

## Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten

Interdisziplinäre S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.

unter Mitwirkung der

Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.

Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

Deutschen Röntgengesellschaft e.V.

Vereinigung der Deutschen Staatlichen Gewerbeärzte e.V.

Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.

Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V.

Bundesverband der Asbestose-Selbsthilfegruppen e.V.

Diagnostics and Expert Opinion of Asbestos-induced Occupational Diseases. Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Society of Occupational and Environmental Medicine

T. Kraus<sup>1</sup>, H. Teschler<sup>2</sup>, X. Baur<sup>3</sup>, J. Alberty<sup>4</sup>, S. Bock<sup>5</sup>, R. Bohle<sup>6</sup>, M. Duell<sup>7</sup>, N. Hämäläinen<sup>8</sup>, M. Heiger<sup>9</sup>, B. Heise<sup>5</sup>, K. Hofmann-Preiss<sup>10</sup>, K. Kenn<sup>11</sup>, R. Koczulla<sup>12</sup>, M. Nothacker<sup>13</sup>, D. Nowak<sup>14</sup>, I. Özbek<sup>15</sup>, S. Palfner<sup>7</sup>, B. Rehbock<sup>16</sup>, J. Schneider<sup>17</sup>, A. Tannapfel<sup>18</sup>, T. Voshaar<sup>19\*</sup>

<sup>1</sup> Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Uniklinik RWTH Aachen

<sup>2</sup> AFPR, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Universitätsmedizin Essen, Essen

<sup>3</sup> Haut- und Laserzentrum, Standort Berlin, Berlin

<sup>4</sup> HNO Gemeinschaftspraxis, Aachen

<sup>5</sup> Bundesverband der Asbestose-Selbsthilfegruppen e.V., Kassel

<sup>6</sup> Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

<sup>7</sup> Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V., Berlin

<sup>8</sup> Institut für Lungenforschung, Berlin

<sup>9</sup> Landesamt für Umwelt und Arbeitsschutz, Saarbrücken

<sup>10</sup> Institut für bildgebende Diagnostik und Therapie, Erlangen

<sup>11</sup> Philipps Universität Marburg, Lehrstuhl für pneumologische Rehabilitation, Marburg

<sup>12</sup> Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee

<sup>13</sup> AWMF-Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaften, Medizinischen Fachgesellschaften, Berlin

<sup>14</sup> Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, LMU München

<sup>15</sup> Zentrum für Umwelt- und Arbeitsmedizin, Saarbrücken

<sup>16</sup> Praxis für Diagnostische Radiologie mit pneumologischem Schwerpunkt, Berlin

<sup>17</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen

<sup>18</sup> Institut für Pathologie, Ruhr-Universität, Bochum

<sup>19</sup> Krankenhaus Bethanien Lungenzentrum, Medizinische Klinik III, Moers

\* stand aus beruflichen Gründen seit 03/2020 nicht mehr zur Verfügung

Verabschiedet von den Vorständen und Gremien der beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen  
am 23.10.2020.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Kraus

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Uniklinik, RWTH Aachen

Pauwelsstrasse 30

52074 Aachen

Email: [tkraus@ukaachen.de](mailto:tkraus@ukaachen.de)

## Inhaltsverzeichnis

- 1 Ziele
- 2 Bestandsaufnahme
- 3 Vorbemerkungen
  - 3.1 Berufskrankheitenrechtliche Grundlagen der Feststellung einer Berufskrankheit der Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114
  - 3.2 Versicherte Einwirkung
  - 3.3 Rechtliche Definitionen und Tatbestandsmerkmale
    - 3.3.1 Tatbestandsmerkmale der Berufskrankheiten der Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114
    - 3.3.2 Kausalitätsgrundsätze
    - 3.3.3 Beweisgrundsätze
  - 3.4 Berufskrankheitenverfahren und Begutachtung
- 4 Klinischer und wissenschaftlicher Kenntnisstand zu den Fragen der Begutachtung der Berufskrankheiten der Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114
  - 4.1 Medizinische Beschreibung der Krankheitsbilder
    - 4.1.1 Asbestose und asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen (BK Nr. 4103)
      - 4.1.1.1 Asbestose
      - 4.1.1.2 Asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen
    - 4.1.2 Lungenkrebs (BK-Nr. 4104 oder 4114)
    - 4.1.3 Kehlkopfkrebs (BK-Nr. 4104)
    - 4.1.4 Eierstockkrebs (BK-Nr. 4104)
      - 4.1.4.1 Pathomechanismen
      - 4.1.4.2 Epidemiologische Grundlage der Erweiterung der BK 4104 um das Ovarialkarzinom
      - 4.1.4.3 Pathologie des Ovarialkarzinoms
      - 4.1.4.4 Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Ovarialkarzinom als BK 4104
    - 4.1.5 Mesotheliom (BK-Nr. 4105)
  - 4.2 Wissenschaftlicher Kenntnisstand zu Lungenfunktionseinschränkungen bei nicht-malignen asbestbedingten Veränderungen
    - 4.2.1 Methodische Anmerkungen zur Lungenfunktion
      - 4.2.1.1 Spirometrie
      - 4.2.1.2 Bodyplethysmographie
      - 4.2.1.3 Diffusionskapazität
      - 4.2.1.4 Spiroergometrie
    - 4.2.2 Methodische Anmerkungen zur Bildgebung
      - 4.2.2.1 Studien auf der Basis von Thoraxübersichtsaufnahmen
      - 4.2.2.2 Studien ausschließlich auf der Basis von CT Untersuchungen
    - 4.2.3 Zusammenfassung der methodischen Bewertung
    - 4.2.4 Lungenfunktionseinschränkungen bei Asbestose
    - 4.2.5 Asbestbedingte pleurale Verdickungen und Auswirkungen auf die Atemmechanik
    - 4.2.6 Asbestbedingte pleurale Verdickungen und Auswirkungen auf die Diffusionskapazität
    - 4.2.7 Lungenfunktionseinschränkungen in asbestexponierten Kollektiven bei unauffälligen bildgebenden Befunden und Dosiseffektbeziehungen
    - 4.2.8 Zusammenfassende Bewertung der epidemiologischen Studien
  - 4.3 Radiologische Diagnostik asbestbedingter Veränderungen der Pleura und/oder der Lunge
    - 4.3.1 BK-Nr. 4103

- 4.3.2 BK-Nr. 4104 und BK-Nr. 4114
- 4.3.3 BK-Nr. 4105
- 4.3.4 Bewertung der Strahlenexposition bei Thoraxübersichtsaufnahmen und Computertomografie des Thorax
- 4.4 Pathologische Anatomie asbestbedingter Erkrankungen
  - 4.4.1 Pathophysiologische Aspekte
  - 4.4.2 Asbestose einschließlich „asbestos airways disease“ und asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen
    - 4.4.2.1 Pathologisch-anatomische Diagnose der Asbestose (einschließlich „asbestos airways disease“)
    - 4.4.2.2 Definition Asbestkörper/Pseudoasbestkörper
    - 4.4.2.3 Transbronchiale Biopsie (TBB)
    - 4.4.2.4 Video-assistierter Thorakoskopie (VATS)
    - 4.4.2.5 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)
    - 4.4.2.6 Graduierung (Schweregrade) der Asbestose
    - 4.4.2.7 Konzentration an Asbestkörpern oder -fasern im Lungengewebe
    - 4.4.2.8 Bedeutung für die Praxis des Asbestnachweises
    - 4.4.2.9 Referenzbereich in der sogenannten Normalbevölkerung
    - 4.4.2.10 Asbestbelastung im Lungengewebe (Lungenstaubanalysen) und Lungenkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt Lungenkrebs)
    - 4.4.2.11 Besonderheiten von Chrysotilasbest
    - 4.4.2.12 Zusammenfassung der Anforderungen an die pathologisch-anatomische Diagnose der Asbestose
  - 4.4.3 Asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen
    - 4.4.3.1 Pathologisch-anatomische Befundung von Pleuraplaques
    - 4.4.3.2 Pathologisch-anatomische Befundung von diffusen Pleurafibrosen, Pleuritiden, Pleuraschwarten und Atelektasen
      - 4.4.3.2.1 Diffuse Pleurafibrose
      - 4.4.3.2.2 Asbestpleuritis
      - 4.4.3.2.3 Pleuraschwarten
      - 4.4.3.2.4 Rundatelektase
  - 4.4.4 Lungenkrebs, Kehlkopfkrebs oder Eierstockkrebs
  - 4.4.5 Präinvasive Läsionen von Lunge und Kehlkopf
    - 4.4.5.1 Präinvasive Läsionen des Lungenkarzinoms
    - 4.4.5.2 Präinvasive Läsionen des Kehlkopfkarzinoms
  - 4.4.6 Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards
  - 4.4.7 Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK-Nr. 4114)
- 5. Empfehlungen für die Erstellung eines Zusammenhangsgutachtens
  - 5.1 Überprüfung der Vollständigkeit der Vorermittlungen
  - 5.2 Diagnostik
    - 5.2.1 Anamnese
    - 5.2.2 Diagnosesicherung
      - 5.2.2.1 zur BK-Nr. 4103
      - 5.2.2.2 zu den BK-Nrn. 4104, 4105 und 4114
      - 5.2.2.3 „Brückenbefunde“ zur BK 4104

- 5.2.2.4 Differenzialdiagnostische Abklärung und weitere gutachterliche Aspekte
- 5.3 Objektivierung der Funktionseinschränkungen
- 5.4 Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Exposition und Erkrankung (Zusammenhangs-beurteilung)
  - 5.4.1 BK-Nr. 4103
  - 5.4.2 BK-Nr. 4104
    - 5.4.2.1 Sonderfall Karzinoidtumoren
  - 5.4.3 BK-Nr. 4105
  - 5.4.4 BK-Nr. 4114
- 5.5 Zuordnung der Funktionseinschränkungen zu den asbestbedingten Erkrankungen
  - 5.5.1 Asbestose und pleurale Veränderungen (BK-Nr. 4103)
  - 5.5.2 Lungenkrebs, Kehlkopfkrebs, Eierstockkrebs, Mesotheliom (BK-Nrn. 4104, 4105, 4114)
- 5.6 Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE)
  - 5.6.1 BK-Nr. 4103
  - 5.6.2 BK-Nrn. 4104, 4105 und 4114
- 5.7 Anwendung von § 3 Abs. 1 BKV
- 5.8 Hinweise auf spezifische Behandlungsmaßnahmen beim Vorliegen des Versicherungsfalles
  - 5.8.1 Akutmedizinische Therapieoptionen
  - 5.8.2 Aspekte der Rehabilitations- und Trainingstherapie
- 5.9 Schnittstelle zur erweiterten Vorsorge
  - 5.9.1 Schnittstelle zur Lungenkrebsfrüherkennung
  - 5.9.2 Erweitertes Vorsorgeangebot der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV)
  - 5.9.3 Schnittstelle zu molekularen Markern (Früherkennung maligner Mesotheliome)
- 6. Zusammenfassung und Ausblick
- 7. Literaturverzeichnis
- 8. Online Supplement

## 1 Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie betrifft alle Personen mit einer asbestfaserstaubverursachten Erkrankung und entsprechende Verdachtsfälle.

Sie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte, die Personen mit arbeitsbedingten asbestfaserstaubverursachten Erkrankungen und solche mit einem Verdacht darauf begutachten. Sie soll auf der Basis des medizinisch-wissenschaftlichen und klinischen Kenntnisstandes Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik und Begutachtung der Berufskrankheiten (BK) der Nrn. 4103, 4104, 4105 und 4114 der Anlagen 1 und 2 der Berufskrankheitenverordnung (BKV) geben [1].

Wesentlicher Anlass für die Erstellung der ersten Version der Leitlinie „Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten“ im Jahre 2010 war, dass die Diagnostik und Begutachtung nicht einheitlich und nicht immer entsprechend dem medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand erfolgte [2]. Art und Umfang der Diagnostik sowie die Bewertung der Befunde haben erhebliche Konsequenzen für die Beurteilung inklusive der Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) und der Therapie asbestbedingter Berufskrankheiten im Einzelfall.

Vor der Aktualisierung dieser Leitlinie haben die mitwirkenden Fachgesellschaften in der konstituierenden Sitzung entschieden, dass das Update auf Grundlage der AWMF-Kriterien für das S2k-Niveau erfolgt.

## 2 Bestandsaufnahme

Im Anhang der Berufskrankheitenverordnung sind folgende asbestbedingte Erkrankungen gelistet:

- BK-Nr. 4103: Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura.
- BK-Nr. 4104: Lungenkrebs, Kehlkopfkrebs oder Eierstockkrebs
  - in Verbindung mit Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose)
  - in Verbindung mit durch asbestfaserstaubverursachter Erkrankung der Pleura oder
  - bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren ( $25 \times 10^6$  [(Fasern/m<sup>3</sup>) × Jahre]).
- BK-Nr. 4105: Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards.
- BK-Nr. 4114: Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 der BKV entspricht.

Durch Asbestfaserstaub verursachte Erkrankungen treten trotz des Asbestverwendungsverbots im Jahr 1993 in Deutschland infolge ihrer Latenzzeit häufig auf. Im Jahre 2018 wurden bezogen auf die BK-Nrn. 4103, 4104, 4105 insgesamt 3534, 5030 bzw. 1262 Fälle angezeigt und 1721, 770 bzw. 890 Erkrankungen als Berufskrankheiten anerkannt [3].

## 3 Vorbemerkungen

### 3.1 Berufskrankheitenrechtliche Grundlagen der Feststellung einer Berufskrankheit der Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114

Nach §§ 1 und 9 Abs. 1 SGB VII in Verbindung mit Nrn. 4103, 4104, 4105 und 4114 der Anlagen 1, 2 der Berufskrankheitenverordnung (BKV) haben die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung diese arbeitsbedingten asbestfaserstaubverursachten Erkrankungen als Berufskrankheiten festzustellen, gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen (Heilbehandlung) zu gewähren und die durch diese Berufskrankheiten entstandene MdE durch Geldleistungen zu entschädigen. Aufgabe der medizinischen Begutachtung ist es dabei insbesondere, die entsprechenden Krankheiten zu diagnostizieren, die hieraus herrührenden Funktionseinschränkungen zu ermitteln und Vorschläge zu therapeutischen und zu Reha-Maßnahmen sowie zur Festlegung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) zu machen und ggf. Maßnahmen entsprechend § 3 BKV einzuleiten.

Die berufskrankheitenrechtliche Definition der Berufskrankheiten und deren Auslegung, u.a. durch die Merkblätter für die ärztliche Untersuchung (Bekanntmachungen des BMA, BArbBl 7–8/1991,74; 12/1997, 32; 1/1994, 671) bzw. die Wissenschaftlichen Begründungen (zu BK-Nr. 4114 GMBI. 13. 4. 2007, 473) [4-7] sowie die Rechtsprechung, bestimmen den sozialrechtlichen Umfang des Schutzbereichs der gesetzlichen Unfallversicherung und der anererkennungsfähigen unmittelbaren und mittelbaren Erkrankungsfolgen in Abgrenzung zu nicht arbeitsbedingten Erkrankungen. Dabei sind die aktuellen Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaften zu beachten. Entsprechendes gilt für die Abgrenzung und die Wechselwirkungen zu anderen Berufskrankheiten der Berufskrankheitenliste.

### **3.2 Versicherte Einwirkung**

Typische Expositionen sind in den Merkblättern zu den BK-Nrn. 4103, 4104, 4105, in der Wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 4114, ferner in den Kapiteln 3.1. sowie 5.2.1 angeführt. Für die Anerkennung einer BK-Nr. 4104 gilt ein Dosisgrenzwert von 25 Faserjahren (vgl. „BK-Report Faserjahre“) [8], falls keine Brückenbefunde im Sinne einer BK-Nr. 4103 vorliegen. Für die BK-Nr. 4114 gibt es ein Dosisgrenzwertschema, das sowohl die Asbestfaser- als auch die PAK-Belastung berücksichtigt und eine dadurch bedingte Verursachungswahrscheinlichkeit von  $\geq 50\%$  voraussetzt (Einzelheiten siehe Kapitel 5.4).

Bei multifaktoriellen Einwirkungen und Ursachen berufskrankheitenrechtlich versicherter und unversicherter Art ist mit dem Grad hinreichender Wahrscheinlichkeit festzustellen, inwieweit der versicherte Anteil medizinisch und damit zumindest rechtlich wesentlich an den Erkrankungsfolgen mitwirkt (siehe 3.3.2).

Eierstockkrebs (BK-Nr. 4104): Bezüglich der chemisch-physikalischen und/oder biologischen Charakteristika sowie des Vorkommens von Gefahrenquellen wird auf die Merkblätter zu den Berufskrankheiten Nr. 4103, 4104 und 4105 der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung verwiesen. Hinsichtlich der arbeitstechnischen Voraussetzungen für die Ermittlung der kumulativen Faserjahrdosis ist der BK-Report „Faserjahre“ in der jeweils aktuellsten Fassung zugrunde zu legen [8]. Insofern existieren hinsichtlich der Asbest-Expositionsabschätzung für das Ovarialkarzinom keine Besonderheiten gegenüber den anderen asbestbedingten Erkrankungen.

Die Aufnahme von Asbestfasern erfolgt in erster Linie inhalativ mit der Atemluft. Durch die mukoziliäre Clearance wird der größte Teil deponierter Fasern zunächst in das Gastrointestinalsystem überführt und von hier aus offenbar zum Teil in die Bauchhöhle. Darüber hinaus werden neben einem lymphogenen auch ein hämatogener Transport sowie die Penetration von Asbestfasern in die serösen Höhlen des Brust- und Bauchraumes diskutiert. Die körpereigene Abwehrreaktion einer Ferroproteineinhüllung der

inkorporierten Fasern führt zum Teil zur Bildung sogenannter Asbestkörperchen [9]. Diese können nicht nur in der Lunge, sondern in zahlreichen extrapulmonalen und extrathorakalen Organen nachgewiesen werden [10].

Da der Gebrauch von (früher oft asbesthaltigem) Talkumpuder in Damm-Puder mit einer signifikant erhöhten Odds Ratio von 1,33 (95% CI 1,16-1,45) [11], bzw. 1.24 (95% CI 1,15-1,33) [12] mit der Entstehung von Ovarialkarzinomen assoziiert war, kann auch über eine direkte transvaginale Inkorporation von Asbestfasern spekuliert werden.

### **3.3 Rechtliche Definitionen und Tatbestandsmerkmale**

#### **3.3.1 Tatbestandsmerkmale der Berufskrankheiten der Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114**

Der Versicherungsfall der BKen Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114 liegt nur dann vor, wenn alle Tatbestandsmerkmale der jeweiligen Berufskrankheit erfüllt sind. Die Feststellung, ob der Erkrankte versicherte Person ist, eine versicherte Tätigkeit ausgeübt hat und infolge dieser asbestfaserstaubhaltigen Stäuben ausgesetzt war, ist als Vorfrage einer Begutachtung durch den zuständigen Unfallversicherungsträger zu treffen. Darüber hinaus bedarf es des Vorliegens der in der BK-Liste bezeichneten Erkrankung, also bei der BK-Nr. 4103 des Vorliegens asbestbedingter benigner Veränderungen der Pleura oder einer Lungenfibrose (Asbestose), bei der BK-Nr. 4104 des Vorliegens von Lungen-, Kehlkopf oder Eierstockkrebs, bei der BK-Nr. 4105 des Vorliegens eines Mesothelioms des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards oder der Tunica vaginalis testis und bei der BK-Nr. 4114 des Vorliegens von Lungenkrebs.

Ist der Versicherungsfall einer dieser BKen gegeben, ist umfassend festzustellen, ob die festgestellten Gesundheitsstörungen durch die schädigende Einwirkung der asbesthaltigen Stäube verursacht worden sind. Aufgrund des Ausmaßes dieser Gesundheitsstörungen sind ggf. Leistungen der gesetzlichen Unfallversicherung wie therapeutische Maßnahmen und Rente zu erbringen (Leistungsfall).

#### **3.3.2 Kausalitätsgrundsätze**

Durch die nachfolgend dargestellten Kausalitätsgrundsätze wird der rechtliche Schutzbereich der gesetzlichen Unfallversicherung definiert. Das Kausalitätsprinzip ist dabei tragendes Element des Sondersystems der gesetzlichen Unfallversicherung, das sich insoweit als System der Unternehmerhaftung wesentlich von der gesetzlichen Krankenversicherung unterscheidet.

Anzuerkennen und ggf. zu entschädigen sind nur solche Gesundheitsstörungen, die ursächlich oder wesentlich mitursächlich durch die unter 3.2 dargestellte schädigende Einwirkung (§ 9 Abs. 1 S.1 SGB VII „infolge“) verursacht worden sind.

Dabei kann unfallversicherungsrechtlich nie ursächlich sein, was nicht auch im Sinne der naturwissenschaftlichen Kausalität ursächlich ist. Kommen mehrere Ursachen naturwissenschaftlich in Betracht, so sind nur solche Ursachen als rechtserheblich anzusehen, die wegen ihrer besonderen Beziehung zum Erfolg (Schaden) zu dessen Eintritt wesentlich beigetragen haben. Haben mehrere Ursachen zu einem Erfolg (Schaden) beigetragen, so kann es mehrere rechtlich wesentliche Mitursachen geben. Es wird dann von einer sogenannten konkurrierenden Kausalität gesprochen. Diese setzt jedoch nicht voraus, dass die Bedingungen „gleichwertig“ oder „annähernd gleichwertig“ sind. Auch eine nicht annähernd gleichwertige, sondern rechnerisch verhältnismäßig niedriger zu bewertende Ursache kann für den Erfolg rechtlich wesentlich sein, solange die andere(n) Ursache(n) keine überragende Bedeutung haben. Ist jedoch eine der Bedingungen oder sind mehrere Bedingungen gemeinsam gegenüber einer anderen von



überragender Bedeutung, so ist oder sind nur die erstgenannte(n) Bedingung(en) „wesentlich“ und damit Ursache(n) im Sinne des Sozialrechts (BSGE 12, 242, 245 ff.). Die andere (naturwissenschaftliche) Ursache, die nicht als „wesentlich“ anzusehen ist und damit als Ursache nach der Theorie der wesentlichen Bedingung und im Sinne des Sozialrechts ausscheidet, wird meist als sogenannte „Gelegenheitsursache“ oder Auslöser bezeichnet [13]. Insoweit ist eine wertende Gegenüberstellung der ursächlichen Faktoren erforderlich (vgl. beispielhaft Landessozialgericht Baden-Württemberg v. 13.12.2007, L 6 U 2016/03, m.w.N.).

Wirken danach mehrere Ursachen wesentlich gemeinsam, so ist zu prüfen, ob eine dieser Ursachen dem versicherten Bereich zuzurechnen ist. Diese ist dann zumindest Teilursache im Rechtssinn und führt zur Anerkennung der unfallversicherungsrechtlichen Kausalität. Stehen eine oder mehrere Ursachen aus dem unversicherten Bereich (z.B. Begleiterkrankungen, andere – nicht versicherte – schädigende Einwirkungen) ganz im Vordergrund (in der Terminologie des BSG: Haben sie überragende Bedeutung) und ist der versicherte Bereich nicht rechtlich wesentlich (siehe oben), verdrängen diese die versicherte Einwirkung rechtlich als Ursache, sie sind dann allein wesentlich. Ein Versicherungsfall/ein Leistungsfall liegt dann mangels Kausalität nicht vor.

### **3.3.3 Beweisgrundsätze**

Die Tatbestandsmerkmale „versicherte Person“, „versicherte Tätigkeit“, „schädigende Einwirkung“, „Erkrankung“ bzw. „Gesundheitsschaden“ sind mit dem Vollbeweis (mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit) zu belegen: Es darf kein vernünftiger Zweifel herrschen, dass diese Tatsachen vorliegen. Dies ist insbesondere für die Diagnostik des Gesundheitsschadens von Bedeutung. Liegt nur ein Verdacht auf einen Schaden vor, muss dieser durch weitere Untersuchungen erhärtet werden, ansonsten ist er außer Betracht zu lassen. Liegen schwankende und/oder grenzwertige Befunde vor, müssen Untersuchungen – ggf. auch mit zeitlichem Abstand – wiederholt werden.

Für die Wertung der Ursachenzusammenhänge, insbesondere des Zusammenhangs zwischen Einwirkung und Gesundheitsschaden, ist die hinreichende Wahrscheinlichkeit erforderlich. Hinreichende Wahrscheinlichkeit bedeutet dabei, dass bei Abwägung aller Umstände den für den Zusammenhang sprechenden Umständen ein deutliches Übergewicht (es spricht mehr für als gegen den Kausalzusammenhang) zukommt, sodass darauf die (fachärztliche oder später die richterliche) Überzeugung gegründet werden kann. Ein Kausalzusammenhang ist insbesondere nicht schon dann wahrscheinlich, wenn er nicht auszuschließen oder nur möglich ist. Die Tatsachen, auf die sich die Überzeugung gründet, sind zu benennen.

Bleibt ein Tatbestandsmerkmal beweislos oder ist ein Ursachenzusammenhang nicht hinreichend wahrscheinlich zu machen, geht dies nach dem auch im Sozialrecht geltenden Grundsatz der materiellen Beweislast zu Lasten des Versicherten, der sich zur Begründung seines Entschädigungsanspruchs auf diese Tatsachen und Zusammenhänge stützen muss. Einen an das Strafrecht angelehnten Grundsatz „Im Zweifel für den Versicherten“ kennt das Sozialrecht nicht.

Konkurrierende anspruchshindernde Ursachen sind ebenso im Vollbeweis zu sichern (BSG-Urteil vom 24.02.1988, AZ: 2 RU 30/87).

### **3.4 Berufskrankheitenverfahren und Begutachtung**

Der Unfallversicherungsträger ist als Auftraggeber verpflichtet, die Voraussetzungen für eine sachgerechte Begutachtung zügig zu gewährleisten. Der Gutachtenauftrag muss klar formuliert sein. Dem ärztlichen Sachverständigen sind zudem alle notwendigen Unterlagen einschließlich aller verfügbaren relevanten radiologischen, pathologisch-anatomischen und zytologischen Befunde zur Verfügung zu stellen. Dazu gehören insbesondere Unterlagen zur Krankheitsvorgeschichte und zu Erkrankungen, die in einer Beziehung zu der zu begutachtenden Krankheit stehen können, die Befunde der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen sowie vollständige problemorientierte Ermittlungsergebnisse zur Arbeitsvorgeschichte mit Angaben zur Dauer und Intensität relevanter Einwirkungen (siehe 5.1).

Hinsichtlich allgemeiner Grundlagen der Berufskrankheitenbegutachtung einschließlich Maßnahmen der Qualitätssicherung und sonstiger Voraussetzungen wird auch auf die Empfehlungen der gesetzlichen Unfallversicherungsträger zur Begutachtung bei Berufskrankheiten verwiesen [14], die in Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer und zahlreichen wissenschaftlichen Fachgesellschaften erarbeitet wurden. Dies gilt wegen der hohen Qualitätsstandards insbesondere für die „Checkliste Expositionsermittlungen“ und die Ermittlungen zur „Qualitätssicherung Arbeitsplatzstellungnahme“.

## **4 Klinischer und wissenschaftlicher Kenntnisstand zu den Fragen der Begutachtung der Berufskrankheiten der Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114**

### **4.1 Medizinische Beschreibung der Krankheitsbilder**

#### **4.1.1 Asbestose und asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen (BK-Nr. 4103)**

Durch Asbestfaserstaub verursachte Erkrankungen der Lunge und/oder Pleura treten im Allgemeinen erst jahre- bis jahrzehntelang nach der Exposition auf. Eine Interimszeit selbst von Jahrzehnten (nach dem Expositionsende) schließt die erstmalige Diagnose asbestbedingter Erkrankungen nicht aus. Zudem kann eine bereits vorhandene asbestbedingte Erkrankung nach Beendigung der Exposition fortschreiten. Bezüglich der radiologischen und funktionsanalytischen Befunde wird auf die Kapitel 4.2 und 4.3 verwiesen.

Durch Asbestfaserstaub verursachte Erkrankungen der Lunge und/oder Pleura kommen auch im Zusammenhang mit anderen Pneumokoniosen vor.

##### **4.1.1.1 Asbestose**

Es handelt sich um eine durch Asbestfaserstaub verursachte, nicht granulomatöse Fibrose der Lunge mit acinärer Beteiligung mit begleitenden chronisch-entzündlichen Veränderungen und Betonung des Umbaus der mittleren und basalen Lungenabschnitte.

Als klinische Symptome einer Asbestose treten langsam progredient Reizhusten, Kurzatmigkeit, besonders bei Belastung und tiefer Inspiration, und Brustenge auf. Häufig kommen Beschwerden einer chronischen Bronchitis und in fortgeschrittenen Fällen emphysematöse Lungenveränderungen und bei persistierender Hypoxämie selten auch Urglasnägel, Trommelschlegelfinger und eine Rechtsherzhypertrophie (Cor pulmonale) hinzu [4, 15]. Der auskultatorische und perkutorische Befund ist uncharakteristisch. Er kann selbst bei fortgeschrittener Asbestose geringfügig sein. Als Hinweis auf eine Lungenfibrose gilt feines Knisterrasseln bei der Auskultation über den seitlichen und unteren Lungenpartien, besonders am Ende des Inspiriums. Im Auswurf können sich Asbestkörper befinden.

In der Röntgenthoraxübersicht nachweisbare Veränderungen der Asbestose können im Vergleich zu den bestehenden Funktionsstörungen der Atmung und des Kreislaufs relativ geringfügig sein (siehe Kapitel 4.3 Radiologische Diagnostik asbestbedingter Veränderungen der Pleura und/oder der Lunge). Eine überhäufige Assoziation von Asbestose und Lungentuberkulose ist nicht belegt.

Während die Häufigkeit der differenzialdiagnostisch bedeutsamen idiopathischen Lungenfibrosen altersabhängig im Bereich von 0,4–23 pro 10000 [16] liegt, werden asbeststaubinduzierte Lungenfibrosen (Asbestosen) in sicher exponierten Gruppen oft im Prozentbereich beobachtet, wobei eine grobe Dosis-Wirkungs-Beziehung festzustellen ist [17]. Nach 10 bis 19 Jahren Exposition wurde eine Prävalenz von 10%, nach 20 bis 29 Jahren von 73% und nach mehr als 40 Jahren von 92% beschrieben. Eine ähnlich grobe Dosis-Wirkungs-Beziehung fand sich unter Asbestzementarbeitern [18].

Unter ehemaligen Mitarbeitern einer Amosit-Asbest-Isolierfabrik, die hohen Asbestfaserstaub-Konzentrationen ausgesetzt waren, wiesen 20 Jahre später 20% parenchymale Verschattungen im Sinne einer Asbestose auf, wobei die Expositionszeit zum Teil mit nur einem Monat außerordentlich kurz war [19].

Unter Arbeitern in der metallverarbeitenden Industrie (Walzwerke) lag die Prävalenz von asbestbedingten radiologisch fassbaren Veränderungen bei 31% (19% nur Pleuraveränderungen, 7% alleine Lungenfibrosen, 6% beides). Unter der Teilgruppe, die 40 und mehr Jahre dort beschäftigt war, wiesen 41,5% entsprechende radiologische Veränderungen auf [20].

#### **4.1.1.2 Asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen**

Als asbestbedingte, nicht bösartige Erkrankungen der Pleura, deren Diagnosestellung i. d. R. auf radiologischen Befunden basiert, sind anzusehen [21-23]:

- Pleuraplaques
- diffuse Pleuraverdickung der seitlichen Brustwand (diffuse Pleurafibrose)
- Pleuritis, Pleuraerguss, auch ohne Asbestose
- bindegewebig-schwartige, postpleuritische Folgezustände (Hyalinosis complicata)
- Rundatelektase(n).

Differenzialdiagnostisch setzt die Annahme einer durch Asbest verursachten Erkrankung der Lunge und/oder Pleura voraus, dass eine entsprechende Exposition bestand und dass die Veränderungen nicht durch andere, insbesondere tuberkulöse, traumatisch-entzündliche oder tumoröse Pleuraveränderungen bedingt sind. Bezüglich der Abgrenzung von diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen anderer Genese, siehe Anlage 1. Vor allem bei starkem Übergewicht sind als Differenzialdiagnose der asbestverursachten diffusen Pleurafibrose beidseitige, subpleurale Fetteinlagerungen abzugrenzen. Asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen sind typischerweise meist bilateral, aber nicht symmetrisch. Einseitige oder ungewöhnliche Verteilungsmuster schließen eine asbestbedingte Genese nicht aus (siehe auch Kapitel 4.4). Der Nachweis gelingt häufig nur mittels CT/HRCT des Thorax. Charakteristisch sind Plaques der Pleura diaphragmatica, auch wenn sie einseitig vorkommen. Noch häufiger als am Lebenden lassen sich Pleuraplaques autoptisch nachweisen. Durch Asbest verursachte diffuse, plaqueförmige oder postpleuritische Pleuraveränderungen können allein oder nebeneinander vorkommen.

In großen Bevölkerungsstudien ohne explizite Arbeitsanamnese mit Asbestexposition findet man Pleuraplaques bei 0,02%–12,8% [22,23], wobei regional bis zu 43% Pleuraplaques auftreten können (z. B. Eri-onitexpositionen der Region Kappadokien, Türkei) [24].

In Regionen, in denen Pleuraplaques nicht endemisch auftreten, sind schätzungsweise 80% bis 90% aller beobachteten Pleuraplaques als arbeitsbedingte Erkrankung zu werten [25]. Eine exakte Arbeitsanamnese ist aber in jedem Fall zu erheben.

Bei Rundatelektasen handelt es sich um eine besondere Form der Atelektase, also eines kollabierenden Lungenabschnittes (siehe auch Ref. 73 im Abschnitt „Methodische Anmerkungen zur Bildgebung“). Dabei kommt es zu einer schneckenförmigen, narbigen Einziehung der verdickten Pleura viszeralis und Einrollung des Lungengewebes mit Ausbildung einer streifigen Struktur, die aus Richtung des Hilus in die Rundatelektase bogenförmig konvergiert und Bronchien und Gefäße beinhaltet. Diese Struktur wird als Kometschweif bezeichnet. Im zeitlichen Verlauf kommt es unter Umständen zu einer Größenprogredienz durch zunehmende Einrollung, die Anlass zur Verwechslung mit einem Rundherd (Pseudotumor) geben kann. Rundatelektasen nach einer Asbestpleuritis entstehen meist in den dorsobasalen Unterlappenabschnitten, treten häufig symmetrisch auf und sind typisch, aber nicht spezifisch für eine benigne Asbestschädigung. Arbeitsanamnese und radiologische Verlaufsserie geben den entscheidenden Hinweis auf die Ätiologie dieser benignen Veränderungen, die mit Lungenfunktionseinschränkungen einhergehen können und im Regelfall keine Indikation zur Resektion darstellen, wobei es infolge der oft ausgedehnten pleuralen Verwachsungen gehäuft zu Komplikationen kommt, die dann eine Verschlechterung der Funktion zur Folge haben können.

#### **4.1.2 Lungenkrebs (BK-Nrn. 4104 oder 4114)**

Der durch Asbestfasern bzw. durch das Zusammenwirken von Asbestfasern und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) bedingte Lungenkrebs (BK-Nr. 4104 bzw. 4114) weist klinisch und diagnostisch keine wesentlichen Unterscheidungsmerkmale gegenüber einem Lungenkrebs anderer Ätiologie auf. Feingeweblich werden alle bekannten Tumorformen gefunden.

Differenzialdiagnostisch müssen insbesondere Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors ausgeschlossen werden.

Die Frühsymptome sind uncharakteristisch. Beispielhaft zu nennen sind therapieresistenter Reizhusten, blutiger Auswurf, Atelektasen und bronchopneumonische Prozesse mit verzögerter Heilungstendenz. Bildgebende Verfahren, Sputumuntersuchungen auf tumorverdächtige Zellen und bronchoskopische Gewebsentnahme mit pathologisch-histologischer Untersuchung stützen die Verdachtsdiagnose. Bei Asbestfaserstaub-Einwirkung in der Arbeitsanamnese sind röntgenologisch objektivierte Lungenveränderungen und jeder radiologische Bildwandel dringend abzuklären.

Eine frühzeitige bioptische Klärung ist bei Tumorverdacht anzustreben.

Beim Vorliegen einer Asbestose (einschließlich einer Minimalasbestose; siehe Kapitel 4.5.1) oder asbestbedingter benigner Pleuraveränderungen ist das Lungenkrebsrisiko erhöht (vgl. Merkblatt zu BK-Nr. 4104 [5]). Im Ursachenspektrum des Lungenkrebses sind weitere äußere Einflüsse wesentlich [26]. An erster Stelle ist das Zigarettenrauchen zu nennen. Unter den Risikofaktoren des Arbeitsplatzes besitzt Asbestfaserstaub Priorität. Die Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz und die Zigarettenrauchinhalation wirken offensichtlich multiplikativ hinsichtlich der Risikosteigerung zusammen. Eine längerfristige, intensive Einwirkung von Asbestfaserstaub am Arbeitsplatz erhöht das Grundrisiko, an Lungenkrebs zu erkranken, sowohl bei Nichtraucher als auch bei Zigarettenrauchern um ein Mehrfaches.

Weitere Ausführungen bezüglich des Lungenkrebses in Verbindung mit Asbeststaublungerkrankung (Asbestose) oder durch asbestfaserstaubverursachter Erkrankung der Pleura finden sich im Merkblatt

zur BK-Nr. 4104 [5], bezüglich des Lungenkrebses durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und PAK in der wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 4114 [6], bezüglich des durch Asbest verursachten Mesothelioms des Rippenfells und des Bauchfells im Merkblatt zur BK-Nr. 4105 [27].

#### **4.1.3 Kehlkopfkrebs (BK-Nr. 4104)**

Mit der Änderung der BK-Liste im Jahre 1997 [5] wurde auch die Anerkennung eines Kehlkopfkarzinoms nach Asbestfaserstaubexposition im Rahmen der BK 4104 möglich. Neben Asbest können Kehlkopfkarzinome auch durch andere berufliche Noxen verursacht oder mitverursacht werden (u. a. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, ionisierende Strahlen, Chromate, Arsen, schwefelsäurehaltige Aerosole (BK1319)), die teilweise in der Berufskrankheitenliste genannt sind. Wesentliche, in der Regel außerberufliche ätiologische Faktoren eines Kehlkopfkarzinoms sind ein chronischer Alkohol- und/oder Tabakkonsum.

Prädilektionsstellen für das Auftreten von Karzinomen innerhalb des Kehlkopfes sind die Stimmbänder (glottische Tumoren – ca.  $\frac{2}{3}$  der Fälle) sowie die Region oberhalb der Stimmbänder (supraglottische Tumoren). Karzinome unterhalb der Stimmbandebene sind selten. Von Kehlkopfkarzinomen sind die Hypopharynxkarzinome abzugrenzen. Diese sind außerhalb des Kehlkopfes lokalisiert und können nicht im Rahmen der BK 4104 anerkannt werden. Epidemiologisch konnte bisher eine Verursachung durch Asbest nur für das Kehlkopfkarzinom wahrscheinlich gemacht werden.

Die **klinischen Symptome** sind abhängig von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors.

- Leitsymptome glottischer Larynxkarzinome sind Veränderungen der Stimme (Heiserkeit bis zur Stimmlosigkeit) in Folge einer Beeinträchtigung der Schwingungsfähigkeit der Stimmbänder sowie eine Behinderung der Luftpassage mit inspiratorischem Stridor bei Verlegung der Stimmritze. Die Stimmveränderungen ermöglichen oftmals eine Diagnose des Tumors bereits im Frühstadium.
- Die klinische Symptomatik supraglottischer Larynxkarzinome ist in frühen Stadien zunächst unspezifisch. Oft wird initial nur eine geringe Beeinträchtigung des Schluckaktes mit Fremdkörpergefühl bemerkt. Stimmveränderungen und Stridor treten erst bei Ausdehnung auf die Stimmbandebene auf. Die Diagnosestellung erfolgt daher zumeist erst bei größeren Tumoren.
- Subglottische Larynxkarzinome sind selten und in frühen Stadien zumeist symptomlos. Gelegentlich werden Hämoptysen beobachtet. Bei Ausdehnung subglottischer Larynxkarzinome auf die Stimmbandebene treten ebenfalls Stimmveränderungen (Heiserkeit) sowie eine Behinderung der Luftpassage (inspiratorischer Stridor) ein.
- Ein Tumorfoetor sowie mitunter auch ein blutiger Auswurf deuten auf ein weit fortgeschrittenes Tumorwachstum hin.

Die Stadieneinteilung erfolgt durch das TNM-System der UICC (Union internationale contre le cancer) unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation innerhalb des Kehlkopfes, der Tumorgröße, einer Fixierung der Stimmbänder sowie der Metastasierung in die regionären Lymphknoten oder in andere Organe.

Die **diagnostische Sicherung** eines Kehlkopfkarzinoms erfolgt durch:

- die klinisch-endoskopische Untersuchung des Patienten. Aufgrund der komplexen Anatomie der oberen Atem- und Speisewege kann dies in der Regel nur durch einen HNO-Facharzt erfolgen. Eine endoskopische Untersuchung in Allgemeinanästhesie (Mikrolaryngoskopie) ist anzustreben.

Abzugrenzen sind Tumoren des Oro- und Hypopharynx sowie der oberen Trachea und der Schilddrüse (bei Einbruch in den Kehlkopf). In fortgeschrittenen Tumorstadien kann die Abgrenzung schwierig sein.

- Zur Diagnosesicherung im BK-Feststellungsverfahren ist die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe des Tumors erforderlich. In über 90% der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome unterschiedlichen Differenzierungsgrades. Andere histologische Tumortypen sind selten. Für die Feststellung einer Berufskrankheit ist von Bedeutung, dass epitheliale Präkursorläsionen bis zum Grad eines Carcinoma in situ gemäß WHO-Klassifikation nicht die Einschlusskriterien der BK-Nr. 4104 erfüllen; sie sind allerdings als präkanzerogen anzusehen und gemäß § 3 Abs. 1 BKV hinsichtlich der Einleitung von Präventionsmaßnahmen von Bedeutung, da ein Teil dieser Präkursorläsionen sich zu einem invasiven Karzinom entwickelt [28-30].
- Tumovor Erkrankungen und alle klinischen Untersuchungsergebnisse sind zur Ermittlung der Primärtumorlokalisation einzubeziehen (Screening und Staging).

Die **Behandlung** des Kehlkopfkrebsses basiert auf der Entfernung des Tumors durch eine Operation und/oder eine Strahlentherapie ggf. unter Einschluss der Sanierung des Lymphabflussgebietes am Hals. In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Kehlkopf (glottisch, supraglottisch) und der Ausdehnung des Tumors kann die Entfernung eines Stimmbandes (Chordektomie), die Entfernung von ausgedehnten Teilen des Kehlkopfes (Kehlkopfteilresektion) oder die Entfernung des gesamten Kehlkopfes (Laryngektomie) ggf. mit Teilen der angrenzenden Rachenschleimhaut, erforderlich sein. Als ergänzende Therapiemodalitäten stehen die Systemtherapien (Chemotherapie und Immuntherapie) zur Verfügung, die bisher allerdings nur in Kombination mit einer Strahlenbehandlung (simultane Radiochemotherapie) als kurative Maßnahmen angesehen werden können [31].

Die **Prognose** ist in erster Linie abhängig von der Lokalisation und dem Tumorstadium. Stadienübergreifend beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Behandlung etwa 60% bis 70%. Bei frühzeitiger Diagnostik und Entfernung isolierter glottischer T1-Karzinome werden 5-Jahres-Überlebensraten von über 90% beobachtet.

#### **4.1.4 Eierstockkrebs (BK-Nr. 4104)**

Am 1. August 2017 wurde die Liste der Berufskrankheiten mit Inkrafttreten der 4. Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung um die neue Berufskrankheit Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs), BK-Nr. 4104, erweitert. Die ausführliche wissenschaftliche Begründung zu dieser Berufskrankheit findet sich bei [7].

##### **4.1.4.1 Pathomechanismen**

Eingeatmete Asbestfasern besitzen für den Menschen neben fibrogenen auch gesicherte lokal tumor erzeugende Eigenschaften. Die Kanzerogenität ist für die Zielorgane Lunge, Larynx, Pleura einschließlich Perikard sowie Peritoneum einschließlich Tunica vaginalis testis seit langem gesichert. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse waren Anlass für die Erweiterung der Liste der Berufskrankheiten um das asbestbedingte Ovarialkarzinom [7].

Über die Asbest-Genese hinaus ist eine Reihe von weiteren außerberuflichen Risikofaktoren mit der Entstehung des Ovarialkarzinoms assoziiert. Verwandte mit Ovarialkarzinomen, Nulligravida, Infertilitätsanamnese, höhere Schulbildung bzw. höheres Einkommen, Wohnsitz in Nordeuropa und Nordamerika

sowie frühe Menarche und späte Menopause sind mit einer erhöhten Inzidenz von Ovarialkarzinomen assoziiert. Progesterone senken das Erkrankungsrisiko [32,33], auch eine Hysterektomie soll vor der Erkrankung schützen. Bestimmte genetische Suszeptibilitätsgene sind identifiziert. Etwa 10% aller Ovarialkarzinome werden auf diese genetische Ursache zurückgeführt, hier sind insbesondere Mutationen von BRCA1 und 2 bekannt. Patienten mit Lynch-Syndrom (HNPCC) zeigen ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Ovarialkarzinomen [31].

#### **4.1.4.2 Epidemiologische Grundlage der Erweiterung der BK 4104 um das Ovarialkarzinom**

Die wissenschaftliche Begründung für die Erweiterung der BK 4104 um das Ovarialkarzinom [7] basiert primär auf einem systematischen Review der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur sowie einer Meta-Analyse von Camargo et al. [34] zur Frage der Assoziation zwischen der beruflichen Exposition gegenüber Asbest und der Entstehung eines Ovarialkarzinoms.

Darüber hinaus waren die systematischen Reviews von Reid et al. [35] und von Bounin et al. [36] ausgewertet sowie die Literatur mit Stand September 2016 nach neuen Publikationen zum Thema gescreent worden. Schließlich war vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten beim BMAS eine Meta-Analyse aller Studien vorgenommen worden [7].

Da die Personengruppe, bei der das Verdoppelungsrisiko für die Entstehung einer Lungenkrebserkrankung durch arbeitsbedingte Asbestexposition gegeben ist, aufgrund der Daten von Camargo et al. [34] ein im Mittel 2,25-fach (95% CI 1,64-3,07) erhöhtes Risiko für die Sterblichkeit an einem Ovarialkarzinom aufwies, schien es wissenschaftlich legitim und gerechtfertigt, die Anerkennung eines Ovarialkarzinoms als Berufskrankheit infolge beruflicher Asbestexposition an dieselben medizinischen und arbeitstechnischen Voraussetzungen zu knüpfen, die für die Bejahung eines asbestbedingten Lungenkrebses gefordert werden, da auch bei Einführung dieser Berufskrankheit (BK-Nr. 4104) das Verdoppelungsrisiko für die Entstehung einer Lungenkrebserkrankung (später auch Kehlkopfkrebserkrankung) durch eine berufsbedingte Asbestexposition im Fokus stand.

#### **4.1.4.3 Pathologie der Ovarialkarzinome**

Etwa 65-70% der Ovarialtumoren sind epitheliale Tumoren, abgeleitet vom Oberflächenepithel. 15-20% sind Keimzelltumoren (Teratom, Dysgerminom). 5-15% sind Stromatumoren.

Ovarialkarzinome entstehen aus dem ovariellen Oberflächenepithel, sind daher Zölomepitheldervate. Ebenso wie primär peritoneale Karzinome werden sie zu den Adenokarzinomen gerechnet. Es werden unterschiedliche histologische Subtypen definiert. Neben serösen Karzinomen werden muzinöse Karzinome, endometrioide Karzinome, sogenannte Klarzelltumoren und Transitionalzelltumoren voneinander differenziert. Seltene histologische Subtypen sind plattenepithelial differenzierte Tumoren und Mischtumoren, die aus unterschiedlichen histologischen Komponenten bestehen können.

Neuere genetische Daten zeigen, dass mindestens zwei biologisch differente Subtypen des Ovarialkarzinoms differenziert werden müssen. Sogenannte low-grade Tumoren mit einer guten Prognose zeigen sehr selten p53-Mutationen, relativ häufig BRAF und K-ras-Mutationen sowie pTEN-Mutationen, high-grade Adenokarzinome des Ovars zeigen häufig (bis 80%) p53-Mutationen, eine Expression von HER-2/neu und sind selten mikrosatelliteninstabil. Die unterschiedliche genetische Ausstattung ist mit einer unterschiedlichen Prognose assoziiert.

Eine Sonderform der Ovarialtumoren sind die Borderline-Tumoren, die etwa 15-20% aller Neoplasien des Ovars ausmachen. Es handelt sich hierbei um epitheliale Tumoren, die sich oberflächlich ausbreiten und keine Tiefeninfiltration aufweisen. Sie können hinsichtlich ihrer histologischen Subtypen wie die Karzinome in seröse, endometroide und hellzellige Borderline-Tumoren differenziert werden. Die Prognose der Borderline-Tumoren ist sehr gut mit einem Gesamtüberleben von 95%.

#### 4.1.4.4 Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Ovarialkarzinom als BK 4104

Es liegen bislang keine Erfahrungswerte und keine sozialgerichtlichen Bewertungen bezüglich der MdE bei BK 4104 durch Ovarialkarzinome vor. Es sei daher vorgeschlagen, sich an der einschlägigen unfallversicherungsrechtlichen Handhabung der MdE bei berufsbedingten Krebserkrankungen mit **vergleichbarer Prognose** zu orientieren. Dies scheint insofern behelfsweise vertretbar, als es für Versicherte mit Ovarialkarzinom bezüglich „Erwerbsmöglichkeiten auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt“ als formale Grundlage der MdE-Bemessung keine wissenschaftlichen Daten gibt und wohl auch in absehbarer Zeit nicht geben wird.

Im Vergleich zu anderen potenziell berufsbedingten Krebserkrankungen liegt die Prognose des Ovarialkarzinoms zwischen der des Harnblasenkarzinoms / Multiplen Myeloms einerseits und des Lungenkarzinoms andererseits. Für diese drei anderen Krebsentitäten liegen einschlägige Empfehlungen zur MdE-Bemessungen vor. Es scheint sinnvoll, sich an diesen Empfehlungen zu orientieren.

Die Ausarbeitung und Konsentierung differenzierter und konkreter MdE-Empfehlungen ist zum Zeitpunkt der Drucklegung der hiesigen Leitlinie noch nicht erfolgt. Es ist sinnvoll, dass sich eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe diesem Thema widmet und das Ergebnis dieses Prozesses in die noch zu aktualisierende Falkensteiner Empfehlung einfließt.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieser Leitlinie kann nur die in der Tabelle 1 dargestellte vorläufige Empfehlung formuliert werden.

	Bis 5 Jahre	> 5 Jahre*
T1	50-100 %	20-100 %
T2	100 %	20-100 %
T3	100 %	20-100 %

**Tab. 1:** MdE-Vorschlag Ovarialkarzinom (\*muss durch qualifizierte Arbeitsgruppe weiter geprüft werden).

#### 4.1.5 Mesotheliom (BK-Nr. 4105)

Das Anfangsstadium des Mesothelioms [27], eines von serösen Häuten (meist vom Rippenfell) ausgehenden hoch malignen Tumors, ist oft symptomarm. Später wird über Schmerzen im Brustkorb, Luftnot, Husten und Auswurf geklagt. Persistierende oder rezidivierende Pleuraergüsse sind meist Initialbefund. Im weiteren Verlauf kann die höckrig-wulstige Grenze der tumorösen Thoraxwandauflagerungen nach Punktion des Ergusses radiologisch dargestellt und im Regelfall histologisch, in Ausnahmefällen zytologisch gesichert werden (siehe 4.5.3).

Beim Peritonealmesotheliom stehen zunächst unklare Bauchbeschwerden, Obstipation und Aszites im Vordergrund. In späteren Stadien kann sich eine Ileussympomatik entwickeln.



Vereinzelte treten asbestbedingte Mesotheliome auch an anderen seriösen Häuten wie dem Perikard (mit Perikarditis und Perikarderguss) oder der Tunica vaginalis testis auf. Metastasierung kommt vor.

In allen Fällen ist eine frühzeitige Klärung anzustreben. Es finden sich epitheliale, sarkomatöse oder bivalente Strukturen, zum Teil nebeneinander in verschiedenen Abschnitten desselben Tumors. Neuere Erkenntnisse sprechen dafür, dass Biomarker wie Mesothelin und Calretinin geeignet sein könnten, Mesotheliome frühzeitig in prädiagnostischen Plasmaproben zu detektieren (Details unter 5.9.2).

Differenzialdiagnostisch kommen vor allem pleurale oder peritoneale Metastasen eines Primärtumors anderer Lokalisierung in Frage; sie sind radiologisch von Mesotheliomen oft nur schwer zu unterscheiden. Perikarditiden entzündlicher Genese kommen als Differenzialdiagnose des Perikardmesothelioms in Betracht.

## **4.2 Wissenschaftlicher Kenntnisstand zu Lungenfunktionseinschränkungen bei nicht-malignen asbestbedingten Veränderungen**

Im Rahmen der Leitlinienerstellung 2010 wurden wesentliche Aspekte aus dem ATS Consensus Statement 2004 fast wortgetreu übersetzt und übernommen [15]. Im Folgenden wird der derzeitige Kenntnisstand zu Lungenfunktionseinschränkungen bei asbestbedingten Berufskrankheiten strukturiert nach den Krankheitsbildern dargestellt, um eine bessere Lesbarkeit zu erzielen.

Für das Update hat die Leitliniengruppe ergänzend eine Literaturbewertung der Studien zum Thema „Lungenfunktion und Asbest“ für den Zeitraum 2004 bis 4/2019 und für die Radiologie und klinischen Aspekte bis 5/2020 erstellt (siehe online supplement Anlagen 1 und 2). Die für relevant befundenen Studien sind im online supplement detailliert bewertet.

### **4.2.1 Methodische Anmerkungen zur Lungenfunktion**

Im medizinischen Alltag hat sich der Begriff Lungenfunktion / *Lungenfunktionstest* als Oberbegriff für die verschiedenen Untersuchungsverfahren zur Charakterisierung der Volumina, Strömungsdynamik, Widerstände und Dehnungseigenschaften der Lungen bzw. der Atemwege eingebürgert. Im erweiterten Sinne ist die Überprüfung des Gasaustauschs ebenfalls Bestandteil der Lungenfunktionsprüfung.

Zentrale Aufgabe einer Lungenfunktionsprüfung im engeren Sinne ist es, Abweichungen der Ventilation von der Norm festzustellen, wobei die „Norm“ durch Referenzwerte unter Berücksichtigung von Rasse, Geschlecht, Alter und Größe definiert wird.

#### **4.2.1.1 Spirometrie**

Die Spirometrie ist die international am weitesten verbreitete und am besten standardisierte Lungenfunktionsmethode. Detaillierte nationale und internationale Empfehlungen über Methodik, Standardisierung, Durchführung und Interpretation der Spirometrie liegen vor. An dieser Stelle sei verwiesen auf die gemeinsame Leitlinie Spirometrie von American Respiratory Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) [37-39] und im Hinblick auf nationale Eigenheiten insbesondere auf die relevanten Empfehlungen der Atemwegsliga [40,41], der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [42, 43], sowie der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) [44].

Bei der Erstellung einer wissenschaftlich begründeten Leitlinie für asbestbedingte Erkrankungen auf Basis der nationalen und internationalen Literatur spielt die kritische Bewertung der in diesen Publikationen

verwendeten Lungenfunktionsmethoden eine zentrale Rolle. Eine wichtige Frage ist dabei, welche Lungenfunktionsmethode(n) zur Charakterisierung des Vorliegens und der Bemessung des Schweregrades von Obstruktion, Restriktion und Lungenüberblähung verwendet wurde(n) und welche Referenzwerte den Angaben über die Abweichungen von der Norm zugrunde liegen.

Die überwiegende Mehrzahl der in dieser Leitlinie bewerteten internationalen Publikationen basiert auf Befunden einer Spirometrie („kleine Lungenfunktion“), während bei der Begutachtung dieser Erkrankungen in Deutschland historisch betrachtet die Bodyplethysmographie („große Lungenfunktion“) standardmäßig verwendet wird, bei deren Durchführung im Bodyplethysmographen auch eine Spirometrie aufgezeichnet wird.

Auf folgende Besonderheiten sei an dieser Stelle hingewiesen:

Mechanische Spirometer (geschlossenes System) ermöglichen lediglich die Registrierung des Volumens über die Zeit, während elektronische Spirometer (offenes System) wie im Bodyplethysmographen folgende Diagramme liefern: 1) eine Volumen-Zeit-Kurve, die das Volumen (Liter) entlang der Y-Achse und die Zeit (Sekunden) entlang der X-Achse zeigt und 2) eine Fluss-Volumen-Kurve, die die Luftströmung auf der Y-Achse und das inspirierte und expirierte Volumen auf der X-Achse darstellt. Mit beiden Spirometern können somit Messgrößen wie  $FEV_1$  und VC ermittelt und Rechengrößen wie die  $FEV_1/VC$ -Ratio abgeleitet werden, während nur die elektronischen Systeme zusätzlich eine Charakterisierung der Fluss-Zeit-Kurve und die Berechnung von abgeleiteten Messgrößen der Strömungsdynamik wie MEF50 oder MEF25-75% ermöglichen.

Eine signifikante Abweichung spirometrischer Messgrößen von der Norm wird angenommen, wenn die Untergrenze der Normalwerte (lower limit of normal = LLN) unterschritten wird [44]. Referenzwerte für LLN wurden 1999 von Hankinson et al. [45] und 2012 von Quanjer et al. [46] publiziert.

Für die Charakterisierung einer Ventilationsstörung mittels Spirometrie werden gemäß American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM) folgende Annahmen getroffen [39]:

Betragen die Werte für VC,  $FEV_1$  und  $FEV_1/VC$  größer oder gleich LLN, handelt es sich um eine normale Physiologie (Ventilation).

Eine obstruktive Ventilationsstörung liegt vor, wenn die  $FEV_1/VC$ -Ratio höchstens 0,7 beträgt. Dies weist darauf hin, dass  $FEV_1$  im Vergleich zur VC reduziert ist, jedoch nicht im gleichen Verhältnis wie die  $FEV_1$ .

Eine restriktive Ventilationsstörung wird angenommen, wenn die  $FEV_1/VC$ -Ratio größer oder gleich LLN und die  $VC < LLN$  ist.

In der Spirometrie wird eine Reduktion der  $FEV_1/VC$ -Ratio ohne Abnahme der  $FEV_1$  als normale Physiologie angesehen. Bei dieser Konstellation wird jedoch regelmäßig eine Nachuntersuchung bzw. der Ausschluss einer „Borderline-Obstruktion“ mittels Fluss-Volumen-Kurve bzw. MEF50 oder MEF25-75 oder besser noch mittels Ganzkörperplethysmographie (GKP) empfohlen (siehe unten) [41-44].

Eine Reduktion der Parameter VC,  $FEV_1$ , TLC unter die LL-Werte wird als eine gemischtförmige obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung angesehen.

Alle Konstellationen, die gemäß den oben genannten Kriterien nicht eindeutig interpretiert werden können, werden als nicht schlüssig bezeichnet, und Wiederholungstests bzw. weiterführende Tests wie die Ganzkörperplethysmographie (GKP) und/oder Diffusionskapazitätsbestimmung werden empfohlen.

Die obigen Definitionen verdeutlichen die Limitationen der Spirometrie insbesondere bei der Diagnostik einer Restriktion, die als Reduktion von VC und TLC unter den Referenzwert definiert ist, wobei die TLC aber spirometrisch nicht bestimmt werden kann. Da die Spirometrie außerdem keine Bestimmung von RV, FRC und TLC ermöglicht, wird bei der Begutachtung in Deutschland regelhaft auf die flächendeckend verfügbare Bodyplethysmographie (GKP) zurückgegriffen [41,42].

#### **4.2.1.2 Bodyplethysmographie**

Die GKP ermöglicht die Beurteilung der funktionellen Restkapazität (FRC (pleth)) und des spezifischen Atemwegswiderstands (sRaw) als primäre Messgrößen. Mit Hilfe der GKP kann außerdem das expiratorische und inspiratorische Reservevolumen im Rahmen einer maximalen Inspiration und Expirationen ermittelt werden. Hierdurch kann über die Berechnung der Totalen Lungenkapazität (TLC) und des Residualvolumens (RV) die Diagnose einer restriktiven Ventilationsstörung und einer Lungenüberblähung gestellt werden. Der Atemwegswiderstand (Raw) errechnet sich als Verhältnis von sRaw zu FRC (pleth). Raw dient als Maß für eine Obstruktion der Atemwege. Da jeder Ganzkörperplethysmograph ein elektronisches Spirometer verwendet, kann außerdem eine qualitativ hochwertige Fluss-Volumen-Kurve / Spirometrie durchgeführt werden. Somit ist die GKP zwar wesentlich aufwändiger als eine Spirometrie, liefert aber im Vergleich zur alleinigen Spirometrie wertvolle Zusatzinformationen, die eine bessere Charakterisierung und genauere Schweregradbestimmung von Restriktion, Obstruktion und Lungenüberblähung ermöglichen [40,41,44]. Überdies erfordert die Spirometrie eine maximale Anstrengung/Mitarbeit des Probanden, was bei der GKP nicht der Fall ist.

Schließlich sei noch auf die Bewertung von longitudinalen Daten der Lungenfunktion (Spirometrie, GKP) hingewiesen, die eine zentrale Rolle bei „gesunden Arbeitnehmern“ spielen, deren Lungenfunktion vor Aufnahme der beruflichen Tätigkeit oder bei der Ausgangsmessung zu einem beliebigen Zeitpunkt über dem Durchschnitt lag ( $> 100\%$  vorhergesagt). Bei diesen Individuen kann es z.B. bei Exposition gegenüber Asbestfaserstaub am Arbeitsplatz zu einer signifikanten Verschlechterung der Lungenfunktion im zeitlichen Verlauf kommen, ohne dass die LLN-Werte unterschritten werden, sodass die Lungenfunktion bei Vergleich mit den Referenzwerten nicht als „pathologisch“ befundet wird (im Sinne des „Healthy worker effects“; weitere Informationen in Ref. 110). Die ACOEM empfiehlt die weitere Abklärung eines überproportionalen Lungenfunktionsverlustes und die Berücksichtigung in Kompensationsangelegenheiten bei allen Arbeitnehmern, deren FEV<sub>1</sub>-Verluste 15% gegenüber dem individuellen Ausgangswert überschreitet, nachdem der erwartete Verlust aufgrund des Altersganges berücksichtigt wurde. Kleinere Rückgänge von 10% bis 15% können bereits pathologisch sein, und zwar bei gesicherter Berufserkrankung und hoher Qualität der Funktionsdaten im zeitlichen Verlauf [47].

#### **4.2.1.3 Diffusionskapazität**

Neben der Ventilation stellt die Diffusion der Atemgase einen wichtigen Baustein in der Beurteilung des Gasaustauschs dar. Der Kohlenmonoxid-Transferfaktor (englisch *transfer factor of the lung for carbon monoxide*, T<sub>LCO</sub>) ist ein medizinisches Maß für die Diffusionskapazität der Lunge (DLCO), d. h. für den Gasaustausch zwischen Luft und Blut in den Lungenbläschen. Die Bestimmung der Diffusionskapazität erfolgt gewöhnlich im Single Breath-Verfahren auf Basis der Empfehlungen von ATS/ERS [48]. Die ventilationsabhängige Bestimmung des Alveolarvolumens (VA) mittels Helium kann in Bezug zum T<sub>LCO</sub> gesetzt werden und wird dann als Transferkoeffizient oder Krogh-Index (T<sub>LCO</sub>/VA) bezeichnet. Die Be-

stimmung von TLCO und Krogh-Index ist ein integraler Bestandteil der Funktionsdiagnostik in der medizinischen Begutachtung [44]. Für die Interpretation speziell im Zusammenhang mit Berufserkrankungen muss einerseits beachtet werden, dass die von den meisten Herstellern zugrunde gelegten Referenzwerte [48] sich errechnen aus Geschlecht, Körpergröße und Alter, die DLCO aber darüber hinaus von einer Reihe physiologischer Faktoren wie Hämoglobin (Anämie?), Lungenvolumen (Resektion?) und Carboxyhämoglobin (Raucherstatus?) abhängt. Deshalb sollte für diese drei Faktoren bei entsprechenden Abweichungen eine Korrektur vorgenommen werden, um eine möglichst objektive Interpretation dieser Messgröße sicherzustellen. Wenn die Software des Herstellers diese Korrektur(en) nicht ermöglicht, kann auf Online-Rechner (z.B. <https://dynamicmt.com/DLCOcarb.html>) oder entsprechende Formeln zurückgegriffen werden. Zum Beispiel errechnet sich der Korrekturfaktor (KF) für den Hb-Wert nach folgender Gleichung:  $KF = (10,5 + Hb) / (1,7 \times Hb)$ . Im Gutachten müssen Istwert und Abweichung vom Sollwert sowie Korrekturfaktoren für die DLCO explizit angegeben werden. Auf Basis eines großen Datenpools wurden für Kaukasier (Altersbereich 5-85 Jahre) kürzlich neue Referenzwerte erstellt [49].

#### **4.2.1.4 Spiroergometrie**

In Berufskrankheitenverfahren wird die Spiroergometrie für die Abschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) BK-bedingter kardiopulmonaler Funktionseinschränkungen und die Abgrenzung von BK-unabhängigen Einschränkungen empfohlen [44]. Dabei wird für die Bemessung der Abweichung von der Norm die gemessene O<sub>2</sub>-Aufnahme in Prozent des individuellen Sollwertes gewählt. In der Arbeitsmedizin werden für die maximale Sauerstoffaufnahme entsprechend den Empfehlungen der ATS/ACCP von 2003 [50] die Sollwerte nach Wasserman [51] zugrunde gelegt. In einem Review hat Schneider darauf hingewiesen, dass ältere Probanden in den publizierten Sollwertstudien für die maximale Sauerstoffaufnahme, den körpertgewichtsbezogenen Sauerstoffverbrauch und den Sauerstoffpuls in der Begutachtung unterrepräsentiert sind und für Männer und Frauen Sollwertgleichungen vorgeschlagen, die den Altersgang besser berücksichtigen [52]. In der Begutachtung sollten diese Referenzwerte insbesondere bei der spiroergometrischen Leistungsbeurteilung von älteren Probanden berücksichtigt werden [49].

#### **4.2.2 Methodische Anmerkungen zur Bildgebung**

Als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik asbestbedingter Erkrankungen wird heute die Computertomographie (Volumen HRCT) durchgeführt. Deshalb beziehen sich Aussagen zur Korrelation zwischen funktionellen Einschränkungen und bildgebenden Befunden primär auf Studien auf der Basis von Computertomographien. Nur die wichtigsten Studien werden im Text zitiert.

##### **4.2.2.1 Studien auf der Basis von Thoraxübersichtsaufnahmen**

Im Zeitraum von 2004 – 2016 wurden 20 Studien auf der Basis von Thoraxübersichtsaufnahmen einbezogen.

Vorbemerkung:

Die Arbeit von Tonori et al. 2005, Mikulski et al. 2011 und 2016 [53-55] beziehen sich auf Kollektive mit mehreren unterschiedlichen Staubexpositionen, wobei die asbestfaserexponierten Arbeitnehmer nicht in der Überzahl sind.

### Qualität der Arbeiten aus radiologischer Sicht:

**Die Vorgehensweise in der Beurteilung der Röntgenbilder** (Beurteilung der Bilder oder nur von Befunden) ist in folgenden Arbeiten nicht nachzuvollziehen: Tonori et al., Dement et al., Wang et al. [53,56-59].

**Zur Qualifikation der radiologischen „Reader“** wird in 2 europäischen Arbeiten [60,61] sowie in den Arbeiten von Tonori et al. und Wang et al. [53,58,59] keine Angabe gemacht.

**B Reader:** Ein Radiologe, Pneumologe oder Arbeitsmediziner, der sich durch eine vom NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) abgehaltene Prüfung qualifiziert hat, Thoraxübersichtsaufnahmen nach der ILO Klassifikation kodieren zu können. Die Prüfung muss alle 5 Jahre wiederholt werden und umfasst 125 Filme, von denen ein festliegender Prozentsatz korrekt kodiert werden muss, um die Prüfung zu bestehen.

**Die zugrundeliegende Bildqualität** wird lediglich in den Arbeiten von Swiatkowska et al. und Miller et al. („all quality 1“) kursorisch bewertet [62,63]. Aus radiologischer Sicht ist dies problematisch, da die Diagnose einer Asbestose mit Ausnahme der Arbeiten aus China und der Arbeit von Miller et al. gemäß ILO ab einem Streuungsgrad  $\geq 1/0$  und damit bei sehr diskreten Veränderungen gestellt wird [63]. Miller et al. betrachten erst einen Streuungsgrad  $\geq 1/2$  als eindeutig pathologisch [63].

**Nicht nach ILO kodiert** wurden die Studien aus Japan [53] und China [58,59].

Das japanische Kodierungssystem enthält keinen Standardfilm für Pleurabefunde. Es gibt ein Symbol für das Vorhandensein von Plaque(s) (pl) und für kalzifizierte Plaque(s) (plc). Parenchymbefunde werden vergleichbar zur ILO kodiert.

China hat ebenfalls bis heute eigene Standardfilme im Einsatz. Die radiologischen Kriterien wurden 1986 an die ILO angelehnt.

Die Pneumokoniosen werden in vier Klassen eingeteilt (siehe Tabelle 2).

Klasse		ILO-Zuordnung
0	„none“	0/-, 0/0, 0/1, 1/0
I	„mild“	1/1, 1/2, 2/2, 2/3
II	„moderate“	3/2, 3/3, 3/+
III	„severe“	PMF, korrespondierend mit A, B, C

Tab. 2: Einteilung der Pneumokoniosen in vier Klassen in China.

Die Beurteilung der Pleura erfolgte entsprechend der ILO 1980 für diffuse und umschriebene Verdickungen.

Zumindest die Ergebnisse der chinesischen Arbeiten sind bezüglich des Schweregrades der Parenchymveränderungen damit nicht mit den Arbeiten aus Europa und USA vergleichbar.

**Eingangsvoraussetzung:** In 2 Studien [64,65] waren radiologisch nachweisbare asbestfaserbedingte Veränderungen der Pleura bzw. von Pleura und Parenchym Eingangsvoraussetzung.

Auf den radiologischen Befund einer **asbestfaserbedingten Erkrankung der Pleura** wird in folgenden Arbeiten nicht eingegangen: Alfonso et al. 2004 und 2005 [66,67].

Schneider et al. 2014 [68] schließen Arbeitnehmer mit lokalisierten Pleuraplaques explizit aus.

**Eine Differenzierung zwischen pleuralen Befunden alleine, pleuralen Befunden und gleichzeitigen Parenchymbefunden sowie einer Erkrankung des Parenchyms alleine** wird in folgenden Arbeiten vorgenommen: Bagatin et al. 2005, Dement et al. 2010 und 2015, Larson et al. 2012, Mikulski 2011 und 2016, Miller et al. 2013, Ohar et al. 2004, Tonori et al. 2005, Wang et al. 2006 und 2010 und Weill et al. 2011 [53-59,63,69-72].

Mooshammer et al. 2009 korrelieren einzelne Parenchymbefunde z.B. rundliche oder streifige Verschattungen mit der Lungenfunktion, die Befunde können jedoch nicht den Lungenfeldern bzw. einzelnen Fällen zugeordnet werden. Zudem sind rundliche Verschattungen für eine Asbestose nicht charakteristisch [61].

Wang et al. 2006 zieht **keinen direkten Vergleich zwischen radiologischem Befund und Lungenfunktion** [58].

**Angaben zur Lokalisation von Parenchymbefunden** werden lediglich in der Arbeit Hauser-Heidt et al. 2002 (Thoraxübersicht und CT) mit Ausführungen über Rundherdatelektasen als Pseudotumoren der Lunge gemacht [73].

Nach ILO wird ein **Emphysem** nicht kodiert, sondern nur als Symbol angegeben, da das Ausmaß anhand der Thoraxaufnahme nicht quantifiziert werden kann.

Lediglich in der Arbeit Abejie et al. 2010 wird der Anteil von Arbeitnehmern mit Emphysem bez. Emphysem und Fibrose in der exponierten Gruppe angegeben [74], Dement et al. 2010 geben den Anteil von Arbeitnehmern mit klinischen Zeichen eines Emphysems an [56]. Auffällig ist, dass Parenchymbefunde bei Rauchern im Verlauf als zunehmend beschrieben werden, ohne dass auf die mögliche Ursache näher eingegangen wird.

#### **4.2.2.2 Studien ausschließlich auf der Basis von CT Untersuchungen**

Im Zeitraum von 2004–2016 wurden 15 Studien auf Basis von ausschließlichen CT Untersuchungen und 16 Untersuchungen die CT und Thoraxaufnahmen gemeinsam betrachten, einbezogen.

**Vorbemerkung:** Die Arbeit von Lethonen et al. 2007 bezieht sich nicht auf die Lungenfunktion, sondern ausschließlich auf NO und Leukotrien B4 sowie 8 Isoprostan in der Ausatemluft [75]. Angaben zur angewendeten CT Technik bzw. der Methode der Auswertung werden in den 15 Fällen nicht gemacht.

**Welche Faktoren beeinflussen die Qualität der zum Vergleich mit der Lungenfunktion herangezogenen radiologischen Befunde?**

In drei Arbeiten wird **keine Angabe zu Readern** gemacht: Nojima et al. 2015, Satta et al. 2020, Pirilä et al. 2005 [76-78].

Rui et al. 2004, Lopatin et al. 2016 und Satta 2020 sowie Zu 2016 werteten nach eigener Angabe **nur Befunde** aus [77,79-82].

Die zugrundeliegende **Bildqualität** wird nur in 1 Arbeit beurteilt: Clin et al. 2011 [83].

Nur in 6 der 30 vorliegenden Arbeiten wird auf das Vorhandensein oder Fehlen eines **Lungenemphysems** eingegangen (Ameille et al. 2010, Yang et al. 2017, Clin et al. 2011, Copley et al. 2007, Manners et al. 2017, Schikowsky et al. 2017) [83,84-88].

**Angaben zu Schichtdicke und Schichtabstand** fehlen in folgenden Arbeiten: Riu et al. 2004, Clark et al. 2014 und 2017, Hauser-Heidt et al. 2002, Lopatin et al. 2016, Manners et al. 2017, Nojima et al. 2015, Park et al. 2014, Schikowski et al. 2017, Satta et al. 2020 [73,76,77,80-82,84,85,89-91].

Folgende Arbeiten basieren **ausschließlich** auf **sequentiellen HRCT Untersuchungen**, wobei Schichtdicke und Schichtabstand erheblich variieren: Algranti et al. 2013 [92]: 1,5-2 mm in 15 mm Abstand, Ameille et al. 2004 [93]: 5 Schichten ohne Angabe der Schichtdicke, Copley et al. 2007 [88]: 1-3 mm in 20-30 mm Abstand; Fujimoto et al. 2014 [94]: 1mm in 10 mm Abstand, Lebedov et al. 2003 [95]: 1mm in 10 mm Abstand, Lockey et al. 2015 [96,97]: 1 mm in 15 mm Abstand, Pirlä et al. 2005 und 2009 [78,98]: 6x 1,5 mm, Paris et al. 2004 [99]: 6 Schichten 1 mm, Schneider et al. 2010 [65]: 1,5 mm 30 mm Abstand, Sette et al. 2004 [100]: 2 mm in 10 mm Abstand, Zu et al. 2016 [79]: 1 mm in 15 mm Abstand (max 15 Schichten).

Bei einer sequentiellen HRCT Untersuchung mit 1 mm Schichtdicke und 10 mm Schichtabstand werden maximal 10% von Lunge und Pleura erfasst. Liegen weniger Schichten ist der dargestellte Anteil von Lunge und Pleura entsprechend geringer.

Da sich interstitielle Lungenveränderungen nicht kontinuierlich in der Lunge ausbreiten, ist in sequentiellen CT Untersuchungen das Ausmaß dieser Erkrankungen keinesfalls sicher abschätzbar.

Gleiches gilt in gleicher Weise für eine asbestfaserbedingte Erkrankung der Pleura, deshalb sind diese Untersuchungen auch bezüglich des Vorliegens oder Fehlens pleuraler Befunde aus radiologischer Sicht mit großer Vorsicht zu bewerten.

Auf **Volumen CT Untersuchungen** die **durch sequentielle CT Schnitte ergänzt** werden basieren die Arbeiten von Clin et al. 2011 sowie und Pirlä et al. 2005 und 2009 [78,83,98]. Angaben zur Schichtdicke liegen nicht vor. Aufgrund des Publikationsdatums dürfte es sich im besten Fall um Schichtdicken von 5 mm handeln. Die Beurteilung der Pleura wird bei dieser Untersuchungstechnik besser, diskrete Pleurabefunde entgehen damit nach wie vor. Eine interstitielle Lungenerkrankung ist auch mit dieser Technik nicht sicher zu beurteilen.

Auf **Volumen CT Untersuchungen** basieren folgende Arbeiten: Ameille et al. 2010 [86]: Schichtdicke 1, 5 – 5 mm (keine Angaben in wie vielen Fällen welche Technik), Black et al. 2014 [101]: Schichtdicke 5 - 8 mm, Manners et al. 2017 [84]: keine Angabe der Schichtdicke, Miller et al. 2018 [102]: Schichtdicke 1 mm, Schikowsky et al. [85]: keine Angabe zur Schichtdicke, Szeinuk et al. 2017 [103]: Schichtdicke 1mm.

Volumen CT Untersuchungen mit überlappenden Schichtrekonstruktionen von 1 mm sind auch nach den offiziellen Guidelines der ATS/ERS 2018 heute in der Diagnostik von interstitiellen fibrosierenden Lungenerkrankungen State of Art [104]. Lunge und Pleura können bei dieser Untersuchungstechnik ohne Einschränkungen beurteilt werden. Diese Arbeiten erlauben aus radiologischer Sicht einen Vergleich zwischen radiologischen- und lungenfunktionellen Befunden ohne Einschränkungen.

**Keine Angaben zur Form der Auswertung der CT Untersuchungen** finden sich in folgenden Arbeiten: Rui 2004, Clark et al. 2014 und 2017, Clin et al. 2011, Copley et al. 2007, Lopatin et al. 2016, Nojima et al. 2015, Black et al. 2014, Lockey et al. 2015, Nojima et al. 2015, Yang et al. 2018, Hauser-Heidt et al. 2002 [73,76,80-83,87-90,96,97,101].

### **Kodierungssysteme:**

In folgenden Arbeiten wurden die CT Befunde **nicht nach ICOERD kodiert**: Ameille et al. 2014 und 2010, Fujimoto et al. 2014, Paris et al. 2004, Lebedova et al. 2003, Nogueira et al. 2010, Pirlä et al. 2005 und 2009, Sette et al. 2004, Satta et al. 2020 [77,78,86,93-95,98-100,105].

Nach **ICOERD kodiert** wurden die radiologischen Befunde in den Arbeiten von: Park et al. 2014, Spyrtatos et al. 2012 (zusätzlich eigene Gruppierung), Manners et al. 2017, Miller et al. 2018 und Schikowski et al. 2017 [84,91,85,102,106].

Die Kodierungssysteme unterscheiden sich hinsichtlich der Beurteilung des Ausmaßes der Befunde von Lunge und Pleura. Ein Vergleich von Befunden insbesondere des Lungenparenchyms ist damit aus radiologischer Sicht nur innerhalb des gleichen Systems möglich.

Die international vereinbarte ICOERD Klassifikation wurde nur bei 6 der 31 vorliegenden Arbeiten verwendet.

### **4.2.3 Zusammenfassung der methodischen Bewertung**

Insgesamt ergeben die seit 2004 erschienenen, als geeignet befundenen und bewerteten Originalarbeiten ein zum Teil heterogenes Bild im Hinblick auf Lungenfunktionseinschränkungen bei Kollektiven mit beruflicher Asbestexposition. Methodische Schwachstellen der meisten Studien sind, dass außerberufliche Belastungen und berufliche Mischexpositionen oft nicht adäquat beschrieben werden und insbesondere auch nicht in der statistischen Auswertung Berücksichtigung finden. Des Weiteren ist in einem Großteil der Arbeiten die Lungenfunktionsprüfung auf die Messung bzw. Wiedergabe der im angelsächsischen Bereich üblichen Messgrößen FVC und FEV<sub>1</sub> beschränkt. Ferner liegen in mehreren Studien nur interne Vergleiche zwischen verschiedenen exponierten Gruppen (und nicht Vergleiche mit nichtexponierten Referenzgruppen) vor.

Wie in anderen Gebieten der Medizin müssen potenzielle Interessenkonflikte von Autoren und Sponsoren / Auftraggebern von Studien kritisch berücksichtigt werden („funding bias“) [107-109].

Darüber hinaus werden je nach Erscheinungsjahr der Studien unterschiedliche spirometrische Referenzwerte verwendet, so dass ein Vergleich über Studien hinweg nur begrenzt möglich ist. Eine Heterogenität zwischen Studienergebnissen kann beispielsweise durch Anwendung unterschiedlicher Sollwerte gegeben sein, die auf Gruppenbasis und bei einem Bezug auf die neuen GLI-Mittelwerte in Bezug zu den alten (EGKS- u.a.) Mittelwerten zu einer Unterschätzung der Effekte führen können. In den meisten Arbeiten werden berufliche Koexpositionen nur unzureichend beschrieben. In vielen Studien waren mögliche Einflussfaktoren wie z.B. Emphysem aufgrund der verwendeten Technik nicht erfassbar oder wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insbesondere bei Querschnittsuntersuchungen sind healthy worker Effekte meist nicht berücksichtigt [110].

### **4.2.4 Lungenfunktionseinschränkungen bei Asbestose**

Charakteristische Lungenfunktionsveränderungen bei einer Asbestose sind eine restriktive Einschränkung, charakterisiert durch eine Reduktion der Lungenvolumina (vor allem FVC und TLC), eine verminderte Diffusionskapazität und eine arterielle Hypoxämie sowie verminderte Sauerstoffaufnahme. Diese Befundkonstellation wurde auch im Rahmen des Updates in vielen Arbeiten bestätigt [84,88,91,99,100]. Die Funktion der großen Atemwege (FEV<sub>1</sub>/FVC) ist im Allgemeinen gut erhalten. Häufig werden aber gemischte restriktive und obstruktive Einschränkungen bei Patienten mit einer Asbestose beobachtet,



auch bei Nichtrauchern. Physiologisch sind diese Befunde durch ein erhöhtes „isoflow volume“ und einen erhöhten Atemwegswiderstand bei niedrigem Lungenvolumen gekennzeichnet. Eine asbestinduzierte „small-airways disease“ kann Ursache einer obstruktiven Komponente mit Reduktion der Flusswerte bei 50% der Vitalkapazität (MEF<sub>50</sub>) sein [87]. Isolierte obstruktive Einschränkungen sind allerdings ungewöhnlich [15]. Huuskonen et al. beschreiben eine signifikant positive Korrelation zwischen einem Emphysem und dem Fibrosescore im CT in einem Kollektiv mit hoher Asbestexposition [111]. Die Asbestose wie auch Packyears waren ein signifikanter Prädiktor für den Emphysemscore, Alter und Expositions-dauer zeigten allenfalls eine (at most) grenzwertige Signifikanz.

#### **4.2.5 Asbestbedingten pleurale Verdickungen und Auswirkungen auf die Atemmechanik**

Pleura-Plaques wurden lange als unerheblicher [112] Marker einer Asbestexposition angesehen. Die meisten Personen mit alleinigen Pleuraplaques haben eine gut erhaltene Lungenfunktion [112]. Untersuchungen von großen Kollektiven haben aber eine signifikante Reduzierung der Lungenfunktion gezeigt, die den Plaques zuzuordnen ist [15, 113-115]. Das Vorhandensein von umschriebenen Plaques kann mit einer restriktiven Ventilationsstörung einhergehen, und zwar auch dann, wenn sich im konventionellen Röntgenbild keine Fibrose zeigt.

In der damaligen Stellungnahme der ATS wurden unabhängig von einer im konventionellen Röntgenbild nachweisbaren Asbestose bei Personen mit umschriebenen pleuralen Verdickungen über Belastungsdyspnoe berichtet, die proportional zur Ausdehnung der pleuralen Veränderungen schien. Untersuchungen von großen Kollektiven haben zum Teil auch eine signifikante Reduzierung der Lungenfunktion gezeigt, die den pleuralen Verdickungen zuzuordnen ist. Die durchschnittliche Reduzierung der FVC beträgt ca. 5% auch dann, wenn eine interstitielle Fibrose (Asbestose) im konventionellen Röntgenbild nicht nachweisbar ist [113-115], auch zitiert in [15]. Eine restriktive Ventilationsstörung ist pathophysiologisch plausibel durch eine eingeschränkte Dehnbarkeit des Thorax durch ausgedehnte pleurale Verdickungen. Längsschnittstudien haben keinen schnelleren Abfall der Lungenfunktion bei Personen mit Pleuraplaques gezeigt. Einschränkungen sind, wenn sie auftreten, möglicherweise auch Zeichen einer frühen subklinischen Fibrose, die sich dem Nachweis im konventionellen Röntgenbild oder nicht in HR Technik durchgeführten CT entzieht.

**Im Rahmen des Updates** haben sich die Hinweise verdichtet, dass umschriebene Pleuraplaques (auch parietale Plaques oder localized pleural thickening genannt) mit einer Einschränkung von FVC und FEV<sub>1</sub> verbunden sein können. Die Einschränkungen sind meist gering, liegen zwischen 3 und 8% und werden meist als klinisch nicht relevant eingestuft [80,81,83,96,97,102]. In einzelnen Arbeiten wurden auch Scores für die Pleuraverdickungen gebildet und Korrelationen mit der FVC [92], FVC und TLC [98] bzw. FVC und DLCO [103] und TLC bzw. FEV<sub>1</sub> ab Kategorie “2” [95] gezeigt. Einschränkungen der FEV<sub>1</sub>/FVC i.S. einer obstruktiven Ventilationsstörung werden im Zusammenhang mit Pleuraplaques nicht beschrieben [78,80,81,86,91,93,103]. Einige Arbeiten zeigen keine signifikanten Einschränkungen der Lungenfunktion durch Pleuraplaques [78,89-91].

Auch in einem neueren HRCT-basierten systematischen Review mit Metaanalyse [116,117] wird berichtet, dass asbestbedingte Pleuraplaques mit einer signifikanten geringgradigen Verminderung der Vitalkapazität (4%) und Einsekundenkapazität (1,99%) im Vergleich zu asbestexponierten Personen ohne solche Pleuraveränderungen assoziiert sind. Die Ergebnisse entsprechen einem früheren vergleichbaren Review mit Metaanalyse [118].

Dagegen haben diffuse pleurale Verdickungen und ein Zustand nach Asbestpleuritis mit Verklebung der Pleurablätter und insbesondere Verklebung der costophrenischen Winkel signifikante Effekte auf die Lungenfunktion und die Atemmechanik bzw. die Atemarbeit gezeigt, die im Vergleich zu den Effekten durch Pleuraplaques stärker ausgeprägt sind und neben Parametern der Restriktion [92-97,102,103,106] auch obstruktive Muster [65,95] und Einschränkungen der Diffusionskapazität [88,91,103,106] zeigen. *Da bei viszerale Pleuraverdickungen immer das Lungenparenchym und bei Verklebungen der Pleurablätter die Atemmechanik mit betroffen ist (z.B. bei Rundatelektasen oder durch parenchymale Bänder), sind die beschriebenen Befunde pathophysiologisch plausibel.*

#### **4.2.6 Asbestbedingte pleurale Verdickungen und Auswirkungen auf die Diffusionskapazität**

Vereinzelt wurde in Studien auch eine verringerte Diffusionskapazität bei Vorhandensein von Pleuraplaques beschrieben, auch ohne interstitielle Fibrose im konventionellen Röntgenbild. Diese Befunde sind allerdings inkonsistent. So wurde eine signifikante, auf 76,4% des Referenzwertes verminderte Diffusionskapazität in einer über 5000 Asbestarbeiter umfassenden US-amerikanischen Studie (konventionelle Röntgenuntersuchungen mit verblindeter B-Reader-Beurteilung) festgestellt [63]. Allerdings wurden in dieser Untersuchung keinerlei Aussagen zum Vorliegen eines Emphysems gemacht, so dass eine kausale Zuordnung der eingeschränkten Diffusionskapazität nicht möglich ist. In ergospirometrischen Untersuchungen lag bei Patienten mit asbestbedingten Pleuraplaques die Sauerstoffaufnahme im Mittel bei 72% des Sollwertes [119].

Park et al. und Copley et al. berichten über einen Einfluss der **diffusen Pleuraverdickung** auf die TLCO, nicht jedoch von Pleuraplaques [88,91]. Lebedova et al. bzw. Sette et al., Clark et al. und Piriä et al. beschreiben keinen signifikanten Einfluss der diffusen Pleuraverdickungen bzw. Pleuraplaques auf die TLCO [78,89,90,95,100]. Szeinuk et al. beschreiben einen Zusammenhang zwischen einem selbstentwickeltem pleural score und der Einschränkung der TLCO [103]. Spyrtos et al. finden beim Vorliegen parenchymaler Veränderungen und einer diffusen Pleuraverdickung Einschränkungen der TLC und der TLCO [106]. Auch bei Rundatelektasen fand sich meist eine Gasaustauschstörung [73]. In den meisten Studien sind konkurrierende Faktoren, insbesondere das Emphysem in der Auswertung nicht berücksichtigt worden, so dass eine kausale Zuordnung nicht möglich ist. Die Messung der Diffusionskapazität ist eine sehr sensitive Methode, deren Einsatz in der Diagnostik unabdingbar ist, allerdings ist die Spezifität begrenzt, so dass die Interpretation der Befunde unter Berücksichtigung konkurrierender Faktoren erfolgen muss.

#### **4.2.7 Lungenfunktionseinschränkungen in asbestexponierten Kollektiven bei unauffälligen bildgebenden Befunden und Dosiseffektbeziehungen**

In asbestexponierten Kollektiven haben Lungenfunktionseinschränkungen bei bildgebend unauffälligem Befund sowie Dosis-Effekt-Beziehungen und zeitlicher Verlauf bislang begrenzte Aufmerksamkeit erfahren.

Hinweise auf solche Funktionseinschränkungen ohne asbestbedingte Veränderungen im CT ergeben sich in den Untersuchungen von Szeinuk et al. und Lopatin et al. (in der letzteren Publikation wurden asbestexponierte starke Raucher ohne und mit CT-Veränderungen verglichen) [80,81,103]. Bagatin et al. zeigen Abhängigkeiten der FVC von der kumulativen Asbestfaserdosis in einem Kollektiv, das mit konventioneller Röntgentechnik untersucht wurde [69]. Weitere Studien hierzu sind erforderlich, da es tierexperimentell und histopathologisch (siehe auch Kapitel Pathologie) Hinweise auf Veränderungen in

den kleinen Atemwegen in frühen Stadien gibt, die möglicherweise dem bildgebenden Nachweis entgehen.

So konnten Begin et al. im Schafmodell nach Inhalation von Asbestfaserstaub regelmäßig entzündliche und fibrotische Veränderungen in den kleinen Atemwegen finden [120].

Bei asbestexponierten Minenarbeitern bestätigte die Arbeitsgruppe von A. Churg histologisch, dass die Inhalation von Asbestfaserstaub eine generalisierte Fibrose der kleinen Atemwege hervorruft, die größer ist als die, die durch das Rauchen von Zigaretten verursacht werden kann. Diese Veränderungen betreffen die respiratorischen und membranösen Bronchiolen [121].

Mehrere Studien mit konventionellen Thoraxaufnahmen weisen entsprechend der Erfahrungen mit anderen anorganischen Stäuben auf geringgradige Lungenfunktionseinschränkungen in Asbest-exponierten Kollektiven hin, die keine radiologischen Veränderungen aufweisen, so Miller et al. [63], siehe auch Metaanalyse von Wilken et al. [118]. Es ist somit davon auszugehen, dass die funktionellen Einschränkungen in Kollektiven mit Thoraxübersichtsaufnahmen nicht in vollem Umfang bildmorphologisch erklärt werden können und die Asbestexposition auch unabhängig vom radiologischen Befund mit leichten funktionellen Einschränkungen verbunden sein kann.

In CT Studien werden bei unauffälligem radiologischen Befund allerdings keine oder nur sehr geringe, statistisch nicht signifikante Lungenfunktionsveränderungen beschrieben [80,81,85,86,89,102,118].

Yang et al. zeigen, dass sich bei frühen Stadien der Asbestose die Atemwegsobstruktion oft nur in der Fluss-Volumen-Kurve und nicht in der Spirometrie abbildet, was die Bedeutung der „großen“ Lungenfunktionsprüfung inklusive Spirometrie mittels Pneumotachographen in der Begutachtung unterstreicht [87]. Asbestexponierte Raucher waren häufiger betroffen als Nichtraucher, was für den augmentierenden Effekt des Rauchens spricht.

Die Rolle einer Asbeststaubexposition per se als Ursache einer Atemwegsobstruktion wird insgesamt nach wie vor kontrovers diskutiert. Es ist jedoch schon seit langem bekannt, dass bei asbeststaubexponierten Personen u.a. obstruktive Ventilationsstörungen auftreten können. Diese Assoziation kann einen oder mehrere Gründe haben:

- Asbest ist die spezifische Ursache für eine obstruktive Ventilationsstörung.
- Asbest verursacht unspezifisch eine obstruktive Ventilationsstörung, d.h. durch hohe Mischbelastungen mit anderen hauptsächlich anorganischen Stäuben.
- Tätigkeiten mit hoher Asbestexposition sind häufig mit Belastungen durch andere Substanzen verbunden, die auf die Atemwege einwirken.
- Confounding durch Tabakrauch kann zu einer Assoziation führen.
- Eine asbestinduzierte „small-airways disease“ im Bereich der Bronchioli respiratorii (entsprechend Asbestose Grad I nach CAP/NIOSH; siehe Kapitel Pathologie) kann die Ursache einer obstruktiven Ventilationsstörung sein.

#### **4.2.8 Zusammenfassende Bewertung der epidemiologischen Studien**

Die neuen Studien seit 2004 liefern wertvolle Erkenntnisse für eine immer differenziertere Betrachtungsweise der Zusammenhänge, weil durch den zunehmenden Einsatz der CT/HRCT die Rate an Fehlklassifikationen, die in der Literatur mit bis zu 50% im Hinblick auf das Vorliegen einer Asbestose und pleuraler Veränderungen angegeben wird, deutlich reduziert werden kann.

Unter Hinweis auf obige detaillierte Ausführungen kann Folgendes abgeleitet werden:

1. Charakteristische Funktionsstörung bei einer Asbestose sind die Restriktion und die Gasaustauschstörung. Kombinierte obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen sind möglich. Eine isolierte Obstruktion ist ungewöhnlich.
2. Umschriebene Pleuraplaques sind auf Gruppenbasis mit einer verminderten FVC und FEV<sub>1</sub> assoziiert. Im Einzelfall kann dies bei entsprechender Ausdehnung mit einer restriktiven Ventilationsstörung einhergehen. Eine exakte Grenzziehung ab welcher Ausdehnung und Dicke, ist auf der Basis der gesichteten Literatur nicht ableitbar, weil sehr unterschiedliche Systeme zur Beschreibung der Veränderungen und oft nur Spirometrien anstelle der sensitiveren Fluss-Volumenkurve und Ganzkörperplethysmographie verwendet wurden.
3. Diffuse bzw. viszerale Pleuraverdickungen, insbesondere mit Einbeziehung der costophrenischen Winkel können mit restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen und mit Gasaustauschstörungen einhergehen. Auch hier ist wegen der unterschiedlichen deskriptiven Beschreibungen und Scores eine exakte Grenzziehung, ab wann mit diesen Einschränkungen zu rechnen ist, derzeit nicht möglich.

#### **4.3 Radiologische Diagnostik asbestbedingter Veränderungen der Pleura und/oder der Lunge**

Bisher ist die Basisuntersuchung in der arbeitsmedizinischen Vorsorge nach Asbestexposition traditionell die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax im p.a.-Strahlengang (vgl. 3.3.3). Liegt bei einem Versicherten bereits ein aus anderer Indikation durchgeführtes CT/HRCT des Thorax vor, muss dieses herangezogen und erneut hinsichtlich von Befunden, die mit asbestfaserstaubinduzierten Veränderungen der Lunge und/oder der Pleura vereinbar sind, gesichtet werden. Weiterführende Literatur: [122].

##### **4.3.1 BK-Nr. 4103**

Die konventionelle p.a. Thoraxaufnahme asbestfaserexponierter Arbeitnehmer wird nach ILO 2000 klassifiziert [123,124]. Liegen Voraufnahmen vor, müssen diese in jedem Fall zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

Besteht in der Thoraxübersichtsaufnahme der Verdacht auf das Vorliegen einer asbestfaserbedingten Erkrankung von Lunge und / oder Pleura, ist zur Bestätigung des Befundes ein Low Dose Volumen HRCT obligatorisch, da die Thoraxaufnahme, die in der Regel entsprechend den Untersuchungsempfehlungen der DGUV nur in einer Ebene angefertigt wird, mit einer hohen Quote von Fehleinschätzungen (zwischen 20% und 50% für pleurale- und Parenchymveränderungen) belastet ist [125,126].

Die computertomografische Untersuchung muss als qualifiziertes Mehrzeilen Low-Dose-Volumen-HRCT (hochauflösende Computertomografie mit 1 mm Schichtdicke ohne Kontrastmittelgabe) durchgeführt werden. Aus Gründen der geringen Strahlenexposition für den Versicherten, der Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit ist bei der CT/HRCT-Untersuchung ein standardisiertes Low Dose-Untersuchungsprotokoll einzuhalten [127]. Das Protokoll wird aufgrund der schnellen Entwicklung der Gerätetechnik in Abständen aktualisiert, das jeweils aktuelle Untersuchungsprotokoll ist der Homepage der GVS bzw. der Homepage der AG DRauE zu entnehmen.

Die Befundung der Low Dose-Volumen-CT/HRCT-Untersuchung erfolgt ebenfalls standardisiert. Dazu wird der schematisierte Befundbogen mit Kodierung nach der internationalen CT/HRCT-Klassifikation ICOERD eingesetzt (ICOERD = International Classification of Occupational and Environmental Respiratory Diseases; adaptiert an die ILO-Klassifikation) [128-130].

Die in der CT/HRCT nachweisbaren pleuralen und pulmonalen Veränderungen sind in der wissenschaftlichen Literatur gut charakterisiert [131-135].

Nach dem derzeitigen radiologischen und klinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand sind die in der Literatur beschriebenen verkalkten oder nicht verkalkten Pleuraverdickungen in der Computertomographie mit hoher Wahrscheinlichkeit als charakteristisches Korrelat einer beruflichen Asbestfaserstaubexposition (und damit als sogenannte radiologische Brückenbefunde zu einer BK 4104) anzusehen.

Entsprechende charakteristische Bildbeispiele sind den Publikationen von Kraus et al. zu entnehmen [123].

Diese sogenannten Pleuraplaques (parietal oder viszeral) treten oft multipel, bilateral und häufig symmetrisch auf. Bevorzugte Lokalisationen betreffen die Pleura costalis in den Oberfeldern vor allem anterior, in den Mittelfeldern sowohl anterior als auch anterolateral, beginnend auch dorsal und in den Unterfeldern vor allem in den posterolateralen Abschnitten in Höhe der 7. Bis 10. Rippe sowie paravertebral. Die Pleura diaphragmatica ist insbesondere im Bereich der Zwerchfellkuppe einbezogen. Im langfristigen Verlauf kann die „Dicke“ der Pleuraplaques zunehmen. Verkalkungen werden nach einer Zeit von meist mehr als 20 Jahren beobachtet [136]. Im Verlauf neigen sie zur Progredienz [137].

Im costophrenischen Winkel wie auch in den Pleurakuppen treten gewöhnlich keine isolierten Pleuraplaques auf [138-140]. Einseitige Pleuraplaques, wie auch seltene, im Bereich der Pleura viszeralis in den Lappenspalten gelegene Plaques schließen eine asbestbedingte Erkrankung der Pleura nicht aus [15,123,133]. Differenzialdiagnostisch müssen anatomische Strukturen (z.B. Fett, Muskeln, Gefäße), funktionelle Zustände (z.B. hypostatisch) und Neoplasien der Pleura und Thoraxwand abgegrenzt werden.

Die Anzeigekriterien auf der Basis einer konventionellen Thoraxaufnahme und einer Computertomografie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In der patho-anatomischen Literatur werden überwiegend fibrosierende Lungenerkrankungen mit dem Bild eines UIP Musters als charakteristisch für eine asbestfaserbedingte Erkrankung der Lunge beschrieben, die meist nach Latenzzeiten von 30–40 Jahren auftreten.

Computertomographisch finden sich bei einem typischen UIP Muster basal und peripher betonte Honigwaben-artige Strukturen, Traktionsbronchiektasen, Traktionsbronchiolektasen sowie intra- sowie interlobuläre retikuläre Strukturvermehrungen [104]. Milchglas kann innerhalb der Areale mit Retikulation nachweisbar sein und ist dann Ausdruck einer Fibrose. Honigwabenzysten sind Ausdruck einer fortgeschrittenen Parenchymfibrose, können aber als Endzustand bei fast allen fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen auftreten.

Attanoos et al. finden in einer britischen Kohorte stark asbestfaserexponierter Arbeiter histologisch nur selten das Muster einer UIP (4/233), sie können bei histologischem UIP Muster auch keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Asbestfaserexposition erkennen [141].

Anzeigekriterien BK 4103 *			
Thoraxaufnahme			<b>Anamnese</b>  <b>Berufliche Asbest-faser-exposition</b>  <b>andere offensichtliche Ursachen ausgeschlossen</b>
Lungenparenchym			
Gesamtstreuung nach ILO	Muster und Lokalisation	Auskultations- bzw. Lungenfunktionsbefund	
1/0	s, t bzw. u	Knisterrasseln und/oder erniedrigte Vitalkapazität	
≥ 1/1	s, t bzw. u	auch wenn klinisch keine Auffälligkeiten vorliegen und keine Einschränkung der VKI messbar ist	
Pleura			
Befund	Dicke und Ausdehnung		
Plaques (tangential)	Dicke ≥ 3 mm und/oder Ausdehnung ≥ 2 cm		
Plaques in Aufsicht (en face)	unabhängig (Dicke nicht bestimmbar)		
verkalkte Pleuraplaques	Unabhängig		
Hyalinosis complicata bzw. Pleuraerguss	Adhärenz eines oder beider costophrenischer Winkel, und/oder diffuse Pleuraverdickung der Brustwand auch < 3 mm		
„diffuse“ Pleuraverdickung	Dicke ≥ 3 mm im Bereich beider Mittel-/Unterfelder auch ohne Adhärenz des costophrenischen Winkels		
im HRCT			
Lungenparenchym			
Gesamtstreuung nach ICOERD	Muster und Lokalisation	Auskultations- bzw. Lungenfunktionsbefund	
	irreguläre und/oder lineare Schatten		
≥ 2	intra- und/oder interlobulär beide Unterfelder und ggfs. zusätzlich Mittelfeld	Knisterrasseln beidseits und/oder erniedrigte Vitalkapazität	
≥4	intra- und/oder interlobulär beide Unterfelder und ggfs. zusätzlich Mittelfelder	auch wenn klinisch keine Auffälligkeiten und keine Einschränkung der Vitalkapazität messbar ist	
Pleura			
Typ	Lokalisation	Dicke und Ausdehnung nach ICOERD	
parietal - tafelbergartig mit/ohne Verkalkung	Thoraxwand, Mediastinum, Diaphragma	≥ 1a, auch einseitig	
parietal - nicht tafelbergartig mit/ohne Verkalkung	Thoraxwand, Mediastinum, Diaphragma	≥ 1a, auch einseitig	
viszeral umschrieben mit Parenchymband	Thoraxwand, Mediastinum, Diaphragma	≥ 1a, auch einseitig	
viszeral diffuse Verdickung mit/ohne Verkalkung	Thoraxwand, Mediastinum, Diaphragma	≥ 1a, beidseitig	
Ergussverschwartung (Hyalinosis complicata) und/oder Pleuraerguss	auch einseitig		

Tab. 3: Anzeigekriterien BK 4103 (modifiziert nach [123]).

In der Computertomographie werden bei asbestexponierten Personen bereits seit 1988 [142] auch andere Bildmuster beschrieben. Meist handelt es sich um Arbeitnehmer mit einer länger zurückliegenden durchaus unterschiedlichen Staubbelastung. Bei histologisch gesicherten Asbestosen werden seit 2003 in der japanischen Literatur dominant subpleurale punktförmige intralobuläre Verdichtungen, bei deutlicherer Ausprägung auch subpleurale Linien, teilweise auch eine milchglasartige Ausprägung beschrieben [143-146]. Honigwaben-artige Veränderungen treten ebenfalls auf, werden aber als seltener beschrieben. Bildmorphologisch können diese Befunde einem NSIP Muster oder einem unbestimmten Fibrosemuster ähneln [104].

Da keinem radiologischen Fibrosemuster eine zugrundeliegende Erkrankung eindeutig zugeordnet werden kann, sondern ätiopathogenetisch völlig differente fibrosierende Lungenerkrankungen ursächlich in Frage kommen, können computertomographisch eindeutige Fälle fibrosierender Lungenerkrankungen ohne den gleichzeitigen Nachweis einer asbestfaserbedingten Erkrankung der Pleura nicht sicher einer Asbestose zugeordnet werden [15,147]. Das gleichzeitige Vorhandensein von Pleuraplaques macht die Diagnose asbestbedingter Veränderungen der Lunge/des Lungenparenchyms dagegen hinreichend wahrscheinlich. Differentialdiagnostisch ist bei konkurrierenden Erkrankungen (z.B. Kollagenosen) die von einer Asbestose differente Befunddynamik (klinisch und radiologisch) zu beachten.

Die im Rahmen der BK Nr. 4103 oben beschriebenen radiologischen Kriterien und ihre Einschränkungen gelten in gleicher Weise auch für die BK-Nr. 4104.

Es ist zu beachten, dass der zu begutachtende Versicherte bei Tumorverdacht zum Patienten wird und eine weiterführende Abklärung im Rahmen der Begutachtung veranlasst werden muss.

#### **4.3.2 BK-Nr. 4104 und BK-Nr. 4114**

Wird anhand der konventionellen p.a.-Thoraxaufnahme eines arbeitsbedingt asbestexponierten Versicherten der Verdacht auf das Vorliegen eines Lungen-, Kehlkopf- oder Ovarialkarzinoms geäußert, so soll die Diagnostik entsprechend den jeweiligen Leitlinien [26,31,148] erfolgen. Die Untersuchung kann nicht in Low dose-Technik durchgeführt werden, dosismodierte Untersuchungstechniken sollen dabei aber angewendet werden. Zum Nachweis von hilären Lymphknotenmetastasen kann auf die Gabe von Kontrastmittel nicht verzichtet werden (Ausnahme: lebensbedrohliche Kontrastmittelreaktionen in der Anamnese bzw. manifeste Niereninsuffizienz mit GFR < 30 ml/min).

Weitere Angaben sind der Protokollempfehlung für die Computertomografie der Lunge bei berufsbedingten Tumorerkrankungen der Lunge, publiziert auf der Homepage der AG „Diagnostische Radiologie arbeits- und umweltbedingter Erkrankungen“ ([www.drg.de](http://www.drg.de)), zu entnehmen.

#### **4.3.3 BK-Nr. 4105**

Bislang gelingt die Früherkennung von Pleuramesotheliomen noch mit keinem bildgebenden Verfahren. Wenn überhaupt, werden kleinere Tumore bei computertomografischen Untersuchungen zur Abklärung von ätiologisch zunächst unklaren Pleuraergüssen festgestellt. Neu aufgetretene oder größenprogre-diente Veränderungen der Pleura in der Brustwandsonographie oder der Thoraxübersichtsaufnahme sind bei asbestexponierten Personen als tumorsuspekt zu sehen. Werden diese klinisch auffällig, handelt es sich aber meist schon um ein fortgeschrittenes Tumorleiden. An dieser Stelle sei auch auf die internationale Leitlinie der European Respiratory Society zum malignen Pleuramesotheliom verwiesen, die im Abschnitt 5.8 zitiert ist.

Besteht anhand der Thorax-Sonographie, konventionellen Thoraxaufnahme oder eines positiven Biomarkerbefundes eines beruflich asbestexponierten Versicherten der Verdacht auf das Vorliegen eines Mesothelioms der Pleura oder des Peritoneums, so ist üblicherweise der nächste Schritt zur Sicherung der Diagnose und zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumors eine computertomographische Untersuchung. Um eine Invasion des Tumors in die Strukturen der Thoraxwand, des Zwerchfells, des Mediastinums oder des Bauchfells sicher beurteilen zu können, soll die Untersuchung mit einem Mehrzeilen-Spiral-CT-Gerät (MSCT) durchgeführt werden, da nur ein Volumendatensatz die Möglichkeit der kontinuierlichen Rekonstruktionen dünner Schichten in allen drei Raumebenen eröffnet. Ergänzend soll bei dieser Fragestellung auch ein MRT- und PET-CT oder PET-MRT zum Einsatz kommen.

#### **4.3.4 Bewertung der Strahlenexposition bei Thoraxübersichtsaufnahmen und Computertomografie des Thorax**

Bei der Indikationsstellung zu jeder Untersuchung muss grundsätzlich der durch sie erzielbare Nutzen für den Menschen gegen ein mögliches Risiko abgewogen werden.

Wird Röntgenstrahlung eingesetzt, ist das sogenannte ALARA-Prinzip („As low as reasonably achievable“) zu beachten. Dieses besagt, dass die technischen Parameter für die jeweilige Untersuchung so angepasst werden müssen, dass mit der geringsten möglichen Strahlenexposition ein Bild erzeugt werden kann, das erlaubt, die entsprechende Diagnose zu stellen.

Gemäß der Forderung der Röntgenverordnung in der Fassung vom 30. April 2003 hat das Bundesamt für Strahlenschutz [149] diagnostische Referenzwerte für Röntgenuntersuchungen und auch für die Computertomografie veröffentlicht, die ohne Begründung nicht überschritten werden sollen. Im Rahmen der gesetzlich festgelegten Qualitätskontrolle radiologischer Untersuchungen wird die Einhaltung der diagnostischen Referenzwerte durch die ärztlichen Stellen überprüft.

Die heute meist eingesetzte digitale Radiografie und die modernen MSCT-Geräte mit der Möglichkeit der Dosismodulation erlauben es, diese Referenzwerte nicht nur einzuhalten, sondern meist zu unterschreiten.

Die effektive Dosis für die Thoraxübersichtsaufnahme liegt bei 0,1 mSv [150], für eine Low dose-Volumen-CT-Untersuchung, die entsprechend dem angegebenen Protokoll (siehe **Anlage 3**) durchgeführt wurde, unter 1 mSv [151].

Zur vergleichenden Bewertung der Strahlenexposition unterschiedlicher radiologischer Untersuchungen eignet sich die effektive Dosis am besten. Sie erlaubt das Risiko der Strahlenexposition bezüglich des Auftretens stochastischer Wirkungen im Niedrigdosisbereich für unterschiedliche Organe zu ermitteln. Dieses Konzept wurde aber zur Festlegung von Dosisgrenzwerten und zur Bewertung von beruflichen Strahlenexpositionen entwickelt [152,153]. Es ist damit für Risikoabschätzungen einer Einzelperson – insbesondere zur Abschätzung des Risikos nach einer individuellen Strahlenexposition – nur bedingt geeignet, da die Risikofaktoren zur Ermittlung der effektiven Dosis über Altersverteilung und Geschlecht der Gesamtbevölkerung gemittelt worden sind.

Bei Patienten, die einer Röntgenuntersuchung zugeführt werden, ist der Anteil älterer Personen in der Regel aber relativ höher als in der Gesamtbevölkerung. Die Risikoabschätzungen mit Hilfe der effektiven Dosis führt damit in diesem Kollektiv zu einer Überschätzung des Strahlenrisikos etwa um den Faktor 2 [154].



In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass in keiner der heute publizierten Studien ein Anstieg von Tumorerkrankungen bei effektiven Dosen unter 100 mSv beschrieben wurde [155,156].

#### **4.4 Pathologische Anatomie asbestbedingter Erkrankungen\***

\*unter Mitwirkung von Inke Feder, Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum

##### **4.4.1 Pathophysiologische Aspekte**

Asbest ist ein Sammelbegriff für verschiedene faserförmige silikatische Mineralien. Im Wesentlichen werden zwei Gruppen unterschieden, die Serpentin asbestos und die Amphibol asbestos.

Asbestfaserstäube sind kanzerogen. Dies gilt v. a. für Asbestfasern mit einer Länge von mehr als 5µm und einem Verhältnis Länge zu Breite von 3:1 oder größer. Asbestfasern können sich bis zu submikroskopischer Feinheit aufspalten. Wenn sie eingeatmet werden, wirken sie unter anderem fibrogen und kanzerogen.

Von Durchmesser, Länge und Form der Asbestfasern hängt ab, in welchem Umfang es zu einer Deposition in den peripheren Luftwegen oder den Alveolen kommt. Nur sehr kleinkalibrige und kurze Faserfraktionen sind auf dem Lymphwege transportfähig. Manche Asbestfaserarten, insbesondere Chrysotil, können im Gewebe Strukturveränderungen erfahren (weitere Ausführungen siehe Kapitel 4.5 Lungenstau-banalytik).

Die Diagnose einer Asbestose oder asbestbedingten benignen Erkrankung der Pleura wird in aller Regel unter sozialmedizinischen Aspekten anhand der Arbeitsanamnese (Asbestfaserstaub-Exposition) und des Röntgenbildes bzw. Computertomogramms (mit entsprechend gesicherter Qualität) gestellt, sie erfordert keine histologische Sicherung.

Eine Biopsie zur Diagnosesicherung ist nicht nötig und nicht mitwirkungspflichtig.

Sofern jedoch im Rahmen einer klinischen Diagnostik repräsentatives Lungengewebe (z.B. nach operativen Eingriffen aus anderer Indikation) oder autopsisch zur Verfügung steht, kann dieses im positiven Fall zur Diagnosesicherung beitragen.

Ein negativer Asbestnachweis kann die medizinische Diagnose einer Asbestose nicht ausschließen.

#### **4.4.2 Asbestose einschließlich „asbestos airways disease“ und asbestbedingte benigne Pleura-veränderungen**

##### **4.4.2.1 Pathologisch-anatomische Diagnose der Asbestose (einschließlich „asbestos airways disease“)**

Bei der Asbestose handelt es sich um eine Pneumokoniose nach Inhalation von asbestfaserhaltigem Staub, einhergehend mit der Induktion eines chronischen Entzündungs- und Fibrosierungsprozesses mit Fibroblastenproliferation und Makrophagenaktivierung [157,158]. Im Bereich der terminalen Bronchien entwickelt sich ein Ödem mit histiozytärer und riesenzellhaltiger Reaktion, gefolgt von einer interstitiellen Kollagenfaserproliferation, die auf die Septen übergreift und weiter die Alveolen ausfüllt, so dass zunehmend Alveolen, Alveolargänge und Bronchioli respiratorii infolge der fortschreitenden Fibrose veröden.

Dabei bleiben die elastischen Strukturen erhalten. Während die Fibrose bei der Silikose durch eine konzentrisch geschichtete knötchenförmige Anordnung gekennzeichnet ist, breitet sich die alveolar-septale Fibrose bei der Asbestose über die intralobulären Septen peribronchiolär und entlang der Gefäße aus.

Bevorzugt in den unteren bis mittleren Lungenpartien entsteht ein diffuser, alveolarseptaler bindegewebsbildender Prozess mit starker Schrumpfungsnegung, die Asbestose (Asbest-Lungenfibrose). Mikroskopisch sind in der Regel Asbestkörper nachweisbar.

Nach neuerer Nomenklatur wird gemäß einem Vorschlag des Asbestose-Komitees des Kollegiums Amerikanischer Pathologen und Pneumopathologen (College of American Pathologist, CAP) und der Gesellschaft für Pneumopathologie (Pulmonary Pathology Society, PPS) eine mit Asbestkörpern assoziierte, auf die Bronchiolus-Wand beschränkte Fibrose ohne Beteiligung der alveolaren Septen als "*asbestos airways disease*" bezeichnet [159]. Eine histologisch gesicherte "*asbestos airways disease*" der Bronchiolen kann lungenfunktionsanalytisch diagnostizierte asbestbedingte obstruktive Funktionseinschränkungen erklären. Die „asbestos airways disease“ ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe eine Form der Asbestose.

#### **4.4.2.2 Definition Asbestkörper/Pseudoasbestkörper**

Asbestkörper sind keulen- oder hantelförmige Gebilde, bestehend aus der zentralen, aus Chrysotil oder Amphibolen bestehenden Faser, ummantelt von einer Organ-eigenen, segmentierten, eisen- und eiweißhaltigen Proteinhülle [138,157,160].

Pseudoasbestkörper sind faserförmige nicht asbesthaltige Partikel, die ebenfalls von einer eisenhaltigen Hülle umgeben sind.

Asbestkörper und Pseudoasbestkörper zählen zu den sogenannten „Ferruginous Bodies“, einem Oberbegriff für alle eisenummantelten Fasern [161-164].

Eine Differenzierung der Asbestkörper von Pseudoasbestkörpern ist durch polarisationsoptische Untersuchung mit Nachweis einer optisch transparenten dünnen, schwach doppelbrechenden Faser mit in der Längsachse planparallelen Kanten und zum Teil pinselförmig aufgefaserten Enden mit gewissen Einschränkungen möglich (siehe Kapitel 4.6 Lungenstaubanalytik) [138,165-167].

Ein eindeutiger Nachweis von Asbestfasern unter gleichzeitiger Determination der Faserspezifität gelingt nur mit Hilfe moderner rasterelektronenmikroskopischer oder analytischer transmissionselektronenmikroskopischer Nachweismethoden.

Bezüglich der Besonderheit des Chrysotils siehe Kapitel 4.5 Lungenstaubanalytik.

#### **4.4.2.3 Transbronchiale Biopsie (TBB)**

Eine transbronchiale Biopsie ist zur diagnostischen Sicherung einer durch Asbestexposition erworbenen interstitiellen Lungenerkrankung bzw. zur Differentialdiagnose von anderen interstitiellen Erkrankungen nur bedingt aussagekräftig und in der Regel nicht indiziert. Auch bei der TBB handelt es sich in diesem Zusammenhang um keine mitwirkungspflichtige Untersuchung. Die für die Asbestose typischen histologischen Muster einer UIP (usual interstitial pneumonia, mit Nachweis von Fibroblasten-Foci) können auch bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen, insbesondere bei der im eigentlichen Sinne idiopathi-

schen Lungenfibrose (IPF) und bei zahlreichen weiteren Erkrankungen (meist im fortgeschrittenen Stadium) wie bei Kollagenosen wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis oder Sklerodermie vorkommen.

Bei histologisch nachgewiesenen Asbestkörpern und einem histopathologischen Befund entsprechend Asbestose Grad I (Minimalasbestose) nach der Definition von CAP/NIOSH [168] kann eine asbestassoziierte Erkrankung diagnostiziert werden.

Der fehlende Nachweis von Asbestkörpern in der lichtmikroskopischen Untersuchung schließt jedoch eine berufsbedingte (Asbest-bedingte) Verursachung der Fibrose nicht aus.

Für die Ermittlung der Faserzahl im Gewebe ist eine transbronchiale Biopsie (TBB) unzureichend, da die Proben meist zu klein sind.

#### **4.4.2.4 Video-assistierter Thorakoskopie (VATS)**

Nicht nur für die TBB, sondern auch für die Gewinnung größerer Biopsien (zum Beispiel mittels Video-assistierter Thorakoskopie, VATS) muss berücksichtigt werden, dass die Gewebeentnahme zur Exazerbation (akuter Schub) einer primär nicht behandelbaren Fibrose führen kann. Bei der Indikation zur histologischen Klärung einer primär unklaren Lungenfibrose sollte auch bedacht werden, dass die Lunge in unterschiedlichen Regionen differente histologische Muster aufweisen kann und es sogar diskordante Befunde zwischen mehreren Pathologen geben kann [168]. In jedem Fall sollte daher die Beurteilung durch einen erfahrenen Lungenpathologen erfolgen.

Das Risiko eines persistierenden Pneumothorax ist bei einer TBB höher einzuschätzen als bei einer VATS. Insofern ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer TBB deutlich schlechter als bei einer Gewebeentnahme mittels VATS.

#### **4.4.2.5 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)**

Zur Diagnosesicherung einer Lungenfibrose ist eine BAL nicht geeignet, auch sie ist nicht mitwirkungspflichtig im BK-Verfahren. Ein für die Asbestose beweisendes BAL-Zellmuster gibt es nicht.

Der lichtmikroskopische Nachweis von Asbestkörpern und Asbestfasern ist in der BAL möglich, weist aber lediglich auf die Exposition, nicht jedoch auf eine manifeste Erkrankung der Lungen hin [169, 170]. Nach Vathesatogkit et al. [171] und Cordeiro et al. [172] stellt eine BAL die sensitivste Methode des Fasernachweises dar, wenn eine Lungenbiopsie nicht zur Verfügung steht. Ein negativer BAL-Befund schließt eine erhöhte Asbestbelastung im Lungengewebe nicht aus [172]. Auch wenn belegt ist, dass die Anzahl der in der BAL nachweisbaren Asbestkörper mit der Anzahl im Lungengewebe mäßig gut korreliert [171, 173-175] leistet die BAL alleine keinen Beitrag zur Diagnostik der Asbestose. Eine hohe Asbestkörperchen- oder Asbestfaserbelastung in der BAL weist auf eine stattgehabte Exposition hin, ist jedoch kein Beweis für eine asbestbedingte Erkrankung. Umgekehrt gilt, dass ein negatives Ergebnis der BAL-Analyse weder eine signifikante Asbestexposition noch das Vorliegen einer asbestbedingten Erkrankung ausschließt [175]. Beim Vorliegen einer Lungenparenchymerkrankung kann sie aber differenzialdiagnostisch wichtige Hinweise liefern [173].

#### **4.4.2.6 Graduierung (Schweregrade) der Asbestose**

Die Definitionen für die Schweregrade der Asbestose finden sich im nationalen und internationalen Schrifttum [138, 159, 168, 176, 177].

Dabei sind die Kriterien der einzelnen Schweregrade im Laufe der Zeit leicht modifiziert worden (siehe online supplement Anlage 3). Die 2014 vorgeschlagenen sogenannten Helsinki Update Kriterien [177] wurde von anderen Pathologen kritisiert [178], vorrangig aufgrund der Differenzen der Graduierung Grad 0 und Grad I. Es wird daher empfohlen, im Grundsatz die ursprüngliche Definition nach CAP-NIOSH (siehe Tabelle im online supplement Anhang 3) bei zu behalten [168].

Die Asbestose Grad I (Minimalasbestose) ist die geringste Ausprägung der Asbestose und kann nur histologisch diagnostiziert werden. Die pathologisch-anatomische Routinediagnostik ist nicht darauf ausgelegt, derartig geringgradige Veränderungen zu erkennen. Der Nachweis einer Asbestose Grad I gelingt nur in einer gezielten histologischen Untersuchung bei bis zu 400-facher Vergrößerung und zusätzlicher Eisenfärbung. Der Nachweis wird durch eine ergänzende Lungenstaubanalyse erleichtert.

Eine Asbestose Grad I kann nach dem derzeitigen technischen Stand nicht radiologisch diagnostiziert werden, da die minimalen asbestbedingten Veränderungen im Bereich der Bronchioli respiratorii derzeit unterhalb der Auflösungsgrenze selbst im hochauflösenden CT (HR-CT) liegen. Eine arbeitstechnisch ermittelte vergleichsweise niedrige kumulative Asbestfaserdosis ist kein Ausschluss-Kriterium für das Vorliegen einer asbestbedingten Lungenfibrosierung. Tabelle 4 gibt eine Übersicht in wie vielen Fällen nur aufgrund der Histologie eine Asbestose diagnostiziert wird.

Es lassen sich auch bei arbeitstechnisch ermittelten kumulativen Asbestexpositionsdosen von weniger als 25 Faserjahren teilweise pathologisch-anatomisch Minimalasbestosen (Asbestose Grad I) und Asbestosen (Grad II-IV) nachweisen. So wurden bei 84,4% (n = 27/32) der Patienten mit deutlich erhöhten pulmonalen Asbestgehalten und Asbestosen Grad I bis IV, arbeitstechnisch zum Teil deutlich weniger als 25 Faserjahre ermittelt [179].

Tabelle 4: Patienten mit Fragestellung BK 4104 ohne nachgewiesene 25 Faserjahre und ohne nachgewiesene Plaques und ohne radiologisch diagnostizierte Fibrose /Asbestose zum Zeitpunkt der Untersuchung.

<b>BK 4104</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
Patienten untersucht	876	851	871	895	918
Asbestosen Grad I	69 (7,9%)	54 (6,3%)	81 (9,3%)	50 (5,6%)	39 (4,2%)
Asbestosen Grad II-IV	16 (1,8%)	14 (1,6%)	14 (1,6%)	18 (2%)	14 (1,5%)
Brückenbefund Asbestose	85 (9,7%)	68 (8%)	95 (10,9%)	68 (7,6%)	53 (5,8%)

Gemäß den ursprünglichen CAP-NIOSH-Definition der Asbestose soll kein Durchschnittswert der histopathologischen Graduierung der Fibrosegrade gefordert werden. Auch eine fokale Asbestose erfüllt die diagnostischen Kriterien. Das Ausmaß der Asbestose soll in der Diagnose angegeben werden.

Nach neuerer Nomenklatur gemäß einem Vorschlag des Asbestose-Komitees des Kollegiums Amerikanischer Pathologen (College of American Pathologists, CAP) und der Gesellschaft für Pneumopathologie (Pulmonary Pathology Society, PPS) wird eine mit Asbestkörpern assoziierte, auf die Bronchioluswand beschränkte Fibrose ohne Beteiligung der alveolaren Septen als "*asbestos airways disease*" bezeichnet (s.o.) [159]. Sowohl die "*asbestos airways disease*" [177], als auch die Asbestose Grad I-IV [168] wird als asbestassoziierte Erkrankung der Lunge angesehen. Als eine "*Asbestos airways disease*" gilt: eine

mit Asbestkörpern assoziierte Fibrose allein der Bronchiolus-Wand [177]. Der histopathologische Schweregrad und der Vergleich der Asbestose Graduierungen sind in der Tabelle im online supplement Anlage 3 dargestellt.

#### 4.4.2.7 Konzentration an Asbestkörpern oder -fasern im Lungengewebe

Die pathologisch-anatomischen Definitionen der Asbestose wurden im nationalen und internationalen Schrifttum wiedergegeben [138,159,168,176,177,180,181]. Alle pathoanatomischen Definitionen fordern den Nachweis einer Fibrose und von Asbestkörpern im Lungengewebe.

Die CAP-NIOSH-Definition [168] fordert keine Mindest-Konzentration von Asbestkörpern und -fasern für die histopathologische Asbestose-Diagnose.

Neuere Definitionen aus der Arbeitsgruppe von Roggli [159] fordern eine Fibrose mit durchschnittlich 2 Asbestkörpern pro cm<sup>2</sup> Lungengewebe. Dieser Durchschnittswert ist nicht nachvollziehbar und deckt sich nicht mit Erfahrungen anderer Pathologen [178,182-184]. Es wird daher empfohlen, bei der ursprünglichen Definition von Craighead et al. [168] zu bleiben und wenn möglich mehr Lungengewebe mit ggf. sensitiveren Methoden (Lungenstaubanalyse (LSA), Elektronenmikroskopie) zu untersuchen. Nach CAP/NIOSH ist es bei Nachweis von nur einem Asbestkörper in einem histologischen Schnitt erforderlich, zusätzliche Asbestkörper in tieferen Bereichen desselben Gewebeblocks oder in anderen Gewebeproben nachzuweisen. Nach CAP / NIOSH sollten drei tumor- und entzündungsfreie Schnittpräparate (Paraffinblöcke) pro Lungenlappen histologisch untersucht werden. Danach sind dann sensitivere Methoden (z.B. die LSA) anzuwenden.

#### Empfehlung:

Zeigt die Histologie im Falle des Vorliegens geeigneten Lungengewebes bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung oder bei Vorliegen eines Lungenkrebses eine interstitielle Fibrose, wie bei Asbestose, und es lassen sich keine Asbestkörper nachweisen, soll zum sensitiveren Nachweis einer erhöhten Asbestbelastung im Lungengewebe eine sensitivere Methode wie die Lungenstaubanalyse (LSA) durchgeführt werden. Gelingt der Asbestkörpernachweis lichtmikroskopisch nicht, so soll eine elektronenmikroskopische Analyse erfolgen [185,186].

#### 4.4.2.8 Bedeutung für die Praxis des Asbestnachweises bei der pathologisch-anatomischen Diagnostik

Die CAP-NIOSH-Definition [168] fordert keine Mindest-Konzentration von Asbestkörpern und -fasern für die Asbestose-Diagnose. Es heißt dort auf Seite 559: "When only a single asbestos body is found in a histologic section **it is necessary to demonstrate additional bodies** (either in deeper sections of the same block or in other samples of tissue)". Festzuhalten ist also, dass die CAP-NIOSH-Definition [168] das Auffinden von mehreren Asbestkörpern im Lungengewebe im histologischen Schnittpräparat fordert. Ohne den Nachweis von Asbestkörpern im Lungengewebe in der Histologie darf demnach die Diagnose einer Asbestose histologisch nicht gestellt werden. In CAP-NIOSH heißt es dazu: "Presently, the minimal features that permit the diagnosis are the demonstration of discrete foci of fibrosis in the walls of respiratory bronchioles associated with accumulations of asbestos bodies. The demonstration of asbestos bodies in the absence of fibrosis is insufficient evidence to justify the diagnosis of asbestosis. **Conversely, a definitive diagnosis of asbestosis cannot be made in cases that show characteristic fibrosis in the absence of asbestos bodies, even in a patient with a history of exposure.** Because asbestos bodies are unevenly distributed in tissue, an adequate number of samples should be examined thoroughly. When only a single asbestos body is found in a histologic section, it is necessary to demonstrate

additional bodies (either in deeper sections of the same block or in other samples of tissue) to establish the diagnosis of asbestosis." CAP-NIOSH führt an, dass der Fall, dass sich histologisch keine Asbestkörper nachweisen lassen, extrem selten ist [168]. Man geht bei CAP-NIOSH davon aus, dass histologisch die Diagnose einer Asbestose ohne den histologischen Nachweis von Asbestkörpern im Lungengewebe nicht gestellt werden kann [168]. „... Thus, paradoxically, in some cases it may be difficult to demonstrate asbestos bodies. In our experience, **this is a rare occurrence. In the absence of asbestos bodies, there is no satisfactory means to establish the diagnosis in histologic material.** Although the demonstration of asbestos fibers by the electron microscopic study of tissue digestates provides evidence of exposure, ultrastructural techniques cannot be used to establish definitively the etiologic role of asbestos in disease.“ Offen bleibt die Frage, wie viele weitere Schnittpräparate untersucht werden sollen, wenn nur ein Asbestkörper gefunden wurde. Einen Anhaltspunkt kann das empfohlene Probenentnahmeschema bieten: Bei Obduktionen sollen drei Paraffinblöcke pro Lungenlappen angefertigt werden (jeweils zentral und peripher), bei Pneumektomiepräparaten ebenso und bei Lobektomiepräparaten sind nach Möglichkeit zwei Paraffinblöcke anzufertigen (zentral und peripher). Es wird aber zusammenfassend beschrieben, dass der isolierte Nachweis von Asbestkörpern nach Veraschung keinen adäquaten Ersatz für die histologische Untersuchung darstellt [168]. "The demonstration and measurement of asbestos fibers in lung tissue by these approaches (Veraschungsanalyse; Anmerkung Pathologe) are not a substitute for careful histologic study and **the demonstration of asbestos bodies in association with the typical lesions of the disease.**"

Während die sogenannte CAP-NIOSH Definition von 1982 [168] für die pathologische Diagnose der Asbestose alleine vom histologischen Schnittpräparat ausgeht, sowohl für den Nachweis einer interstitiellen Fibrose, als auch für den Asbestkörpernachweis, wird in der überarbeiteten Version von Roggli et al. [159] für den Asbestkörpernachweis auch das Ergebnis der sensitiveren Methode der Lungenstaubanalyse akzeptiert, sofern dieses im Bereich histologisch verifizierter Asbestosen liegt.

#### 4.4.2.9 Referenzbereich in der sogenannten Normalbevölkerung

In Lungen von Personen, die nicht beruflich gegenüber Asbest exponiert waren (sogenannte Normalbevölkerung), lassen sich lichtmikroskopisch bis 22 Asbestkörper pro  $\text{cm}^3$  /g Feuchtgewebe nachweisen [187,188].

Mittels einer TEM basierten elektronenmikroskopischen Lungenstaubfaseranalysen konnten für die Referenzbereichsobergrenzen Werte von  $18 \times 10^4$  Fasern pro Gramm Trockengewicht (F/gtr) einer Länge  $> 5 \mu\text{m}$  für Chrysotilfasern und  $14 \times 10^4$  F/gtr (Länge  $> 5 \mu\text{m}$ ) für Amphibolfasern ermittelt werden [189,190]. Für das Rasterelektronenmikroskop (REM) konnten in Lungen der sogenannte Normalbevölkerung bis zu  $1,0 \times 10^4$  Amphibolasbestfasern und  $1,8 \times 10^4$  Chrysotilfasern pro Gramm Feuchtgewebe (F/gnass) einer Länge  $> 5 \mu\text{m}$  [191,192] bestätigt werden. Da das Verhältnis der Fasern pro Gramm Trockengewicht (F/gtr) zu Fasern pro Gramm Lungen-Feuchtgewebe (F/gnass) im Mittel den Faktor 10 beträgt, unterscheiden sich die Referenzbereichsobergrenzen für das REM bzw. das ARTEM nicht wesentlich voneinander.

#### **4.4.2.10 Asbestbelastung im Lungengewebe (Lungenstaubanalysen) und Lungenkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt Lungenkrebs)**

1992 wurde die Anerkennung von Lungenkrebs unter Nr. 4104 BeKV nach einer kumulativen Asbestfaserstaubdosis beim Nachweis von mehr als 25 Faserjahren Bestandteil des BK-Rechts. Die Asbestfaserstaub-Einwirkung zurückliegender Jahrzehnte am Arbeitsplatz kann jedoch wegen lückenhafter Meßinformationen und Angaben zur Arbeitsbiographie im Wege der Amtsermittlung nicht stets hinreichend rekonstruiert werden. Es liegt daher nahe, ersatzweise zu versuchen, die Asbestfaser- und/oder Asbestkörper-Konzentration mit der Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz zu korrelieren, um diejenigen Äquivalenzkonzentrationen im Lungenstaub zu ermitteln, die einer kumulativen Dosis von 25 Faserjahren bzw. einer Verdopplung des relativen Lungenkrebsrisikos entsprechen.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in der Lungenstaubanalyse die Asbestbelastung des Lungengewebes zum Zeitpunkt der Probenentnahme bestimmt wird. Es ist also ein Mass dessen, was über einen Zeitraum von einer Asbestexposition in der Lunge abgelagert und angereichert und nicht eliminiert oder weiter transportiert oder aufgespleißt wurde. Diese Daten können methodenbedingt von arbeitstechnisch ermittelten Daten abweichen. Manchmal läßt sich eine hohe Asbestbelastung im Lungengewebe nachweisen, ohne dass eine Fibrose / Asbestose vorliegt.

Nach dem Update der Helsinki Kriterien [177] wurden Äquivalenzkonzentrationen für akkumulierte Asbestfasern im Lungengewebe definiert, die als ausreichend angesehen werden, Lungenkrebs zu verursachen. Bereits 1996 wurden basierend auf den Ergebnissen einer interdisziplinären multizentrischen Fall-Kontroll-Studie in Deutschland Äquivalenzkonzentrationen zu 25 Faserjahren vorgeschlagen (FB-Zählung: 1.500 FB/g nassem Lungengewebe; für Amphibolfasern mittels ARTEM-Analyse: 2 F/µg trockenem Lungengewebe). Aufgrund der geringen Biobeständigkeit von Chrysotil konnte keine Äquivalenzkonzentration für Chrysotilfasern abgeleitet werden [193].

Die in der genannten Studie nachgewiesenen hohen Asbestkörperkonzentrationen gehen fast immer mit (höhergradigen) Asbestosen einher, und auch deutlich darunter werden noch Asbestosen diagnostiziert [179]. Diese Werte sind zu hoch, um als Schwellenwerte verwendet zu werden. Wegen der fehlenden Korrelation von Faserjahren und Asbestkörperkonzentrationen im Lungengewebe erscheinen "Äquivalenzkonzentrationen" die von 25 Faserjahren abgeleitet werden eher weniger geeignet.

Nach dem Update der Helsinki Kriterien [177] können Asbestbelastungen im Lungengewebe als ausreichend angesehen werden, Lungenkrebs zu verursachen, auch wenn die Arbeitsanamnese keine 25 Faserjahre ergibt und sich weder radiologisch noch histologisch eine Asbestose diagnostizieren lässt oder asbestassoziierte Pleuraveränderungen vorliegen. Diese Empfehlung beruht auf empirischen Daten, allerdings ohne Zitat, und geht über die deutsche Legaldefinition der asbestbedingten Berufskrankheiten hinaus.

#### **4.4.2.11 Besonderheiten von Chrysotilasbest**

Chrysotil besitzt eine deutlich geringere Biobeständigkeit als Krokydolit [194-196]. Dies begründet sich in der Eigenschaft von Chrysotilasbest, in kleinere Elementarfibrillen zu zerfallen [197]. So lassen sich bei einer beruflichen Asbestexposition und langen Interimzeit meistens keine erhöhten Chrysotilkonzentrationen in der Lunge nachweisen [190,195,198-203]. In wenigen Studien [204-209] und Einzelfällen [210], auch nach Exhumierung [211] konnte aber auch nach vielen Jahren Interimszeit eine erhöhte Konzentration von Chrysotil- und Amphibolasbestfasern nachgewiesen werden. In der humanen Lunge können

sich wenige Chrysotilfasern sehr lange aufhalten [212-214]. Analytische Raster-Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen (ARTEM) von 134 analysierten „Ferruginous Bodies“, die aus Lungenproben von 10 verstorbenen Patienten mit überwiegender Chrysotil-Faserstaubbelastungen am Arbeitsplatz stammten, ergaben, dass nur etwa 2,2% davon Chrysotil, knapp 89,5% Amphibol und gut 8,2% sonstigen Mineralfasern zuzuordnen waren [195,201].

Dabei ist zu beachten, dass auch wenige inkorporierte Chrysotilfasern adverse und v.a. karzinogene Effekte initiieren [167,181,213,215-220].

Ferner muss bei der Bewertung von Untersuchungsergebnissen der Lungenstaubanalytik berücksichtigt werden, dass es sich bei über 90% des in Deutschland verwendeten Asbestes um Chrysotil und bei < 5% um Amosit- oder Krokydolitasbest gehandelt hat [195,201,202,221,222].

Wichtig für die Beurteilung der Ergebnisse der lichtmikroskopischen und auch der elektronenmikroskopischen Analysen ist, dass in der Regel keine erhöhten Chrysotilfaserkonzentrationen im Lungengewebe nachgewiesen werden und damit hinsichtlich der Aussage beider Methoden zu einer stattgehabten Asbestexposition eindeutig limitiert sind (Lichtmikroskopie limitiert wegen Fasergröße, Elektronenmikroskopie wegen der geringeren Biopersistenz) [203,223].

#### **4.4.2.12 Zusammenfassung der Anforderungen an die pathologisch-anatomische Diagnose der Asbestose**

Für die pathologische Diagnose der Asbestose wird der Nachweis eines typischen Ausbreitungsmusters der Fibrosierung nach den CAP/NIOSH-Kriterien gefordert (siehe oben). Dieser Nachweis kann an entsprechend repräsentativen Lungengewebsproben (Operations- oder Obduktionspräparaten, transbronchiale Biopsien) lichtmikroskopisch erfolgen.

Differentialdiagnostisch ist zu beachten, dass zahlreiche Asbest-unabhängige Faktoren zu einer interstitiellen Lungenfibrose führen können und auch vergleichbare klinische, radiologische und histopathologische Aspekte zeigen [141,224].

Differenzialdiagnostisch ist eine Abgrenzung der Asbestose gegenüber anderen interstitiellen Lungenfibrosen nach der internationalen ATS/ERS-Klassifikation erforderlich [104,225-228]. Die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose setzt den Ausschluss einer anderen Genese, auch einer Pneumokoniose, voraus [226].

Im fortgeschrittenen Stadium der Lungenfibrose (Wabenlunge) ist pathologisch-anatomisch eine Differenzierung von idiopathischen Lungenfibrosen bei fehlendem histologischem Nachweis von Asbestkörpern selbst durch eine elektronenmikroskopische Bestimmung der pulmonalen Asbestfaserbelastung nicht immer möglich [25,177].

Die Diagnose einer Asbestose oder asbestbedingten benignen Erkrankung der Pleura wird unter sozialmedizinischen Aspekten anhand der Arbeitsanamnese (Asbestfaserstaub-Exposition) und des Röntgenbildes gestellt. Eine Biopsie zur Diagnosesicherung ist nicht mitwirkungspflichtig. Gegebenenfalls (z. B. nach operativen Eingriffen aus anderer Indikation) sind pathologisch-histologische Untersuchungsbeefunde zu berücksichtigen.



#### **4.4.3 Asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen** (siehe auch Merkblatt zur BK-Nr. 4103)[4]

Eingeatmete und in das Zwischengewebe der Lungen vorgedrungene Asbestfasern besitzen aufgrund ihrer nadelförmigen Gestalt auch die Fähigkeit, bis in den Pleurabereich (Lungen- und Rippenteil) zu penetrieren. Die Pleurotropie (Pleuradrift) vor allem kurzer Fasern kann sowohl zu einer Asbestfaseranhäufung im subpleuralem Bereich als auch zu einem Übertritt in den Pleuraspalt führen. Infolge der Pleuradrift entstehen oftmals diffus ausgedehnte oder umschriebene Bindegewebsplaques der Pleura, die der Asbestfibrose im Bereich der Lungen entsprechen. Sie stellen oft röntgenologische Zufallsbefunde dar. Die diffuse Bindegewebsverdickung bevorzugt meist doppelseitig die Pleura viszeralis als diffuse Pleurafibrose des Lungenteils. Umschriebene, plaqueförmige Veränderungen manifestieren sich meist doppelseitig, besonders an der Pleura parietalis als bindegewebige (hyaline), später verkalkende Pleuraplaques des Rippenfells, Zwerchfells oder Herzbeutels. Auch rezidivierende, meist einseitige Pleuraergüsse gehören zum Bild der nicht bösartigen, durch Asbeststaub verursachten Erkrankung der Pleura, die sich von Pleuratumoren (durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells und des Bauchfells, BK-Nr. 4105, abgrenzen lassen [134,138,139,157,229,230].

##### **4.4.3.1 Pathologisch-anatomische Befundung von Pleuraplaques**

Pleuraplaques sind umschriebene, inselartig erhabene, rippenparallele Verbreiterungen der Pleura. Histologisch sind die Plaques aus einem fibrohyalinen zellarmen kollagenfaserreichen Bindegewebe mit charakteristischen spaltförmigen Hohlräumen und korbgeflechtartigem Muster aufgebaut [138,140]. Die pathologisch-anatomische Diagnose von Pleuraplaques setzt geeignete Gewebeproben (Biopsie-, Operations- oder Obduktionspräparaten) voraus, in der Regel findet sich bereits makroskopisch ein entsprechender Befund.

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Genese müssen Expositionen gegenüber faserförmigen Stäuben wie Erionit oder künstlichen Mineralfasern, insbesondere Keramikfasern sowie Zustände nach Empyem, Tuberkulose, Rippenbrüche, Hämothorax, Bestrahlung und Tumorleiden berücksichtigt werden.

Arbeitstechnische und arbeitsanamnestische Daten zur Asbestexposition, Latenzzeit usw. sind erforderlich. Als pathologisch-anatomischer Nebenfund erlangen Pleuraplaques sozialmedizinisch wesentliche Bedeutung als Indikator einer unter Umständen schon lange zurückliegenden nennenswerten Asbestexposition [139,230].

##### **4.4.3.2 Pathologisch-anatomische Befundung von diffusen Pleurafibrosen, Pleuritiden, Pleuraschwarten und Atelektasen**

###### **4.4.3.2.1 Diffuse Pleurafibrose**

Makroskopisch ist die viszerale Pleura betont im Bereich der Mittel- und Unterfelder verdickt und weist eine milchig weiße Oberfläche auf. Mikroskopisch dominiert ein zellarmes Bindegewebe in der vizeralen Pleura.

Die Dicke der diffusen Pleurafibrose kann im Verlauf von mehreren Jahren zunehmen. Verwachsungen oder Verkalkungen gehören nicht zum typischen Bild einer diffusen Pleurafibrose.

Differenzialdiagnostisch ist zu beachten, dass die diffuse Pleurafibrose nicht nur eine Reaktion auf Asbest ist, sondern auch als Reaktion auf andere Noxen wie Infektionen und Traumata auftreten kann [138].

#### **4.4.3.2.2 Asbestpleuritis**

Bei der Asbestpleuritis handelt es sich um eine asbestbedingte Erkrankung mit einer vergleichsweise kurzen Latenzzeit [21,138,231]. Rezidivierende, fibrinreiche, teils sich spontan rückbildende, häufig wechselseitige Pleuraergüsse ohne relevante entzündliche Infiltrate, die selten hämorrhagisch sind, kommen vor. Die Morphologie ist nicht charakteristisch.

Die Diagnose einer asbestbedingten Pleuritis wird nach Ausschluss anderer Ursachen für den Pleuraerguss unter Einbeziehung der klinischen Parameter und der Anamnese gestellt. Abzugrenzende Differenzialdiagnosen sind Tuberkulose und andere Infektionen mit pleuraler Beteiligung oder Tumorleiden. Asbestpleuritiden können zu einer progredienten Verschwartung bis hin zum Bild einer sogenannten Hyalinosis complicata führen [138,232].

#### **4.4.3.2.3 Pleuraschwarten**

Pleuraschwarten stellen Residuen abgelaufener Pleuritiden dar, die zugrunde liegenden entzündlichen Veränderungen sind in erster Linie in den Nachbarorganen und vor allem in der Lunge zu suchen.

Die Häufigkeit von Pleuraschwarten im Obduktionsgut liegt unter 10%. Auch bei systemischen Erkrankungen, z. B. aus dem rheumatischen Formenkreis, kann eine Pleurabeteiligung vorliegen.

Als weitere Ursache für die Entwicklung einer Pleuraschwarte kommen in Frage:

- Tuberkulöse Erkrankungen
- Bindegewebig-schwartige Veränderungen (Hyalinosis complicata) als Folge einer Asbestpleuritis
- Folge eines Thoraxtraumas (Brustwandnarben und Blutungsresiduen in der Schwarte) [140,233].

#### **4.4.3.2.4 Rundatelektase**

Die Rundatelektase wird radiologisch als besondere Form der Atelektase beschrieben. Diese können einseitig oder bilateral auftreten. Synonym gebraucht werden: Kugatelektase, Rundherdatelektase, gefaltete Lunge, Pleurom, Blesovsky-Syndrom, schrumpfende Pleuritis mit Atelektase [15,234-236].

Es zeigt sich typischerweise ein sogenannter Kometenschweif, der durch einziehende Gefäß- und Bronchialstrukturen in die Atelektasezone zustande kommt. Konsolidierungen anderer Genese müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Als Ursachen werden rezidivierende Pleuritiden und Pleuraergüsse angesehen, die zu einer Kompression und zum Einrollen des Lungenparenchyms führen [15,235,236].

Differenzialdiagnostisch sind neben Tumoren in Erwägung zu ziehen:

- Zustand nach abgelaufenem Lungeninfarkt, Pleuraergüsse bei Linksherzinsuffizienz
- Pleuritiden im Rahmen tuberkulöser oder anderer infektiöser Erkrankungen
- Pleurabeteiligung bei silikotischen Lungenveränderungen.

Klinische Information zu möglichen anderen Ursachen der Pleuraprozesse, arbeitstechnische und arbeitsmedizinische Daten zur Asbestfaserstaubexposition und zur Latenzzeit sind zu fordern.

Für die pathologisch-anatomische Diagnose werden entsprechende histomorphologische und ggf. makroskopische Befunde an Gewebeproben (Biopsie, Operations- oder Obduktionsgewebe) benötigt. Bei charakteristischem Befund im Thorax-CT sollte zu Lebzeiten jedoch auf eine histologische Abklärung verzichtet werden, da der pathologisch-anatomische Befund nicht spezifisch ist (Ausschlussdiagnose)

und die Komplikationsrate aufgrund der im Regelfall ausgedehnten pleuralen Verwachsungen (vorausgehende Asbestpleuritis!) hoch ist.

Asbestassoziierte Pleuraveränderungen sind in 50-80% aller Asbestosefälle festzustellen [133].

#### **4.4.4 Lungenkrebs, Kehlkopfkrebs oder Eierstockkrebs**

Im Hinblick auf die relative Häufigkeit der verschiedenen Subtypen werden überwiegend Adeno- oder Plattenepithelkarzinome angegeben, es können aber prinzipiell alle in der WHO aufgeführten histologischen Typen des Lungenkrebses vorliegen.

Die typischen und atypischen Karzinoidtumoren stellen eine eigene Tumorentität dar, die in der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren der Lunge geführt werden. Dementsprechend sind Karzinoidtumoren in der WHO-Klassifikation auch als eigenständige Gruppe mit entsprechender ICD-Nummer gelistet [237-239]. Sie machen ca. 2% aller Lungentumoren aus und nehmen ihren Ausgang im Unterschied zu den anderen von den Zellen des neuroendokrinen Systems (APUD-System, Kulschitzky-Zellen). Morphologisch sind sie durch ein charakteristisches uniformes Zellbild, endokrines Wachstumsmuster, fehlende Mitosen (typisches Karzinoid) oder 2 bis 10 Mitosen (atypisches Karzinoid), den immunhistochemischen Nachweis neurosekretorischer Granula sowie durch langsames Wachstumsmuster und biologisch günstige Langzeitverläufe (5 und 10 Jahresüberleben von 100% und 72%) charakterisiert [240,241]. Der Zusammenhang von Karzinoiden und einer Asbestexposition wurde in einer Studie von Clin et al. aufgezeigt [242].

Nach WHO Klassifikation gibt es weitere primäre maligne (epitheliale) Lungentumoren, wie primäre pulmonale Sarkome, Lymphome, Melanome, intrapulmonale Thymome, Teratome, klarzellige Tumore und Blastome. Für diese Tumoren kann aufgrund ihrer großen Seltenheit und daher fehlender epidemiologischer Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen der Entstehung und einer Asbestexposition nicht eindeutig beurteilt werden.

Ob diese sehr seltenen Lungentumoren unter die Legaldefinition der BK-Nr. 4104 fallen, ist aus Sicht der Leitliniengruppe letztlich nur durch den Ordnungsgeber bzw. die Sozialgerichtsbarkeit zu klären. Wie solche sehr seltenen Lungentumoren hinsichtlich des Kausalzusammenhanges behandelt werden, ist bis dahin im Einzelfall zu klären.

Bei den Kehlkopfkrebsen liegen in über 90% histologisch Plattenepithelkarzinome vor, Prädisloktionsstellen sind die Stimmbänder. Hypopharynxkarzinome sind von den Kehlkopfkrebsen abzugrenzen.

Die meisten bösartigen Neubildungen des Ovars entstehen vom ovariellen Oberflächenepithel und machen etwa 30% aller malignen Tumoren des weiblichen Genitaltraktes aus. Etwa 65-70% der Ovarialtumoren sind epitheliale Tumoren, abgeleitet vom Oberflächenepithel, 15-20% sind Keimzelltumoren (Teratom, Dysgerminom) und 5-15% sind Stromatumoren. Ovarialkarzinome entstehen aus dem ovariellen Oberflächenepithel, sind daher Zölomepithellderivate. Ebenso wie primär peritoneale Karzinome werden sie zu den Adenokarzinomen gerechnet. Es werden unterschiedliche histologische Subtypen definiert. Neben serösen Karzinomen werden muzinöse Karzinome, endometrioide Karzinome, sogenannte Klarzelltumoren und Transitionalzelltumoren voneinander differenziert. Seltene histologische Subtypen sind plattenepithelial differenzierte Tumoren und Mischtumoren, die aus unterschiedlichen histologischen Komponenten bestehen können.

Da die Studiendaten in denjenigen epidemiologischen Studien, welche dieser Berufskrankheit wissenschaftlich zugrunde liegen, keine Angaben zur Histologie enthalten, ergeben sich aus den genannten histopathologischen Daten keine für das Berufskrankheitenrecht richtungsgebenden Erkenntnisse [34-36].

Offen bleibt daher die Frage, ob nicht-epitheliale maligne Ovarialtumoren anerkennungsfähig sind.

Seröse Karzinome der Tuben und seröse peritoneale Karzinome fallen ontogenetisch in dieselbe Kategorie. Da es sich ontogenetisch um dieselben Stammzellen, und zudem um eine anatomische Einheit handelt, ist somit ein prinzipiell gleichartiger Pathomechanismus einer Asbestexposition wie beim Ovarialkarzinom denkbar.

#### **4.4.5 Präinvasive Läsionen von Lunge und Kehlkopf**

Für alle präinvasiven Läsionen gilt:

Für die Feststellung einer Berufskrankheit ist von Bedeutung, dass epitheliale Präkursorläsionen Krebsvorstufen darstellen und gemäß § 3 Abs. 1 BKV hinsichtlich der Einleitung von Präventionsmaßnahmen von Bedeutung sind, da ein Teil dieser Präkursorläsionen sich zu einem invasiven Karzinom entwickeln kann.

##### **4.4.5.1 Präinvasive Läsionen der Lungenkrebserkrankungen**

Es wird in der aktuellen WHO-Klassifikation von "prä-invasiven" Läsionen gesprochen. Die in der WHO-Klassifikation aufgeführten Kriterien sind eindeutig beschrieben, um eine präzise Diagnose zu ermöglichen [237].

###### *Präinvasive Läsionen von Plattenepithelkarzinomen der Lunge*

Die aktuelle WHO-Klassifikation [237] spricht von präinvasiven Läsionen. Die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Lunge ist ein kontinuierlicher, mehrstufiger Prozeß. Histopathologisch können diese Vorstufen im Gewebe als niedriggradige, mäßiggradige und hochgradige Dysplasien diagnostiziert werden, schließlich als Carcinoma-in-situ (ICD-O-M 8070/2). Das Carcinoma-in-situ hat die Basalmembran nicht durchbrochen ("nicht-invasiv"). Da Lymphknoten- oder andere Metastasen bei präinvasiven Läsionen nicht auftreten, kann nach vollständiger Entfernung der Läsion von einer kompletten Heilung ausgegangen werden [237]. Allerdings können die Läsionen multifokal an anderer Stelle des Bronchialsystems syn- oder metachron auftreten.

###### *Präinvasive Läsionen von Adenokarzinomen der Lunge*

Präinvasive Läsionen für die Entwicklung eines pulmonalen Adenokarzinoms sind die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) (ICD-O-M 8250/0) und das Adenocarcinoma in situ (ICD-O-M 8140/2). Die AAH ist klein (meist kleiner als 0,5 cm) und entspricht hinsichtlich der Systematik der von Dysplasien des Plattenepithelkarzinoms.

Das Adenocarcinoma in situ kann muzinös oder nicht-muzinös sein und ist definiert als kleine Läsion (kleiner als 3 cm) mit neoplastischen Zellen, die entlang der präexistierenden Alveolen wachsen. Eine Stroma-, Gefäß- oder Pleurainvasion fehlt.

###### *Vorläuferläsionen neuroendokriner Tumoren*

Die Präkursorläsion neuroendokriner Karzinome ist die diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie ("DIPNECH"; ICD-O-M 8040/0).

Eine Vorläuferläsion kleinzelliger Lungenkrebserkrankungen ist nicht definiert.

Die Leitliniengruppe empfiehlt dem Verordnungsgeber, zu prüfen, ob analog zu den präinvasiven Läsionen des Harnblasenkarzinoms und des UV-bedingten Plattenepithelkarzinoms der Haut auch die asbestbedingten präinvasiven Läsionen der Lungenkrebserkrankungen unter der BK-Nummer 4104 subsummiert werden sollten.

#### **4.4.5.2 Präinvasive Läsionen des Kehlkopfkarzinoms**

Die aktuelle WHO-Klassifikation [30] definiert die Vorläuferläsionen der Tumoren des Hypopharynx und des Larynx einheitlich als *Dysplasien*. Der Begriff der "Squamösen intraepithelialen Neoplasie (SIN)" zur Bezeichnung der präinvasiven Läsion hat sich nicht final durchgesetzt - und ist durch die alte Begrifflichkeit der Dysplasie in der aktuellen Klassifikationsempfehlung „ersetzt“ worden.

Dysplasie definiert die aktuelle WHO-Klassifikation als ein Spektrum von Epithelveränderungen - sowohl auf histologischer („Architekturstörung“) als auch auf zytologischer Ebene. Die Dysplasie besitzt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Progression zum Plattenepithelkarzinom.

Aus Praktikabilitätsgründen und aufgrund einer reproduzierbaren Anwendung soll nach WHO 2017 ein *zweistufiges* Graduierungs-System verwendet werden, welches lediglich niedrig-gradige (ICD-O-M 8077/0) gegenüber hochgradigen Epitheldysplasien (ICD-O-M 8077/2) anhand von histologischen und zytologischen Kriterien unterscheidet. Dabei wird das Carcinoma-in-situ - ebenso wie die früher sogenannten mäßig-gradigen Dysplasien - als präinvasive Läsion den hochgradigen Epitheldysplasien zugeordnet. Das Carcinoma-in situ wird als besonders schwere Form der hochgradigen Epitheldysplasien gesehen.

Die S3-Leitlinie zum Larynxkarzinom 2018 [31] kritisiert diesen Vorschlag und empfiehlt, das Konzept der SIN beizubehalten, um den zweifelsfrei neoplastischen Charakter der präinvasiven Läsion zu unterstreichen.

Nach SIN-Klassifikation unterscheidet man eine niedriggradige, mäßiggradige und hochgradige squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN). In dieser Nomenklatur entspricht die niedriggradige Dysplasie/squamöse intraepitheliale Neoplasie einem Grad SIN I, die mäßiggradige Dyplasie / squamöse intraepitheliale Neoplasie einem Grad SIN II und die hochgradige Dysplasie/squamöse intraepitheliale Neoplasie einem Grad SIN III, der auch das Carcinoma in situ mit einschliesst.

Der entscheidende histologische Parameter der Unterscheidung einer hochgradigen Dysplasie/SIN III/Carcinoma-in-situ von einem invasiven Plattenepithelkarzinom ist der Durchbruch der Basalmembran. Ist sie durchbrochen, wird von einem Plattenepithelkarzinom gesprochen. Hier besteht kein Dissens der unterschiedlichen Nomenklaturesysteme und -empfehlungen.

Unabhängig von diesen divergierenden Empfehlungen gilt auch, dass sowohl hochgradige Dysplasien als auch das Carcinoma-in-situ als prä-invasive Läsionen gelten und ein Metastasierungsrisiko nicht besteht.

Die Leitliniengruppe empfiehlt dem Verordnungsgeber, zu prüfen, ob analog zu den präinvasiven Läsionen des Harnblasenkarzinoms und des UV-bedingten Plattenepithelkarzinoms der Haut auch die asbestbedingten präinvasiven Läsionen des Larynxkarzinoms unter der BK-Nummer 4104 subsummiert werden sollten.

#### **4.4.6 Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards**

Bösartige Tumoren der serösen Häute treten bevorzugt in der Pleura auf, gefolgt vom Peritoneum. Mesotheliome des Perikards und der Tunica vaginalis sind vergleichsweise selten [138,243]. Die Tunica vaginalis testis entsteht entwicklungsgeschichtlich durch eine Ausstülpung der abdominalen peritonealen Membran und ist durch Mesothelzellen begrenzt. Es handelt sich bei der Tunica vaginalis testis also um einen Anteil peritonealen Mesothels [136,244,245]. Das diffuse maligne Pleuramesotheliom geht von den serösen Häuten der Pleura parietalis aus. In frühen Stadien zeigt sich i.d.R. zunächst ein Pleuraerguss ohne dass morphologische Veränderungen an der Pleura gefunden werden. Häufig treten schon in solchen Frühstadien thorakale Schmerzen auf. Die Ergusszytologie ist in diesen Stadien nur in etwa 25% der Fälle positiv. Selbst die Thorakoskopie ermöglicht in solchen Situationen häufig noch keine histologische Sicherung. Empfohlen wird die Entnahme von tiefen, intercostalen Biopsien. Makroskopisch suspekt sind sogenannte „black spots“, kleine dunkle Flecken oder Linien und/oder das Bild einer Lymphangiosis. Die häufig eindrucksvollen hyalinen Plaques – unterschiedlich große, deutlich erhabene, teils unregelmäßig begrenzte Veränderungen auf der Pleura parietalis - entsprechen nicht dem Mesotheliom.

In fortgeschrittenen Stadien findet sich eine diffuse, zirkuläre Pleuraverdickung, zum Teil bis zu mehreren Zentimeter Dicke. Die Tumorausbreitung erfolgt auch entlang der Interlobärsepten. Die Grenze zum Lungengewebe bleibt meist gut erkennbar. Der Pleuraerguss ist in fortgeschrittenen Stadien oft sulzig, fadenziehend und gekammert.

Für eine TNM-Klassifikation eignet sich das Mesotheliom schlechter als viele andere Tumoren. Obwohl die derzeitigen Vorschläge zur Stadiierung schlecht validiert sind, empfiehlt eine aktuelle europäische Leitlinie für das Management des malignen Pleuramesothelioms die Anwendung der aktuellsten TNM-Klassifikation [246].

Maligne Mesotheliome metastasieren in Spätstadien in die Lymphknoten des Mediastinums, sowie hämatogen in Leber, Nieren, Nebennieren und Knochen. Darüber hinaus können die serösen Häute der anderen Körperhöhlen befallen sein [221].

Da auch periphere Lungenkrebserkrankungen mit frühzeitigem Einbruch in die Pleura und auch Metastasen ein dem Ausbreitungsmuster eines Mesothelioms vergleichbares pseudomesotheliomatöses Wachstumsmuster aufweisen können, muß ausreichendes Gewebe für die histologische und immunhistochemische Untersuchung vorliegen. Immunhistochemische Untersuchungen sind ein Standardverfahren bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung eines Mesothelioms gegenüber der metastatischen Absiedlung eines anderen Primärtumors.

Die Rolle der Zytologie für die Diagnosestellung „malignes Mesotheliom“ ist nach wie vor nicht abschließend geklärt. So wird zurzeit an der Ausarbeitung einer S3-Leitlinie „Mesotheliom“ gearbeitet, in der eine Evidenz-basierte Literaturlauswertung erfolgen wird [246]. In einer Publikation der „International Mesothelioma Interest Group“ wird empfohlen, dass nach einer zytologischen (Verdachts-) Diagnose eines malignen Mesothelioms eine Diagnosesicherung am Gewebe erfolgen sollte und dies immer auch unter Berücksichtigung der entsprechenden klinischen und radiologischen Daten [247]. Es sind aber auch Fälle in der Literatur beschrieben worden, bei denen unter Berücksichtigung der entsprechenden klinischen Befunde die Diagnose allein auf den zytologischen Untersuchungen beruhte [248-250].

Bei entsprechenden klinischen Befunden kann im Einzelfall die Diagnose auch auf alleiniger zytologischer Diagnostik beruhen (siehe Anforderungen an die histologische Diagnose).

Erfahrungsgemäß liegt zwischen beruflicher Asbestexposition und Entwicklung eines Pleuramesothelioms im Mittel eine Zeitspanne von mehr als 30 Jahren [236,251,252]. Für die Induktion eines malignen Pleuramesothelioms reicht unter Umständen eine nur geringfügige Asbestbelastung aus, die nicht mit fibrosierenden Lungenveränderungen einhergeht [138,253].

Entsprechend der WHO-Klassifikation werden mesotheliale Tumoren der Pleura entsprechend dem führenden histologischen Tumortyp eingeteilt [237] in

Diffuse maligne Mesotheliome:

- epitheloid (ICD-O 9052/3)
- sarkomatoid (ICD-O 9051/3)
- desmoplastisch (ICD-O 9051/3)
- biphasisch (ICD-O 9053/3)

Lokalisiertes malignes Mesotheliom:

- epitheloid (ICD-O 9052/3)
- sarkomatoid (ICD-O 9051/3)
- biphasisch (ICD-O 9053/3)
- gut differenzierte papilläre Mesotheliome (ICD-O 9052/1)
- adenomatoide Tumoren (ICD-O 9054/0).

Der epitheloide Subtyp kann mikroskopisch ein tubuläres, tubulopapilläres, solides oder trabekuläres Wachstumsmuster zeigen.

Der sarkomatoide Subtyp ist durch spindelige atypische Zellformen, eine variable Faserproduktion sowie Hyalinisierungen charakterisiert. Kleinherdig können knorpelige, knöcherne und muskuläre Differenzierungen vorkommen. Eine besondere Variante stellt der desmoplastische Subtyp dar.

Während in der Biopsie meist eine histologische Komponente dominiert, liegen am Pleurektomie resektat meist variable Anteile beider Komponenten vor (biphasisches Wachstumsmuster). Aufgrund des variantenreichen histologischen Tumortyps können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung von Pleurakarzinosen pulmonaler Adenokarzinome und Pleurasarkomatosen andererseits bestehen.

Um der Problematik in der Sicherung beziehungsweise dem Ausschluss eines malignen diffusen Mesothelioms Rechnung zu tragen, wurde vom Europäischen Mesotheliompanel (Commission of the European Communities = **C.E.C.**) das folgende Wertungsschema vorgeschlagen:

Mesotheliom A	sicheres Mesotheliom, kein Zweifel an der histologischen Diagnose
Mesotheliom B	wahrscheinliches Mesotheliom (mangelnde Gewebsgröße, schlechte Qualität, mangelnde Differenzierung, Fehlen gewisser histologischer Details)
Mesotheliom C	mögliches Mesotheliom (Fehlen ausreichender Hinweise für positive Diagnose)
Mesotheliom D	wahrscheinlich kein Mesotheliom
Mesotheliom E	sicher kein Mesotheliom, konkrete Diagnose eines anderen Tumors sollte angegeben werden.

Gut differenzierte papilläre Mesotheliome (WDPM), „benigne“ multizystische peritoneale Mesotheliome (BMPM):

Im Pleuraraum und Peritoneum treten als besondere Subtypen das gut differenzierte papilläre Mesotheliom (WDPM) und das „benigne“ multizystische peritoneale Mesotheliom (BMPM) auf, die klinisch meist einen günstigen Verlauf zeigen (siehe hierzu 5.4.3.).

Anforderung an die histologische Diagnose:

- Sicherung der Diagnose malignes Mesotheliom (Mesotheliom A oder B) mittels Histologie und Immunhistochemie an ausreichend großen Gewebsproben (Vollbeweis).
- Wenn ausschließlich zytologische Proben zur Verfügung stehen und repräsentatives Gewebe für histologische Untersuchungen nicht vorliegt und auch nicht mehr gewonnen werden kann, ist im Einzelfall zu prüfen, ob eine Diagnosesicherung (Mesotheliom A bzw. B) unter eingehender Berücksichtigung des klinischen Bildes möglich ist (siehe Ausführungen oben).
- Die zytopathologische Diagnose des malignen epithelialen Mesothelioms ist nur durch „multimodale Zellanalysen“ hinreichend sicher möglich. Neben den klassischen Färbetechniken (MGG, Papanicolao) muss wenigstens ein weiteres Verfahren zur Sicherung der Malignität (DNA-Zytometrie, AgNOR-Analyse oder chromosomale FISH) sowie die Anwendung mindestens eines mesotheliomspezifischen (z. B. Calretinin oder WT1) und eines epithelspezifischen (z. B. BerEP4, HEA 125) monoklonalen Antikörpers verwendet werden [254].
- Gerade im Hinblick auf die erheblichen therapeutischen Konsequenzen und auch unter sozialmedizinischen Gesichtspunkten kann eine rein zytologische Diagnostik nur ein Notbehelf bleiben [166,247].
- In der Immunhistochemie ist ein malignes Mesotheliom typischerweise durch den positiven Nachweis der Marker Calretinin, WT1, Zytokeratin 5/6, D2-40 und/oder Mesothelin (mesotheliale Marker) sowie durch den fehlenden Nachweis von CEA, TTF1, B72.3, MOC-31, Ber-EP4 sowie BG8 (Karzinommarker) charakterisiert [236,255]. Es sollten immer mindestens zwei positive und zwei negative Marker verwendet werden [246].
- Zu beachten ist allerdings, dass Mesothelien reaktiver, also nicht maligner Veränderungen der Pleura, Malignität imitieren können und diese mesotheliale Marker exprimieren. Die oben genannten positiven und negativen Marker sind hier zur Abgrenzung nicht hilfreich. Das entscheidende histologische Kriterium für Malignität ist die Invasion der Mesothelien in das Stroma oder Fettgewebe. Zur Unterscheidung reaktiver Veränderungen von Malignität wurden Marker wie GLUT-1, epitheliales Membran-Antigen, p53, IMP3 und Desmin diskutiert. Sensitivität und Spezifität sind für routinemäßige Untersuchungen allerdings nicht ausreichend belegt [255]. Neuere Studien hingegen zeigen, dass der Nachweis einer p16- Deletion oder eine BAP1 Deletion für eine maligne Veränderung spricht [177,256].

Für die Abgrenzung von Mesotheliom B und C wird die Einberufung eines Experten-Panels empfohlen.



#### **4.4.7 Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK-Nr. 4114)**

Die pathologisch-anatomischen Befunde entsprechen denen der BK-Nr. 4104, wobei kausal neben Asbestfasern auch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe wirksam sind. Für Letztere gibt es keine für die gutachterliche Praxis tauglichen spezifischen Nachweisverfahren in der Lunge.

### **5 Empfehlungen für die Erstellung eines Zusammenhangsgutachtens**

Der Auftrag zur gutachterlichen Untersuchung ergeht durch den Unfallversicherungsträger oder die Sozialgerichte nach Abschluss der Vorermittlungen unter der Voraussetzung, dass die erkrankte Person eine versicherte Person ist, eine gefährdende Tätigkeit im Sinne der BK-Nrn. 4103, 4104, 4105 oder 4114 nachgewiesen worden ist und die radiologischen, erforderlichenfalls pathologisch-histologischen und / oder zytologischen Voraussetzungen zur Annahme einer derartigen Erkrankung vorliegen. Der Auftrag zur Begutachtung soll klar formuliert werden.

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich in allgemeiner Form auf die Schlussfolgerungen aus den berufskrankheitenrechtlichen (siehe Kapitel 3 Vorbemerkungen) und medizinisch-wissenschaftlichen (siehe Kapitel 4) Grundlagen für die Begutachtung der BK-Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114. In einer gemeinsamen Begutachtungsempfehlung der DGUV und der an dieser Leitlinie mitwirkenden und weiteren Fachgesellschaften ist dieser Abschnitt der Leitlinie weiter veranschaulicht und durch praktische Anleitungen (z. B. Mustergutachtauftrag) ergänzt worden (Falkensteiner Empfehlung [257]). Die so genannte „Falkensteiner Empfehlung“ wird nach Konsentierung und Veröffentlichung der aktualisierten Leitlinie „Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten“ auf Basis der mit der AWMF abgestimmten Strategie zeitnah überarbeitet und publiziert.

Medizinische Sachverständige haben die Qualitätsstandards der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und die relevanten Empfehlungen zu berücksichtigen.

Aufgrund der ungünstigen Prognose ist im Falle eines Mesothelioms eine sehr zeitnahe Begutachtung anzustreben mit dem Ziel, eine präzise Arbeitsanamnese zu erheben. Gegebenenfalls wären bei einem schlechten Gesundheitszustand des Betroffenen alternativ die telefonische Anamneseerhebung oder ein Hausbesuch zu erwägen, wenn sich nach Aktenlage zunächst keine Asbestexposition ergibt.

#### **5.1 Überprüfung der Vollständigkeit der Vorermittlungen**

Dem ärztlichen Sachverständigen sind alle für die Begutachtung notwendigen Vorinformationen zur Verfügung zu stellen. Dazu gehören insbesondere Unterlagen zur Krankheitsvorgeschichte und zu Erkrankungen, die in einer Beziehung zu der zu begutachtenden Krankheit stehen können, die Befunde der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen sowie vollständige problemorientierte Ermittlungen zur Arbeitsvorgeschichte mit Angaben zur Dauer und Intensität relevanter Einwirkungen (vgl. „BK-Report Faserjahre“ [8] und der stattgefundenen Sekundärprävention. Für die Zusammenhangsbeurteilung ist daher neben den medizinischen Befunden v. a. zu klären, ob und in welchem Umfang die zu begutachtende Person gegenüber Asbestfaserstäuben und auch gegenüber PAK (sofern eine BK-Nr. 4114 in Betracht kommt) exponiert war, hierbei sind auch Bystander-Expositionen zu berücksichtigen [258,259]. Die Unfallversicherungsträger sind verpflichtet, diese Ermittlungen der Fragestellung angemessen umfassend vorzunehmen und vor dem Gutachtauftrag abzuschließen [259]. Bei gegebenem Anlass sind

spezielle Arbeitsbedingungen zu berücksichtigen (z. B. Clusteranalyse bei lokal gehäuft auftretenden Erkrankungen).

Erforderlich ist auch immer eine Nachfrage bei den Betriebsärzten der Beschäftigungsbetriebe nach entsprechenden medizinischen Befunden, denn für Personen, die im Rahmen ihrer versicherten Arbeit gegenüber Asbestfaserstaub exponiert waren, gelten die Regelungen über arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach G 1.2. In Bezug auf die BK-Nr. 4114 sind auch die Anamnese und die Befunde der Vorsorgeuntersuchungen nach G 40 einzusehen. Für die Befunde aus diesen Untersuchungen gelten gesonderte längere Aufbewahrungsfristen.

Wenn keine Messergebnisse zur Belastung mit Asbestfaserstaub (bei BK-Nr. 4114 zusätzlich mit PAK) vorliegen, die auf die individuelle Belastung schließen lassen, sind die Arbeitsplätze differenziert hinsichtlich der Dauer und Intensität der Belastung, der Lüftungstechnischen Gegebenheiten und weiterer Faktoren zu beschreiben, die für die Abschätzung der Belastung bedeutsam sind. So sind Angaben bedeutsam, ob trocken oder nass bearbeitet wurde, welche Temperaturen entstanden und welche Messgeräte tatsächlich eingesetzt wurden. Sehr hilfreich können auch branchen- und tätigkeitsspezifische Daten zur Belastung sein, die dem ärztlichen Sachverständigen zur Verfügung zu stellen sind.

Ein qualifizierter Bericht des Präventionsdienstes, der diese Ermittlungen zur qualitativen und quantitativen Exposition zusammenfasst, muss dem Begutachtungsauftrag beiliegen.

Neben den vorgenannten Ermittlungen sind die für die Beurteilung erforderlichen medizinischen Befunde wie bildgebende Verfahren des Thorax, der Vorsorgeuntersuchungen nach G 1.2 dem ärztlichen Sachverständigen zur Verfügung zu stellen. Entsprechendes ist für andere Arztberichte und Untersuchungsbefunde zu fordern, soweit sie sich auf das Atmungsorgan sowie Herz und Kreislauf beziehen und/oder ansonsten für die Klärung begutachtungsrelevanter Fragestellung erforderlich sind.

Die Unfallversicherungsträger sind befugt, die zur Leistungsfeststellung erforderlichen Angaben unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Voraussetzungen zu erheben. Die Angaben sind grundsätzlich bei den Versicherten selbst zu erheben. Ergänzend ist es im Einzelfall zulässig, beispielsweise Auskünfte bei behandelnden Ärzten, Krankenkassen, Versorgungsämtern oder der Rentenversicherung einzuholen. Die Versicherten sind hierüber zu Beginn des Verfahrens in allgemeiner Form zu informieren. Sie können der Datenübermittlung widersprechen.

## **5.2 Diagnostik**

Eine hohe Qualität des medizinischen Gutachtens setzt qualifizierte arbeitsmedizinische, internistische oder pneumologische Feststellungen voraus. Die individuellen Besonderheiten einer Asbestfaserstaub-Einwirkung können in der Regel nur durch eine gründliche, sachverständige und lückenlose Arbeitsplatz- und Berufsanamnese in Erfahrung gebracht werden. Hierbei ist die jahrzehntelange Latenzzeit seit Beginn der Asbestfaserstaub-Einwirkung zu berücksichtigen. Das Risiko besteht auch nach Ende der Asbestfaserstaub-Einwirkung fort.

### **5.2.1 Anamnese**

Die vom ärztlichen Sachverständigen erhobene eingehende Anamnese soll unter Berücksichtigung der Befunde der Vorermittlungen die gesundheitliche und berufliche Vorgeschichte des Versicherten sowie seine gesundheitlichen Beschwerden, insbesondere Husten, Auswurf, Dyspnoe in Ruhe oder unter Be-

lastung, Allgemeinsymptome und B-Symptomatik im zeitlichen Verlauf klären. Zu erfassen sind v. a. abgelaufene Tuberkulose (verkalkte Pleuraplaques, Pleuraschwarte), Lungen-, Rippenfellentzündungen, Brustkorbverletzungen (Rippenfrakturen), Pleuraplaques, postpleuritische Residuen, Herzerkrankungen. Auch sind außerberufliche gesundheitliche Gefährdungen zu erfassen, insbesondere die Rauchgewohnheiten. Diese Angaben werden in das Gutachten aufgenommen. Auf für die Beurteilung bedeutsame Abweichungen zur Aktenlage hat der ärztliche Sachverständige hinzuweisen und gegebenenfalls eine Alternativbeurteilung vorzunehmen.

#### *Zur Arbeitsanamnese:*

Es ist eine vollständige Arbeitsanamnese (s. u.) über das gesamte Arbeitsleben mit besonderer Berücksichtigung der Asbestfaserstaub- und ggf. PAK-Exposition und andere Kanzerogene zu erheben und das Ergebnis mit den aktenkundigen Ermittlungsergebnissen zu vergleichen [4,258]. Expositionen gegenüber Asbestfaserstaub bestanden insbesondere in der Asbestzementindustrie, Reibbelagindustrie, Gummi-Asbest(IT)-Industrie, Asbestpapier-, -pappen-, -dichtungs- und -filterindustrie, Asbesttextilindustrie, Asbestkunststoffindustrie. Darüber hinaus wurden in den verschiedensten Gewerbebezügen asbesthaltige Produkte eingesetzt, z.B. bei bestimmten Tätigkeiten im Hoch- und Tiefbaugewerbe, Kraftfahrzeuggewerbe, Isoliergewerbe, im Lüftungs-, Klima-, Heizungs-, Elektronik- sowie Fahrzeugbau.

Wichtige, beispielhaft zu nennende Gefahrenquellen für das Einatmen von Asbeststaub sind bzw. waren (die Aufstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit):

- Asbestaufbereitung. Hierbei wurde in Kollergängen, Prall- oder Schlagmühlen entweder asbesthaltiges Muttergestein zerkleinert und/oder Rohasbest zu stärker aufgeschlossenen Fasern aufgelockert.
- Herstellung und Verarbeitung von Asbesttextilprodukten wie Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Seile, Schläuche, Tücher, Packungen, Kleidung usw. Dabei kamen Tätigkeiten wie Abfüllen, Einwiegen, Mischen, Krempeln, Spinnen, Zwirnen, Flechten, Weben, Zuschneiden und Nähen vor.
- Tragen von Arbeitsschutzkleidung aus Asbesttextilien, beschichtet oder unbeschichtet, wie Hand- und Armschutz, Mäntel, Jacken, Gamaschen, Kopfhaube, Schuhe.
- Verwendung von Asbesttextilprodukten wie Matten, Decken, Vorhängen und Schnüre zum Hitzeschutz u.a. beim Schweißen, bei der Herstellung und Bearbeitung von Glas, zum Transport heißer Materialien, zur Ummantelung von Heizmangelwalzen und Abdeckung von Bügelbrettern, zur Wärmeisolierung oder Verkleidung von Rohrleitungen, Dampfkesseln, Turbinen, zur Umwicklung von Auspuffrohren und elektrischen Kabeln, zum Abdecken von Gussstücken, zum Schutz von Temperaturfühlern und Sensoren u.a.
- industrielle Herstellung und Bearbeitung von Asbestzementprodukten, speziell witterungsbeständiger Platten und Baumaterialien einschließlich vorgefertigter Formelemente, z. B. für Dacheindeckungen, Fassadenkonstruktionen, baulichen Brandschutz u.a. mit feuerhemmenden Trennflächen und Trennwänden, Öfen, hier auch Keramikbrennöfen und Backöfen, Kaminen, Trinkwasserleitungen, Abwasserleitungen, Abzugsrohre, Kabelschutz- und Mantelrohre für Fernheizung, Rohrpostanlagen, Blumenkästen und Fensterbänke, als Lötunterlagen in der Schmuckherstellung usw.
- Bearbeitung und Reparatur der vorgenannten Asbestzementprodukte, z. B. Tätigkeiten wie Sägen, Bohren, Schleifen usw. im Baustoffhandel oder Bauhandwerk.
- industrielle Herstellung und Bearbeitung von asbesthaltigen Reibbelägen, speziell Kupplungs- und Bremsbelägen.

- Ersatz von solchen Reibbelägen, z. B. Tätigkeiten wie Überdrehen, Schleifen, Bohren, Fräsen von Bremsbelägen in Kfz-Reparaturwerkstätten usw.
- Herstellung, Anwendung, Ausbesserung und Entsorgung von asbesthaltigen Spritzmassen zur Wärme-, Schall- und Feuerdämmung (Isolierung), z. B. in Dampflokomotiven, in Reisezugwagen und Postdienstwagen, im Schiffbau, Kraftwerken, im Stahlhochbau, bei Blech- Lüftungs- und Klimakanälen, Kabeldurchbrüchen, Dehnungsfugen, Tunnelöfen, beweglichen Dichtflächen u.a.
- Herstellung, Verarbeitung und Reparatur von säure- und hitzebeständigen Dichtungen, Packungen usw., z. B. im Leitungsbau der chemischen Industrie.
- Herstellung, Be- und Verarbeitung von Gummi-Asbest(IT)-Produkten.
- Herstellung, Be- und Verarbeitung asbesthaltiger Papiere, Pappen und Filzmaterialien, z. B. in der Zahntechnik, zur Herstellung und Verwendung von Asbestfiltern, z. B. in Atemschutzmasken im Bergbau, zur Fein- und Sterilfiltration in der Getränkeindustrie, für die Elektrolyse.
- Verwendung von Asbest als Zusatz in der Herstellung von Anstrichstoffen, Brandschutzfarben, Fußbodenbelägen, Dichtungsmassen, Bitumen, Dach- und Dichtungsbahnen, Kitten, bituminösen Lacken, Klebstoffen, Gummireifen, Thermoplasten, Kunststoffharzpressmassen, als Zusatz von Asphaltbeton im Straßenbau usw.
- Entfernen (z. B. durch Abbrucharbeiten, Reparaturen usw.) sowie Beseitigung der vorgenannten asbesthaltigen Produkte.

In den letzten Jahren wurde vermehrt Aufmerksamkeit auf den Asbestgehalt in Putzen, Klebern und Spachtelmassen gelenkt, insbesondere durch ein Positionspapier des VDI [260]. Danach ist im Rahmen der Ermittlungen des Präventionsdienstes und im Rahmen der qualifizierten Arbeitsanamnese im Rahmen des Gutachtens auf potentielle Expositionen durch Asbest in Putzen und Spachtelmassen zu achten.

Asbesthaltige Spachtelmassen, Kleber und Farben wurden flächig für Wand- und Deckenbeläge eingesetzt. Informationen zu den Produkten, zum Zeitraum der Verwendung und zum Asbestgehalt finden sich ohne Anspruch auf Vollständigkeit Hinweise in der Tabelle 6 [260]. Bezüglich des Asbestgehalts sind Abweichungen von der Tabelle 5 – insbesondere in Bezug auf unterschiedliche Produktionsjahre – möglich, wobei der Anwendungszeitraum teilweise lange nach der Produktion liegen kann.

Obwohl die Asbestgehalte in der Regel gering sind, können bei der Bearbeitung erhebliche Faserkonzentrationen freigesetzt werden. Beispielhaft sollen das Schleifen von Türen mit asbesthaltigen Anstrichen, das Schlitzeln von Wänden mit asbesthaltigem Putz, Abschleifen von Spachtel auf Beton, Spachtel an Gipskartonwänden etc. genannt werden.

Außerdem enthalten verschiedene Minerale, z. B. Speckstein (Talkum), Gabbro, Diabas geringe Asbestanteile, u.a. als Tremolit und Aktinolith. Sie können infolgedessen über eine Mischstaubexposition zu Asbestrisiken führen.

Hinzu kam asbesthaltiges Talkum zum Beispiel im medizinischen / pflegerischen Bereich und in Laboratorien sowie im Sportbetrieb, beispielsweise verwendet als Puder in Handschuhen.

Asbest in Spachtelmassen/ Klebern (Liste Dr. Schäffner)

Produkte	Zeitraum	Asbestgehalt
Fugenfüller	bis 1969	(sehr gering)
Spachtelpulver, Moltofill innen	bis 1975	4,4 %
Spachtelpulver, Moltofill außen	bis 1981	4,6 %
Füllspachtel auf Gipsbasis	bis 1980	max. 1,0 %
Wandfüller	vor 1979	
Spachtel / Füllspachtel / Wandfüller Betonspachtel		1966 – 1984
Reaktionsharz Spachtelmasse	bis Mitte 1984	0,5 - 0,7 %
Zementärer Fliesenmörtel	bis 1981	ca. 1,0 %
Füllspachtel auf Gipsbasis	bis 1980	max. 1,0 %
Putz & Füllspachtel	1971 - 1980	1,0 - 2,0 %
Spachtelmasse	1974 - 1981	ca. 7,0 %
Epoxidharzkleber	bis 1979	0,4 - 0,9 %
Bitumen Kaltspachtel	1975 - 1980	5,0 %
bituminöse Abdichtmasse	bis Mitte 1986	ca. 10,0 %
Gebrauchsfertige Bitumenspachtelmasse	1977 - 1984	ca. 15,0 %
Bitumen Universalanstriche	bis 1983	bis 15,0 %

Tab. 5: Asbestgehalt in ausgewählten Produkten [260].

Typische Arbeitsbedingungen, in denen Expositionen gegenüber Asbestfaserstaub und gegenüber PAK zusammentreffen oder nacheinander auftreten können, finden sich zum Beispiel bei folgenden Tätigkeiten / Berufen:

- Dachdecker
- Parkettleger (im Rahmen von Abbrucharbeiten)
- Betriebsschlosser in Aluminiumhütten sowie in Betrieben zur Herstellung von Carbid; andere Beschäftigte in diesen Betrieben, die asbesthaltige Hitzeschutzkleidung getragen haben
- Gießerei- und Stahlwerksarbeiter
- Feuerungsmaurer
- Kokereiarbeiter
- Schornsteinfeger
- Isolierer
- Korrosionsschützer, insbesondere im Stahlwasserbau.

## 5.2.2 Diagnosesicherung

### 5.2.2.1 zur BK-Nr. 4103

Die wesentlichen diagnostischen Schritte der BK-Nr. 4103 sind im Algorithmus „Diagnostik- und Zusammenhangsbeurteilung bei BK 4103“ (Abbildung 1, Kapitel 5.4.1) dargestellt. Der Verdacht auf eine asbestfaserinduzierte Erkrankung von Lunge u./o. Pleura wird in der Mehrzahl der Fälle zunächst anhand einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax geäußert. Die Röntgenthoraxaufnahme wird nach ILO 2000 klassifiziert. Sofern entsprechende Voraufnahmen vorliegen, ist eine Verlaufsbeurteilung unverzichtbar. Liegen Anzeigekriterien vor, ist bei der Erstdiagnose ein Low dose-Mehrzeilen-Volumen-CT mit HRCT des Thorax (im Rahmen der Begutachtung als rechtfertigende Indikation ohne Kontrastmittelgabe) obligatorisch. Diese wird nach ICOERD kodiert. Einzelheiten sind in Kapitel 4.2 dargestellt.

Wurde bei dem Versicherten aus anderer Ursache ein CT des Thorax durchgeführt, und weist dieses CT bildmorphologisch charakteristische oder verdächtige Befunde einer asbestfaserinduzierten Erkrankung von Lunge und oder Pleura (siehe Kapitel 4.4) auf, muss auch dieses nach ICOERD kodiert werden. Bei eindeutigen computertomographischen Anzeigekriterien kann auf ein erneutes Low Dose Volumen HRCT bei Eingang in die Begutachtung verzichtet werden.

Wenn aus anderem Grund vorliegend (z. B. nach operativen Eingriffen aus anderer Indikation), sind pathologisch-histologische und zytologische Untersuchungsbefunde zu berücksichtigen.

Die Minimalasbestose ist radiologisch nicht diagnostizierbar. Sie ist lichtmikroskopisch und gegebenenfalls zusätzlich elektronenmikroskopisch definiert und erfordert den Nachweis von Asbestkörpern und/oder von Asbestfasern im Lungengewebe.

Eine Biopsie allein zur Diagnosesicherung einer BK-Nr. 4103 ist nicht mitwirkungspflichtig und nicht zulässig.

#### **5.2.2.2 zu den BK-Nrn. 4104, 4105 und 4114**

Die Diagnosesicherung der malignen Erkrankung erfolgt in der Regel durch (immun-)histologische, ggf. zytologische Untersuchungen. Im Kapitel 5.4 finden sich Algorithmen für die Vorgehensweise bei Verdacht auf eine asbestbedingte Berufserkrankung über die zu veranlassende Diagnostik bis zur Zusammenhangsbeurteilung.

Bezüglich der vom Unfallversicherungsträger durchzuführenden Vorermittlungen bzgl. der BK-Nrn. 4104 und 4114 wird auf Kapitel 5.1 verwiesen.

Die Diagnose Lungenkrebs wird in der Regel histopathologisch gestellt. Nur im Ausnahmefall kann bei passenden klinischen und bildgebenden Befunden und einem entsprechenden Verlauf auch eine zytologische Diagnostik ausreichend sein.

#### **5.2.2.3 „Brückenbefunde“ zur BK 4104**

Für die Frage der Anerkennung der **Lungenkrebserkrankungen** als Berufskrankheit ist zu prüfen, ob eine der in der Legaldefinition genannten Voraussetzungen erfüllt ist. Sofern durch die arbeitstechnischen Ermittlungen das Kriterium der 25 Faserjahre erfüllt ist, müssen keine weiteren bildgebenden Untersuchungen oder Gewebeanalysen vorgenommen werden und es kann eine Anerkennungsempfehlung bei Vorliegen der übrigen Voraussetzungen erfolgen.

Ist das Kriterium der 25 Faserjahre nicht erfüllt, sollten alle bei dem Versicherten vorhandenen bildgebenden Verfahren im Hinblick auf Befunde analysiert werden. Sollten konventionell-radiologisch keine Brückenbefunde objektiviert werden können und liegt keine qualitativ ausreichende computertomografische Untersuchung vor, so ist, wenn es der Patientenzustand zulässt, eine solche anzufertigen. Eine Ablehnung einer BK-Nr. 4104 ohne eine entsprechend des aktuellen Protokolls nach den Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft durchgeführte Computertomografie darf nicht erfolgen (wenn < 25 Faserjahre).

Sind im HRCT Brückenbefunde objektivierbar, kann bei Vorliegen der übrigen Voraussetzungen eine Anerkennungsempfehlung erfolgen. Sollte im HRCT ein Befund objektiviert werden, der ätiologisch schwierig zuzuordnen ist, ist zu prüfen, ob geeignete Gewebeproben vorliegen. Sofern keine Gewebeproben verfügbar sind, ist dem Versicherten die invasive Gewinnung einer Gewebeprobe aufgrund der

hohen Komplikationsrate prinzipiell nur dann zumutbar, wenn sich daraus möglicherweise sonstige therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. Darüber hinaus besteht keine Mitwirkungspflicht im Feststellungsverfahren. Anhand geeigneter Gewebeproben sind ggf. dann pathologisch anatomische Untersuchungen durchzuführen, die zu prüfen haben, inwiefern charakteristische Pleuraveränderungen und/oder Hinweise auf eine Asbestose oder Minimalasbestose vorliegen. Können pathologisch-anatomisch unter Zuhilfenahme der lichtmikroskopischen Untersuchung asbestbedingte Pleuraveränderungen und/oder Hinweise auf eine Asbestose und/oder Hinweise auf eine Minimalasbestose festgestellt werden, kann bei Vorliegen der übrigen Voraussetzungen eine Anerkennungsempfehlung gemäß BK-Nr. 4104 gegeben werden.

Bei Vorliegen histologisch nachweisbarer fibrotischer Veränderungen in der Lunge und fehlendem Nachweis von Asbestkörpern kann eine asbestbedingte Lungenfibrose nicht ausgeschlossen werden. Daher sind im nächsten Schritt elektronenmikroskopische Untersuchungen indiziert. Sollte neben der bereits lichtmikroskopisch objektivierten Lungenfibrose durch die elektronenmikroskopische Untersuchung eine im Vergleich zum laborinternen Referenzwert vermehrte Asbestfaserbelastung nachgewiesen werden, kann bei Vorliegen der übrigen Voraussetzungen eine Anerkennungsempfehlung gemäß BK-Nr. 4104 erfolgen. Das stufendiagnostische Vorgehen bei Verdacht auf asbestbedingten Lungenkrebs ist im Algorithmus zur Diagnostik der BK 4104 schematisch dargestellt.

#### **5.2.2.4 Differenzialdiagnostische Abklärung und weitere gutachterliche Aspekte**

Sofern Zweifel an der Diagnose bestehen, z. B. bei der Abgrenzung von Pleuraplaques von postspezifischen Veränderungen, der Asbestose zu idiopathischen Lungenfibrosen oder des Mesothelioms zum peripheren Karzinom der Lunge, ist auch die weitere Abklärung Bestandteil der gutachterlichen Untersuchung bis zur Bestätigung oder bis zum Ausschluss der BK-Nrn. 4103, 4104, 4105 und 4114.

**Empfehlung:** Sofern diese Untersuchungen in erster Linie andere Erkrankungen wahrscheinlich machen und asbestbedingte Erkrankungen ausschließen, kann die gutachterliche Diagnostik an dieser Stelle beendet werden. Der Versicherte soll mit der Empfehlung zu einer weiteren Abklärung über das Ergebnis der Untersuchungen informiert werden. Der Hausarzt und der weiterbehandelnde Arzt sollen eine entsprechende Information erhalten.

Wenn die Diagnose einer asbestbedingten Erkrankung gestützt wird, wird die gutachterliche Untersuchung unter der Annahme des Versicherungsfalles einer BK-Nr. 4103, 4104, 4105 bzw. 4114 weitergeführt. Bezüglich der Objektivierung und Quantifizierung funktioneller Einschränkungen wird auf Kapitel 4.2 und 5.3 verwiesen. Sofern bei gegebener Einwirkungskausalität auch nach den Befunden der erweiterten Diagnostik andersartigen Ursachen des Krankheitsbildes keine überragende Bedeutung zukommt (vgl. Kapitel 3.4) und relevante Einschränkungen der kardiopulmonalen Funktionen nachgewiesen wurden, ist der Leistungsfall einer BK-Nr. 4103, 4104, 4105 bzw. 4114 begründet. In diesem Fall ist das gesamte Ausmaß der Funktionseinschränkungen als BK-Folge zu bewerten und dementsprechend die Bewertung der MdE vorzunehmen.

#### **5.3 Objektivierung der Funktionseinschränkungen**

Zu klären ist durch die weitere Diagnostik, welches Ausmaß die Folgen der BK-Nrn. 4103, 4104, 4105 bzw. 4114 aufweisen und ob der Leistungsfall vorliegt.

Bei der **BK-Nr. 4103** werden vor allem Beschwerden und Befunde im Sinne einer restriktiven Lungenerkrankung mit Diffusionsstörung verursacht. Eine obstruktive Ventilationsstörung kann hinzutreten [15,261,262]. Restriktion und Obstruktion getrennt zu bewerten, kann deren kombinierten Effekt auf die Beeinträchtigung unterschätzen. Es hat sich gezeigt, dass die normale Kenngröße für eine restriktive Einschränkung, die totale Lungenkapazität, insensitiv für die gesamte Einschränkung bei Personen ist, die sowohl eine Asbestose als auch eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung haben. In solchen Fällen können die Diffusionskapazität und die alveolar-arterielle Sauerstoffdifferenz aufschlussreicher sein. Air trapping kann zu einem Teil der restriktiven Komponente mehr beitragen als eine Fibrose.

Hauptsymptom ist hierbei oft Belastungsluftnot, die ein vieldeutiges Symptom darstellt und unter Berücksichtigung der betroffenen Altersgruppe eine sorgfältige internistische Differenzialdiagnostik erforderlich macht.

Die klinische Bewertung von Dyspnoe und anderen subjektiven Angaben des Versicherten kann quantitative Informationen liefern, die zu den Messungen der Lungenfunktion komplementär sind. Die Symptome sollten mithilfe validierter Fragebögen wie dem CAT und/oder der mMRC-Skala quantifiziert und in 2 Kategorien eingeteilt werden: gering symptomatisch und höhergradig symptomatisch [263]. Der 6-Minuten-Gehstreckentest (6MWT) erlaubt eine Abschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit unterhalb der aerob-anaeroben Schwelle und der belastungsinduzierten Dyspnoe und des belastungsinduzierten Abfalls der Sauerstoffsättigung sowie die Charakterisierung der Herzfrequenzdynamik. Kürzere Gehstrecken, belastungsinduzierte Desaturation und eine verzögerte Erholung der Herzfrequenz nach dem Gehstreckentest sind bei idiopathischer Lungenfibrose mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [264,265]. Allerdings ist unklar, ob diese Daten sich auf Populationen mit Asbestose oder asbestbedingte Restriktion anderer Genese übertragen lassen.

Die Erfassung und Quantifizierung von Funktionseinschränkungen der Lunge, die vorrangig für die MdE-Ermittlung bei der BK-Nr. 4103 bedeutsam sind, erfordern eine qualitätsgesicherte vollständige Lungenfunktionsprüfung auf Basis der Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften [42,38,48,263,266-267].

Durchgeführt und graphisch dokumentiert werden müssen die Spirometrie mit Fluß-Volumen-Kurve, Ganzkörperplethysmographie (bei Obstruktion oder Lungenüberblähung mit Bronchodilatationstest), die Bestimmung der Transferfaktors für Kohlenmonoxid (Diffusionskapazität), die Blutgase in Ruhe - und wenn nicht kontraindiziert ergänzend unter Belastung – gegebenenfalls Spiroergometrie. Mit Hilfe der Spiroergometrie können die Reaktionen von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel auf die kardio-pulmonale Leistungsfähigkeit auch bei asbestbedingten Erkrankungen qualitativ und quantitativ untersucht werden. Die Spiroergometrie ist immer bei Diskrepanzen zwischen der subjektiven Ausprägung der Symptome und den Kenngrößen der Lungenfunktion u./o. des Gasaustausches indiziert.

Bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie (PH) wird die diagnostische Abklärung gemäß der Leitlinie Pulmonale Hypertonie empfohlen. Lungenperfusionsszintigraphie und Rechtsherzkatheteruntersuchung sind im Rahmen des Feststellungsverfahrens nicht mitwirkungspflichtig. Eine PH liegt vor, wenn der pulmonal-arterielle Mitteldruck  $\geq 20$  mmHg beträgt [268,269].

Eine Blutgasanalyse mit Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes ist obligatorischer Bestandteil jeder Begutachtung. Das Blut wird hierbei aus dem gut hyperämisierten Ohrläppchen (z. B. mit Nonimamid-Nicoboxil) entnommen. Wird eine Stufen-Belastung durchgeführt, so ist auf das Erreichen des sogenann-



ten steady state zu achten, d.h. die Blutabnahme darf erst gegen Ende der vierten Minute jeder Belastungsstufe erfolgen. In jedem Fall muss die Abnahme aber vor Abbruch der Belastung durchgeführt werden.

Ursachen für ein hypoxämisches Versagen (Hypoxämie ohne Hyperkapnie) in Ruhe können sowohl eine Diffusionsstörung, ein intrapulmonaler Shunt als auch eine Ventilations-/Perfusionsinhomogenität (mismatch) sein. Die Pathophysiologie einer Ventilations-/Perfusionsinhomogenität ist typisch für obstruktive Atemwegserkrankungen. Bei schwerer Obstruktion kann auch ein hyperkapnisches Versagen auftreten (ventilatorische Insuffizienz, Hypoxämie mit Hyperkapnie). Die Hypoxämie ist dann die Folge der Hypoventilation. Dies wird nur in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung beobachtet und ist Folge einer erschöpften Atemmuskulatur.

Ist eine Ventilations-/Perfusionsinhomogenität die Ursache der Hypoxämie, so kommt es unter Belastung zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes meist in den Normalbereich. In diesem Fall stützt das beobachtete Verhalten des Sauerstoffpartialdruckes unter Belastung die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung.

Kommt es unter Belastung zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes, so ist dies Ausdruck einer für Sauerstoff relevanten Diffusionsstörung, z. B. in Folge einer Fibrose, eines Lungenemphysems oder einer Alveolitis. Signifikant ist ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes nur bei einem Abfall von  $\geq 5$  mmHg und unter den altersentsprechenden Sollgrenzwert (ca. 65–70 mmHg) (detaillierte Angaben siehe unter anderem in [270]). Das Erreichen einer zumindest submaximalen Belastung ist anzustreben.

Sowohl in Ruhe als auch unter Belastung muss für die adäquate Einschätzung des  $P_{a,O_2}$  die Ventilationsarbeit, d.h. der  $P_{a,CO_2}$ , berücksichtigt werden. Zu beachten ist, dass auch Gesunde (v.a. Raucher, Übergewichtige) leichte Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten und damit eine irrelevante Hypoxämie aufweisen können. Eine körperliche Belastung minimiert die Ventilations-Inhomogenitäten. Bleibt die Hypoxämie bestehen, kann unter Berücksichtigung der individuellen Pathophysiologie auf den sogenannten Standard- $P_{a,O_2}$  umgerechnet werden:  $P_{a,O_2} \text{ Standard} = P_{a,O_2} \text{ aktuell} - 1,6 \times (40 - P_{a,CO_2} \text{ aktuell})$  vereinfacht nach Diekmann und Smidt [271]. Es empfiehlt sich, die zuverlässige spiroergometrisch ermittelte alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz ( $P_{(A-a),O_2}$ ) in der Beurteilung zu berücksichtigen.

Durch die kardiopulmonale Funktionsdiagnostik lässt sich in der Regel die Dyspnoe pulmonalen und/oder kardialen Ursachen zuordnen. Der Grad von Restriktion, Obstruktion, Einschränkung von CO-Diffusionskapazität, Gasaustausch und pulmo-kardialer Leistungsbreite (Belastungsuntersuchung) ist Grundlage der Bewertung der Leistungseinschränkung. Sofern sich keine Einschränkung der Funktionsbefunde oder sonstiger Art nachweisen lässt, wird der medizinisch funktionelle Anteil an der Minderung der Erwerbsfähigkeit unter 10% eingeschätzt (vgl. 5.4).

Die Plausibilität der Befunde muss durch den ärztlichen Sachverständigen überprüft werden. Dies gilt insbesondere für das Verhalten des Sauerstoffpartialdruckes in Ruhe und unter Belastung im Vergleich zu der CO-Diffusionskapazität. Die CO-Diffusionskapazität ist besonders sensitiv. Dies bedeutet, dass eine leichte Einschränkung der  $D_{L,CO}$  nicht immer mit einer Belastungshypoxämie einhergeht, insbesondere dann, wenn nicht eine Maximalbelastung erreicht wird. Die klinische Relevanz einer Diffusionsstörung wird aber durch einen Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und einen Anstieg des  $P_{(A-a),O_2}$  unter Belastung besonders deutlich (dies setzt eine ausreichend hohe Belastung voraus). Der Transferkoeffizient  $K_{CO}$  (volumenkorrigierte CO-Diffusionskapazität) korreliert besonders gut mit der fibrose- oder emphysembedingten Reduktion des Gasaustausches. Wird auf eine Belastungsuntersuchung verzichtet, so

muss dies vom ärztlichen Sachverständigen entsprechend begründet werden (z. B. schlechter Allgemeinzustand, Komorbiditäten wie orthopädische oder kardiovaskuläre Erkrankungen).

Für die Beurteilung der Lungenfunktionswerte sind der intraindividuelle Verlauf sowie aktuelle und valide Referenzwerte zugrunde zu legen; Letzteres gilt insbesondere für Grenzbefunde [267]. Bei Diskrepanzen zwischen dem Lungenfunktionsbefund und der klinischen Anamnese wie auch bei differenzialdiagnostischen Fragestellungen (z. B. kardial oder pulmonal bedingte Luftnot) sind eine Spiroergometrie mit Belastung und Bestimmung der  $P_{(A-a),O_2}$  [272] sowie eine Echokardiografie obligat.

Sofern die Beschwerden des Versicherten durch das Ausmaß der Funktionseinschränkungen nicht erklärt sind, muss gegebenenfalls die Diagnostik erweitert werden. Es können hierzu Befunde der Klinischen Chemie (z. B. Anämie, Entzündungsparameter) hilfreich sein. Auch müssen insbesondere pulmonalvaskuläre Ursachen erwogen werden, d.h. bei Zweifeln an echokardiografischen Befunden sollte die Indikation zum Rechtsherzkatheter geprüft werden. Diese Untersuchung ist gegebenenfalls mit anderen Untersuchungsbefunden, z. B. pro-BNP, weiterführend für die Diagnose einer pulmonal-arteriellen Hypertonie oder der Differenzierung zu einer Herzinsuffizienz. Wegen ihrer Häufigkeit sind neben kardialen Ursachen der Dyspnoe auch Lungenembolien besonders zu berücksichtigen, gegebenenfalls mit Angio-CT oder kombinierter Ventilations-Perfusionsszintigrafie weiter abzuklären.

**Hinweis:** Sofern diese Untersuchungen andere Erkrankungen als Ursachen des Beschwerdebildes nachweisen und asbestbedingte Erkrankungen nicht hinreichend wahrscheinlich gemacht werden können, kann die gutachterliche Diagnostik an dieser Stelle beendet werden. Der Versicherte sollte mit der Empfehlung zu einer weiteren Abklärung über das Ergebnis der Untersuchungen informiert werden. Der Hausarzt und der weiterbehandelnde Arzt sollten eine entsprechende Information erhalten.

Bei den **Krebserkrankungen der BK-Nrn. 4104, 4105, 4114 der BKV** kommt der medizinischen Feststellung von Art und Ausmaß der Gesundheitsstörungen mit Beeinträchtigung des körperlichen, geistigen und psychischen Leistungsvermögens besondere Bedeutung zu.

In der Zeit der Hauptrezidivgefahr wird infolge allgemeiner Auswirkungen des Krebsleidens in allen Lebensbereichen und der damit verbundenen erheblichen psychischen Belastungen die MdE höher beurteilt als sie sich alleine aus den verbliebenen somatischen Funktionsbeeinträchtigungen ergeben würde.

So sind neben den Folgen der operativen Therapie auch Bestrahlungsfolgen wie dermale Reaktionen, intrathorakale Verziehungen oder systemische Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere auch für Nebenwirkungen von Chemotherapien mit gastrointestinalen Symptomen, Veränderungen des Blutbildes mit Infektneigungen, Polyneuropathien oder Kardiomyopathien. Psychosomatische Folgezustände wie reduziertes Allgemeinbefinden, reaktive Depression, z. B. aufgrund von Hoffnungslosigkeit infolge Todeserwartung, Antriebsarmut, Schlaflosigkeit, soziale Adaptationsprobleme sowie gegebenenfalls Schmerzsyndrome mit Schmerzmittelabhängigkeit sind zu berücksichtigen.

Beim Kehlkopfverlust sind neben der erschwerten Kommunikation infolge Ersatzstimme auch Beeinträchtigungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (fehlende Bauchpresse), rezidivierende Bronchitiden, eine erhebliche Einschränkung des gustatorischen Riechvermögens und Beeinträchtigungen durch Nervenlähmungen im Hals- und Schulterbereich, Reizerscheinungen am Tracheostoma und Trachealstenosen mit hieraus resultierenden dauernden Einschränkungen der Lungenfunktion zu berücksichtigen. Infolge

einer Strahlentherapie des Kehlkopfes und des Halses kann es zu Ulzerationen der Schleimhäute, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Zahnverlusten, Knochennekrosen sowie zu Schluckstörungen kommen.

Zur Bemessung der MdE aufgrund dieser Einschränkungen vgl. Kapitel 5.6.

#### **5.4 Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Exposition und Erkrankung (Zusammenhangsbeurteilung)**

Die Zusammenhangsbeurteilung setzt voraus:

- eine gesicherte Exposition gegenüber Asbeststaub in der dem einzelnen BK-Tatbestand entsprechenden Intensität und
- die gesicherte Diagnose der Erkrankung entsprechend dem jeweiligen BK-Tatbestand.

In der Zusammenhangsbeurteilung ist zu klären, ob die Exposition gegenüber Asbeststaub (bzw. bei BK-Nr. 4114 gegenüber Asbeststaub und PAK) rechtlich wesentlich zur Entstehung oder Verschlimmerung der Erkrankung beigetragen hat. Die insofern bestehenden Unterschiede bei den einzelnen asbestbedingten Berufskrankheiten werden im Folgenden dargestellt.

##### **5.4.1 BK-Nr. 4103**

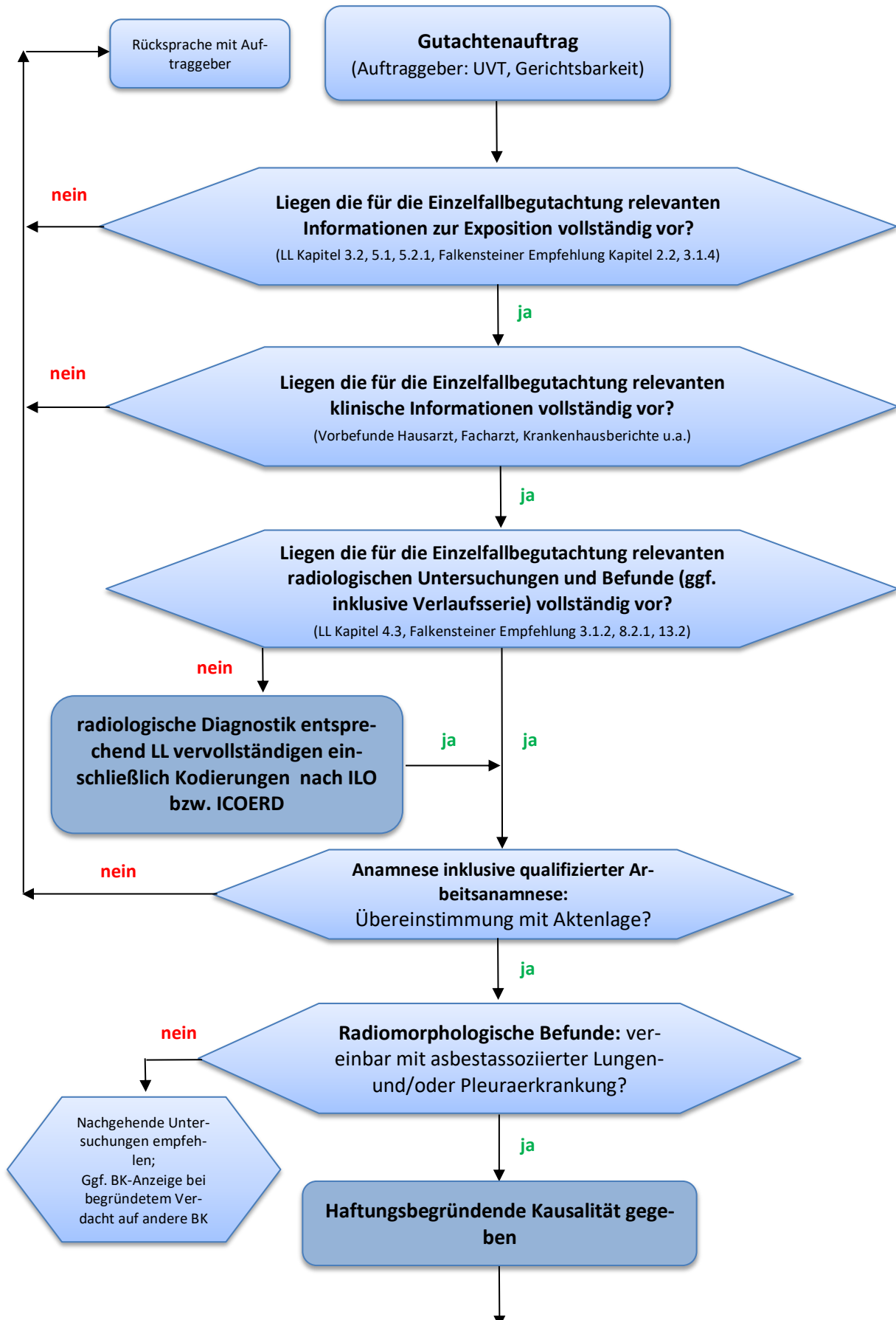
In Abbildung 1 findet sich ein Algorithmus, der bei Verdacht auf BK 4103 die einzelnen Schritte von der gestuften Diagnostik bis zur Zusammenhangsbeurteilung darstellt.

Bei gesicherter Diagnose einer Lungenfibrose oder von Veränderungen der Pleura (vgl. 4.1.1) ist zur Zusammenhangsbeurteilung eine ausreichende arbeitsbedingte Asbestexposition nachzuweisen, die von ihrer Intensität und ihrem zeitlichen Verlauf mit dem Ausmaß und der Entwicklung der medizinisch gesicherten Erkrankung im Einklang steht. In einigen Studien konnten Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei asbestbedingten Lungenfibrosen in Kollektiven mit beruflicher Asbestbelastung nachgewiesen werden. Für die Beurteilung einer asbestbedingten Lungenfibrosierung im Einzelfall bedeutet dies aber nicht, dass es einen konkreten Grenzwert gibt. Eine Grenzdosis (unterer Expositionswert) für asbestbedingte Lungenfibrosen kann demnach nicht angegeben werden (vgl. zur Epidemiologie von asbestbedingten Lungenfibrosen und idiopathischen Lungenfibrosen das Kapitel 4.2). Die klinische Erfahrung zeigt, dass die individuelle Suszeptibilität eine große Schwankungsbreite aufweist. Für die Beurteilung, ob asbestbedingte Veränderungen vorliegen, ist klinischen und anamnestischen Informationen zu möglichen anderen Ursachen pleuraler oder parenchymaler Veränderungen nachzugehen.

Konkurrierende Ursachen pleuraler und parenchymaler Veränderungen sind z. B. Folgen einer Exposition gegenüber künstlichen Hochtemperatur-Keramikfasern (z. B. Ofenbau) oder der allgemeinen Umwelt infolge regional vorkommender faserförmiger Stäube wie Erionit oder Tremolitasbest.

Sind Veränderungen der Pleura medizinisch gesichert, reicht für die Zusammenhangsbeurteilung der Nachweis einer Asbestexposition durch die berufliche Tätigkeit aus, die über der ubiquitären Asbestbelastung der Allgemeinbevölkerung lag. Zudem sollen differenzialdiagnostisch insbesondere tuberkulöse, infarktpleuritische, traumatisch-entzündliche, tumoröse, bestrahlungsbedingte oder sonstige pleurale Begleitprozesse beachtet werden (Übersicht zur Differenzialätiologie siehe [273]).

## Diagnostik-Algorithmus BK-Nr. 4103 - Teil I



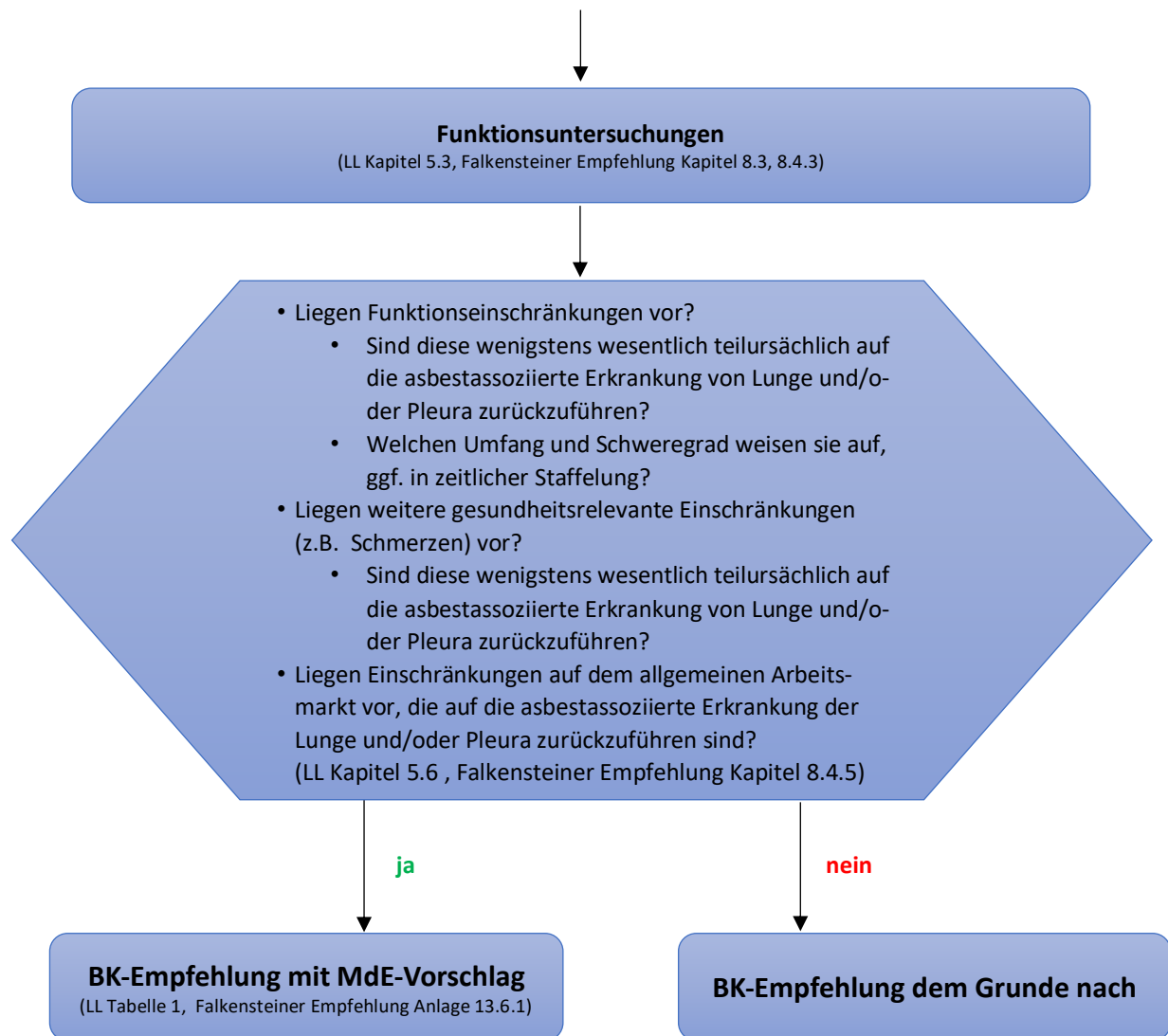


Abb. 1a und b.: Diagnostische Schritte bis zur Zusammenhangsbeurteilung bei Verdacht auf BK Nr. 4103.

#### 5.4.2 BK-Nr. 4104

In Abbildung 2 findet sich ein Algorithmus, der bei Verdacht auf BK 4104 die einzelnen Schritte von der gestuften Diagnostik bis zur Zusammenhangsbeurteilung darstellt.

Die Anerkennung einer Krebserkrankung als BK-Nr. 4104 erfordert neben der gesicherten Diagnose eines primären Lungen-, Kehlkopf- oder Eierstockkarzinoms entweder (siehe Abbildung 2)

- den medizinisch gesicherten asbesttypischen Brückenbefund einer Asbestose (einschließlich einer Minimalasbestose oder
- den medizinisch gesicherten Brückenbefund einer asbestbedingten Erkrankung der Pleura oder
- den Nachweis einer arbeitsbedingten Asbeststaub-Belastung von mindestens 25 Faserjahren.

Anmerkung zum dritten Spiegelstrich: Einzelne Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Verdopplungsdosis für den asbestbedingten Lungenkrebs im Bereich von 4 bis 5 Faserjahren bis über 300 Faserjahre liegen kann [53,66,183,231,274-283]. Eine diesbezügliche berufskrankheitenrechtliche Prüfung auch durch aktuelle Literaturlauswertungen durch den Verordnungsgeber wird von der Leitlinien-gruppe als sinnvoll erachtet.

# Diagnostik-Algorithmus BK-Nr. 4104

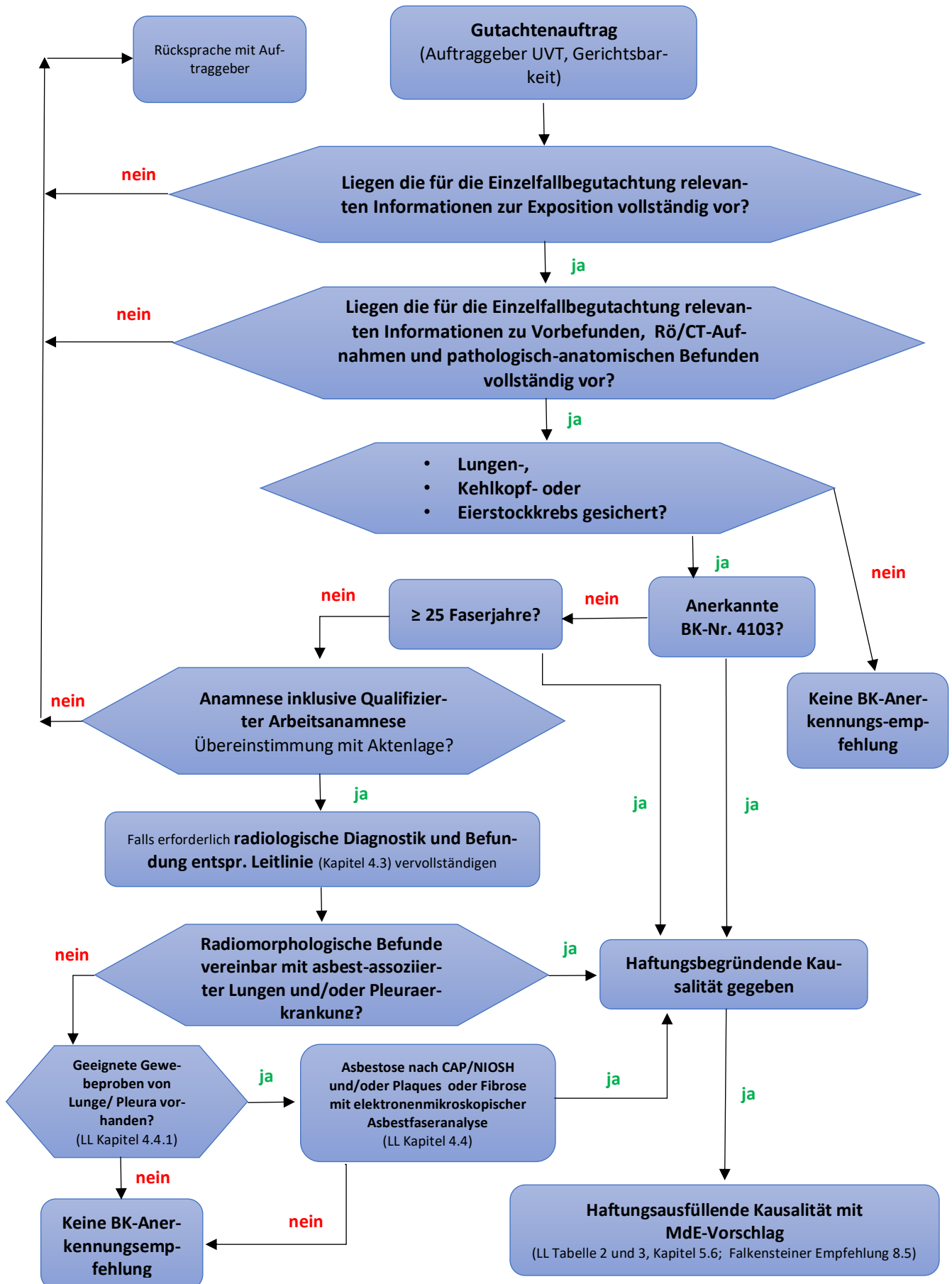


Abb 2.: Diagnostische Schritte bis zur Zusammenhangsbeurteilung bei Verdacht auf BK-Nr. 4104.

Sind die Diagnose und eine der vorgenannten Voraussetzungen gesichert, wird die Feststellung der Kausalität zwischen der Asbesteinwirkung und der Erkrankung erleichtert. Es besteht eine gesetzliche Tatsachenvermutung. Sie berechtigt zu dem Schluss, dass die Krebserkrankung durch die Asbesteinwirkung zumindest wesentlich teil-verursacht ist. Tatsachenvermutungen können grundsätzlich aufgrund besonderer Umstände des Einzelfalles widerlegt werden. Die Vermutung wird aber nicht dadurch widerlegt, dass der Versicherte auch außerberuflichen Einwirkungen ausgesetzt war, wie z. B. privatem Tabakrauchkonsum.

#### **5.4.2.1 Sonderfall Karzinoidtumoren**

Die neue Klassifikation der WHO weist typische und atypische Karzinoidtumoren als epitheliale Lungentumoren, also als Lungenkrebs, aus. Der kausale Zusammenhang zwischen Asbest und Karzinoiden ist kaum untersucht worden. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren werden epidemiologische Studien hierzu in absehbarer Zeit auch nicht verfügbar sein. Während atypische Karzinoide eine große Metastasierungstendenz haben und die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 30 und 65% liegt, haben typische Karzinoide eine gute Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 75 und 100%. Karzinoidtumoren haben im Vergleich zu sonstigen primären Lungenkrebserkrankungen neben der günstigeren Prognose auch eine abweichende Tumorbilogie. In der Legaldefinition der BK-Nr. 4104 wird bei den Lungenkrebserkrankungen nicht nach dem histologischen Subtyp unterschieden (siehe Kapitel 4.4.2). Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, im Wege der Konvention die Anerkennung der typischen und atypischen Karzinoide im Sinne einer BK-Nr. 4104 vorzusehen (Falkensteiner Empfehlung [257]). Soweit Unterschiede in der Prognose auf Grund der Tumorbilogie zu anderen Lungenkrebserkrankungen bestehen (siehe Kapitel 4.1.2), sind diese in der MdE-Bewertung im Einzelfall zu berücksichtigen.

#### **5.4.3 BK-Nr. 4105**

In Abbildung 3 findet sich ein Algorithmus, der bei Verdacht auf BK 4105 die einzelnen Schritte von der gestuften Diagnostik bis zur Zusammenhangsbeurteilung darstellt.

Bei gesichertem Nachweis eines malignen Mesothelioms ist dieses in aller Regel mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auf die berufliche Tätigkeit zurückzuführen, wenn eine arbeitsbedingte Asbeststaubbelastung vorlag. Die ubiquitäre Asbestfaserstaub-Einwirkung aus dem Umweltbereich ist in Deutschland so niedrig, dass ihr gegenüber einer überubiquitären arbeitsbedingten Exposition keine überragende Bedeutung zukommt. Bei Vorliegen einer arbeitsbedingten Asbestbelastung kann der Kausalzusammenhang der BK-Nr. 4105 daher nicht unter Berufung auf die ubiquitäre Asbestbelastung abgelehnt werden.

Aufgrund der sehr ungünstigen Prognose erfolgt hier bei Nachweis der Mesotheliomerkrankung und der arbeitsbedingten überubiquitären Asbestbelastung die Zusammenhangsbeurteilung in der Regel nach Aktenlage. Nachuntersuchungen entfallen meist. Eine Ausnahme stellen die malignen Mesotheliome der Tunica vaginalis testis, die gut differenzierten papillären Mesotheliome (WDPM) und die benignen multizystischen peritonealen Mesotheliome (BMPM) dar. Hier sollte eine erste Nachbegutachtung nach Therapieabschluss erfolgen, der Untersuchungsumfang orientiert sich an Kapitel 5.4.2 Lungenkrebs.

## Diagnostik-Algorithmus BK-Nr. 4105

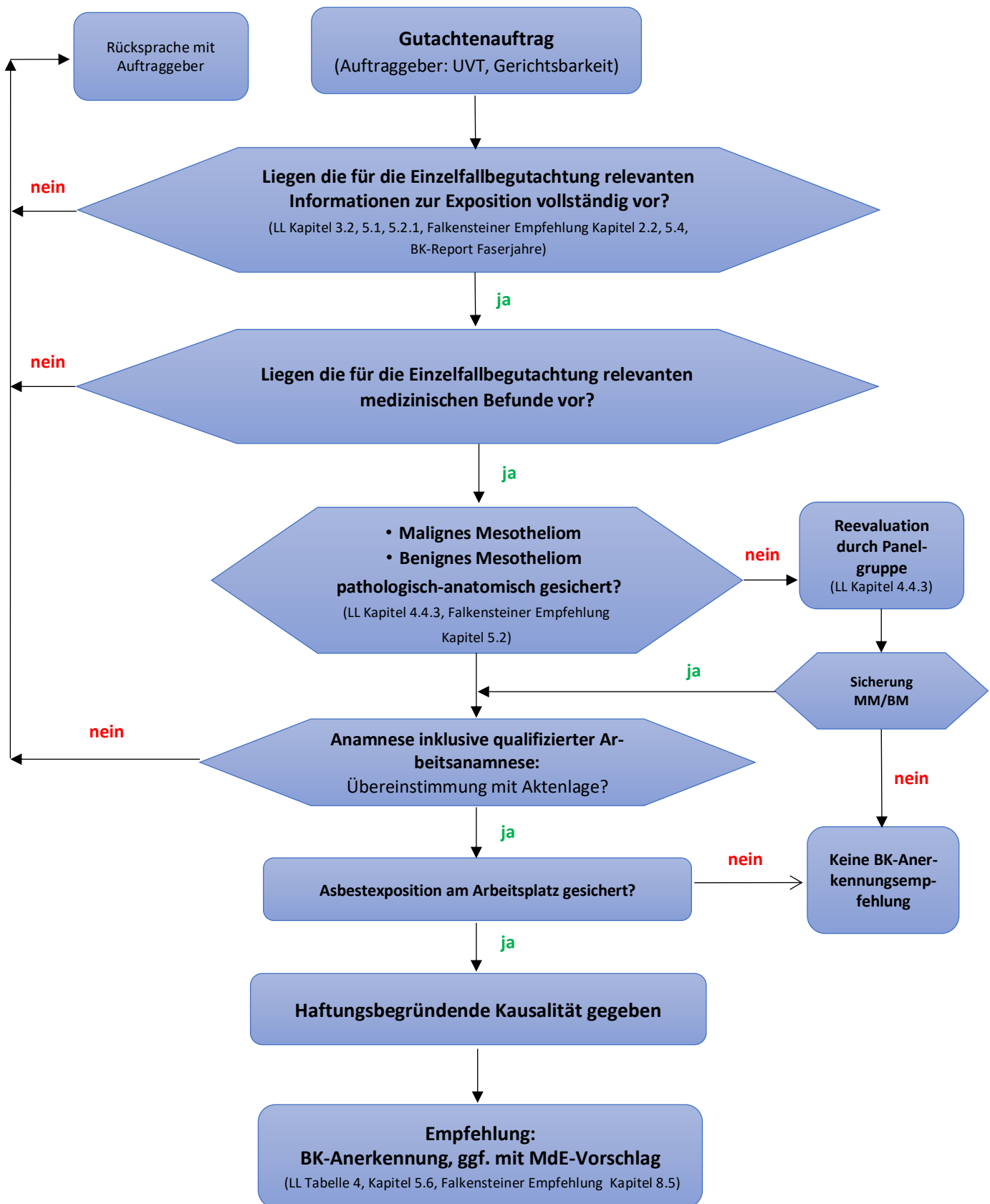


Abb. 3.: Diagnostische Schritte bis zur Zusammenhangsbeurteilung bei Verdacht auf BK-Nr. 4105.



Die gut differenzierten papillären Mesotheliome (WDPM) und die benignen multizystischen peritonealen Mesotheliome (BMPM) weisen erhebliche Unterschiede zu den malignen Mesotheliomen (siehe Kapitel 4.1.4) auf.

- WDPM: Solitäre Formen des WDPM lassen sich in der Regel kurabel behandeln. Aber auch multifokale rezidivierende Formen des WDPM haben eine bessere Prognose als sonstige maligne Mesotheliome. Die Tumorbilogie unterscheidet sich von derjenigen der sonstigen malignen Mesotheliome. In der Literatur sind Einzelfälle beschrieben, in denen WDPM nach Asbestexposition aufgetreten sind.
- BMPM: Auch die BMPM weisen eine andere Tumorbilogie auf, sind besser behandelbar und haben eine bessere Prognose als die malignen Mesotheliome. Bei BMPM konnte bisher ein Bezug zu einer erhöhten Asbestexposition nicht verifiziert dargestellt werden. Dies erklärt sich aus der Seltenheit dieser Tumorformen, die eine epidemiologische Beurteilung fast unmöglich macht.

Die Legaldefinition der BK-Nr. 4105 differenziert nicht zwischen malignen, semimaligen und benignen Mesotheliomen. Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, im Wege der Konvention auch bei WDPM und BMPM den Kausalzusammenhang im Sinne einer BK-Nr. 4105 zu bejahen, wenn eine erhöhte berufliche Asbestexposition mit entsprechender Latenzzeit vorliegt (Falkensteiner Empfehlung [257]). Die unterschiedliche Tumorbilogie und Prognose soll in der Bewertung der MdE berücksichtigt werden.

#### **5.4.4 BK-Nr. 4114**

In Abbildung 4 findet sich ein Algorithmus, der bei Verdacht auf BK 4114 die einzelnen Schritte von der gestuften Diagnostik bis zur Zusammenhangsbeurteilung darstellt.

Die Anerkennung einer BK-Nr. 4114 erfordert neben der gesicherten Diagnose einer primären Lungenerkrankung den Nachweis einer ausreichenden arbeitsbedingten Exposition gegenüber Asbeststaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK). Die BK-Nr. 4114 betrifft die synkanzerogene Verursachung eines Lungenkrebses durch Asbeststaub und PAK. Diese Konstellation setzt nicht das Erreichen der für die Einzelstoffeinwirkung geforderten Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren (BK-Nr. 4104) bzw. 100 BaP-Jahren (BK-Nr. 4113) voraus. Es reicht vielmehr aus, wenn das Zusammenwirken von Asbest und PAH eine Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50% ergibt. Ob dies der Fall ist, ist aus der Tabelle der Anlage 2 zur BKV zu entnehmen (vgl. [1,6]).

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, ist die Prüfung der Kausalität zwischen beruflicher Exposition und Erkrankung erleichtert. Es liegt dann eine Tatsachenvermutung vor. Sie berechtigt zu dem Schluss, dass der Lungenkrebs durch die Einwirkung von Asbest und PAK zumindest wesentlich teil-verursacht ist. Tatsachenvermutungen können grundsätzlich aufgrund besonderer Umstände des Einzelfalls widerlegt werden. Die Vermutung wird aber nicht dadurch widerlegt, dass der Versicherte auch außerberuflichen Einwirkungen ausgesetzt war, wie z. B. privatem Tabakrauchkonsum.

## Diagnostik-Algorithmus BK-Nr. 4114

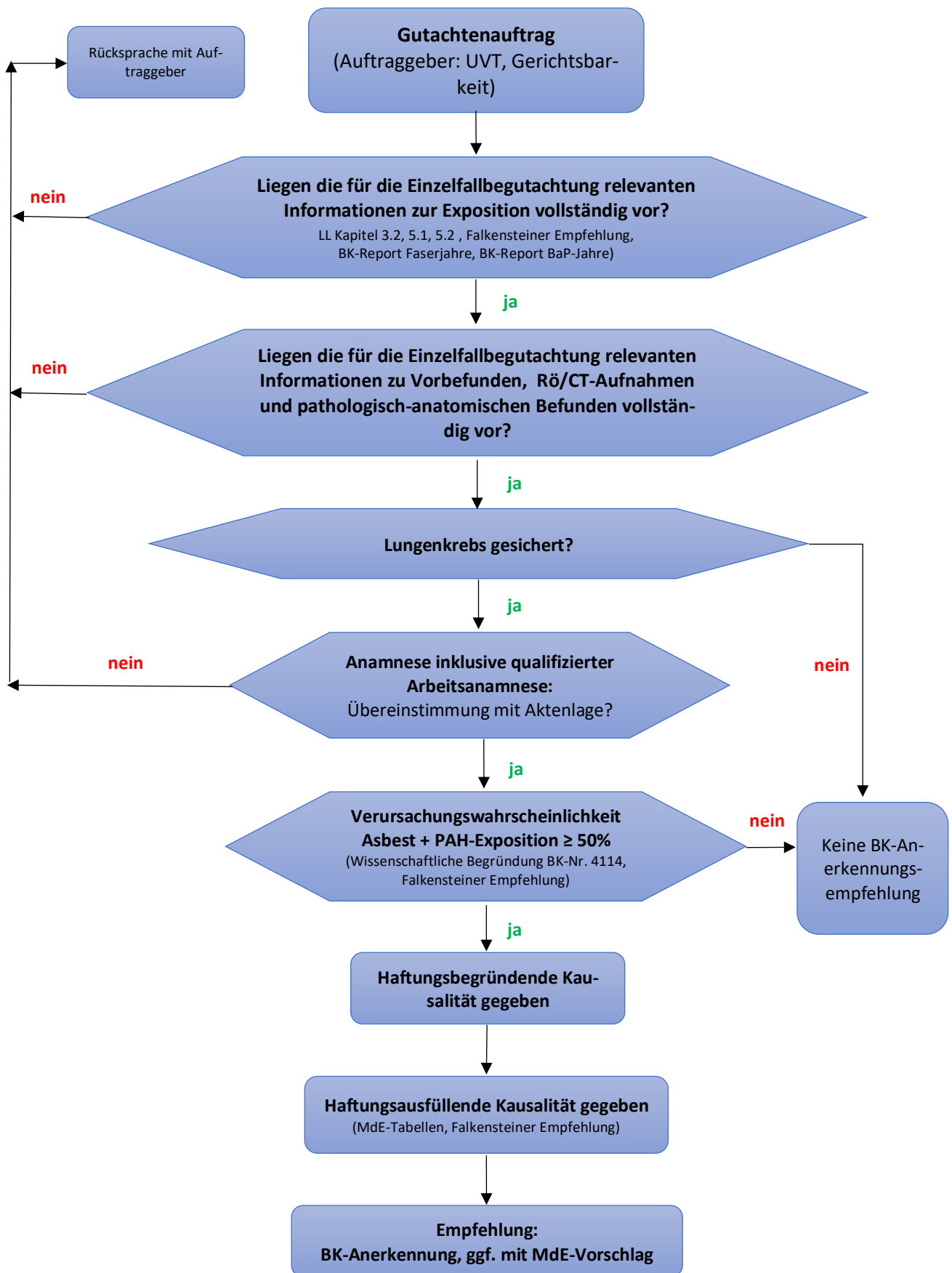


Abb. 4.: Diagnostische Schritte bis zur Zusammenhangsbeurteilung bei Verdacht auf BK-Nr. 4114.

## 5.5 Zuordnung der Funktionseinschränkungen zu den asbestbedingten Erkrankungen

Die Funktionseinschränkungen, die bei asbestbedingten Berufskrankheiten auftreten können, sind nicht spezifisch für eine Asbesteinwirkung. Der Gutachter muss daher in jedem Einzelfall den Zusammenhang zwischen den pulmokardialen Einschränkungen und der in Betracht kommenden Berufskrankheit begründen. Auch wenn es derzeit für die Einschränkungen der Lungenfunktion keine diagnostischen Verfahren gibt, die eine trennscharfe selektive Zuordnung zu allen einzelnen als ursächlich zu diskutierenden Ursachen erlauben, ist die Zuordnung der Funktionsstörungen im Einzelfall im Rahmen einer Gesamtschau zu beurteilen (siehe auch Falkensteiner Empfehlung [257]).

Zu prüfen ist insoweit, ob Funktionseinschränkungen auf die BK oder auf BK-unabhängige Leiden zurückzuführen sind (z. B. Adipositas Grad 2 und höher, Asthma, Zigarettenrauchen, kardiovaskuläre Erkrankungen und schlafbezogene Atmungsstörungen (konkurrierende Ursachen)). Sofern andere Erkrankungen gesichert vorliegen, die ebenfalls zu den festgestellten Funktionseinschränkungen führen können, ist nach den in der gesetzlichen Unfallversicherung geltenden Kausalitätsgrundsätzen (Theorie der wesentlichen Bedingung, vgl. [284] sowie Kapitel 3.3.2) unter Berücksichtigung sämtlicher Befunde und des Krankheitsverlaufs zu beurteilen, ob die Berufskrankheit wesentliche Teilursache der Funktionseinschränkung ist:

- Steht die BK als Ursache der Funktionseinschränkungen ganz im Vordergrund und treten die gesicherten anderen Erkrankungen demgegenüber als unwesentlich zurück, sind die Funktionseinschränkungen der BK zuzuordnen.
- Wenn sowohl die BK-unabhängige Erkrankung als auch die BK untrennbar wesentliche Teilursachen der Funktionseinschränkung sind, so sind die gesamten Funktionseinschränkungen der BK zuzuordnen. Sind die BK-unabhängigen Erkrankungsfolgen dagegen diagnostisch abgrenzbar, gehen diese nicht in die Schätzung der MdE mit ein.
- Steht die BK-unabhängige Erkrankung als Ursache der Funktionseinschränkungen ganz im Vordergrund und tritt die BK demgegenüber als unwesentlich zurück, sind die Funktionseinschränkungen nicht der BK zuzuordnen.
- Besteht ein Vorschaden, ist nur der Verschlimmerungsanteil aus den Funktionseinschränkungen der BK zuzuordnen. Zur Beurteilung ist eine Verlaufsbeurteilung der klinischen und radiologischen Befunde und des Krankheitsverlaufs erforderlich.

Abzugrenzen sind auch Funktionseinschränkungen, die vor dem erstmaligen Nachweis des Versicherungsfalls einer BK (Vorschaden) feststellbar sind oder auf erst nach Beendigung der gefährdenden Tätigkeit nachgewiesene Ursachen (Nachschaden) zurückzuführen sind. Bei Vorschäden ist deren Bedeutung für die Funktionseinschränkungen einschließlich der Abgrenzung der Verursachungsanteile sowie des Anteils der durch die BK bedingten Verschlimmerung der weiteren Erkrankung zu erörtern.

Soweit Funktionseinschränkungen einer asbestbedingten Erkrankung mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zugeordnet werden können, bilden sie die Grundlage der Beurteilung einer MdE. Im Gutachten sind daher konkrete Aussagen zu Art und Schwere der der BK zuzuordnenden Funktionseinschränkungen zu treffen.

**Hinweis:** Sofern die gutachterliche Untersuchung wahrscheinlich macht, dass BK-unabhängige Erkrankungen das Beschwerdebild allein wesentlich verursachen, ist der Versicherte über das Untersuchungsergebnis mit der Empfehlung einer weiteren Abklärung – und bei Einverständnis des Versicherten auch der Hausarzt und weiterbehandelnde Arzt – zu informieren.

### 5.5.1 Asbestose und pleurale Veränderungen (BK-Nr. 4103)

Es ist zu beurteilen, ob pulmokardiale Funktionseinschränkungen mit Wahrscheinlichkeit den asbestbedingten Veränderungen zuzuordnen sind.

Für die Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion sind, soweit verfügbar, der intraindividuelle Verlauf sowie aktuelle und valide Referenzwerte (vgl. DGAUM-Leitlinie „Lungenfunktionsprüfungen in der Arbeitsmedizin“) zugrunde zu legen. Dies gilt insbesondere für Grenzbefunde. Insbesondere bei Diskrepanzen, wie fehlender Einschränkung der Lungenfunktion bei Belastungsluftnot als auch bei differenzialdiagnostischen Fragestellungen (z. B. kardial- und/oder pulmonal-bedingter Luftnot), sind ergänzende Untersuchungen, insbesondere eine Spiroergometrie, erforderlich.

Zu den besonderen Pflichten des Gutachters gehört es, bevor eine Funktionsstörung einer Asbestgenese zugeordnet wird, die dokumentierte Qualität der Untersuchungsergebnisse kritisch zu würdigen. Sofern Zweifel an der Qualität, insbesondere von Vorbefunden, bestehen, sind Kontrolluntersuchungen zu veranlassen.

Die Funktionsausfälle bei den einzelnen radiologischen Befunden werden in Kapitel 4.2 dargestellt.

Die charakteristische Lungenfunktionsstörung bei der Asbestose ist eine restriktive Ventilationsstörung. Bei kombinierten Ventilationsstörungen kann die Obstruktion der Asbestose kausal zugeordnet werden. Isolierte obstruktive Ventilationsstörungen bei einer Asbestose sind ungewöhnlich. Weiterhin können eine arterielle Hypoxämie und eine eingeschränkte Diffusionskapazität sowie komplizierend eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale auftreten.

Tabakrauchen ist die dominante Ursache einer chronischen Atemwegsobstruktion bei rauchenden asbestexponierten Arbeitern, obwohl berufliche Expositionen erheblich sein können. Die Assoziation zwischen einer Atemwegsobstruktion und der Exposition gegenüber Asbest ist bei Nichtrauchern gut gezeigt und in einigen Studien wird eine Assoziation zwischen der Exposition und einer Atemwegsobstruktion nur bei Nichtrauchern gesehen. Bei rauchenden asbestexponierten Arbeitern ist das Rauchen überwiegend für die „small airways disease“ verantwortlich. Zusätzlich zum Rauchen können auch andere berufliche Expositionen zu einer chronischen obstruktiven Atemwegserkrankung beitragen. Die Effekte des Asbests für die Verursachung von Atemflussobstruktionen sind wahrscheinlich additiv zu diesen. Es kann eine Interaktion zwischen Rauchen und Asbest in der Entwicklung von Atemwegsobstruktionen geben, wie dies im Tiermodell gezeigt wurde [15]. Für eine solche Interaktion sprechen auch Untersuchungen von asbestexponierten Kollektiven [61,62,64,74,87,92].

Eine ursächliche Zuordnung der Funktionsstörung zur Asbestose ist stets im Einzelfall zu prüfen.

Die Zuordnung pulmokardialer Funktionsstörungen zu asbestbedingten pleuralen Verdickungen muss differenziert betrachtet werden. Dabei ist zwischen pleuralen Verdickungen isoliert an der Pleura parietalis (parietaler Typ nach internationaler CT/HRCT-Klassifikation) und pleuralen Verdickungen mit Einzelbeziehung parenchymaler Strukturen (viszeraler Typ nach internationaler CT/HRCT-Klassifikation) zu unterscheiden. Pleurale Verdickungen vom parietalen Typ können restriktive Ventilationsstörungen verursachen. Pleurale Verdickungen vom viszeralen Typ, zu denen auch die Hyalinosis complicata und Rundatelektasen zählen, sind geeignet, restriktive Ventilationsstörungen und Gasaustauschstörungen zu verursachen. Bei kombinierten Ventilationsstörungen kann die Obstruktion der viszeralen Pleuraverdickung kausal zugeordnet werden. Eine ursächliche Zuordnung der Funktionsstörung zur asbestbedingten Pleuraverdickung ist stets im Einzelfall zu prüfen (Falkensteiner Empfehlung [257]).

### **5.5.2 Lungenkrebs, Kehlkopfkrebs, Eierstockkrebs, Mesotheliom (BK-Nrn. 4104, 4105, 4114)**

Die typischen, meist sehr ausgeprägten Funktionseinschränkungen (Folgen einer OP, einer Strahlen- oder Chemotherapie sowie die Funktionseinschränkungen auf Grund psychischer Belastungen usw.) sind in der Regel ohne größere Probleme der Erkrankung zuzuordnen. Die Folgen nachgewiesener vorbestehender Erkrankungen (z. B. schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankungen) sind im Einzelfall abzugrenzen (im Einzelnen siehe Kapitel 4.2).

### **5.6 Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE)**

Die MdE bemisst sich gem. § 56 Abs. 2 SGB VII danach, in welchem Umfang durch die Beeinträchtigung des körperlichen und geistigen Leistungsvermögens die Arbeitsmöglichkeiten auf dem gesamten Gebiet des Erwerbslebens vermindert sind. Der ärztliche Sachverständige ermittelt die medizinisch-funktionellen Grundlagen der Minderung der Erwerbsfähigkeit und macht einen hierauf beschränkten Vorschlag zur Bemessung der MdE. Für die Ermittlung und Bemessung der MdE ist festzustellen, welche Arbeitsmöglichkeiten der versicherten Person durch die auf den festgestellten Versicherungsfall zurückzuführenden medizinisch-funktionellen und sonstigen Einschränkungen verschlossen sind. Die Feststellung des definitiven MdE-Grades ist Aufgabe des Unfallversicherungsträgers. Weitergehende Aspekte sind der Reichenhaller Empfehlung [285] sowie Veröffentlichungen von Kroidl und Nowak [286], Baur [287] und dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften [288] zu entnehmen. In gemeinsamen Begutachtungsempfehlungen der DGUV, der DGAUM, der DGP und der anderen Fachgesellschaften wird umfassend auf die Bemessung der MdE eingegangen (Falkensteiner Empfehlung [257]).

#### **5.6.1 BK-Nr. 4103**

Bezüglich der Beurteilung der funktionellen Einschränkungen bei Asbestose und benignen Pleuraveränderungen (BK-Nr. 4103) wird auf die Tabelle 6 sowie die aktuelle Fassung der Reichenhaller Empfehlung [285,289] und der Falkensteiner Empfehlung [257] verwiesen. Tabelle 6 gibt eine Orientierung für die Abstufung der MdE-Prozentsätze der benignen Lungen- und Atemwegserkrankungen, die – den individuellen Gegebenheiten entsprechend – Entscheidungsspielräume belässt. Es sind die medizinisch-funktionellen und ggf. psychischen Einschränkungen unter Bezug auf die individuelle Erwerbsfähigkeit vor der Berufskrankheit zu ermitteln und zu begründen. Dabei erfolgt eine Abstufung unter Berücksichtigung der Art, der Schwere und der Bedeutung für die Ausübung der im Erwerbsleben typischen Tätigkeiten. Vom ärztlichen Sachverständigen sind die Befunde auf Plausibilität zu prüfen und der medizinisch-funktionelle Anteil der MdE zu ermitteln, für den die Mehrzahl der Einzelangaben und -messwerte spricht. Im Gutachten ist die Ableitung der hierauf beschränkten MdE unter Nennung und Diskussion aller Teilbereiche konkret darzustellen.

Besonders zu achten ist auf die Plausibilität der Beschwerdeangaben im Vergleich zu klinischen und funktionsdiagnostischen Befunden.

#### **5.6.2 BK-Nrn. 4104, 4105 und 4114**

Bei Krebsleiden nach BK-Nrn. 4104, 4105 und 4114 sind nicht nur die Funktionseinschränkungen aufgrund des eigentlichen Organschadens bei der Bemessung der MdE zu berücksichtigen. Während der sog. „Genesungszeit“ (Urteil des BSG vom 22. 6. 2004, B 2 U 14/03 R; siehe auch [290,291], d.h. in der Zeit der Hauptrezidivgefahr sind darüber hinaus auch die mit dem Krebsleiden verbundenen erheblichen

psychischen Belastungen und sonstigen Beeinträchtigungen in die Einschätzung der MdE einzubeziehen. So sind neben den Folgen der operativen Therapie auch Bestrahlungsfolgen wie dermale Reaktionen, intrathorakale Verziehungen oder systemische Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere auch für Nebenwirkungen von Chemotherapien mit gastrointestinalen Symptomen, Veränderungen des Blutbildes mit Infektneigungen, Polyneuropathien oder Kardiomyopathien. Psychosomatische Folgezustände wie reduziertes Allgemeinbefinden, reaktive Depression, z. B. aufgrund von Hoffnungslosigkeit infolge Todeserwartung, Antriebsarmut, Schlaflosigkeit, soziale Adaptationsprobleme sowie gegebenenfalls Schmerzsyndrome mit Schmerzmittelabhängigkeit sind zu berücksichtigen.

Beim Kehlkopfverlust sind neben der erschwerten Kommunikation infolge Ersatzstimme auch Beeinträchtigungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (fehlende Bauchpresse) rezidivierende Bronchitiden, eine Einschränkung des gustatorischen Riechvermögens und Beeinträchtigungen durch Nervenlähmungen im Hals- und Schulterbereich, Reizerscheinungen am Tracheostoma und Trachealstenosen mit hieraus resultierenden dauernden Einschränkungen der Lungenfunktion zu berücksichtigen.

Hinsichtlich der Folgen einer Strahlentherapie des Kehlkopfes und des Halses siehe Kapitel 5.3.

Bei BK-Nr. 4104 ist zwischen der MdE bei Lungenkrebs (Tabellen 7a und 7b), bei Kehlkopfkrebs (Tabelle 8) und Eierstockkrebs (Entwurf siehe Tabelle 1, Kapitel 4.1.4) zu unterscheiden. Im seltenen Fall eines Carcinoma in situ der Lunge, das nicht zur BK-Nr. 4104 zählt, sind Maßnahmen nach § 3 BKV zu prüfen. Ein sonstiger Lungenkrebs in der Genesungszeit von i.d.R. 5 Jahren wird eine MdE von 100%, bei kurativer Resektion im Stadium I A eine MdE von i.d.R. mindestens 80% zur Folge haben. Nach der Genesungszeit ist die MdE auf Grund der noch bestehenden Funktionseinschränkungen neu – i.d.R. niedriger – einzuschätzen. Dabei ist aber nach wie vor den komplexen Auswirkungen des Krebsleidens Rechnung zu tragen. Beim Kehlkopfkrebs trägt die stärkere Abstufung in (Tabelle 8) der Tatsache Rechnung, dass das Ausmaß der Funktionseinschränkungen entsprechend den Stadien, den kurativen Behandlungsmöglichkeiten und den unterschiedlichen Organschädigungen erhebliche Unterschiede aufweisen kann.

Ein Borderline-Tumor des Ovars wird unter der BK 4104 subsumiert [148].

Die BK-Nr. 4105 bedingt i.d.R. eine MdE von 100% auf Dauer ([Tabelle 9]). In Ausnahmefällen kommt eine niedrigere MdE entsprechend den noch bestehenden Funktionseinschränkungen in Betracht. Dies gilt generell bei WDPM und BMPM (vgl. Kapitel 5.4.3); bei malignen Mesotheliomen nur in sehr seltenen Fällen eines besonders günstigen Krankheitsverlaufs nach der Genesungszeit von 5 Jahren.

MdE %	Anamnese	Klinik	Lungenfunktion Spirometrie, Bodyplethysmografie, DLCO	Belastung mit Blutgasbestimmung/ Spiroergometrie	Therapie, indiziert nach aktuellen Leitlinien	MdE %
10	Geringe Beschwerden; unter Therapie keine Beschwerden	Normalbefund	Grenzbereich	Ergometrie <sup>§</sup> Normaler Sauerstoffpartialdruck bei hoher Belastung ***	Keine oder bei Bedarf kurzwirksame Bronchodilatoren	10
20	Keine völlige Beschwerdefreiheit unter Therapie; Dyspnoe bei hoher Belastung	Knistern unterschiedlichen Grades, Giemen, Pfeifen Brummen, verlängertes Expirium	Leichtgradige Veränderungen überwiegen	Spiroergometrie: Insuffizienzkriterien (etwa entsprechend einer $\dot{V}O_2$ von 80-65% des $\dot{V}O_{2\text{-Solls}}^{\#}$ )	Langwirksame $\beta_2$ -Agonisten (LABA) oder Anticholinergika (LAMA)	20
30					Langwirksame Bronchodilatoren (Kombination von LABA und LAMA)	30
40			Mittelgradige Veränderungen überwiegen	Ergometrie <sup>§</sup> Verminderter Sauerstoffpartialdruck bei hoher oder mittlerer Belastung**		40
50	Dyspnoe bei mittlerer Belastung	Pulmonale Hypertonie ohne klinisch feststellbare Rechtsinsuffizienzzeichen		Spiroergometrie: Insuffizienzkriterien (etwa entsprechend einer $\dot{V}O_2$ von < 65 – 50% des $\dot{V}O_{2\text{-Solls}}^{\#}$ )	Kombination von LABA und LAMA mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS)/Roflumilast	50
60				Ergometrie <sup>§</sup>		60
70	Dyspnoe bei geringer Belastung, häufige Exazerbationen ( $\geq 2 \times J$ )	Pulmonale Hypertonie mit klinisch feststellbaren reversiblen Rechtsherzinsuffizienzzeichen	Schwergradige Veränderungen überwiegen	Verminderter* Sauerstoffpartialdruck bei leichter Belastung*	Zusätzlich regelmäßig (nicht notwendigerweise tägliche) systemische Kortikosteroide (SCS)/weitere zusätzliche Medikation notwendig. Zusätzlich Sauerstofftherapie und/oder intermittierende NIV bei hyperkapnischem Versagen im Rahmen akuter Exazerbationen	70
80				Spiroergometrie: Insuffizienzkriterien (etwa entsprechend einer $\dot{V}O_2$ von < 50% des $\dot{V}O_{2\text{-Solls}}^{\#}$ )		80
90	Gehstrecke ohne Pause < 100 m oder < 8 Stufen	Pulmonale Hypertonie mit irreversiblen Rechtsherzinsuffizienzzeichen trotz optimierter Therapie		Belastungsuntersuchung wegen Schwere der Erkrankung nicht möglich		90
100	Ruhedyspnoe				Durchgehende Sauerstofftherapie und/oder permanent NIV	100

Tab. 6: Medizinische Anhaltspunkte für die MdE-Bemessung bei Asbestose und nicht-malignen Erkrankungen der Pleura. Die MdE-Einschätzung ist unter wertender Berücksichtigung aller Teilbereiche vorzunehmen.

§ Sollwerte nach [272]

\* Leichtere Belastung: < 40% des Sollwertes

\*\* Mittlere Belastung: 80% des Sollwertes

\*\*\* Hohe Belastung: 100 % des Sollwertes

# Sollwerte nach [52]

<b>Tumorstadium (nach UICC)</b>	<b>bis 5 Jahre</b>	<b>nach 5 Jahren **</b>
IA	80% – (100%)*	Individuell (0 – 100%)
IB	100%	Individuell (20% – 100%)
IIA	100%	Individuell (20% – 100%)
IIB	100%	Individuell (20% – 100%)
IIIA	100%	Individuell (20% – 100%)
IIIB	100%	Individuell (20% – 100%)
IV	100%	100%

Tab. 7a: Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Lungenkrebs (BK-Nrn. 4104 und 4114). \* 100% bei Pneumektomie, \*\* Erläuterungen zur MdE-Einschätzung nach 5 Jahren (Rezidivfreiheit vorausgesetzt) – siehe nachfolgende Tabelle.

<b>Kategorie I MdE 20% – 40%</b>	<b>Tumor durch Keilresektion entfernt, keine bis geringe funktionelle Störungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis 40% MdE auf Grund der</li> <li>• OP-Folgen (z. B. Schmerzen, Bewegungseinschränkung etc.)</li> <li>• möglichen Strahlen- oder Chemotherapiefolgen (z. B. therapieinduzierte Polyneuropathie etc.)</li> <li>• fortbestehenden psychischen Belastung</li> </ul>
<b>Kategorie II MdE 40% – 70%</b>	<b>Tumor durch Lobektomie entfernt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis 70% MdE auf Grund der funktionellen Störungen</li> <li>• OP-Folgen (z. B. Schmerzen, Bewegungseinschränkung etc.)</li> <li>• möglichen Strahlen- oder Chemotherapiefolgen (z. B. therapieinduzierte Polyneuropathie etc.)</li> <li>• fortbestehenden psychischen Belastung</li> </ul>
<b>Kategorie III MdE 70% – 100%</b>	<b>Tumor durch Pneumektomie entfernt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis 100 % MdE auf Grund der funktionellen Störungen</li> <li>• OP-Folgen (z. B. Schmerzen, Bewegungseinschränkung etc.)</li> <li>• möglichen Strahlen- oder Chemotherapiefolgen (z. B. therapieinduzierte Polyneuropathie etc.)</li> <li>• fortbestehenden psychischen Belastung</li> </ul>

Tab. 7b: Erläuterungen zur MdE-Einschätzung nach 5 Jahren bei Lungenkrebs (BK-Nrn. 4104 und 4114).



<b>Kategorie I</b> <b>MdE 20% - 40%</b>	<b>Tumor durch lokale Exzision (Entfernung eines Stimmbandes, des Kehledeckels o. ä.) oder Kleinfeldbestrahlung des Kehlkopfes entfernt, geringe funktionelle Störungen.</b> Bis 40% MdE-Einschätzung zu wertende zusätzliche Funktionsstörungen: - Grad der Heiserkeit - Folgen einer Neck dissection
<b>Kategorie II</b> <b>MdE 40% - 70%</b>	<b>Tumor durch Teilresektion des Kehlkopfes oder Strahlentherapie entfernt.</b> Bis 70% MdE-Einschätzung zu wertende Funktionsstörungen: - Heiserkeit bis Stimmlosigkeit mit erheblicher Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit - Schluckstörungen mit wesentlicher Behinderung der Nahrungsaufnahme (Kostform, Essdauer) ohne regelmäßige Aspiration - Folgen einer Neck dissection (einschließlich Funktionsstörung der Schulter, z.B. durch Schädigung des N. accessorius) - Folgen einer Strahlentherapie des Halses (Dermatitis, Xerostomie, Strahlensyndrom)
<b>Kategorie III</b> <b>MdE 70% - 100%</b>	<b>Tumor durch Laryngektomie oder ausgedehnte Kehlkopfteilresektion entfernt. Anlage eines Tracheostomas oder einer Tracheotomie.</b> Bis 100% MdE-Einschätzung zu wertende zusätzliche Funktionsstörungen: - Einschränkung der Ersatzstimme mit erheblicher Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit - Schluckstörungen mit erheblicher Behinderung der Nahrungsaufnahme (Beeinträchtigung des Kräfte und Ernährungszustandes) und/oder häufiger Aspiration - Folgen einer Neck dissection (einschließlich Funktionsstörung der Schulter – N. accessorius) - Folgen einer Strahlentherapie des Halses (Dermatitis, Xerostomie, Strahlensyndrom)
<p>Nach dem Urteil des BSG vom 22.06.2004 (B 2 U 14/03 R) sind bei der Schätzung der MdE entsprechend den Verhältnissen des Einzelfalls ggf. bestehende besondere Aspekte der Genesungszeit wie das Vorliegen einer Dauertherapie, ein Schmerzsyndrom mit Schmerzmittelabhängigkeit, Anpassung und Gewöhnung an den ggf. reduzierten Allgemeinzustand, die notwendige Schonung zur Stabilisierung des Gesundheitszustandes, psychische Beeinträchtigungen usw., die Auswirkungen auf die Erwerbsfähigkeit haben, zu berücksichtigen.</p> <p>In der Tabelle sind die üblichen Aspekte der Tumorerkrankung, der Behandlungsfolgen und der Genesungszeit berücksichtigt.</p> <p>Bei fehlendem Funktionsverlust kann auch eine MdE von unter 20% angemessen sein.</p>	

Tab. 8: Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Kehlkopfkrebs (BK 4104).

Tumortyp	bis 5 Jahre	nach 5 Jahren
Maligne Mesotheliome	100%	100%
Maligne Mesotheliome der Tunica vaginalis testis	100%	individuell (20–100%)
Gut differenzierte papilläre Mesotheliome (WDPM)	individuell (30–100%)	individuell (0–100%)
Benigne multizystische peritoneale Mesotheliome	individuell (20–100%)	individuell (0–100%)

Tab. 9: Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Mesotheliomen (BK-Nr. 4105).

### 5.7 Anwendung von § 3 Abs. 1 BKV

In geeigneten Fällen, z. B. bei Vorliegen von Präkursorläsionen (siehe Kapitel 4.4.2), soll sich der Gutachter dazu äußern, ob individualpräventive Maßnahmen nach § 3 Abs. 1 BKV in Betracht kommen.

Er hat dabei anzugeben, auf welche konkreten Befunde er seine Bewertung stützt. Ferner hat er darzulegen, unter welchen Bedingungen (positives bzw. negatives Leistungsbild) ein Verbleib am bisherigen Arbeitsplatz möglich ist bzw. welche Maßnahmen unabhängig vom Verbleib am Arbeitsplatz angezeigt sind (z. B. spezielle ambulante oder stationäre Heilbehandlung). Wurden bei einem Versicherten noch keine Berufskrankheiten relevante Erkrankungen diagnostiziert, aber verdächtige Befunde in Form von Vorstufen einer möglichen Krebserkrankung (z. B. intraepitheliale Neoplasien im Bereich des Kehlkopfes oder Carcinoma in situ im Bereich der Lungen) festgestellt, sollte der Unfallversicherungsträger informiert werden. Dieser kann z. B. verstärkt Vorsorgeuntersuchungen anbieten, um ggf. frühzeitig das Entstehen einer Berufskrankheit prüfen und entsprechende Maßnahmen einleiten zu können.

Ergibt die Arbeitsanamnese eine Asbestbelastung, die Diagnostik aber keine BK und war der Betroffene bislang keinen regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen unterworfen, ist (mit Zustimmung des Betroffenen) eine Meldung an die Organisationsstelle für nachgehende Untersuchungen GVS – Gesundheitsvorsorge – (c/o BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM), Böheimstraße 8, 86153 Augsburg, Telefon: 0821 3159-0, E-Mail: [gvs@bgetem.de](mailto:gvs@bgetem.de). Internet: [www.bgetem.de/gvs](http://www.bgetem.de/gvs)) erforderlich.

### 5.8 Hinweise auf spezifische Behandlungsmaßnahmen beim Vorliegen des Versicherungsfalles

Die Inhalation von Asbestfaserstaub kann zu Erkrankungen führen, die durch eine restriktive und/oder obstruktive Ventilationseinschränkung mit oder ohne Überblähung gekennzeichnet sind und die Grundlage einer malignen Entartung zum Beispiel in Form von Lungenkrebs oder malignem Mesotheliom bilden.

Eine zentrale Aufgabe der Gesetzlichen Unfallversicherung ist die Wiederherstellung der Gesundheit und der Leistungsfähigkeit einer versicherten Person nach Eintritt einer Berufserkrankung. Gemäß § 26 Abs. 2 Nr. 1 SGB VII ist ein durch den Versicherungsfall verursachter Gesundheitsschaden möglichst frühzeitig zu beseitigen oder zu bessern bzw. seine Verschlimmerung ist zu verhüten bzw. seine Folgen sind zu mildern. Dabei sind die zur Verfügung stehenden Maßnahmen und Behandlungsoptionen in der Diagnostik, Prävention, Akuttherapie und Rehabilitation im Einklang mit den etablierten Standards (Leitlinien)

der Fachgesellschaften zur jeweiligen Erkrankung durchzuführen. Gutachten im Zusammenhang mit asbestbedingten Berufserkrankungen sollten deshalb grundsätzlich Empfehlungen zu Präventionsmaßnahmen und zu akuten und rehabilitativen Behandlungsoptionen beinhalten, die sich auf die aktuellen medizinischen Standards, Richtlinien und Empfehlungen beziehen.

### **5.8.1 Akutmedizinische Therapieoptionen**

Handelt es sich um eine benigne asbestbedingte Erkrankung (BK 4103), muss neben der einzuhaltenden Expositionsprophylaxe geprüft werden, ob eine restriktive und/oder obstruktive Erkrankung bzw. Gasaustauschstörung vorliegt und welche Komorbiditäten möglicherweise damit einhergehen, die durch leitliniengerechte Therapie günstig beeinflusst werden können. Liegt eine obstruktive Komponente vor, sollten sich die Behandlungsempfehlungen insbesondere auf die aktuell gültige deutsche Leitlinie „COPD“ beziehen [263]. Aktueller als die deutsche COPD-Leitlinie und die nationale Versorgungsleitlinie COPD sind im Regelfall die Empfehlungen der internationalen „Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD Initiative“ (GOLD Guideline), weil diese kurzfristiger aktualisiert wird [292]. Die Empfehlungen der GOLD-Initiative können deshalb ebenfalls für Therapieentscheidungen herangezogen werden.

Im Zusammenhang mit einer fibrosierenden Erkrankung wie der Asbestose finden sich relevante Behandlungshinweise in der Leitlinie „Idiopathischen Lungenfibrose“ [293]. Der Stellenwert der Behandlung einer Asbestose mit Pirfenidon oder Nintedanib ist noch nicht abschließend erforscht.

Pirfenidon ist zur Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF zugelassen und bietet bei dieser Entität ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Aktuell untersucht die RELIEF-Studie (Registrierung: DRKS00009822) außerdem die Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von Pirfenidon bei nicht IPF-Patienten mit progressiver Lungenfibrose, unter anderem auch bei Asbestosen [294]. Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Pirfenidon bei Patienten mit unklassifizierbarer IPF und konnte dabei in einem doppelblind, prospektiv, Placebo kontrolliertem Design einen positiven Effekt auf den FVC-Abfall über 24 Wochen nachweisen [295]. Die kürzlich publizierte INBUILD Studie ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, und doppelblind kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei Patienten mit progressiver Lungenfibrose [295]. Bei den rekrutierten Patienten mit progressiver fibrosierender Alveolitis – darunter auch solche mit Asbestose - war die jährliche FVC-Abnahme mit Nintedanib signifikant niedriger als bei Patienten, die stattdessen Placebo erhielten. Da die Publikation keine Subgruppenanalyse unter Einschluss der Patienten mit Asbestose beinhaltet, ist aber unklar, ob auch die Patienten mit Asbestose von der Behandlung mit Nintedanib profitiert haben. Auch bei systemischer Sklerodermie mit pulmonaler Manifestation zeigte Nintedanib in einem randomisiert prospektiven, Placebo kontrolliertem Design einen günstigen Effekt auf den Abfall der FVC über ein Jahr [296].

Somit haben die zur Therapie der IPF zugelassenen antifibrotisch wirkenden Medikamente Nintedanib und Pirfenidon Wirksamkeit auch bei nicht-IPF interstitiellen Lungenerkrankungen gezeigt. Es ist mit dem Grad der Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass dies auch für Asbestosen zutrifft. Vor dem Hintergrund des bei Patienten mit Asbestose fehlenden Nachweises der Wirkung und des nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungsspektrums, sollten Pirfenidon und Nintedanib bei Patienten mit Asbestose in erster Linie im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden. Ist dies nicht möglich und erweist sich die Erkrankung im Einzelfall als progressiv-fibrosierend, so kann bei asbestbedingter Lungenfibrose ein individueller Behandlungsversuch sinnvoll sein. Hierzu wird die Vorstellung in einem entsprechend spezialisierten Zentrum empfohlen.

Finden sich Hinweise auf Folge- oder Begleiterkrankungen, wie beispielsweise eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), beziehen sich die Empfehlungen für die Behandlung dieser Gesundheitsstörungen auf die krankheitsspezifische und für Deutschland kommentierte ERC/ERS Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie [269]. Dabei muß aber berücksichtigt werden, dass die Definition einer PAH 2019 geändert wurde und nun ein systolischer Grenzwert von 20 mmHg statt 25 mmHg in der ERC/ERS Leitlinie gilt [269a]. Bei Vorliegen eines Sauerstoffmangels unter Belastung oder bereits in Ruhe auf die Ausführungen in der Leitlinie zur Sauerstofflangzeittherapie [297] (die aktualisierte Leitlinie ist in Vorbereitung und wird 2020 in Druck gehen).

Bei Patienten mit Asbestose und schwerer Funktionseinschränkung besteht analog zur idiopathischen Lungenfibrose in seltenen Fällen grundsätzlich die Möglichkeit der einseitigen oder beidseitigen Lungentransplantation. Patienten mit Asbestose (d.h. mit asbestbedingter Lungenfibrose), die für eine Transplantation in Frage kommen, sind gekennzeichnet durch ein hohes Sterberisiko (> 50%) in den folgenden zwei Jahren ohne Transplantation, eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit von mindestens 90 Tage nach der Intervention (> 80%) und eine hohe Wahrscheinlichkeit nach der Transplantation fünf Jahre zu überleben (> 80%) [298]. Anders als die Silikose ist die Asbestose zwar nicht in der aktuellen Liste der Lung Allocation Score (LAS)-Diagnosen gelistet, doch begründet das Transplantationszentrum in einem Antrag an die Vermittlungsstelle für die Organzuteilung den Ausnahmefall. Infrage kommen insbesondere Patienten mit Asbestose, die nicht älter als 65 Jahre sind und keine pleuralen Verwachsungen (z. B. Zustand nach Asbestpleuritis, Pleuraschwielen) oder andere Komorbiditäten aufweisen, die eine Kontraindikation für eine Lungentransplantation darstellen. Generelle Hinweise auf die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Lungentransplantation bei ILD finden sich in der Leitlinie zum Selektionsprozess und Listungsverfahren [299].

Wurde die versicherte Person infolge einer BK 4103 lungentransplantiert, beträgt der Grad der Schädigung (GdS nach Versorgungsmedizin-Verordnung) in den ersten 2 Jahren 100%. Diese Einstufung entspricht den Empfehlungen des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales. Anschließend wird ein GdS von mindestens 70% empfohlen [300].

Patienten mit Verdacht auf malignes Mesotheliom oder mit gesicherter Erkrankung sollten die Empfehlung zur Vorstellung und weiteren Behandlung in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum mit hoher Expertise für die multimodale Behandlung des malignen Mesothelioms erhalten. Bezüglich der spezifischen Aspekte der Behandlung des malignen Mesothelioms und nachgewiesener Komplikationen dieses Tumors wird in Ermangelung deutscher Leitlinien auf die europäische Mesotheliom-Leitlinie verwiesen, die unter deutsche Beteiligung erstellt wurde [246].

### **5.8.2 Aspekte der Rehabilitations- und Trainingstherapie**

Unter pneumologischer Rehabilitation (PR) versteht man eine umfassende Intervention, die nach einer initial sorgfältigen Erfassung des Gesundheitsstatus der Patientin oder des Patienten eine individuell ausgerichtete multimodale Behandlung impliziert. Wichtige Bestandteile sind dabei körperliches Training, Atemphysiotherapie sowie Schulungen mit dem Ziel der Verhaltensänderung und dem Erlernen von Maßnahmen zur Optimierung der Selbstbehandlung. Dadurch soll die physische und psychische Verfassung von Patienten mit chronischen Lungenkrankheiten langfristig verbessert werden. Insbesondere soll eine dauerhafte Adhärenz zu gesundheitsfördernden Maßnahmen erreicht bzw. diese sollen verbessert werden [301].

Wesentliche Ziele der PR sind neben der Linderung der Beschwerden die Steigerung bzw. Erhalt der Lebensqualität und die Verbesserung bzw. Sicherung der physischen und psychischen Alltagsbewältigung [302], dabei stellt die soziale Teilhabe ein wichtiges Rehabilitationsziel dar. Neben den häufig nachweisbaren Einschränkungen der pulmonalen Funktionen liegen die Rekonditionierung der körperlichen Belastbarkeit, die Verhinderung oder Bewältigung der sozialen Isolation, die Behandlung psychischer Störungen, insbesondere von Angst und Depression, des Muskelschwundes sowie eines möglichen Gewichtsverlustes im Fokus der PR.

Die PR wird für alle chronischen pneumologischen Erkrankungen empfohlen. COPD-Kollektive sind bisher am besten untersucht. Hier liegt eine überzeugende Evidenz 1 A zu Gunsten der PR vor.

PR kann prinzipiell ambulant und stationär durchgeführt werden. In Deutschland sind allerdings noch immer fast ausschließlich stationäre Maßnahmen verfügbar.

Eine pneumologische Rehabilitation soll beinhalten – mit individueller Gewichtung:

- Körperliches Training
- Atemphysiotherapie
- Optimierung der Pharmakotherapie
- Schulungen zur Erkrankung und den Komorbiditäten
- Leitliniengerechte Rehabilitation von Begleiterkrankungen
- psychischen Support
- Überprüfung hinsichtlich Langzeitsauerstofftherapie
- Optimierung der Pharmakotherapie
- Tabakentwöhnung
- Hilfsmittelverordnung
- Sozialdienstkontakt und Beratung.

In der Literatur finden sich vereinzelt Ergebnisse von Pneumologischer Rehabilitation oder Trainingstherapie speziell bei Asbestose.

Eine Cochrane Analyse [303] zu Effekten eines körperlichen Trainings bei Asbestose schloss zwei Studien mit insgesamt 40 Patienten in diesem Kollektiv ein [304, 305], die auch Patienten mit „Staub vermittelten“ Erkrankungen hinsichtlich des Effekts von aerobem Training bzw. aerobem Training und Krafttraining untersucht haben. Die funktionelle Kapazität, (6-Minutengehstrecke) und Lebensqualität nach der Intervention (8 Wochen) zeigte eine klinisch relevante Verbesserung von 53,81 Meter in der Subgruppe der „Staubvermittelten Erkrankungen“ und von 29-34 m in der gemischten ILD Gruppe. 12 Monats-Follow up Daten fehlen. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde als sehr niedrig beschrieben.

In einer multizentrischen, randomisiert-kontrollierten australischen Studie [306] an 142 Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen, davon 22 Patienten mit Asbestose, konnte gezeigt werden, dass ein zwei Mal pro Woche stattfindendes supervidiertes, hochintensives ambulantes Training, das aus 30 min aeroben Ausdauerbelastungen mit zusätzlichen Kraftübungen bestand, verglichen mit normaler Therapie ohne Training zu einer signifikanten Verbesserung des 6-Minutengehtests und der Lebensqualität führte. Diese Effekte waren bei den Asbestose-Patienten am deutlichsten ausgeprägt (6MWD +92m; SGRQ (Saint George Respiratory Questionnaire)-19,9 Punkte). Die Effekte hinsichtlich der Lebensqualität waren nach 6 Monaten in der Asbestosegruppe wieder rückläufig, die FVC verbesserte sich hingegen um 5% nach 6 Monaten.

In einer deutschen Arbeit an 263 Patienten mit berufsbedingten Lungenkrankheiten [307] davon 66 mit Asbestose, fand sich zwar nach einem 4 wöchigen supervidierten stationärem Rehabilitationsprogramm, dass die 6-Minuten-Gehstrecke, Kraft und Lebensqualität in der gesamten Studienpopulation anstiegen. Bei den Patienten mit Asbestose waren die Effekte hinsichtlich Ausdauer, Lebensqualität und psychischem Befinden jedoch am geringsten ausgeprägt. Bei Patienten mit Asbestosen zeigte sich lediglich in Bezug auf die Kraftkomponente (M. quadriceps und Handgrip) eine gute Nachhaltigkeit des Programms.

Eine aufwendige Langzeitbeobachtung der Effekte eines 3-wöchigen ambulanten Trainingsprogramms bei 104 Asbestose-Patienten von Dalichau [308] ließ signifikant positive Veränderungen von Ausdauer, Lebensqualität und PaO<sub>2</sub>-Werten erkennen. Diese Verbesserungen konnten bei den 82 dauerhaft sportlich aktiven Patienten über die gesamte Studiendauer von 18 Monaten aufrechterhalten werden. Es handelt sich hier aber um eine sehr umfangreiche, vorexperimentelle Studie, die sich im normalen medizinischen Alltag so kaum abbilden lässt, so dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres im üblichen klinischen Setting reproduzierbar sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass speziell bezüglich der Auswirkung von PR und/oder Trainingstherapie bei Patienten mit asbestbedingter Erkrankung/Asbestose nur wenige Daten vorliegen. Charakteristisch für die Erkrankung ist die Fibrosierung. Mehrere Studien weisen bereits auf geringgradige Lungenfunktionseinschränkungen ohne auffallende radiologische Veränderungen hin. Beschwerden wie Husten, erschwerte Atmung bzw. Luftnot bei Belastung werden häufig beschrieben, wenn Lungenfunktionseinschränkungen noch nicht messbar sind [309]. Da aber für interstitielle Lungenerkrankungen inzwischen generell eindeutige Empfehlungen zu Gunsten einer multimodalen und multidisziplinären PR bzw. einer Trainingstherapie vorliegen [310,311], sollten diese auf die Gruppe der Asbestose-Patienten übertragen werden.

In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien der asbestbedingten Erkrankung mit relevanter Hypoxämie sollte analog der geltenden Leitlinie – die momentan aktualisiert wird - die Verordnung einer Sauerstofftherapie erfolgen [297].

Bei Patienten mit asbestbedingten Erkrankungen und klinisch fassbaren krankheitsbedingten Einschränkungen sollten daher in regelmäßigen Abständen Pneumologische Rehabilitationsmaßnahmen angeboten werden. Durch rechtzeitige Trainingstherapie können die zunehmenden Auswirkungen der Erkrankung kompensiert werden, um so den Erkrankungsverlauf längerfristig positiv beeinflussen zu können. Im Rahmen stationärer Rehabilitationsmaßnahmen wohnortfern erzielte Verbesserungen sollten verstärkt werden durch dauerhafte nachgeschaltete Trainingstherapie vor Ort. Ambulante Angebote sind in Deutschland bislang nur unzureichend vorhanden. Aus Sicht der Leitliniengruppe sind diese dringend zu erweitern, inklusive der notwendigen Standards für Struktur und Maßnahmen.

Auch bei malignen asbestbedingten Erkrankungen wie Lungenkrebs (z. B. BK 4104) und malignes Mesotheliom (BK 4105) sind rehabilitative Maßnahmen, ggfls. ergänzt um Schmerztherapie und palliative Behandlungskonzepte indiziert, und zwar vor, während und nach der akutmedizinischen Behandlung. Bezüglich der relevanten Empfehlungen wird in dieser Leitlinie besonders auf die Kapitel Rehabilitation, Schmerztherapie und Palliativmedizin in der „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ verwiesen [26].

## **5.9 Schnittstelle zur erweiterten Vorsorge**

Trotz neuer Behandlungsansätze (Checkpoint-Inhibitoren etc.) nimmt Lungenkrebs bei der krebisbedingten Sterblichkeit weltweit noch immer eine Spitzenposition ein. In Deutschland ist er bei Männern die häufigste, bei Frauen die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen wird die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, in dem eine kurative Behandlung meist nicht mehr möglich ist.

Der Früherkennung von Lungenkrebserkrankungen kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu. Ein in einem frühen Stadium entdeckter Tumor kann eine Chance für eine kurative Behandlung bieten, was die Langzeitprognose grundsätzlich verbessern kann. Dies gilt gleichermaßen für das maligne Pleuramesotheliom.

Biomarker sind neben und ggf. in Ergänzung von bildgebenden Verfahren eine Möglichkeit, Frühstadien maligner Erkrankungen zu entdecken. Dieses gilt v.a. für das maligne Mesotheliom, bei dem Biomarker zurzeit die einzige im Längsschnitt validierte Möglichkeit darstellen, einen Tumor bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose zu entdecken.

### **5.9.1 Schnittstelle zur Lungenkrebsfrüherkennung**

Die S3 Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ gibt im Kapitel 5.1.3 in der Tabelle 10 einen Überblick über die Studienlage zur Früherkennung von Lungenkarzinomen mittels bildgebender Verfahren und spricht im Unterkapitel 5.2 eine evidenzbasierte Empfehlung (Grad 0) für eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-dose-CT bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter zwischen 55 und 74 Jahren und einer Raucheranamnese von  $\geq 30$  Packungsjahren und weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz unter Beachtung der Empfehlungen im Unterkapitel 5.4 aus [26].

Neue medizinisch-wissenschaftliche Studien (insbesondere der National Lung Cancer Screening Trial, NLST) [312] und das Dutch–Belgian lung-cancer screening trial [313] haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung definierter Rahmenbedingungen in einer Hochrisikogruppe eine Senkung der Lungenkrebsmortalität durch Früherkennungsuntersuchungen unter Einsatz der hochauflösenden Computertomografie mit niedriger Strahlendosis (LD-HRCT) erreicht werden kann.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse haben mehrere US-amerikanische Fachgesellschaften Empfehlungen für ein flächendeckendes Lungenkarzinom-Screening ausgesprochen (Tabelle 10 in der Leitlinie Lungenkarzinom [26]). Weitere europäische CT-Screening-Studien, die u.a. Daten zur Mortalität erheben, befinden sich derzeit noch in der Nachbeobachtungsphase. Die deutschen und europäischen Fachgesellschaften haben bislang keine vergleichbare Empfehlung für ein flächendeckendes Screening ausgesprochen, sondern beschränken sich auf Empfehlungen für die Durchführung von entsprechenden Früherkennungsuntersuchungen in definierten Hochrisikokollektiven unter qualitätsgesicherten standardisierten Bedingungen [314].

### **5.9.2 Erweitertes Vorsorgeangebot der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV)**

Der bekannte überadditive Effekt von Asbestexposition und Tabakrauchkonsum [315], legt nahe, dass eine jährliche LD-HRCT-Untersuchung der Lunge bei ehemals asbestexponierten Raucherinnen und Rauchern sinnvoll sein kann.

Die DGUV bietet deshalb auf der Basis der NLST-Ergebnisse seit 2014 für Personen mit einer anerkannten BK-Nr. 4103, die ein bestimmtes Risikoprofil aufweisen, in jährlichen Abständen eine LD-HRCT-Untersuchung an. Dies gilt auch für Personen mit einem vergleichbaren Risikoprofil, die von der Gesundheitsvorsorge (GVS) in Augsburg im Rahmen der nachgehenden Vorsorge betreut werden.

Das sogenannte erweiterte Vorsorgeangebot erhalten Personen, die ein Mindestalter von 55 Jahren, einen Nikotinkonsum von  $\geq 30$  Packungsjahren und eine anerkannte BK-Nr. 4103 aufweisen über den für sie zuständigen Unfallversicherungsträger (Berufsgenossenschaft oder Unfallkasse). Personen, die über mindestens 10 Jahre bei Expositionsbeginn vor 1985 asbeststaubexponiert tätig waren, bei der GVS gemeldet sind und die vorgenannten Anforderungen an Alter und Raucherstatus erfüllen, erhalten das Angebot über die GVS im Rahmen der nachgehenden Vorsorge.

Wesentliche Voraussetzung einer LD-HRCT-Untersuchung im Rahmen des erweiterten Vorsorgeangebots ist die informierte Entscheidung und nachfolgende Einwilligung der versicherten Person zur Teilnahme an der Untersuchung. Diese Entscheidung setzt eine hinreichende und ausgewogene Information über mögliche Vor- und Nachteile der Untersuchung voraus [315]. Am Beginn des Verfahrens steht daher zunächst ein ärztliches Beratungsgespräch, bei dem die Betroffenen den individuellen Nutzen des Angebots gemeinsam mit einer Ärztin oder einem Arzt besprechen können und über Angebote zur Tabakrauchentwöhnung informiert werden.

Weitere Hinweise zum Verfahren finden sich auf der Homepage der GVS (<http://gvs.bgetem.de/erweitertes-vorsorgeangebot-zur-frueherkennung-von-lungenkrebs>).

Wenn aus der erweiterten Vorsorge ein BK-Nr. 4104-Verdachtsfall resultiert, sind die üblichen Verfahren in der Bearbeitung einzuhalten (BK-Feststellungsverfahren, ggf. mit Begutachtung). Versicherten mit anerkannter BK-Nr. 4103 sind nach blandem Untersuchungsbefund weiterhin Untersuchungen zur Lungenkrebsfrüherkennung in den empfohlenen Intervallen (derzeit einjährig, Stand 6/2019) anzubieten.

Im Fall von bereits anerkannten Berufskrankheiten nach BK-Nr. 4103 ist darauf zu achten, dass die LD-HRCT-Untersuchung zum Zeitpunkt der Begutachtung integriert erfolgt und die Untersuchungsintervalle der LD-HRCT-Untersuchung mit den Begutachtungsintervallen koordiniert sind. Doppeluntersuchungen oder unkoordinierte Untersuchungsangebote sind unbedingt zu vermeiden. Dies liegt in der Verantwortung der Unfallversicherungsträger, die Gutachter sollten entsprechende individuell begründete Empfehlungen geben. Typischerweise wird bei jeder zweiten oder dritten Früherkennungsuntersuchung eine begleitende Begutachtung angezeigt sein.

### **5.9.3 Schnittstelle zu Biomarkern (Früherkennung maligner Mesotheliome)**

Bislang gelingt die Früherkennung von Pleuramesotheliomen noch mit keinem bildgebenden Verfahren. Wenn überhaupt, werden kleinere Tumore bei computertomografischen Untersuchungen zur Abklärung von ätiologisch zunächst unklaren Pleuraergüssen und umschriebenen Brustwandveränderungen festgestellt. Neu aufgetretene oder größtenprogredivente Veränderungen der Pleura in der Brustwandsonographie oder der Thoraxübersichtsaufnahme bzw. Computertomographie sind bei asbestexponierten Personen als tumorsuspekt zu sehen. Werden diese klinisch auffällig, handelt es sich aber meist schon um ein fortgeschrittenes Tumorleiden.

Verschiedene Studien zur Therapie von Mesotheliomen haben gezeigt, dass eine Therapie, die bereits in frühen Tumorstadien einsetzt, die Prognose verbessert und zu einer verlängerten Überlebenszeit führt



[316-319]. Demzufolge gilt auch für Mesotheliome, dass eine rechtzeitige Behandlung infolge einer geeigneten Früherkennung die Prognose verbessern kann [320].

Biomarker sind körpereigene Substanzen, die bei erkrankten Personen in veränderten Mengen vorkommen und sich in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Speichel nachweisen lassen. Biomarker können zu sogenannten Marker-Panels kombiniert werden und dadurch ihre Empfindlichkeit steigern<sup>1</sup>.

Neuere internationale Studien haben gezeigt, dass die Biomarker Mesothelin und Calretinin ca. ein Jahr vor klinischer Diagnose in prädiagnostischen Plasmaproben ansteigen [321,322]. Bei einer Spezifität von 98% werden 46% der Fälle korrekt erkannt [322]. Nur in 2% sind die Biomarker-Befunde dabei falsch positiv. Belegt sind diese Ergebnisse bisher für ein Hochrisikokollektiv ehemals Asbestexponierter mit anerkannter Berufskrankheit nach Nr. 4103, die ein rund 15-fach erhöhtes Mesotheliomrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung aufwiesen und jährlich untersucht wurden.

Die Wertigkeit der Biomarker für die Früherkennung von Mesotheliomen in anderen Risikokollektiven ist aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Noch nicht gezeigt wurde, ob dieser Anstieg der Biomarkerkonzentrationen im Blutplasma mit einer verbesserten Therapieoption und/oder mit einer verbesserten Lebensqualität und/oder mit einer Mortalitätsreduktion einhergeht. Es ist zu prüfen, ob auf Basis der aktuellen Evidenz in Ermangelung anderer frühdiagnostischer Instrumente der Einsatz der Biomarker Versicherten in Hochrisikokollektiven, wie beispielsweise die der Asbestexponierten mit anerkannter BK 4103 und Patienten mit Verdacht auf Mesotheliom bzw. gesichertem Mesotheliom im Verlauf, empfohlen werden. Wie im Zusammenhang mit der Frühdiagnose von Lungenkrebs ist auch beim Mesotheliom zu vermuten, dass Effekte wie „early treatment“, „lead time bias“ und „length bias“ sowie Überdiagnosen bei der Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zu berücksichtigen sind [109,323,324].

Da es sich bei Mesotheliomen um seltene Tumoren handelt, ist allerdings nicht davon auszugehen, dass eine geeignete randomisierte Studie in absehbarer Zeit mit ausreichender Aussagekraft ein verbessertes Überleben durch Einsatz von Biomarkern belegen kann. Dennoch besteht aber schon jetzt die Chance, dass bestehende Standard-Therapien durch die Früherkennung mit Biomarkern optimiert werden können<sup>2</sup>.

Der Einsatz von Biomarkern soll möglichst nur innerhalb von Studien erfolgen, in denen innerhalb von Hochrisikogruppen die Diagnosestadien und die Prognose von Personen mit Screening mit denjenigen von Personen ohne Screening verglichen werden. Hochrisikogruppen sind u.a. Versicherte mit anerkannter BK 4103 sowie weitere Gruppen mit vergleichbarem Risiko.

Darüber hinaus ist es notwendig, Betroffene vor dem Einsatz von Biomarkern individuell und standardisiert ärztlich über Nutzen und Risiken der Untersuchung aufzuklären. Alle Fälle mit einem positiven Biomarkerbefund und einem negativen Ergebnis bei der Bildgebung sollten in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum möglichst mit hoher Expertise für das maligne Mesotheliom und bedarfsweiser psychologischer Betreuung vorgestellt und dort angebunden werden, außerdem sollten Nachbegutachtungen im Abstand von 6-12 Monaten veranlasst und die Ergebnisse in einem Register erfasst werden.

---

<sup>1</sup> Vgl. Johnen et al., Molekulare Marker für die Krebsfrüherkennung, IPA-Journal 02/2016, S. 23

<sup>2</sup> Vgl. Johnen, aaO, S. 23

Besteht anhand der Thorax-Sonographie, konventionellen Thoraxaufnahme oder eines positiven Biomarkerbefundes eines beruflich asbestexponierten Versicherten der Verdacht auf das Vorliegen eines Mesothelioms der Pleura oder des Peritoneums, so ist üblicherweise der nächste Schritt zur Erhärtung des Verdachts und zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumors eine computertomographische Untersuchung. Um eine Invasion des Tumors in die Strukturen der Thoraxwand, des Zwerchfells, des Mediastinums oder des Bauchfells, der Bauchwand und Abdominalorgane sicher beurteilen zu können, soll die Untersuchung mit einem Mehrzeilen-Spiral-CT-Gerät (MSCT) durchgeführt werden, da nur ein Volumendatensatz die Möglichkeit der kontinuierlichen Rekonstruktionen dünner Schichten in allen drei Raumebenen eröffnet. Ergänzend soll bei dieser Fragestellung auch eine MRT-sowie PET-CT oder PET-MRT zum Einsatz kommen.

## **6 Zusammenfassung und Ausblick**

Alle asbestfaserstaubverursachten Erkrankungen (BK Nrn. 4103, 4104, 4105, 4114), auch Asbestosen geringer Streuungskategorien und Pleuraplaques, erfordern eine qualitätsgesicherte standardisierte Diagnostik [1](siehe auch Abbildung 1-3 und Anlage 3). Entsprechendes gilt für den durch Asbestfaserstaub plus PAK bedingten Lungenkrebs (BK Nr. 4114)(Abbildung 4). Dabei sind eine qualifizierte Arbeitsanamnese, qualifizierte arbeitstechnische und arbeitsmedizinische Ermittlungen, die radiologischen Befunde und das Beschwerdebild (Verlauf und Ausmaß von Dyspnoe, ggf. auch Behandlungsfolgen und psychische Beeinträchtigungen) zu erfassen.

Die Patientenuntersuchungen sollen qualitätsgesichert und so detailliert wie nötig, andererseits so wenig belastend wie möglich erfolgen. Letzteres gilt insbesondere für invasive und risikobehaftete Eingriffe.

Bei der Feststellung des Versicherungsfalls der BK-Nr. 4103 ist zu beachten, dass die konventionelle Röntgenthoraxaufnahme eine geringe Sensitivität aufweist, auch ihre eingeschränkte Spezifität ist zu berücksichtigen. Bei der Erstbegutachtung wird daher eine Low dose-Mehrzeilen-Volumen-CT mit HRCT des Thorax empfohlen, es sei denn, dass aufgrund der Gesamtschau aus Exposition und vorliegenden Befunden keine vernünftigen Zweifel an der Diagnose bestehen. Bei Hinweisen auf einen Lungen- und Kehlkopfkrebs oder ein Mesotheliom ist eine pathologisch-histologische Abklärung anzustreben.

Bei der Feststellung des Versicherungsfalls bei den asbestbedingten bzw. asbest- und PAK-bedingten Krebserkrankungen (BK-Nrn. 4104, 4105, 4114) kommt – die gesicherte Exposition im Sinne der einzelnen BK-Tatbestände vorausgesetzt – der histologischen Sicherung des primären Tumors die zentrale Bedeutung zu. Neu ist die Aufnahme des Ovarialkarzinoms in die Liste der Berufskrankheiten unter der BK-Nr. 4104. Die sozialrechtlichen Kriterien für die Anerkennung entsprechen den Voraussetzungen bei Lungen- und Kehlkopfkrebs.

Wenn Exposition und Diagnose bei den asbestbedingten Krebserkrankungen gesichert sind, ist die Zuordnung der Funktionseinschränkungen in der Regel unproblematisch. Zur MdE-Beurteilung bei Krebserkrankungen werden entsprechend den von der Rechtsprechung entwickelten Grundsätzen – übereinstimmend mit der Falkensteiner Empfehlung – differenzierte Hinweise gegeben.

Die Literaturobwertung ergibt, dass zwischen konventionell radiologisch ermitteltem Streuungsgrad der Asbestose und asbestfaserstaubverursachten Erkrankungen der Pleura und der Schwere der Symptomatik und der Funktionsausfälle nur eine geringe Korrelation besteht, ähnliche Ergebnisse ergeben sich in älteren Untersuchungen mittels CT/HRCT. In neueren CT/HRCT-Studien werden bessere Korrelatio-

nen gefunden. Häufigkeit und Ausmaß der restriktiven, zum Teil auch der obstruktiven Ventilationseinschränkung nehmen mit der Schwere der radiologisch fassbaren Pleura- und Parenchymveränderungen leicht zu.

Für die Beurteilung der Folgen einer BK-Nr. 4103 sind sämtliche relevanten Lungenfunktionsanalysen (eine umfassende Funktionsprüfung des kardiopulmonalen Systems einschließlich Bestimmung der CO-Diffusionskapazität und des Gasaustausches unter zumindest submaximaler Belastung, nach Möglichkeit mit Spiroergometrie) im Begutachtungsverfahren durchzuführen. Dies bedeutet den routinemäßigen Einschluss der diagnostisch relevanten Parameter im Hinblick auf eine restriktive Ventilationsstörung, eine obstruktive Ventilationsstörung der großen und kleinen Atemwege sowie des Gasaustausches. Ziel führend ist die Ermittlung der pulmokardialen Leistungsbreite mittels spiroergometrischer Ausbelastung.

Hinsichtlich vorliegender Funktionsausfälle bei Vorliegen einer BK-Nr. 4103 ist zu beurteilen, ob und in welchem Umfang sie Folge der festgestellten Einwirkung von Asbestfaserstaub sind. Hierbei ist häufig zu prüfen, ob konkurrierende Faktoren überragende Bedeutung für die Funktionsausfälle haben. Dies gilt insbesondere für die Abgrenzung der Funktionseinschränkung durch andere Erkrankungen und – soweit möglich – die obstruktive Ventilationsstörung durch Zigarettenrauchen.

Die Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) erfolgt unter Berücksichtigung aller Aspekte des Einzelfalls. Hierzu ist das Ausmaß der Erkrankungsfolgen, d.h. Funktionsstörungen (Restriktion, Gasaustauschstörung, Obstruktion, laryngeale, kardiale, systemische und psychische allgemeine Beeinträchtigungen, aber auch Krankheitsstadium und Therapiefolgen, zu objektivieren. In Fällen, in denen die arbeitsmedizinische Kausalzusammenhangsbeurteilung erschwert ist, kann die Pathologie zum positiven Nachweis der Kausalität beitragen (z.B. dem Nachweis einer Minimalasbestose anlässlich der Obduktion zum Nachweis von im HRCT entgangenen Pleuraplaques oder einer erhöhten Asbestfaserkonzentration in der Lunge). Die pathologischen Befunde einschließlich der Asbestfaseranalyse können aber insbesondere nicht zum Ausschluss einer relevanten, arbeitstechnisch und arbeitsanamnestisch gesicherten Asbestfaserstaub-Exposition herangezogen werden.

Der medizinisch-funktionelle Anteil der MdE ist integrativ aus der Art und dem Schweregrad sowie der Bedeutung des Beschwerdebildes mit Berücksichtigung der Bedeutung der einzelnen funktionellen Einschränkungen, ggf. auch psychischen und sonstigen Auswirkungen der BK für die Ausübung der im Erwerbsleben typischen Tätigkeit zu ermitteln und zu quantifizieren (siehe Tabelle 6).

Bei Vorliegen einer BK 4104-5 bzw. 4114 sollten die zur Verfügung stehenden Maßnahmen in der ergänzenden Diagnostik, zur Prävention, Akuttherapie und Rehabilitation im Einklang mit den etablierten Standards (Leitlinien) der Fachgesellschaften zur jeweiligen Erkrankung im Gutachten empfohlen werden. Bei Asbestosen kann in begründeten Fällen zudem die Indikation für einen individuellen Behandlungsversuch mit für die IPF zugelassenen antifibrotischen Substanzen wie Pirfenidon und Nintedanib bestehen oder bei Beachtung der nationalen Ein- und Ausschlusskriterien die Vorstellung zur Frage der Lungentransplantation in einem Transplantationszentrum indiziert sein.