, der die Ausführung der Lungenfunktionsuntersuchung beeinträchtigt
2. schlechte deutsche Sprachkenntnisse oder Schwerhörigkeit
3. folgende bekannte Erkrankung der Lunge oder Atemwege: Tumoren des Kehlkopfes, der Luftröhre, der Lunge oder Pleura; Mukoviszidose, kurz zurückliegende Operation am Bauch oder Thorax oder Pneumonie in den letzten 6 Monaten
4. diagnostisch gesichertes Asthma bronchiale

### **2.1.3 Rekrutierung**

Rekrutiert wurden alle Patienten, die in den Lungenfunktionsabteilungen des Universitätsklinikums Halle (UKH) und des Krankenhauses Martha-Maria Halle/Dörlau aus diagnostischen Zwecken eine Lungenfunktionsprüfung erhielten und die Voraussetzungen gemäß den Einschlusskriterien für die Studie erfüllten. Im UKH wurden dabei Patienten aus all den Abteilungen rekrutiert, die regelmäßig Lungenfunktionsuntersuchungen anfordern. Im Krankenhaus Martha – Maria Halle/Dörlau stammten, aus organisatorischen Gründen, alle Patienten aus der Klinik für Innere Medizin. Die Stationen, von denen Patienten in die Studie aufgenommen wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3 Herkunftskliniken der rekrutierten Fälle und Kontrollen**

Universitätsklinikum Halle	Abteilung für Herz – Thorax Chirurgie (HTC 2), Allgemein und Viszeralchirurgie (C1-4), Stationen der Klinik für Inneren Medizin (I1-I10, außer Intensivstationen ), Stationen der Klinik für Dermatologie
Krankenhaus „Martha – Maria“ Halle-Dörlau	Stationen 28 und 29 in der Klinik für Innere Medizin

Sämtliche ausgedruckte Lungenfunktionsbögen wurden regelmäßig von einem Studienmitarbeiter hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Für alle Fälle und Kontrollen wurde ein Rekrutierungsbogen angelegt (siehe Anlage). Wenn Ausschlusskriterien vorlagen, wurden diese auf dem Rekrutierungsbogen vermerkt. Die Rekrutierungsbögen wurden getrennt nach Probandengruppen archiviert.

Wenn ein Patient alle Einschlusskriterien erfüllte, wurde er von einem geschulten Interviewer auf der jeweiligen Station aufgesucht, über die Zielstellung und den Ablauf der Studie aufgeklärt und um Teilnahme an der Studie gebeten. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde dokumentiert. Es wurde außerdem erfragt, wann und in welcher Einrichtung bei dem Probanden zuletzt eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt wurde. Des Weiteren wurde für die Probanden ohne COPD ein Zeitpunkt zur Durchführung des Interviews abgesprochen.

Im Anschluss an das Interview erfolgte zeitnah die Anforderung der zuletzt im Rahmen der Diagnostik angefertigten Röntgenthoraxbilder aus den jeweiligen radiologischen Abteilungen der Kliniken oder ambulanten Arztpraxen. Es wurden dabei zunächst die kompletten Röntgenunterlagen der Probanden angefordert und die technisch beste Aufnahme für die Auswertung nach ILO 2000 ausgewählt. Die angeforderten Aufnahmen durften nicht älter als ein Jahr sein.

## **2.2 Lungenfunktionsdiagnostik**

Bei der Spirometrie werden durch Atemmanöver des Probanden statische und dynamische (forcierte) Lungenvolumina erfasst. Atemvolumina, die aus abgrenzbaren Teilvolumina bestehen, werden als Kapazitäten bezeichnet z.B. VC-Vitalkapazität und ERV-Expiratorisches Reservevolumen. Größen, für deren Messung der zeitliche Verlauf

entscheidend ist, stellen dynamische Lungenvolumina dar z.B. FEV1. Zudem können die Strömungsgeschwindigkeiten (Fluss l/s) bei forcierten Atemmanövern aufgezeichnet werden. Diese Messwerte MEF50, MEF25 repräsentieren im Wesentlichen die Strömungsverhältnisse in den kleinen Atemwegen. Der Atemwegswiderstand, der in normaler Atemruhelage ermittelt wird, ist im Vergleich zu den anderen Parametern unabhängiger von der Mitarbeit der Probanden. Die wesentlichen in der Spirometrie erfassten Messgrößen in Bezug auf diese Studie sind:

- a) Vitalkapazität (VC): Das Volumen, das nach tiefer Inspiration maximal ausgeatmet werden kann (maximal willkürlich ventilierbares Volumen).
- b) Einsekundenkapazität (FEV1): Das Volumen, das nach maximaler Inspirationslage, forciert (unter maximaler Anstrengung) in der ersten Sekunde der Expiration ausgeatmet werden kann.
- c) Relative Einsekundenkapazität (FEV1%VC): Das Lungenvolumen, das forciert in der ersten Sekunde nach maximaler Inspirationslage ausgeatmet werden kann, bezogen auf die Vitalkapazität.

Anhand der Lungenfunktionsdiagnostik kann in der Klinik einerseits die Ventilation (Belüftung) der Lunge, sowie deren physiologische oder pathologische Funktion als Organ für den Gasaustausch und die respiratorische Reserve bei großen chirurgischen Eingriffen beurteilt werden.

Die Lungenfunktionsuntersuchung (Bodyplethysmographie) wurde von einer erfahrenen Medizinisch Technischen Assistentin durchgeführt. In beiden Kliniken erfolgten die Messungen am Gerät Jäger Masterlab 4 mit Registrierung der Fluss-Volumen-Kurven. Vor der Untersuchung dokumentierte die MTA Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht des Patienten. Die Geräte arbeiten mit den Sollwerten nach EGKS 1999 (Sollwerte Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl, Jahreszahl).

Es wurden mindestens 3 Atemmanöver mit Registrierung der Fluss-Volumen-Kurve ausgeführt, in die Auswertung gehen die jeweils besten Werte ein. Die Qualität der Lungenfunktion wurde anhand der Form und der Reproduzierbarkeit der Fluss-Volumen-Kurven bewertet. Für die beiden besten Atemmanöver durfte der Messwertunterschied für die Parameter FEV1 und VC nicht mehr als 200 ml betragen. Des Weiteren wurde die Mitarbeit des Probanden beurteilt. Es wurde ein Protokoll der Lungenfunktionsmessung

ausgedrückt, das alle relevanten Messwerte enthält und die Beurteilung der Qualität der Lungenfunktion durch einen Studienmitarbeiter erlaubt.

**Folgende Messgrößen aus der Lungenfunktionsuntersuchung wurden für die Studie dokumentiert:** FEV1, VC, FEV1/VC. Die Eingabe der Werte erfolgte in Ist%/Soll. Nur für den Quotienten FEV1/VC wurde der absolute Wert in % angegeben.

### 2.3 Interview

Die berufliche Staubexposition der Probanden ohne COPD wurde mit Hilfe eines computergestützten, standardisierten Interviews erfasst. Um eine standardisierte Befragung zu ermöglichen, erfolgte die Durchführung der Befragung von zuvor geschulten Interviewern. Zusätzlich wurde ein Handbuch für die Interviewer erstellt, in dem der genaue Ablauf der Befragung beschrieben war und an dem sich die Interviewer orientieren konnten.

Die durchschnittliche Interviewdauer betrug 45 bis 60 Minuten. Für jeden Probanden wurde dazu vor dem Interview eine eigene Interviewdatei angelegt und eine eigene 4 stellige ID manuell generiert. Die Interview-ID setzte sich zusammen aus der Identifikationsnummer des Interviewers und der fortlaufenden Nummer des Interviews.

#### Aufbau des Interviews

Das Interview bestand aus mehreren Teilen:

- a) **Allgemeiner Teil:** In diesem Abschnitt des Interviews wurden Patientenangaben, Name, Adresse, Telefonnummer, derzeitige Station und die Aufnahmediagnose dokumentiert.
- b) **Medizinischer Teil:** Hier wurden Angaben des Probanden bezüglich seiner Symptome (Husten, Auswurf und Luftnot), Angaben zum Rauchverhalten (Raucherstatus, alle Rauchphasen ab 12 Monate mit Länge der Phase und Angaben zum täglichen Zigarettenkonsum), seines Allergiestatus (allergische Rhinitis, Hautekzeme, Asthma usw.), der familiären allergischen Vorbelastung (Asthma, Ekzeme, allergische Rhinitis, chronische Bronchitis), seinen Begleiterkrankungen, seiner Lungenerkrankungen und deren derzeitiger Behandlung dokumentiert und die Lungenfunktionsparameter aus den Lungenfunktionsbögen erfasst.
- c) **Arbeitsbereiche:** Das Interview enthielt eine Liste mit Fragebögen zu verschiedenen Branchen und Tätigkeitsbereichen. In Vorbereitung auf die Berufsanamnese wurde der Proband gefragt, in welcher dieser Branchen und Tätigkeitsbereich er gearbeitet

hat. Im darauffolgenden detaillierten Interview wurden dann nur Fragen zu den Bereichen gestellt, in denen der Proband auch tatsächlich tätig war.

- d) **Berufsphasen:** Anschließend wurden die Berufe des Probanden erfragt, in denen er mindestens 6 Monate durchgängig beschäftigt war. Dabei wurden in diesen jeweiligen Berufsphasen die Arbeitsbereiche erfasst, in denen eine Staubexposition vorlag. Der Proband machte für die einzelnen Arbeitsbereiche genaue Angaben zur Art der Tätigkeit bzw. Art der Staubbelastung. Für jede Phase wurde die Dauer der staubbelastenden Tätigkeit in Stunden/Tag erfasst und die Anzahl der Tage/Woche bzw. Tage/Jahr an denen diese Tätigkeit ausgeführt wurde.
- e) **Arbeitsplatzbedingungen (APB):** Wenn ein Proband in einer Berufsphase eine Staubexposition aufwies, so wurden vom Interviewer zusätzlich die Arbeitsplatzbedingungen erfragt, z.B., ob eine Absaugung vorhanden war oder Atemschutz getragen wurde, Raumgröße, Beschwerden an den Atemwegen bei der Tätigkeit.

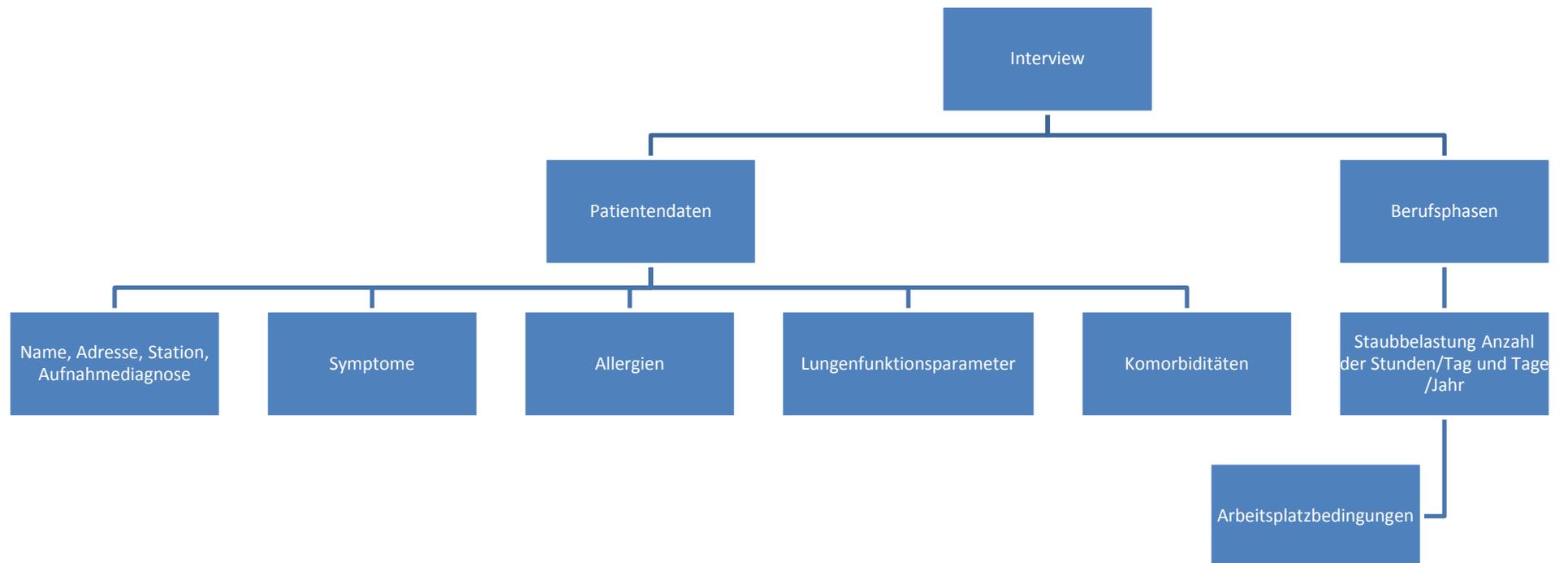


Abbildung 1 Aufbau des Interviews

### Beurteilung der Art der Staubexposition

Für die Auswertung wurde die berufliche inhalative Exposition gegenüber Stäuben/Stoffen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Atemwege in drei Kategorien eingeteilt. Erstens Stäube, von denen eine spezifische Wirkung auf die Lunge und die Atemwege und typische Veränderungen im Röntgenbild bekannt sind (z.B. Asbest), zweitens Stäube, bei denen bisher keine spezifische Wirkung auf die Atmungsorgane nachgewiesen ist (=biopersistente granuläre Stäube). In die dritte Gruppe wurden irritative Stoffe eingeordnet, die eine reizende Wirkung auf die Atemwege haben und somit als Einflussfaktor für die Entwicklung einer COPD betrachtet werden müssen.

**Tabelle 4 Einteilung der Staubexposition**

Spezifische Stäube	Unspezifische Stäube	irritativ toxische Stoffe
Asbest	Tätigkeiten im Bau	Säuren/ Laugen
Bergbau: Quarzstaub aus Steinkohle-, Kupferschiefer-, Uranbergbau, Steinbruch, Gießerei,	Bergbau: Kali, Braunkohle	
Keramikstäube	Holzstäube	
	Staub Kraftwerk	
	Landwirtschaftliche Stäube	
	Papierstäube	
Metallherstellung (Gießerei, Walzwerk)	Stäube Metallverarbeitung	
	Schweißen (Lichtbogen, Schutzgas, Löten)	Schweißen (Autogen, Trennschneiden)
	Gummi/Vulkanisation	

## 2.4 Berechnung des Staubsummenwertes

Um einen Wert für die kumulative Staubdosis eines Probanden über sein Berufsleben zu erhalten, wurden für jeden Probanden die Stunden unter staubbelastender Tätigkeit (Staubstunden) der einzelnen Berufsphasen addiert.

Für ein Arbeitsjahr wurden 220 Tage mit jeweils 8 Stunden zugrunde gelegt.

$$1 \text{ Staubjahr} = 8 \text{ h} \times 5 \text{ d} \times 44 \text{ sem} = 8 \text{ h} \times 220 \text{ d} = 1.760 \text{ h}$$

### Beispiel Schlosser mit Schweißarbeiten:

Wie viele Stunden pro Tag haben Sie durchschnittlich diese Tätigkeit ausgeübt? 5h

An wie vielen Tagen pro Woche haben Sie durchschnittlich diese Tätigkeit ausgeübt? 4d

Tätigkeit als Schlosser von 01/1998 - 12/2000

$$\text{Kumulative Staubbelastung: } 5 \text{ h} \times 4 \text{ d} \times 44 \text{ sem} \times 3 \text{ a} = 2.640 \text{ h} = 1,5 \text{ Staubjahre}$$

In einem zweiten Ansatz wurde versucht, neben der Dauer der Staubbelastung auch die Expositionshöhe zu berücksichtigen. Die Expositionshöhe wurde grob abgeschätzt anhand der erfragten Bedingungen am Arbeitsplatz. Es erfolgte dann über einen Faktor die Einbeziehung der Expositionshöhe, entsprechend der festgelegten 4 Kategorien.

Anhand dieser Kriterien wurde später die Staubexpositionshöhe für jede einzelne Berufsphase von zwei unabhängigen Beurteilern, verblindet für Patientennamen und den Fall-Kontroll-Status, in eine der folgenden Kategorien (siehe Tabelle 5) eingeordnet:

**Tabelle 5 Einteilung der Staubbelastung am Arbeitsplatz**

Kategorie	Staubbelastung am Arbeitsplatz	Faktor für die Berechnung des Staubsummenwertes
0	Keine	0
1	Niedrig	1
2	Mittel	2
3	Hoch	3

Wurde die Höhe der Staubexposition in einer Berufsphase eines Probanden von den beiden Beurteilern unterschiedlich bewertet, erfolgte eine nochmalige gemeinsame Durchsicht der Daten, um einen Konsens zur Expositionsbewertung zu finden. Ausschlaggebend für die Einteilung in eine Kategorie waren folgende Faktoren:

- Beruf des Probanden
- Art des Betriebes
- Art der Tätigkeit, die verrichtet wurde
- Handelte es sich um eine Tätigkeit, bei der der Proband schwere körperliche Arbeiten verrichten musste (erhöhtes Atemzugvolumen)?
- Hatte der Proband Beschwerden an den Atemwegen (Hustenreiz, Auswurf) während er an diesem Arbeitsplatz arbeitete?
- Größe des Arbeitsraumes
- Wie viele Mitarbeiter führten gleichzeitig die selbe Tätigkeit in der unmittelbaren Umgebung aus?
- Gab es eine Absaugung? Wenn ja, welche Wirksamkeit hatte die Absaugung?
- Wurde ein Atemschutz verwendet?
- Gab es natürliche Belüftungen (Türen und/oder Fenster)?

Es erfolgte eine zusätzliche Auswertung, bei der der ermittelte Staubsummenwert mit dem Faktor der zugeordneten Kategorie multipliziert wurde.

## 2.5 ILO 2000

Im Rahmen der Basisdiagnostik erhielten die meisten Probanden während des stationären Aufenthaltes Röntgenaufnahmen des Thorax. Wenn diese Aufnahmen nicht älter als 1 Jahr waren, wurden diese aus den jeweiligen radiologischen Abteilungen angefordert. Zur Beurteilung der Schattenform und -dichte auf der Röntgen-Thoraxaufnahmen im posterior-anterioren Strahlengang wurden Röntgenfilme des ILO-Standardsatzes zur Klassifikation für Pneumokoniosen (2002) verwendet und die Befunde entsprechend ILO-Auswertedatensatz IV dokumentiert (Abbildung 2).

Zur Qualitätssicherung wurde die Klassifikation aller Röntgenbilder durch zwei unabhängige Gutachter, ohne Kenntnis des COPD-Status, durchgeführt. Beide Gutachter codieren seit vielen Jahren Röntgenaufnahmen nach der ILO-Klassifikation und sind entsprechend zertifiziert. Die Untersuchungsergebnisse wurden in einem modifizierten standardisierten Auswertungsbogen gemäß der ILO-Klassifikation eingetragen.

Bei Differenzen in der Beurteilung der Röntgenbilder wurde durch eine erneute Begutachtung durch beide Untersucher eine Übereinstimmung erreicht.

### Lungenbefunde

Schatten, die auf der Röntgenaufnahme erkennbar waren, wurden nach Form (rundlich – p, q, r, unregelmäßig – s, t, u), Größe (bis 1,5 mm, 1,5 bis 3 mm, 3 bis 10 mm) und Streuungsdichte klassifiziert (s. Abbildung 1). Bei der Streuungsdichte wurde die Anzahl der Schatten pro Lungenfläche (Streuung) dokumentiert. Die Messung der Streuung erfolgt laut der ILO-Klassifikation in 4 Hauptkategorien (0,1,2,3) die in folgende Unterkategorien eingeteilt werden: 0=0/-,0/0,0/1; 1=1/0, 1/1, 1/2; 2= 2/1, 2/2, 2/3; 3=3/2, 3/3, 3/+ (Hering et al., 2003).

Streuungsgrade oberhalb 1/1 sind selten. Um ausreichende Gruppengrößen zu erreichen, wurden die Schattendichten für die Auswertung in dieser Arbeit in 2 Kategorien zusammengefasst (Tabelle 6). Bei dieser Einteilung wurde sich an den Meldekriterien für Berufskrankheiten (BK 4103 – Asbestose) gemäß den „Falkensteiner Empfehlungen“ der DGUV orientiert. Schattendichten bis 0/1 sind noch als Normalbefund einzuordnen. Der Streuungsgrad von 1/1 gilt für die Asbestose und Silikose generell als Anzeigekriterium. Bei der Asbestose ist eine Streuungsdichte von 1/0 verbunden mit dem klinischen Auskultationsbefund des Knisterrasselns und/oder Verminderung der Vitakapazität unter 90 % des Sollwertes ebenfalls als Anzeigekriterium deklariert (DGUV 2011a, b, Schlesinger et al., 2008). Deshalb galt in dieser Arbeit eine Streuung von 1/0 als Grenzwert für eine erhöhte Streuung.

Ab einer Streuung von 0/1 aufwärts mussten die Gutachter Angaben zur Form, Größe und Dichte der kleinen Schatten machen. Für jede Aufnahme wurden die beiden häufigsten Schattenformen codiert, wobei die führende Schattenform zuerst genannt wird.

**Tabelle 6 Kategorisierung der Schattendichte im Röntgenbild**

Schattendichte	Kategorie
0/-	1
0/0	
0/1	
1/0	2
1/1	
>1/1	

**Satz IV**

RV-Nr. / Belegnummer  Datum der Untersuchung

Name, Vorname  Tag Monat Jahr

**RÖNTGENBEFUND nach der ILO Klassifikation 2000 / Bundesrepublik (Berufsgenossenschaftliche Grundsätze G 1.1, G 1.2 bzw. G 1.3)**

Bildgüte  +  ±  ±  u  T  seil. Aufnahme vorhanden

<b>Lunge</b>	Kleine Schatten	Streuung	<input type="checkbox"/> 0/-	<input type="checkbox"/> 1/0	<input type="checkbox"/> 2/1	<input type="checkbox"/> 3/2	<b>Felder</b> <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> RM <input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> RU <input type="checkbox"/> LU	<b>Symbole</b> <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> fr <input type="checkbox"/> aa <input type="checkbox"/> hi <input type="checkbox"/> at <input type="checkbox"/> ho <input type="checkbox"/> ax <input type="checkbox"/> id <input type="checkbox"/> bu <input type="checkbox"/> ih <input type="checkbox"/> ca <input type="checkbox"/> kl <input type="checkbox"/> cg <input type="checkbox"/> me <input type="checkbox"/> cn <input type="checkbox"/> od <input type="checkbox"/> co <input type="checkbox"/> pa <input type="checkbox"/> cp <input type="checkbox"/> pb <input type="checkbox"/> cv <input type="checkbox"/> pi <input type="checkbox"/> di <input type="checkbox"/> px <input type="checkbox"/> ef <input type="checkbox"/> ra <input type="checkbox"/> em <input type="checkbox"/> rp <input type="checkbox"/> es <input type="checkbox"/> tb
	Rundliche Form	<input type="checkbox"/> 0/0	<input type="checkbox"/> 1/1	<input type="checkbox"/> 2/2	<input type="checkbox"/> 3/3			
	Größe	<input type="checkbox"/> 0/1	<input type="checkbox"/> 1/2	<input type="checkbox"/> 2/3	<input type="checkbox"/> 3/+			
	Unregelmäßige Form	<input type="checkbox"/> 0/-	<input type="checkbox"/> 1/0	<input type="checkbox"/> 2/1	<input type="checkbox"/> 3/2			
<b>Pleura</b>	Größe	<input type="checkbox"/> 0/0	<input type="checkbox"/> 1/1	<input type="checkbox"/> 2/2	<input type="checkbox"/> 3/3	<b>Lokalisation</b> Zwerchfell <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Brustwand <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	Gemischte Formen	<input type="checkbox"/> 0/1	<input type="checkbox"/> 1/2	<input type="checkbox"/> 2/3	<input type="checkbox"/> 3/+			
	Größe	<input type="checkbox"/> 0/1	<input type="checkbox"/> 1/2	<input type="checkbox"/> 2/3	<input type="checkbox"/> 3/+			
	Größe	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C				
Adhärenz des kostophrenischen Winkels		<input type="checkbox"/> o.B.	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> L				
<b>Pleura</b>	Pleuraverdickung diffus seitliche Brustwand	Verbreitung / Dicke / <3 mm / Aufsicht		Verbreitung / Dicke / <3 mm / Aufsicht		<b>Lokalisation</b> Zwerchfell <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Brustwand <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> a			
		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> b			
<b>Pleura</b>	Pleuraverdickung umschrieben (Plaques)	Verbreitung / Dicke / <3 mm / Aufsicht		Verbreitung / Dicke / <3 mm / Aufsicht		<b>Lokalisation</b> Zwerchfell <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Brustwand <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> a			
		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> b			
<b>Pleura</b>	Pleuraverkalkung	Zwerchfell		Brustwand		<b>Lokalisation</b> Zwerchfell <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Brustwand <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> L	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> L			
		<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> L	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> L			

**BK-BEURTEILUNG <sup>1)</sup>**

Keine Hinweise auf anzeigepflichtige Veränderungen

**Anzeigepflicht <sup>2)</sup> : Begründeter Verdacht**

Silikose (BK-Nr. 4101)  Asbestose (BK-Nr. 4103)  Asbestverursachter Kehlkopfkrebs (BK-Nr. 4104)

Siliko-Tuberkulose (BK-Nr. 4102)  Asbestverursachte Pleuraerkrankung (BK-Nr. 4103)  Asbestverursachtes Mesotheliom des Rippenfells, Bauchfells oder Pericards (BK-Nr. 4105)

Lungenkrebs bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (BK-Nr. 4112)  Asbestverursachter Lungenkrebs (BK-Nr. 4104)  Erkrankungen durch ionisierende Strahlen (BK-Nr. 2402)

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**Begründung BK / Ergänzende Befunde <sup>3)</sup> / Vorschläge und/oder veranlasste Massnahmen (Bitte in Druckbuchstaben)**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Stempel und Unterschrift des Arztes

3683198456

<sup>1)</sup> Bitte zutreffendes ankreuzen

<sup>2)</sup> Bitte BK-Anzeige erstellen und an den zuständigen UV-Träger senden sowie den Versicherten unterrichten

<sup>3)</sup> In begründeten Fällen gem. Nr. 3.2.1/4.3 der Grundsätze G 1.1, G 1.2 bzw. G 1.3 sowie Nr. 5 G 1.2 bzw. G 1.3

Abbildung 2 ILO-2000 – Dokumentationsbogen

## 2.6 Confounder

Confounding (Vermengung) ist eine spezielle Form der Verzerrung und tritt dann auf, wenn ein äußerer Faktor sowohl mit der Exposition zusammenhängt als auch unabhängig davon das Outcome beeinflusst (Merchant AT, 2002). Um diese Einflussfaktoren von vornherein auszuschalten, wurde für die Fragestellung ein „Directed acyclic Graph“ (DAG) verwendet. Die DAG-Methode dient der Identifizierung von potentiellen Confoundern. Das Adjustieren für diese Einflussfaktoren erfolgt danach im jeweiligen Modell. Dabei wurden zunächst inhaltlich plausible Faktoren erfasst, die eine Rolle als potentielle Confounder spielen könnten: Alter, Geschlecht, Rauchen etc..

In einem weiteren Schritt wurde versucht, über eine Darstellung mit Pfeilen die kausalen und temporalen Zusammenhänge zwischen den Variablen herzustellen (Siehe Abbildung 4 und 5).

Ziel der DAG-Methode ist es, nach Möglichkeit nur für die notwendigen Faktoren zu adjustieren.

Die erste Erkenntnis aus dem DAG ist, dass für beide Fragestellungen der sozioökonomische Status (SES) als wesentlicher Confounder in Frage kommt. Da dieser aber nur unzureichend erfasst wurde, ist stellvertretend für andere Faktoren, für die die Daten wesentlich besser erhoben wurden, adjustiert worden. Somit wurden für beide Fragestellungen Alter, Rauchen, BMI und eine berufliche Asbestexposition als Confounder bewertet.

Für die Fragestellung über den Zusammenhang des COPD-Stadiums und den Einfluss auf Schatten im Röntgenbild wurde zusätzlich noch für die allgemeine berufliche Exposition gegenüber anorganischen Stäuben adjustiert.

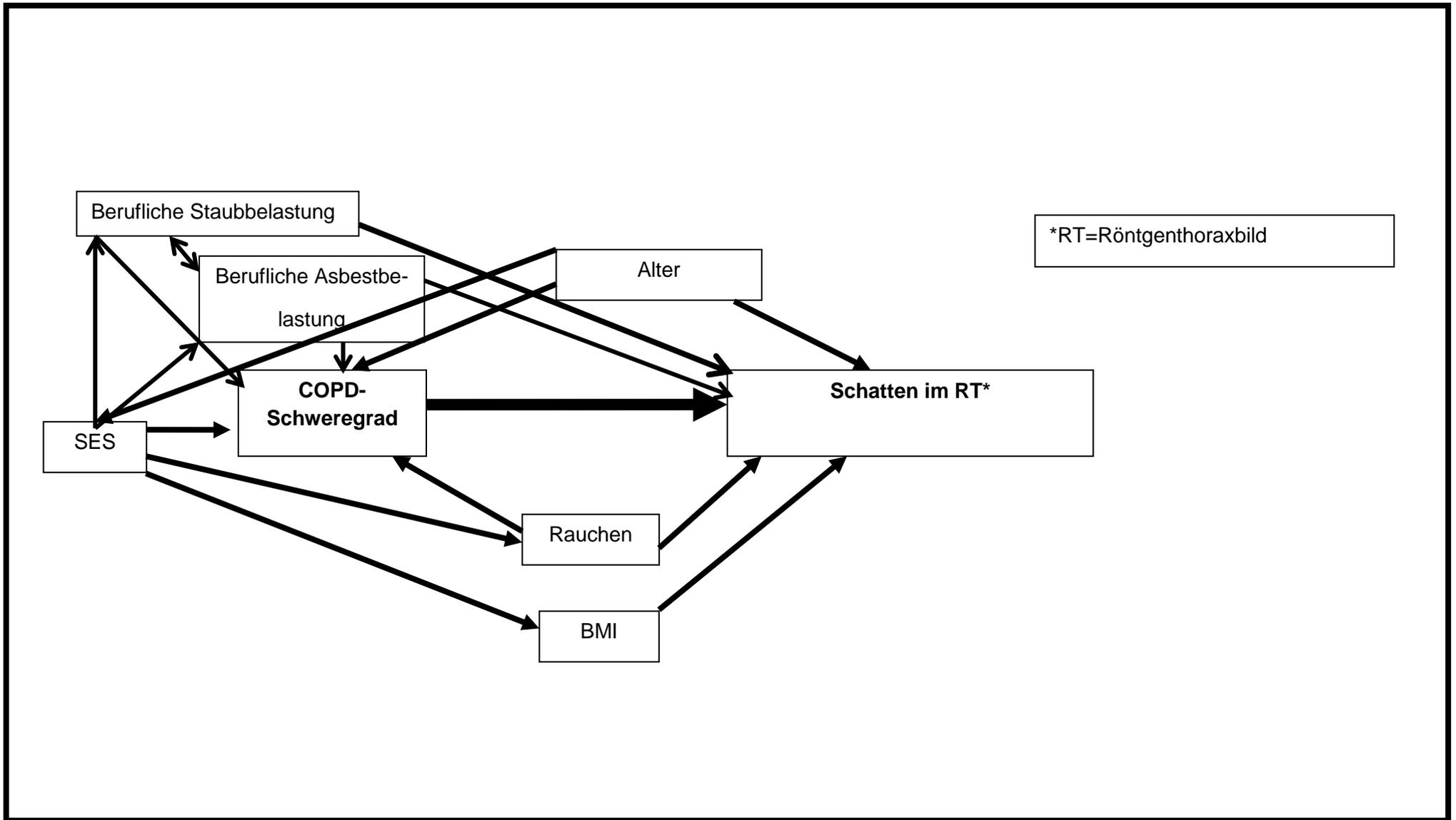


Abbildung 3 DAG zum COPD-Schweregrad und der Schattendichte im RT

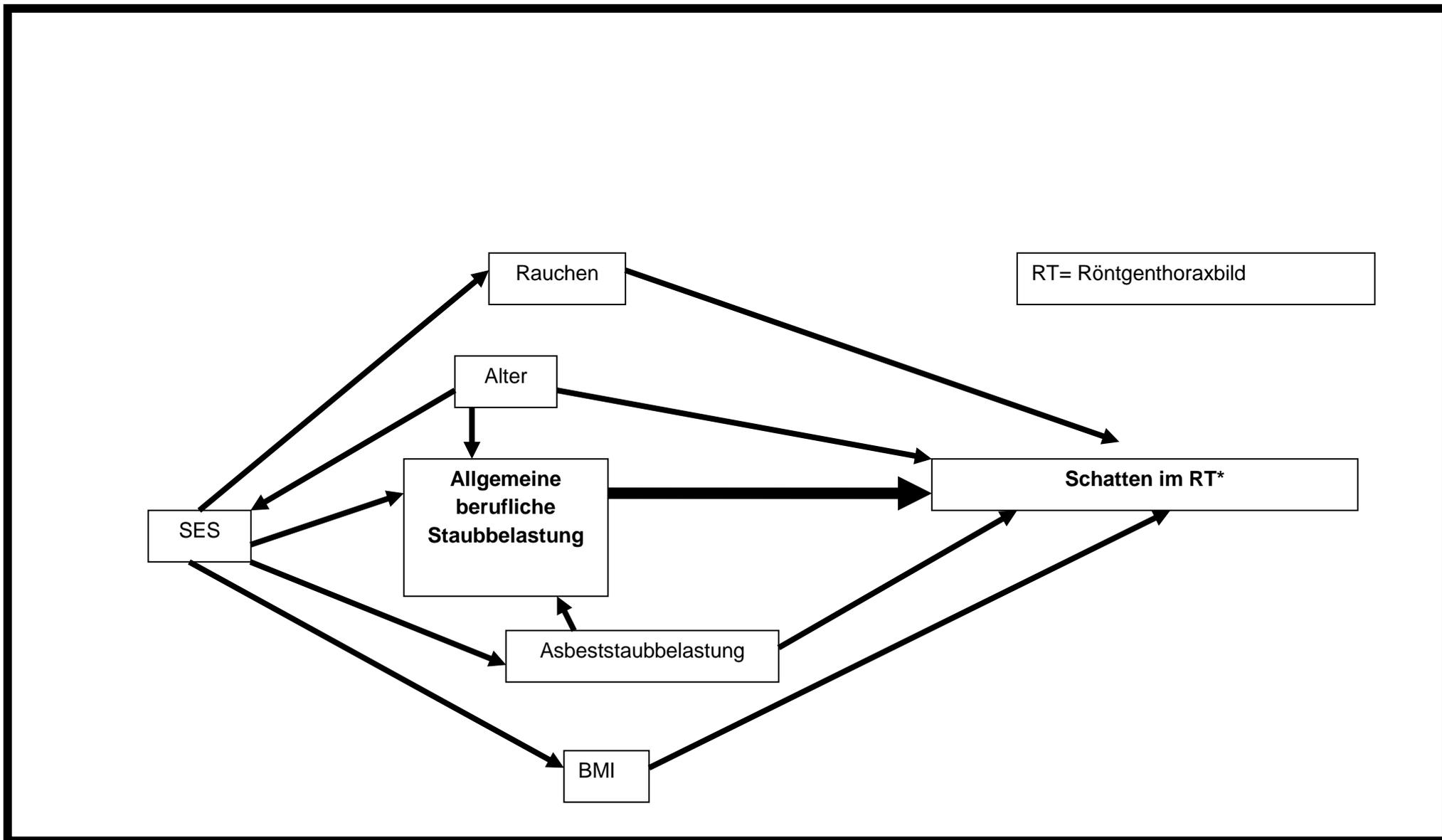


Abbildung 4 DAG zur allgemeinen beruflichen Staubbelastung und der Schatten im RT

## 2.7 Statistik

### Aufarbeitung der gesammelten Daten

Die in die ILO-Auswertungsbögen eingetragenen Befunde wurden in eine Auswertedatenbank (SPSS 15.0 für Windows®) eingetragen.

Die in den Interview- Datenbanken (Microsoft Access für Windows®) erfassten Probandenangaben wurden über das Statistikprogramm SAS® in eine Auswertedatenbank (SPSS 15.0 für Windows®) übertragen. Die eingelesenen Daten wurden anschließend auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität überprüft.

Bei einigen Interviews ergaben sich auf Grund von Eingabefehlern der Interviewer, durch Fehler beim Speichern in der Accessdatenbank oder nicht übernommenen Werten beim Übertragen der Interviewdaten in SPSS® Fehlstellen bei Variablen. Wenn diese für die Auswertung relevant waren, wurde zunächst versucht, die Fehlstellen aus den vorhandenen Patientendaten (Accessdatenbank, Rekrutierungsbogen, Lungenfunktionsbogen) zu ergänzen. War dies nicht möglich, wurden die Probanden telefonisch kontaktiert, um die fehlenden Parameter erneut zu erfragen. Wenn die Probanden nicht erreicht werden konnten, dann wurden die fehlenden Daten als Fehlstellen kodiert.

Die eingegebenen Lungenfunktionsparameter, sowie die Angaben zu Größe und Gewicht der Probanden wurden durch eine Studienmitarbeiterin anhand der Original Befundunterlagen auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft. Bei unterschiedlichen Angaben wurden die Werte aus dem Lungenfunktionsbogen übernommen, da sich die verwendeten Sollwerte auf die dort angegebene Körpergröße der Patienten beziehen.

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden allgemeine Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Die Ergebnisse wurden entweder geschlechtsgetrennt oder getrennt nach Fällen und Kontrollen dargestellt. Zur Abschätzung des Effektes der Staubexposition auf die Schattendichte wurden Odds Ratios mittels der logistischen Regression errechnet. Als Confounder wurden Rauchen, Alter, Asbeststaubbelastung und BMI berücksichtigt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Stichprobenbeschreibung

Die Daten der Probanden stammen aus einer Fall-Kontroll-Studie. Ursprünglich wurden 125 Probanden mit COPD und 125 Probanden ohne COPD rekrutiert. Da für die vorliegende Arbeit die zuletzt angefertigten Röntgenbilder des Thorax ausgewertet wurden, reduziert sich die Gesamtzahl der Probanden auf insgesamt 208 (83,9 %), da nicht von jedem Patienten ein Röntgenbild vorhanden war. Für die Probanden ohne COPD konnten insgesamt 99 (72,9 %) Bilder ausgewertet werden. Bei den Probanden mit COPD lagen 109 (87,2 %) Röntgen-Thoraxbilder vor.

**Tabelle 7 Beschreibung der Stichprobe**

	Probanden mit COPD		Probanden ohne COPD		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Ursprüngliche Probandenzahl aus der Fall - Kontrollstudie</b>	125	100	125	100	250	100
<b>Anzahl der Probanden mit vorhandenen Röntgen-Thoraxbildern</b>	109	87,2	99	72,9	208	83,9
Missings n = 0						

Tabelle 8 beschreibt die Anzahl der Patienten die eine Staub- bzw. Asbestbelastung am Arbeitsplatz hatten. Des Weiteren ist dargestellt, von wie viele dieser Probanden ein Röntgenbild angefordert und begutachtet werden konnte. 79 von 125 Probanden ohne COPD hatten während Ihres Berufslebens eine Staubb Belastung am Arbeitsplatz. 16 % hatten beruflichen Kontakt zu Asbest.

Von 67 Probanden (ohne COPD) mit Staubb Belastung (67,7 %) konnte ein Röntgenbild ausgewertet werden.

Bei den Patienten mit COPD gaben 89 (71,2 %) eine Staubb Belastung und 23 (18,4 %) eine Asbestbelastung am Arbeitsplatz an. Bei diesen Patienten mit Staubb Belastung konnte bei 78 ein Röntgenbild und bei den Asbestbelasteten von 22 Patienten ein Röntgenbild der Lunge angefordert werden.

**Tabelle 8 Deskriptive Statistik zu vorhandenem Röntgenbild und Staub- bzw. Asbestbelastung bei allen Probanden**

		Anzahl der Probanden (ohne COPD)		Röntgenbild vorhanden		Kein Röntgenbild vorhanden	
		N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Staubbelastung am Arbeitsplatz</b>	<b>Nein</b>	46	36,8	32	32,3	14	53,8
	<b>Ja</b>	79	63,2	67	67,7	12	46,2
<b>Summe</b>		125	100	99	100	26	100
<b>Asbestbelastung am Arbeitsplatz</b>	<b>nein</b>	105	84,0	85	85,9	20	76,9
	<b>ja</b>	20	16,0	14	14,1	6	23,1
<b>Summe</b>		125	100	99	100	26	100
		Anzahl der Probanden (mit COPD)		Röntgenbild vorhanden		Kein Röntgenbild vorhanden	
		N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Staubbelastung am Arbeitsplatz</b>	<b>Nein</b>	36	28,8	31	28,4	5	31,3
	<b>Ja</b>	89	71,2	78	71,6	11	68,7
<b>Summe</b>		125	100	109	100	16	100
<b>Asbestbelastung am Arbeitsplatz</b>	<b>Nein</b>	102	81,6	87	79,8	15	93,7
	<b>Ja</b>	23	18,4	22	20,2	1	6,3
<b>Summe</b>		125	100	109	100	16	100
Missings n = 0							

Tabelle 9 zeigt, dass 194 Patienten (93,3 %) der Probanden aus dem Universitätsklinikum Halle stammen. Außerdem lässt sich feststellen, dass fast 2/3 der Patienten (65,4 %) im Fachbereich der Inneren Medizin behandelt wurden.

**Tabelle 9 Rekrutierungskrankenhäuser und Stationen**

	Probanden mit COPD		Probanden ohne COPD		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Krankenhaus</b>						
„Martha-Maria“ Halle-Dörlau	12	11,0	2	2,0	14	6,7
<b>UKH</b>	97	89,0	97	98,0	194	93,3
<b>Gesamt</b>	109	100	99	100	208	100
<b>Fachrichtung</b>						
<b>Chirurgie</b>	26	22,4	46	46,5	72	34,6
<b>Innere Medizin</b>	83	77,6	53	53,5	126	65,4
<b>Gesamt</b>	109	100	99	100	208	100
Missings n=0						

### 3.1.2 Altersverteilung

Tabelle 10 stellt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden dar. Insgesamt wurden 155 Männer und 53 Frauen bei der Datenauswertung berücksichtigt. Die Altersmittelwerte der Gruppen liegen mit 59,4 Jahren für die Männer und 58,6 Jahren für Frauen eng beieinander. Bei der Betrachtung der Altersmittelwerte bei Probanden mit und ohne COPD, kann auch hier festgestellt werden, dass die Altersmittelwerte bei beiden Patientengruppen nicht weit voneinander entfernt liegen.

**Tabelle 10 Alters- und Geschlechtsverteilung**

	Männer		Frauen		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Geschlecht</b>	155	74,5	53	25,5	208	100
<b>Alter (Mittelwert)</b>	155	59,4	53	58,6	208	59,0
<b>Altersgruppen</b>						
<b>20-29 Jahre</b>	0	0	1	1,9	1	0,5
<b>30-39 Jahre</b>	3	1,9	3	5,7	6	2,9
<b>40-49 Jahre</b>	15	9,7	3	5,7	18	8,7
<b>50-59 Jahre</b>	46	29,7	16	30,2	62	29,8
<b>60 Jahre und älter</b>	91	58,7	30	56,6	121	58,2
Missings n=0						

In Tabelle 11 wird die Altersverteilung der Probanden bei Patienten mit und ohne COPD dargestellt. Bei der Betrachtung der Altersmittelwerte kann auch hier festgestellt werden, dass die Altersmittelwerte bei beiden Patientengruppen nicht weit auseinander liegen. Bei der Auswertung der Altersgruppen wird deutlich, dass die Gruppe „60 Jahre und älter“ bei beiden Patientengruppen mehr als die Hälfte der gesamten Probanden beinhaltet, während die Gruppe „20 bis 29 Jahre“ mit insgesamt 0,5 % am schlechtesten besetzt ist.

**Tabelle 11 Altersverteilung bei Patienten mit und ohne COPD**

	Probanden mit COPD		Probanden ohne COPD		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Alter</b>	109	52,4	99	47,6	208	100
<b>Alter (Mittelwert)</b>	109	58,9	99	59,4	208	59,2
<b>Altersgruppen</b>						
<b>20-29 Jahre</b>	1	0,9	0	0,0	1	0,5
<b>30-39 Jahre</b>	3	2,9	3	3,0	6	2,9
<b>40-49 Jahre</b>	10	9,2	8	8,1	18	8,7
<b>50-59 Jahre</b>	32	29,2	30	30,3	62	29,8
<b>60 Jahre und älter</b>	63	57,8	58	58,6	121	58,2
	Missings n=0					

### 3.1.3 Rauchverhalten

In den Tabellen 12 und 13 wird das Rauchverhalten der Probanden dargestellt. Tabelle 10 vergleicht das Rauchverhalten zwischen Probanden mit und ohne COPD. Bei den Patienten ohne COPD sind nur wenige aktive Raucher (6,4 %) zu finden, dafür mehr Probanden, die noch nie geraucht haben (35,1 %) In der Gruppe der Probanden mit COPD ist das Verhältnis nahezu umgekehrt: 14,8 % der Fälle haben nie geraucht und 29,6 % sind noch aktive Raucher. Die Zahl der Exraucher ist in beiden Gruppen in etwa gleich. Der Vergleich der durchschnittlichen gerauchten Packyears zeigt, dass die Probanden mit COPD mit durchschnittlich 29,0 Packungsjahren deutlich höhere Werte aufzeigen als die Probanden ohne COPD (13,6 Packyears).

**Tabelle 12 Beschreibung des Rauchverhaltens der beiden Patientengruppen**

	Probanden mit COPD		Probanden ohne COPD		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Rauchverhalten</b>						
<b>Nie-Raucher</b>	16	14,8	33	35,1	49	24,3
<b>Exraucher</b>	60	55,6	55	58,5	131	53,9
<b>Raucher</b>	32	29,6	6	6,4	52	21,4
Missings n=6						
<b>Packyears</b>	108	29,0	93	13,6	202	21,32
Missings n=6						

Tabelle 13 geht auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Rauchverhalten der Untersuchungsgruppe ein. 45,1 % der Frauen gaben an, nie geraucht zu haben. Bei den Männern sind es 17,2 %. Auch die Gruppe der Exraucher ist bei den Geschlechtern unterschiedlich besetzt. Während 62,9 % der Männer angaben, das Rauchen eingestellt zu haben, sind es bei den Frauen 39,2 %. In der Gruppe der Raucher finden sich, mit 19,9 % der männlichen und 15,7 % der weiblichen Probanden, sehr geringe Geschlechtsunterschiede. Am deutlichsten unterscheidet sich das Rauchverhalten zwischen den Geschlechtern in den Gruppen der Ex- und Nie - Raucher.

Bei der zusätzlichen Betrachtung der Packungsjahre der beiden Geschlechter zeigt sich, dass die Männer mit 25,3 Packungsjahren im Durchschnitt doppelt so viele Packungsjahre aufweisen wie die Frauen (12,2).

**Tabelle 13 Beschreibung Rauchverhalten in Bezug auf Geschlecht**

	Männer		Frauen		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>Rauchverhalten</b>						
<b>Nie-Raucher</b>	26	17,2	23	45,1	49	24,7
<b>Exraucher</b>	95	62,9	20	39,2	115	56,9
<b>Raucher</b>	30	19,9	8	15,7	38	18,8
Missings n=6						
<b>Packyears</b>	150	25,3	51	11,9	201	21,3
Missings n =7						

### 3.1.4 Staub- und Asbestarbeitsjahre

Die folgende Tabelle (Tabelle 14) beschreibt die Staub- und Asbestarbeitsjahre der Patienten ohne und mit COPD. Die Probanden ohne COPD weisen im Mittel 9,89 Staubarbeitsjahre auf. Betrachtet man die Asbestarbeitsjahre separat, erhält man einen Mittelwert von 0,45.

Die Patienten mit COPD haben im Mittel 13,60 Staubarbeits- und 1,49 Asbestarbeitsjahre.

**Tabelle 14 Deskriptive Statistik der Staub - und Asbestarbeitsjahre**

	Proban- den ohne COPD	Minimum	Maximum	Mittel- wert	Standardab- weichung
<b>Staubarbeitsjahre</b>	125	0	122,72	9,89	17,29
<b>Asbestarbeits- jahre</b>	125	0	14,77	0,45	1,83
Missings n = 0					
	Proban- den mit COPD	Minimum	Maximum	Mittel- wert	Standardab- weichung
<b>Staubarbeitsjahre</b>	125	0	78,50	13,60	17,70
<b>Asbestarbeits- jahre</b>	125	0	39,25	1,49	1,83
Missings n = 0					

In Tabelle 15 sind die Staub- und Asbestarbeitsjahre nach Einbeziehung der Arbeitsplatzbedingungen dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass auf durch die Einbeziehung des oben beschriebenen Faktors die Mittelwerte für beide Probandengruppen sowohl für die Asbestarbeitsjahre als auch für die Staubarbeitsjahre deutlich zunehmen.

**Tabelle 15 Deskriptive Statistik der Staub- und Asbestarbeitsjahre nach Einbeziehung der Arbeitsplatzbedingungen (APB)**

	Probanden ohne COPD	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Staubarbeitsjahre</b>	125	0	245,44	16,13	31,83
<b>Asbestarbeitsjahre</b>	125	0	14,88	0,64	2,39
Missings n = 0					
	Probanden mit COPD	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Staubarbeitsjahre</b>	125	0	235,50	24,57	39,09
<b>Asbestarbeitsjahre</b>	125	0	117,75	3,35	14,76
Missings n = 0					

### 3.1.5 Schattendichte, Schattenform und Schattengröße im Röntgen -Thoraxbild

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Schattendichte in den Gruppen der COPD und nicht-COPD Patienten. Die meisten Probanden liegen in der Gruppe mit der Schattendichte  $\leq 0/1$  (75,4 %). In der Gruppe der Probanden mit COPD weisen 29,6 % eine Schattendichte  $> 0/1$  auf. Bei den Patienten ohne COPD sind es hingegen nur 19,2 %.

**Tabelle 16 Verteilung der Schattendichte**

	Schattendichte nach ILO-Stadium				Gesamt
	Schattendichte $\leq 0/1$		Schattendichte $> 0/1$		
	N	%/ $\Sigma$	N	%/ $\Sigma$	
<b>Probanden mit COPD</b>	76	70,4	32	29,6	108
<b>Probanden ohne COPD</b>	80	80,8	19	19,2	99
<b>Gesamt</b>	156	75,4	51	24,6	207
	Missings n = 1				

In Tabelle 17 wird die Verteilung der Schattenformen und -größe aufgezeigt. Rundliche Schatten waren nicht vertreten. Insgesamt wiesen 142 Probanden unregelmäßige Schatten bei der Beurteilung der Röntgenbilder auf. Bei der Aufschlüsselung nach der Größe ergeben sich in beiden Probandengruppen kaum Unterschiede hinsichtlich der Verteilung. Am Häufigsten ist die Konstellation st, bei der sowohl 1,5 mm als auch 3,0 mm große Schatten dokumentiert wurden.

**Tabelle 17 Verteilung der Schattenform und -größe**

Schattenform nach ILO 2000	Probanden mit COPD		Probanden ohne COPD		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
Rundliche Schatten (p,q,r)	0	0	0	0	0	0
Unregelmäßige Schatten Gesamt	72	66,7	70	70,7	142	68,3
s (bis 1,5mm)	5	4,6	3	3,0	8	3,8
t (1,5 - 3mm)	2	1,9	5	5,1	7	3,4
st	65	60,2	62	62,6	127	61,1
Keine Schatten	37	33,3	29	29,3	66	31,7
Gesamt	109	100	99	100	208	100
Missings n =0						

Die Röntgenbilder wurden nach der ILO-Klassifikation von zwei unabhängigen Gutachtern ausgewertet. Tabelle 18 zeigt die Übereinstimmung der beiden Beurteiler bei der Klassifikation der Schatten. Es wird deutlich, dass die Beurteiler in beiden Kategorien, Schattenform und Streuungsdichte eine gute Übereinstimmung (77 % bei der Schattenform und 86 % bei der Streuungsdichte) zeigen. Diese hohe Übereinstimmung ist ein wichtiges Qualitätsmerkmal bei der standardisierten Untersuchung der Röntgenbilder.

**Tabelle 18 Übereinstimmung der Gutachter bei der Auswertung der Röntgenbilder**

	Anzahl der Beurteilten Bilder	Maß der Übereinstimmung (Kappa)	p-Wert
<b>Schattenform</b>	208	0,77	p<0,001
<b>Streuungsdichte</b>	208	0,86	p<0,001
Missings n = 0			

### 3.1.6 BMI

In einem weiteren Schritt wurde die Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) zwischen Probanden mit und ohne COPD untersucht (Tabelle 19). Dabei lag der Mittelwert des BMI in der Gruppe der Patienten mit COPD bei 27,0 kg/m<sup>2</sup> und in der Gruppe der Patienten ohne COPD bei 29,1 kg/m<sup>2</sup>. Des Weiteren wurden folgende Unterkategorien für den BMI gebildet:

Untergewicht : BMI ≤ 18,5

Normalgewicht: BMI > 18,5 - 25

Übergewicht: BMI > 25 - 30

Adipositas: BMI > 30

Bei beiden Probandengruppen sind alle Kategorien vertreten. Insgesamt wurden ca. 70 % der Probanden in der Gruppe Übergewicht oder Adipositas eingeordnet.

**Tabelle 19 BMI Verteilung zwischen Probanden mit und ohne COPD**

	Probanden mit COPD		Probanden ohne COPD		Gesamt	
	N	%/Σ	N	%/Σ	N	%/Σ
<b>BMI (Mittelwert)</b>	109	27,0	99	29,1	208	28,1
<b>BMI-Gruppe</b>						
<b>Untergewicht</b>	3	2,8	1	1,0	4	1,9
<b>Normalgewicht</b>	38	34,9	20	20,2	58	27,7
<b>Übergewicht</b>	38	34,9	45	45,5	83	39,9
<b>Adipositas</b>	30	27,5	33	33,3	63	30,3
<b>Gesamt</b>	109	100	99	100	208	100
Missings n = 0						

### **3.2 Zusammenhang zwischen COPD-Stadium und Schatten im Röntgen - Thoraxbild**

Dieser Abschnitt der Arbeit befasst sich mit dem Einfluss des COPD Stadiums (nur Probanden mit COPD wurden einbezogen) auf die Schattendichte im Röntgen-Thoraxbild. Bei der Auswertung wurde eine logistische Regression durchgeführt. Die Schattendichte wurde in 2 Kategorien (0/0 und 0/1 = keine bis wenig Schatten und >0/1 = vermehrte Schatten) eingeteilt, da die Kategorien 0/0 und 0/1 als Normalbefund gewertet wurden. Aus diesem Grund wurde die erste Kategorie, 0/0 und 0/1 als Referenzgruppe betrachtet. Bei den COPD Stadien wurde das Stadium I als Referenzkategorie verwendet.

In Tabelle 20 werden die einzelnen COPD Stadien der Probanden dargestellt und die Veränderungen in der Schattendichte im Vergleich zum COPD-Stadium I beobachtet. Als mögliche Einflussfaktoren wurden dabei das Rauchen (Packyears), das Alter, der BMI und Staubarbeits- und Asbestarbeitsjahre berücksichtigt und hierfür adjustiert.

**Tabelle 20 Logistische Regression zum Zusammenhang des COPD Stadiums und der Schattendichte nach ILO im Röntgen-Thorax-Bild**

	Probanden mit COPD			
	N	OR	95 % CI	p-Wert
<b>COPD Stadium</b>				
I	22	Referenzkategorie		
II	56	1,03	0,16 - 6,69	0,98
III	18	2,12	0,47 - 10,12	0,34
IV	12	1,20	0,20 - 7,19	0,84
<b>Alter</b>	108	1,06	0,98 – 1,12	0,15
<b>Packyear</b>	108	1,04	1,01 – 1,06	0,005
<b>BMI</b>	108	0,98	0,89 – 1,07	0,62
<b>Asbestarbeitsjahre</b>	108	0,99	0,89 - 1,08	0,77
<b>Staubarbeitsjahre</b>	108	0,99	0,96 - 1,02	0,64
Missings n =1				

Bei der Auswertung der Tabelle wird deutlich, dass die berechneten Ergebnisse für die COPD-Probanden nicht signifikant sind, da in jedem Stadium die 1 im Konfidenzintervall enthalten ist. Beim Vergleich der Schattendichte mit den COPD – Stadien liegt das Odds Ratio (OR) im Stadium II zunächst bei 1,03 (95 % CI 0,16-6,69). Im Stadium III steigt das OR sogar auf 2,12 (95 % CI 0,47 – 10,12). Das würde bedeuten, dass Probanden im Stadium II ein ca.3 % und Probanden im Stadium III sogar ein 2 fach höheres Risiko auf eine vermehrte Schattendichte im Röntgen-Thorax Bild aufweisen würden, als Probanden im Stadium I. Im COPD-Schweregrad IV fällt das OR auf 1,20 (95 % CI 0,20-7,19). Im Stadium III würde man also am ehesten eine Zunahme der Schattendichte im Röntgenthoraxbild sehen.

### 3.3 Zusammenhang zwischen kumulativer beruflicher Exposition gegenüber anorganischen Stäuben und kleinen Fleckschatten im Röntgen - Thoraxbild

Dieses Kapitel befasst sich mit dem Zusammenhang der kumulativen Staubbelastung (Staubarbeitsjahre) der Probanden ohne COPD und Schatten im Röntgen-Thoraxbild. Die Auswertung der Daten erfolgte an Probanden ohne COPD, um einen möglichen Einfluss von COPD auf Schatten im Röntgen - Thoraxbild auszuschließen. Bisher existieren keine Untersuchungen zu einem möglichen Zusammenhang. Eine Asbestexposition am Arbeitsplatz hingegen ist eine häufige Ursache für berufsbedingte spezifische kleine unregelmäßige Fleckschatten auf dem Röntgenbild. Aus diesem Grunde erfolgte zusätzlich für den Asbeststaub eine separate Auswertung, um auszuschließen, dass mögliche Schatten auf eine Asbeststaubwirkung zurückzuführen sind.

Tabelle 21 zeigt den Zusammenhang zwischen dem kumulativen Staubsommenwert (ohne Berücksichtigung der Arbeitsplatzbedingungen) und der Dichte der Schatten im Röntgenbild. Bei der Berechnung des OR wurde dabei das Alter, Packyears und der BMI als mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt. Die Asbestexposition ist noch im Staubsommenwert enthalten.

Es zeigt sich, dass bei den Probanden pro Staubarbeitsjahr die Chance auf Schatten im Röntgenbild um 3,9 % pro Staubarbeitsjahr (OR=1,039, CI 1,003-1,075, p=0,032) erhöht ist.

**Tabelle 21 Zusammenhang zwischen kumulativen Staubarbeitsjahren (ohne Wichtung der Arbeitsplatzbedingungen und einschließlich Asbestarbeitsjahre) und Schatten im Röntgen-Thorax**

	Probanden ohne COPD			
	n	OR	95 % CI	p-Wert
<b>Staubarbeitsjahr</b>	99	1,039	1,003 - 1,075	0,032
<b>Alter</b>	99	0,940	0,885 - 1,005	0,072
<b>Packyear</b>	99	1,030	0,992 -1,062	0,128
<b>BMI</b>	99	0,974	0,882 - 1,074	0,593
Missings n =0				

In Tabelle 22 sind die Ergebnisse unter Einbeziehung der Arbeitsplatzbedingungen dargestellt. Hier ist das Risiko für Schatten um 1,9 % pro Staubarbeitsjahr (OR 1,019; 1,003-1,038; p=0,038) erhöht.

**Tabelle 22 Zusammenhang zwischen kumulativen Staubarbeitsjahren (mit Berücksichtigung der Arbeitsplatzbedingungen und mit enthaltener Asbestexposition) und Schatten im Röntgen-Thorax**

	Probanden ohne COPD			
	n	OR	(95 % CI)	p-Wert
<b>Staubarbeitsjahr</b>	99	1,019	(1,003 - 1,038)	0,038
<b>Alter</b>	99	0,944	(0,881 - 1,013)	0,108
<b>Packyear</b>	99	1,030	(0,997 - 1,064)	0,079
<b>BMI</b>	99	0,976	0,885 - 1,076)	0,624
Missings n =0				

In einem weiteren Berechnungsschritt wurden die Asbestarbeitsjahre der Patienten separat berechnet und anschließend von den kumulativen Staubarbeitsjahren abgezogen. Durch diese Maßnahme sollte gewährleistet werden, dass nur die allgemeine berufliche Staubexposition verantwortlich für die unregelmäßigen Schatten im Röntgenbild ist.

Auch nach Subtraktion der kumulativen Asbestarbeitsjahre von den kumulativen Staubarbeitsjahren ist erkennbar, dass das Risiko für Schatten im Röntgen-Thoraxbild um 3,9 % (CI 1,003-1,075;  $p=0,032$ ) pro Staubjahr erhöht ist (Tabelle 23). Nach Abzug der Asbestarbeitsjahre ändert sich das OR nur minimal.

**Tabelle 23 Zusammenhang der kumulativen Staubarbeitsjahre (ohne Wichtung der Arbeitsplatzbedingungen und ohne kumulative Asbestarbeitsjahre) und Schatten im Röntgen-Thorax**

	Probanden ohne COPD			
	n	OR	95 % CI	p-Wert
<b>Staubarbeitsjahr</b>	99	1,039	1,003 – 1,075	0,032
<b>Alter</b>	99	0,937	0,872 – 1,006	0,072
<b>Packyear</b>	99	1,026	0,992 - 1,061	0,130
<b>BMI</b>	99	0,973	0,882 - 1,074	0,587
Missings n =0				

Bei der anschließenden Einbeziehung der Arbeitsplatzbedingung (Tabelle 24) erhält man ein OR von 1,020 (95 % CI=1,001 – 1,039; p=0,038)

**Tabelle 24 Zusammenhang zwischen kumulativen Staubarbeitsjahren und Schatten im Röntgen-Thoraxbild (ohne Asbestarbeitsjahre und mit APB)**

	Probanden ohne COPD			
	n	OR	95 % CI	p-Wert
<b>Staubarbeitsjahr</b>	99	1,020	1,001 – 1,039	0,038
<b>Alter</b>	99	0,944	0,881 – 1,013	0,108
<b>Packyear</b>	99	1,030	0,996 - 1,064	0,080
<b>BMI</b>	99	0,976	0,884 - 1,076	0,621
Missings n =0				

Die beiden folgenden Tabellen befassen sich nur mit den Asbestarbeitsjahren der Probanden.

**Tabelle 25 Zusammenhang zwischen kumulativen Asbestarbeitsjahren und Schatten im Röntgen-Thoraxbild ohne AP-Bedingungen**

	Probanden ohne COPD			
	N	OR	95 % CI	p – Wert
<b>Asbestarbeitsjahr</b>	99	1,028	0,676 – 1,563	0,897
<b>Alter</b>	99	0,953	0,891 – 1,019	0,157
<b>Packyear</b>	99	1,032	1,000 - 1,066	0,053
<b>BMI</b>	99	0,989	0,902 - 1,085	0,821
Missings n=0				

Tabelle 25 zeigt, dass die Chance auf Schatten im Röntgenthoraxbild pro Asbestarbeitsjahr um 2,8 % höher ist. Werden noch zusätzlich die Arbeitsplatzbedingungen berücksichtigt (Tabelle 26) steigt das Risiko sogar auf 8,7 % an.

**Tabelle 26 Zusammenhang zwischen den kumulativen Asbestjahren und Schatten im Röntgen-Thoraxbild mit Wichtung der APB**

	Probanden ohne COPD			
	N	OR	95 % CI	p – Wert
<b>Asbestarbeitsjahr</b>	99	1,087	0,867 – 1,362	0,471
<b>Alter</b>	99	0,952	0,890 – 1,018	0,149
<b>Packyear</b>	99	1,033	1,000 - 1,067	0,050
<b>BMI</b>	99	0,990	0,902 - 1,086	0,832
Missings n=0				

## **4. Diskussion**

### **4.1 Einfluss des COPD – Stadium auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen-Thoraxbild**

Mehrere Autoren beschreiben einen Zusammenhang zwischen einer beruflichen Staubbelastung und der Entstehung von COPD. Meinel berechnete in seiner Dissertation für Männer nach 10 Staubarbeitsjahren ein 10 % höheres Risiko für die Entstehung einer COPD (Meinel 2011). Auf Grund des Studiendesigns und der geringen Fallzahl sind diese Ergebnisse jedoch nicht signifikant. Untermauert wird diese Schlussfolgerung durch einen Review zum Thema: Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen durch Inhalation von anorganischen Stäuben am Arbeitsplatz. Brüske et al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass ein positiver Zusammenhang sowohl in longitudinalen als auch in Querschnittsanalysen ein Zusammenhang zwischen der inhalativen Belastung von biopersistenten granulären Stäuben am Arbeitsplatz und der Abnahme der FEV1 besteht (Brüske et al., 2012) Auch Rushton und Möhner beschreiben einen solchen Zusammenhang (Möhner et al., 2013; Rushton et al., 2007). Auf radiologische Veränderungen wurde in diesen Arbeiten nicht eingegangen.

Bei der Pathogenese von COPD und Pneumokoniosen existieren zahlreiche Übereinstimmungen (siehe Kap. 1.1.4 und 1.2.4). Das Röntgenthoraxbild ist bei den Vorsorgeuntersuchungen und für die Begutachtung von Pneumokoniosen von zentraler Bedeutung. Dabei wird die ILO 2000 als standardisiertes Werkzeug zur Beurteilung der Röntgenbilder verwendet.

Hinsichtlich des Einflusses des COPD-Schweregrades auf Schatten im Röntgenbild nach ILO-2000 sind bisher keine Untersuchungen erfolgt. Bei der Suche nach COPD – bedingten Veränderungen im Röntgenthoraxbild haben mehrere Autoren für die einzelnen Formen der COPD (Lungenemphysem und chronische Bronchitis) charakteristische Veränderungen nachweisen können. Bates konnte 1966 in seiner Arbeit die Überblähung, verstärkte Lungenzeichnung (sog. „dirty chest“) sowie die bronchiale Wandverdickung als typische Veränderungen der chronischen Bronchitis nennen. Die Wandverdickung verursacht Ringschatten im Röntgenbild, welche dort zwar nicht sichtbar werden, aber zur Hintergrunddichte des Röntgenbildes beitragen. Bei bis zu 67 % der Bronchitiker wird dieser Befund gefunden. Allerdings wird dieser Befund auch bei 47 % der Patienten gestellt, die keine Bronchitis haben (Bates et al., 1966). Das Lungenemphysem kann laut Cleverley und Muller nur durch indirekte Anzeichen im Röntgenbild erkannt werden. Zeichen der Überblähung sind beispielsweise Veränderungen am Zwerchfell (Tiefstand und Abflachung), an der Brustwand (z.B. Fassthorax und erweiterte Rippenzwischenräume) oder im

Mediastinum (z.B. die Vergrößerung des Retrosternalraumes) und sorgen dafür, dass die Lungen zu groß für die Thoraxhöhle erscheinen. Einen weiteren Hinweis auf ein Emphysem kann die sichtbare Verringerung der Lungengefäßzeichnung geben. Diese entsteht durch destruktive Prozesse und der damit verbundenen verminderten Durchblutung in den betroffenen Regionen (Gamsu und Nadel, 1973; Burki und Krumpelman, 1980; Cleverley und Muller, 2000; Kohlhäufel, 2001). Alle Autoren stimmen jedoch darin überein, dass die Röntgen-Thoraxaufnahme allein nicht zur Diagnose von COPD geeignet ist.

In dieser Arbeit konnte zwar gezeigt werden, dass mit Zunahme des Schweregrades einer COPD die Wahrscheinlichkeit für Schatten im Röntgen - Thoraxbild nach ILO 2000 zunimmt. Am stärksten trifft das für Stadium III zu (OR= 2,26; 95 %CI= 0,48-10,62; p= 0,30).

Diese Ergebnisse sind aber statistisch für keinen COPD-Schweregrad signifikant. Die Klassifikation von Schatten bei Staublungenerkrankungen nach ILO 2000 (z.B. Asbestose und Silikose) scheint somit nicht durch den Schweregrad einer COPD beeinträchtigt zu sein. Besonders interessant wäre diese Antwort z.B. bei der Silikose, bei der neben den Silikosegranulomen auch häufig eine silikosebedingte COPD vorliegt (Worth et al., 2004). In der bisher existierenden Leitlinie zur Prävention obstruktiver Atemwegserkrankung wird keine routinemäßige Röntgenuntersuchung der Lunge gefordert (Baur, 2011).

## **4.2 Einfluss der beruflichen Exposition gegenüber anorganischen Stäuben auf Dichte und Form von kleinen Fleckschatten im Röntgen-Thoraxbild**

Es existieren in der Arbeitsmedizin zwei Leitlinien und mehrere Empfehlungen zur Diagnostik und Begutachtung von inhalativ verursachten Berufskrankheiten (Baur et al., 2008, 2011; DGUV 2011a, 2011b; DEGAUM/DGP, 2008). Die ILO-Klassifikation wird dabei in beiden Leitlinien verwendet. Während bei der Asbestose vorwiegend pleurale Veränderungen und unregelmäßige Verschattungen registriert werden, sind für die Silikose disseminierte rundliche Verschattungen unterschiedlicher Größe und Dichte charakteristisch.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnte verdeutlicht werden, dass es Hinweise darauf gibt, dass eine allgemeine berufliche Exposition gegenüber anorganischen Stäuben am Arbeitsplatz bei Probanden ohne COPD an der Dichte unregelmäßiger Schatten im Röntgenthoraxbild beteiligt ist. Außerdem geht aus den Ergebnissen dieser Untersuchung hervor, dass der Asbeststaub, bei dem in der Arbeitsmedizin häufig vermehrte unregelmäßige kleine Schatten im Röntgenbild der Lunge gesehen werden, zwar die Chance auf mehr Schatten im Röntgenbild um 8,7 % pro kumulatives Asbestarbeitsjahr erhöht, doch sind diese Ergebnisse bei dieser Auswertung statistisch nicht signifikant (OR= 1,087; 95 % CI=0,867–1,362; p=0,471). Hauptgrund dürfte eine zu geringe Anzahl an Probanden mit Asbeststaubbelastung in dieser Untersuchung sein.

Zusätzlich scheint eine Mischung aus verschiedenen anorganischen Stäuben am Arbeitsplatz auch für unregelmäßige Schatten im Röntgenbild der Lunge verantwortlich zu sein. Hier ist das Risiko auf mehr Schatten im Röntgenbild auch nach Abzug der kumulativen Asbestjahre und Berücksichtigung der Arbeitsplatzbedingungen um 2,0 % pro Staubarbeitsjahr (OR=1,020; 95 % CI=1,001–1,039; p=0,038) erhöht. Diese Zunahme der Schattendichte kann bisher nur in Teilen erklärt werden. Als Grundlage hierfür wird die Ablagerung anorganischer Materialien diskutiert. Diese Materialien rufen im Lungengewebe eine chronische Entzündungsreaktion hervor, die zu Verschattungen im Röntgenbild führen kann. Zusätzlich wäre es denkbar dass einige Materialien (ähnlich wie bei Asbestfasern) nicht eliminiert werden können. Ablagerung und Entzündungsreaktion können somit zur Dichteerhöhung der Lunge beitragen (Bates et al., 2006; Baur et al. 2011; Kraus T, 2011). Durch die ILO 2000 – Klassifikation kann die Ursache der vermehrten Schattendichte der Probanden nicht geklärt werden kann.

Es wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, welche Staubformen oder Berufe verantwortlich für die erhöhte Streuung der unregelmäßigen kleinen Schatten sind. Es scheint doch aber so, dass auch Stäube, die bisher als „inert“ (= biopersistente granuläre Stäube) angesehen

wurden, zu einer spezifischen Reaktion an der Lunge führen und eine vermehrte Streuung von unregelmäßige kleinen Schatten hervorrufen können. Dies kann z.B. zu Überlagerungen bei der ILO-Klassifikation führen, wenn zusätzlich zur beruflichen Asbesttaubbelastung gleichzeitig eine berufliche Belastung mit biopersistenten anorganischen Stäuben bestand.

### **4.3 Methodenkritik**

Hervorzuheben ist die umfangreiche Expositionserhebung dieser Untersuchung. Mehrere geschulte Studienmitarbeiter haben in zeitlich sehr aufwendigen Interviews versucht, mit Hilfe einer Job-Exposure-Matrix eine genaue Abschätzung der Staubexposition vorzunehmen. Wurden bei der Auswertung fehlende Angaben bemerkt so wurde versucht, die Probanden telefonisch zu erreichen, um die fehlenden Daten zu ergänzen.

Die Auswertung der Röntgen-Thoraxbilder erfolgte unabhängig voneinander durch 2 geschulte und erfahrene Befunder.

Durch eine ausreichende Anzahl von Studienteilnehmern ist die statistische Aussagekraft der Untersuchungen belastbar.

Durch diese Maßnahmen wurde versucht, die Fehlerwahrscheinlichkeit der Untersuchung so gering wie möglich zu halten.

Trotz dieser Qualitätsmerkmale der Untersuchung ergeben sich Schwächen die im Folgenden benannt werden sollen. So ist beispielsweise nicht auszuschließen, dass bereits bei der Auswahl der Probanden ein systematischer Fehler darin besteht, dass ausschließlich auf hospitalisierte Patienten zurückgegriffen wurde. Die hier vorgestellten Untersuchungsgruppen entsprechen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung.

Bei den routinemäßig durchgeführten Lungenfunktionsprüfungen der Patienten wurde auf die Gabe von Bronchodilatoren verzichtet. Somit ist nicht auszuschließen, dass auch Probanden mit reversiblen Atemwegsobstruktionen in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Durch eine ausführliche Allergie- und Asthmaanamnese im Interview sowie mehrere Atemmannöver während des Lungenfunktionstests dürfte dieser Fehler minimiert sein.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft stellt die Erhebung des Staubsummenwertes dar. Die Probanden wurden aufgefordert aus ihrer Erinnerung abzuschätzen, wie stark die Staubbelastung an ihren einzelnen Arbeitsplätzen gewesen war. Ein Einfluss des Recall-Bias kann somit nicht ausgeschlossen werden. Beispielsweise könnten Probanden mit starker Staubbelastung bei schwerer körperlicher Arbeit dazu neigen, ihre Staubexposition zu

überschätzen. Auch hier wurde durch eine ausführliche Berufsanamnese, Erfassung der einzelnen Berufsphasen und zusätzlich der Arbeitsplatzbedingungen versucht, die Fehlerwahrscheinlichkeit so klein wie möglich zu halten. Wie in Kapitel 3 beschrieben ist, verändern sich durch die Einbeziehung der Arbeitsplatzbedingungen die Mittelwerte von Staub- und Asbestsummenwerte sehr deutlich. Es ist möglich, dass durch diese Maßnahme der Effekt überschätzt wird.

Nicht für jeden der ursprünglich 250 Probanden konnte ein Röntgenbild angefordert werden. Gründe dafür sind:

- Das Datum der letzten Röntgenthoraxaufnahme lag länger als 1 Jahr vor dem Studieneinschlusszeitpunkt
- Die Probanden konnten nicht angeben, wann und wo zuletzt eine Röntgenthoraxaufnahme angefertigt wurde bzw. es wurde noch nie ein Röntgenbild des Thorax angefertigt
- Falschangaben der Probanden zu Ort und/oder Zeit der letzten Röntgenthoraxaufnahme
- Die kontaktierten radiologischen Abteilungen antworteten nicht auf Anfragen

Des Weiteren wurden die Röntgenbilder der Probanden aus verschiedenen radiologischen Abteilungen angefordert. Deshalb ist es denkbar, dass die Qualität der Röntgenbilder durch unterschiedliche Geräte und Benutzer in den einzelnen radiologischen Abteilungen beeinflusst ist.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Röntgenbildern könnte somit eine nicht berücksichtigte Selektion stattgefunden haben.

Bei der Auswertung der Röntgen - Thoraxbilder wurde der ILO 2000 – Auswertungsbogen verwendet, bei dem nur Schattenform, Schattengröße und Schattendichte dokumentiert wurden. Weitere Merkmale wie zum Beispiel Lokalisation der Schatten oder Pleuraveränderungen konnten zwar durch die Befunder angegeben werden, wurden aber bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die mit der DAG-Analyse erfassten Confounder können unvollständig sein. Somit können in den Daten noch nicht berücksichtigte Einflussfaktoren enthalten sein.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass COPD die Beurteilung von Röntgenbildern nach ILO-2000 nicht beeinflussen. Die Frage, wie sich die Streuungsdichte der Schatten von COPD – Probanden im Vergleich zu Lungengesunden verhält, kann durch diese Arbeit nicht beantwortet werden. Zur Beantwortung dieser Frage bedarf es eines anderen Studiendesigns. Für mögliche Folgeuntersuchungen sind verschiedene Untersuchungsansätze denkbar. So könnte beispielsweise untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Lungenfunktionsergebnissen und der Schattendichte im Röntgen - Thoraxbild besteht. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung könnten dabei nicht in COPD-Stadien unterteilt werden, sondern als stetige Variable betrachtet werden. Hierfür sollte die Probandenzahl aber höher sein als in der hier vorliegenden Untersuchung.

Das zweite Ergebnis dieser Arbeit ist, dass eine allgemeine berufliche Exposition gegenüber anorganischen Stäuben an der Dichte unregelmäßiger Schatten beteiligt ist und somit Einfluss auf die Beurteilung der Schatten nach ILO 2000 hat. An größeren Probandengruppen könnte außerdem untersucht werden, welche Berufe und Staubformen einen Einfluss auf die Schattendichte im Röntgenthoraxbild haben. Das ist auf Grund der geringen Probandenanzahl in den einzelnen Staubexpositionen bei dieser Untersuchung nicht erfolgt.

## 5. Literaturverzeichnis

1. American Thoracic Society: Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:761-768
2. Bates DV, et al. (1966) Chronic bronchitis. Report on the third and fourth stages of the co-ordinated study of chronic bronchitis in the Department of Veterans Affairs, Canada. *Med.Serv.J Can\_* 22.1 (1966): 1-59
3. Baur X, et al. (2008) Diagnostik und Begutachtung der Berufskrankheit Nr. 4101 Quarzstaublungenerkrankung (Silikose) S2-Leitlinie nach AWMF-Schema der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Pneumologie* 62 (2008): 659-684
4. Baur X, et al. (2011) Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen: Interdisziplinäre S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Pneumologie* 65 (2011): 263-282
5. Baur X, et al. (2011) Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten Interdisziplinäre S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Pneumologie* 65 (2011): e1-e47
6. Becklake MR (1989) Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 140.3 Pt 2 (1989): S85-S91
7. Brown JM et al., (2005) Silica, apoptosis, and autoimmunity. *J Immunotoxicol* 1: 177-187
8. Brüske I, et al. (2012) Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) durch Inhalation von anorganischen Stäuben am Arbeitsplatz: Systematischer Review epidemiologischer Studien und Metaanalyse im Auftrag des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales, Forschungsbericht Arbeitsschutz 428 (2012)
9. Buist AS, et al. (2007) International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 370.9589 (2007): 741-50
10. Burki NK, Krumpelmann JL (1980) Correlation of pulmonary function with the chest roentgenogram in chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 121.2 (1980): 217-23
11. Celli BR et al. (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal* 23.6 (2004): 932-46

12. Cleverley JR, Muller NL (2000) Advances in radiologic assessment of chronic obstructive pulmonary disease. Clin.Chest Med. 21.4 (2000): 653-63
13. Dahmann D et al.(2008) Assessment of exposure in epidemiological studies: the example of silica dust. J Expo Sci Environ Epidemiol 18: 452-461
14. DGAUM/DGP (2008) „Diagnostik und Begutachtung der Berufskrankheit Nr. 4101 Quarzstaublungerkrankung (Silikose)“ Leitlinie (S2, AWMF) der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (2008) und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/020-010.htm>
15. DGUV (2010) Arbeitsmedizinische Vorsorge. 5 Aufl., Gentner Verlag
16. DGUV (2011a) Empfehlung für die Begutachtung von Quarzstaublungerkrankungen (Silikosen) Bochumer Empfehlung. Eigenverlag
17. DGUV (2011b) Empfehlung für die Begutachtung von asbestbedingten Berufserkrankungen (Asbestosen) Falkensteiner Empfehlung. Eigenverlag
18. Dirksen A (2008) Is CT a new research tool for COPD? Clin.Respir.J. 2 Suppl 1 (2008): 76-83
19. Ferrara A (2011) Chronic obstructive pulmonary disease. Radiol.Technol. 82.3 (2011): 245-63
20. Fubini B et al. (1995) Physicochemical properties of crystalline silica dusts and their possible implication in various biological response. Scand J Work Environ Health 21 (2): 9-14
21. Fubini B, Hubbard A (2003) Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. Free Radic Biol Med 34: 1507-1516
22. Gamsu G, Nadel JA (1973) The roentgenologic manifestations of emphysema and chronic bronchitis. Med.Clin.North Am 57.3 (1973): 719-33
23. Goren AI, Bruderman I (1989) Effects of occupational exposure and smoking on respiratory symptomatology and PFT in healthy panelists and COPD patients. Eur J Epidemiol. 5.1 (1989): 58-64

24. Gross, P (1965) Experimental emphysema: Its production with papain in normal and silicotic rats. Arch.Environ.Health 11 (1965): 50-58
25. Guthrie GD Jr, Heaney PJ (1995) Mineralogical characteristics of silica polymorphs in relation to their biological activities. Scand J Work Environ Health 21(2): 5-8
26. Hering KG et al. (2003) Die Weiterentwicklung der Internationalen Staublungenklassifikation – von der ILO 1980 zur ILO 2000 und zur ILO 2000/Version Bundesrepublik Deutschland. Pneumologie 53. (2003) 576-584
27. Hnizdo, E et al. (1993) Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: an autopsy population based study. Am J Ind Med 24: 427-445
28. Hnizdo, E et al. (2002) Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol. 156.8 (2002): 738-46
29. Hughes JM (1995) Radiographic evidence of silicosis in relation to silica dust exposures. Appl. Occup Environ Hyg 10: 1064-1069
30. ILO (2002) Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Revised edition 2000. Occupational safety and health series 22. Eigenverlag, Genf (<http://gvs.bgetem.de/redaktion/ilo-2011-d-richtlinien>)
31. Kohlhäufel M (2001), Nichtinvasive Emphysemdiagnostik: Eine Standortbestimmung. Pneumologie 55.06 (2001): 268-78
32. Kraus T, Hering KG: Bildgebende Verfahren in der Diagnostik berufsbedingter Atemwegserkrankungen. In: Konietzko J, Depuis H (Hrsg.): Handbuch der Arbeitsmedizin, ecomed, Landsberg, 1989, 35. Erg. Lfg. 3/04, 15.6.1 S. 1-32
33. Kroegel C (2004) Global strategy for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Update for the GOLD recommendations. Pneumologie 58.2 (2004): 65-68
34. Latza U, Baur X (2005) Occupational obstructive airway diseases in Germany: Frequency and causes in an international comparison. Am J Ind.Med. 48.2 (2005): 144-52
35. Laurell CB, Eriksson S. (1964) Hypo-Alpha-1-Antitrypsinemia." Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 70 (1964): 537-39

36. Ley-Zaporozhan J, van Beek EJ (2010) Imaging phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. J.Magn Reson.Imaging 32.6 (2010): 1340-52
37. Lundbäck B et al. (2003) Not 15 but 50 % of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies. *Respiratory Medicine* Vol. 97; 115-122
38. MacNee W (2007) Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Clin.Chest Med. 28.3: 479-513
39. McCunney RJ et al. (2009) What component of coal causes coal workers' pneumoconiosis? *J Occup Environ Med* 51: 462-471
40. Meinel, FW (2011) Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD) durch arbeitsbedingte Staubbelastung. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss, 77 Seiten
41. Menezes AMB et al. (2005) Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 366; 1875-81
42. Merchant AT, Pitiphat W (2002) Directed acyclic graphs (DAGs): an aid to assess confounding in dental research. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 399-404, 2002
43. Merget R et al. (2003) Health hazards due to the inhalation of amorphous silica. *Arch Toxicol.* 2002 Jan;75(11-12):625-34.
44. Möhner M et al. (2013) Chronic obstructive pulmonary disease and longitudinal function due to occupational exposure to respirable quartz. *Occup Environ Med* 70: 9-14
45. Molfino NA., (2004) Genetics of COPD. *Chest* 125; 2004; 1929-1940
46. Mossmann BT, Churg A (1998) Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *AM J Respir Care Med* 157: 1666--1680
47. Orlandi I (2005) Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. Radiology 234.2 (2005): 604-10
48. Pauwels RS et al. (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 1256-1276

49. Peña VS (2000) Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD. *Chest* 118.4 (2000): 981-89
50. Rabe KF et al. (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176 (2007), 532-555
51. Reich SB, Weinschelbaum A, Yee J (1985) Correlation of radiographic measurements and pulmonary function tests in chronic obstructive disease. *AJR* 144:695-699
52. Reiser M, Kuhn FP, Debus J: *Duale Reihe Radiologie* 3. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2011, S. 22-24.
53. Rushton L (2007) Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposure to silica. *Rev Environ Health* 22: 255-272
54. Schins RP et al. (2002a) Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells. *Chem Res Toxicol* 15: 1166-1173
55. Schins RP et al. (2002b) Oxidant –induced DNA damage by quartz in alveolar epithelial cells. *Mutat Res* 517: 77-86
56. Schirnhöfer L, et al. (2007) COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study." *Chest* 131.1 29-36
57. Schlesinger A, et al.: *Erkrankungen durch anorganische Stäube/Pneumokoniosen*. In Letzel S, Nowak D(Hrsg): *Handbuch der Arbeitsmedizin*, ecomed, Landsberg, 2007, 6. Erg. Lfg. 03/08, D I-3.2.1 S.25-32
58. Shapiro SD, Ingenito EP (2005) The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol.Biol.* 32.5 (2005): 367-72
59. Shoemaker DA et al. (1995) Particle activity and in vivo pulmonary response to freshly milled and aged alpha quartz. *Scand J Work Environ Health* 21(2): 15-18
60. Snoeck-Stroband JB et al. (2007) Chronic bronchitis sub - phenotype within COPD: Inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J* 31; 70-77
61. Stang P et al. (2000) The prevalence of COPD. Using smoking rates to estimate Disease frequency in the general population. *Chest* 117; 354-359

62. Takasugi JE, Godwin JD (1998) Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. Radiol.Clin.North Am 36.1 (1998): 29-55
63. Thurlbeck WM, Simon G. (1978) Radiographic appearance of the chest in emphysema. AJR Am.J.Roentgenol. 130.3 (1978): 429-40
64. Trupin L, et al. (2003) The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal 22.3 (2003): 462-69
65. Vestbo J, et al, (2013) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 187 (2013), 347-65
66. Viegi G, et al. (2007) Definition, epidemiology and natural history of COPD. European Respiratory Journal 30.5 (2007): 993-1013
67. Vogelmeier C, et al. (2006) Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Internist (Berl) 47.9 (2006): 885-90,
68. Vogelmeier C, et al. (2007) Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 61.5 (2007): e1-40
69. Wallace GM, et al. (2009) Chest X-rays in COPD screening: are they worthwhile? Respir.Med. 103.12 (2009): 1862-65
70. Worth G, et al (2004) Erkrankungen durch anorganische Stäube – Silikose In: Konietzko J, Depuis H (Hrsg.): Handbuch der Arbeitsmedizin, ecomed, Landsberg, 2011, 35. Erg. Lfg. 3/04, IV5.2.1 S. 1-40

## 6. Thesen

1. Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland 3-5 Millionen Menschen, in den USA 16 Millionen Menschen und weltweit ca. 600 Millionen Menschen von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) betroffen sind. Zudem sind COPD mittlerweile die vierthäufigste Todesursache in den USA und Europa. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von COPD. Eine berufliche Staubbelastung wird immer häufiger als Risikofaktor für COPD diskutiert. Bei der Pathogenese von COPD und Lungenerkrankungen durch biopersistente anorganische Stäube (z.B. Quarz- und Asbeststaub) bestehen zahlreiche Überschneidungen.
2. Für die Begutachtung und zur Vorsorge von Lungenerkrankungen durch biopersistente anorganische Stäube sind Röntgenbilder der Lunge Standard. Die Auswertung der Röntgenbilder erfolgt mit der Klassifikation für Pneumokoniosen (ILO 2000) der International Labour Organisation (Internationale Arbeitsorganisation). Die Beurteilung von Schattenform und Streuungsdichte ist ein wesentlicher Bestandteil der Klassifikation. Bisher gibt es keine Daten darüber, ob ein höherer Schweregrad einer COPD oder eine allgemeine berufliche Staubbelastung Einfluss auf Form und Streuungsdichte von Schatten im Röntgenbild der Lunge haben.
3. Von den Patienten einer Fall-Kontrollstudie (Bronchitisstudie des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) wurden für beide Patientengruppen die Röntgen-Thoraxbilder (nicht älter als 1 Jahr) angefordert und nach ILO 2000 hinsichtlich Schatten kodiert. Bei allen Probanden wurde zusätzlich die berufliche Staubbelastung mit Hilfe einer Job-Exposure Matrix erfragt.
4. Von ursprünglich 250 Probanden konnten 208 Röntgenbilder kodiert werden. Es wurden 155 (74,5 %) Männer und 53 (25,5 %) Frauen ausgewertet. Der Altersdurchschnitt lag bei den Männern bei 59,4 Jahren. Die Frauen waren im Mittel 58,6 Jahre alt. Der Altersmittelwert bei den Probanden mit COPD lag bei 58,9 Jahren, bei Probanden ohne COPD bei 59,4. In beiden Probandengruppen war die Altersgruppe „60 Jahre und Älter“ am stärksten besetzt (mit COPD 57,8 %, ohne COPD 58,6 % bzw. 63 zu 58 Patienten). Der BMI-Mittelwert bei Probanden mit COPD lag bei 27,0, bei Probanden ohne COPD 29,1.
5. Bezüglich des Rauchverhaltens wiesen Probanden mit COPD im Durchschnitt 29,0 Packyears (= Packungsjahre) und damit deutlich mehr als Probanden ohne COPD (13,6) auf. Männer hatten im Durchschnitt 25,3 und Frauen 11,9 Packungsjahre.
6. Die Probanden ohne COPD wiesen im Mittel 9,89 Staubarbeitsjahre auf. Nach Abzug der Asbestarbeitsjahre (0,45) lag der Mittelwert bei 9,44. 66 von 208 Patienten (31,7 %) wiesen weder vermehrt unregelmäßige noch rundliche kleine Schatten im

Röntgenbild (Normalbefund) auf. 142 Probanden (68,3 %) hatten unregelmäßige kleine Schatten im Röntgenbild.

7. Die zwei unabhängigen Befunder der Röntgenbilder hatten hinsichtlich der Schattenform/-größe eine 77 %ige und in Bezug auf die Streuungsdichte eine 86 %ige Übereinstimmung.
8. Das COPD-Stadium hat keinen signifikanten Einfluss auf Form und Streuungsdichte von Schatten im Röntgen-Thoraxbild. Referenz war das COPD – Stadium I. Stadium II: OR =1,03, CI 0,16-6,45, p=0,98; Stadium III: OR =2,26, CI 0,48-10,62, p=0,30; Stadium IV: OR =1,34, CI 0,23-7,66, p=0,74. Zwar ist das Risiko für Schatten im Röntgen-Thoraxbild in jedem Stadium erhöht, jedoch ist keines dieser Ergebnisse signifikant. Die Beurteilung von Schatten im Röntgen-Thoraxbild nach ILO 2000 wird den COPD – Schweregrad nicht beeinflusst. Es wurde für Rauchen, Alter und BMI, Staubbelastung und Asbestbelastung adjustiert.
9. Pro Staubarbeitsjahr ist die Wahrscheinlichkeit auf eine vermehrte Streuungsdichte von unregelmäßigen kleinen Schatten im Röntgen-Thoraxbild um 3,9 % (OR=1,039, CI 1,003-1,075, p=0,032) erhöht. Es wurde für Rauchen, Alter und BMI adjustiert.
10. Asbestbelastung ist die häufigste berufliche Ursache für eine vermehrte Streuung von kleinen unregelmäßigen Schatten im Röntgenbild. Nach Abzug der Asbestarbeitsjahre ändert sich das Ergebnis nicht. Die Form und Streuungsdichte der Schatten im Röntgen-Thoraxbild nach ILO 2000 wird durch eine allgemeine Staubbelastung am Arbeitsplatz beeinflusst.

# Tabellarischer Lebenslauf

## Persönliche Angaben:

Name: Daniel Krone  
Anschrift: Lichtemannsbreite 6, 06118 Halle  
Geburtsdatum: 11. Februar 1984  
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

## Beruflicher Werdegang:

Seit 03/2014 **Arbeitsmedizin**, Assistenzarzt, Universitätsklinikum Halle/Saale  
09/2013-02/2014 **Anästhesiologie**, Assistenzarzt, Universitätsklinikum Halle/Saale  
05/2011-08/2013 **Innere Medizin**, Assistenzarzt, HELIOS Klinikum Lutherstadt Eisleben  
07/2012-01/2013 **Elternzeit**  
01/2011-04/2011 **General Practitioner (GP)**, Kuramathi Island Resort, Malediven

## Schule und Studium:

11/2010 2. Staatsexamen  
09/2006 1. Staatsexamen  
10/2004-11/2010 Humanmedizinstudium, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
2003-2004 Zivildienst in der Klinik für Anästhesie, Klinikum Hettstedt  
06/2003 Allgemeine Hochschulreife  
1995-2003 Gottfried August Bürger Gymnasium in Benndorf

## Publikationen:

Khan K, Wegewitz D, Krone D (2011) Implosion einer Augenprothese beim Tauchgang in 18 Meter Tiefe. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 62(10), 334.

# **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Halle den 14.05.2014

## **Danksagung**

OÄ Dr. med. Annekatriin Bergmann aus der Sektion Arbeitsmedizin und Professor Dr. Johannes Haerting aus dem Instituts für medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität für die hilfreiche und komplikationslose Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie.

Ein Dank an Herrn Stephan Dammaß und Herrn Dr.med. Falk W. Meinel für die gemeinsame Rekrutierung und Befragung der Patienten.

Besonderer Dank gilt Herrn Daniel Tiller aus dem Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität für Hilfe und Anregungen bei der statistischen Auswertung der Daten.

Danke auch an meine ganze Familie für die Unterstützung und Motivation.

Darüber hinaus danke ich allen, die direkt und indirekt zum Gelingen der Arbeit beitrugen, indem sie mir durch ihren Rat und ihre Unterstützung behilflich waren.