

Neue Referenzwerte für die Lungenfunktion

Anwendung auf die Schweißer der WELDOX-Studie



Martin Lehnert, Frank Hoffmeyer, Jörg W. Walther, Rolf Merget, Jürgen Bünger, Thomas Brüning

Mehrere Jahrzehnte lang wurden zur Beurteilung der Lungenfunktion die Referenzwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) verwendet. Diese stehen jetzt vor der Ablösung. Ergebnisse von 97.759 Untersuchungen an 72 Zentren in 33 Ländern – zusammengetragen von der Global Lung Function Initiative (GLI) dienen als Grundlage neuer Referenzwerte. Die Einführung der neuen GLI-Referenzwerte betrifft die Arbeitsmedizin insbesondere bei der Auswertung von Studien, der Bewertung von Lungenfunktionsdaten im Bereich der Vorsorge und der Begutachtung berufsbedingter Erkrankungen. Um exemplarisch Unterschiede bei der Beschreibung von Forschungskollektiven auszumachen, wurden die bisherigen EGKS-Sollwerte und die neuen GLI-Referenzwerte auf Spirometriedaten von Schweißern der WELDOX-Studie angewendet.

Die Funktionsuntersuchung der Lungen bildet eine tragende Säule in der arbeitsmedizinischen Diagnostik – insbesondere wenn am Arbeitsplatz mit Expositionen gegenüber inhalativen Noxen zu rechnen ist. Allein auf Basis des mobilisierbaren Lungenvolumens (Vitalkapazität) und dem Atemstoßtest (1-Sekunden-Volumen) lassen sich am Spirometer eine Verengung der Atemwege (Obstruktion) sowie Hinweise auf Erkrankungen mit Verlust der Elastizität des Lungengewebes erkennen (Restriktion).

Die Funktionsparameter der Lunge sind allerdings von der Größe und vom Geschlecht der untersuchten Personen abhängig und verändern sich mit dem Alter. Erst Vergleiche der individuellen Messwerte mit gesunden Personen gleichen Alters und gleicher Körpergröße ermöglichen eine Interpretation. Deutliche Abweichungen signalisieren entsprechende Funktionseinschränkungen der Lunge, die wiederum Rückschlüsse auf krankhafte Veränderungen im Bereich der Atemwege oder des Lungengewebes zulassen. Wiederholte Messungen bei einer Person ermöglichen die Beurteilung des Verlaufs, um eventuelle Veränderungen – wenn möglich bereits vor dem Auftreten von Symptomen – zu erfassen oder um die Wirksamkeit einer Therapie zu bewerten.

Um eine aussagekräftige Flussvolumenkurve am Spirometer zu erzeugen (Abbildung 2), ist gut geschultes Personal sowie die motivierte Mitarbeit der untersuchten Person notwendig. Bestimmte Qualitätskriterien müssen ebenfalls beachtet werden. Üblicherweise werden mindestens drei Atemmanöver hintereinander durchgeführt, die den Qualitätskriterien der American Thoracic Society entsprechen (ATS 1995). Der beste Versuch wird beurteilt.

Da die Spirometrie mit geringem Aufwand überall durchgeführt werden kann, ist sie die weltweit am meisten verbreitete Methode zur Untersuchung der Lungenfunktion und wesentlicher Bestandteil medizinischer Leitlinien in der Pneumologie.

Referenzpopulation und Erwartungswerte

Für die Beurteilung der Lungenfunktion werden seit den 1970er Jahren verbreitet die Referenzwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) verwendet (Quanjer et al. 1983). Um Sollwerte für jeden Einzelfall berechnen zu können, wurde aus einer Vielzahl von heterogenen Messwerten für jeden Schlüsselparameter der Lungenfunktion eine Berechnungsformel abgeleitet.

Die verwendeten Messwerte entstammen Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen. Die gesunden, überwiegend nicht-rauchenden Kollektive waren kaum repräsentativ und die Dokumentation biometrischer Daten teilweise lückenhaft. Bereits zum damaligen Zeitpunkt wurde auf Unzulänglichkeiten hingewiesen und ergänzende Validierungen gefordert. Der Bedarf an neuen Referenzwerten wurde noch deutlicher nachdem die Zunahme der Körpergröße und die steigende Lebenserwartung die zuverlässige Übertragbarkeit weiter einschränkten (Degens & Merget 2008, Marek & Marek 2009).

Die European Respiratory Society (ERS) gründete die Global Lung Function Initiative (GLI), um neue Referenzwerte zur Lungenfunktion zu erstellen und zu etablieren. In einer Datenbank befinden sich qualitätsgeprüfte Messdaten von annähernd 100.000 gesunden, nicht-rauchenden Personen im Alter zwischen 2,5 und 95 Jahren (<http://www.lungfunction.org>). Damit wird ein viel breiterer Altersbereich abgedeckt als von den EGKS-Daten. Außer einem deutlich höheren Anteil von Frauen (55,3 %) im Vergleich zu den EGKS-Daten wurden neben der kaukasischen Bevölkerung auch andere ethnische Gruppen berücksichtigt. Auf Basis einer großen Anzahl von Messdaten wurden Formeln entwickelt, mit denen sich individuelle Erwartungswerte für die unterschiedlichen Funktionsparameter berechnen lassen (Quanjer et al. 2012).

Noch gesund oder schon krank?

Zur Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung wird jeweils ein individueller Sollmittelwert für den FEV₁/FVC-Quotient der untersuchten Person abgeleitet. Liegt der Quotient der spirometrisch ermittelten Parameter FEV₁ und FVC unterhalb eines Lower-Limit-of-Normal (LLN), so wird der Befund als klinisch auffällig oder pathologisch eingestuft und gibt Anlass zu weiterer Diagnostik. Als Entscheidungskriterium in Reihenuntersuchungen empfiehlt die GLI

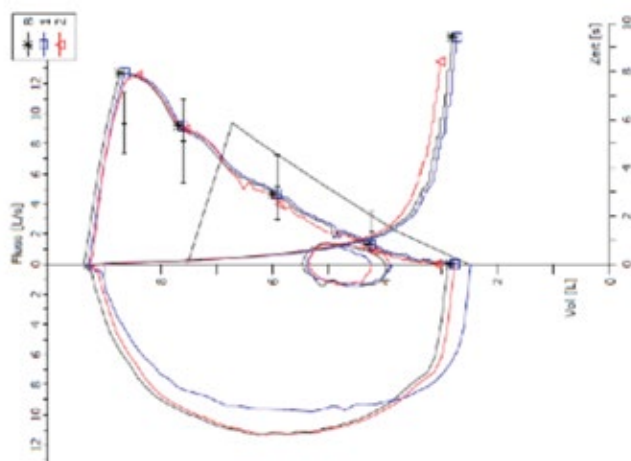


Abbildung 2: Fluss-Volumen-Kurve eines gesunden Probanden

Spirometrie

Bereits im 18. Jahrhundert wurden erste Versuche zur Messung des menschlichen Gasstoffwechsels vorgenommen. Es galt Erkrankungen der Atmungsorgane zu diagnostizieren und deren Schweregrad zu bewerten. Anfangs wurde das Lungenvolumen gemessen, indem die eingeblasene Luft einen Kolben in einem Zylinder bewegte oder eine Glocke aus einem Wasserbad hob. Heute wird meistens mit einem kalibrierten Pneumotachographen die Luftströmung am Mund gemessen und daraus die entsprechenden Volumina berechnet (Abb. 1).



Abbildung 1: Spirometrie am aufrecht sitzenden Probanden mit einem Pneumotachograph

Die WELDOX-Studie

Die WELDOX-Studie – „Metallbelastungen beim Schweißen und deren gesundheitliche Auswirkungen – ein interdisziplinärer Beitrag zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte für krebserzeugende Metalle“ ist eine der umfangreichsten Schweißstudien weltweit. Im Rahmen des interdisziplinären Projektes wurden Expositions- und Gesundheitsdaten von Schweißern mit Unterstützung der Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) und der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) umfassend ermittelt. Dabei wurden auch die verschiedenen Schweißtechniken und Arbeitsplatzfaktoren als Determinanten der Schweißrauchexposition genauer untersucht. Zudem wurden Präventionsmaßnahmen hinsichtlich Ihres Einflusses auf die Schweißrauchkonzentration im Atembereich bewertet (s. IPA-Journal 02/2011).

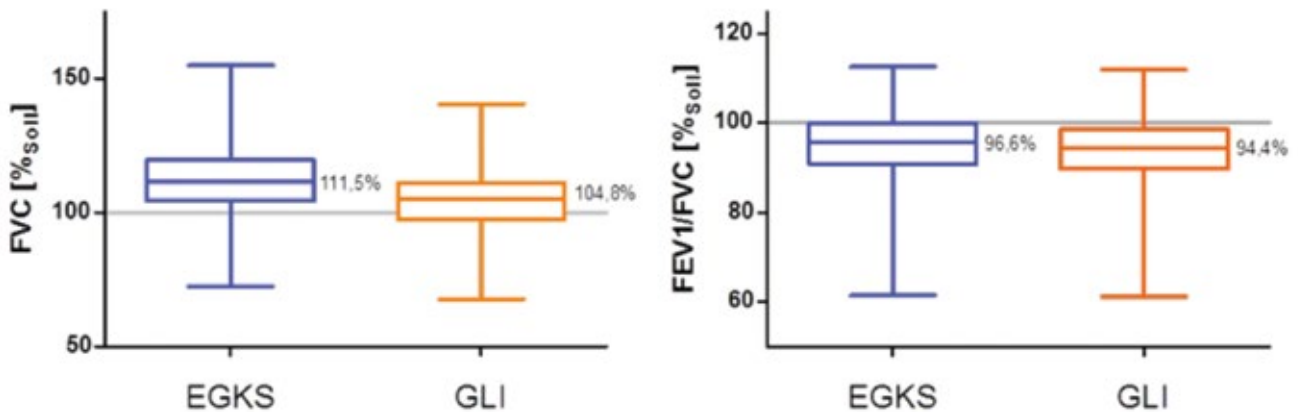


Abbildung 4: Auf EGKS- und GLI-Sollwerte bezogene forcierte Vitalkapazität (FVC) und Tiffenau-Index (FEV₁/FVC) bei 219 Schweißern der WELDOX-Studie unter Angabe der Mediane, der Bereiche zwischen dem 25. und dem 75. Quartil (Box) sowie der Spanne zwischen Maximal- und Minimalwert.

Schweißrauch und Lungenfunktion

Ab welcher Expositionshöhe Schweißrauch die Lungenfunktion beeinträchtigt, ist nicht eindeutig geklärt. Eine aktuelle Metaanalyse legt eine Abnahme des FEV₁ nahe – allerdings in erster Linie bei Rauchern (Szram et al. 2013). Einschränkungen der Lungenfunktion wurden auch in Längsschnittstudien im Sinne eines abnehmenden FEV₁ beschrieben (Thaon et al. 2012). Cosgrove fordert als Resümee seiner aktuellen Übersicht präzisere interdisziplinäre Forschung und verstärkt die Forderung nach einer Minimierung der Schweißrauchexposition am Arbeitsplatz durch die Ausschöpfung aller möglichen Präventionsmaßnahmen (Cosgrove 2015).

- Ersatz von Schweißverfahren mit hoher Emission durch Verfahren mit geringer Emission
- Vermeidung von Schweißarbeiten in engen Räumen
- Absaugung von Schweißrauch an der Entstehungsstelle
- Adäquate Belüftung des Arbeitsbereichs
- Verwendung persönlicher Schutzausrüstung evtl. Anwendung fremdbelüfteter Schweißhelme
- Nicht Essen und nicht Rauchen am Arbeitsplatz

als LLN das 2,5. Perzentil. Als Kriterium zur klinischen Beurteilung von Erkrankten wird das 5. Perzentil als LLN für akzeptabel gehalten.

Der Gebrauch des LLN als Entscheidungskriterium unterscheidet sich von der bislang gängigen Praxis, in der beispielsweise eine obstruktive Ventilationsstörung festgestellt wurde, wenn der FEV₁/FVC-Quotienten kleiner als 0,7 war. Ein fixes Limit von 0,7 lässt die deutliche physiologische Abhängigkeit des FEV₁/FVC-Quotienten vom Alter des Untersuchten unberücksichtigt. Besonders bei jungen und alten Personen sind erhebliche Unterschiede bei der klinischen Beurteilung zu erwarten (Abbildung 3).

Anwendung der Referenzwerte in der WELDOX-Studie

Die bisherigen EGKS-Sollwerte und die neuen GLI-Referenzwerte wurden auf Spirometriedaten der Schweißer der WELDOX-Studie angewendet, um exemplarisch Unterschiede bei der Beschreibung von Forschungskollektiven auszumachen (siehe Infokasten WELDOX-Studie).

Als flankierende Fragestellung wurde in der WELDOX-Studie der Einfluss der Lebenszeit-Exposition gegenüber Schweißrauch auf die Lungenfunktion untersucht. Die Schweißer waren zwischen 19 und 61 Jahren alt und zwischen 1,51 m und 1,99 m groß. Von insgesamt 219 Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt 115 Raucher, 52 hatten nie geraucht.

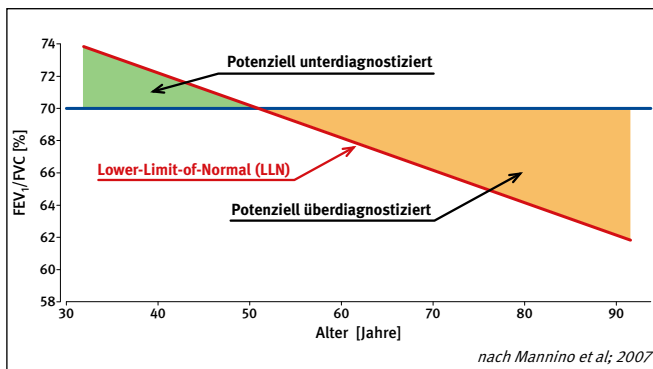


Abbildung 3: Vergleich der Diagnose einer Obstruktion durch eine starre FEV₁/FVC-Ratio (blaue Linie) im Vergleich zur Verwendung einer altersjustierten Solluntergrenze (LLN, rote Linie) (Quelle: Mannino et al. 2007).

Die Diagnose einer Obstruktion der Atemwege erfolgte bei entsprechender Verminderung des FEV₁/FVC-Quotienten. Für die Bewertung der Ergebnisse wurde vergleichend für jeden Probanden der Quotient aus Messwert und Sollwert jeweils auf EGKS- und GLI-Basis gebildet (Abb. 4). Da die Sollwerte nach GLI durchgängig etwas höher liegen als nach EGKS, sind die Ist-Soll-Quotienten entsprechend kleiner. Unabhängig von der Wahl der Referenzwerte ließen Verteilungsmuster und Korrelationskoeffizient keinen Zusammenhang der kumulativen Exposition gegenüber Schweißrauch und den Funktionsparametern der Lunge erkennen. Diese Beobachtung wurde durch statistische Analysen mit mehreren Einflussgrößen bestätigt (Lehnert et al. 2015). Hier zeigte sich zwar eine Obstruktion der Atemwege durch das Zigarettenrauchen, nicht jedoch durch eine Schweißrauchexposition. Allerdings kann damit eine Schädigung

der Lunge durch Schweißrauch nicht ausgeschlossen werden. So ist es möglich, dass einige Schweißer ihren Beruf aufgrund von Lungenproblemen frühzeitig aufgeben mussten und damit an der Querschnittstudie WELDOX nur besonders widerstandsfähige Probanden teilgenommen haben könnten („Healthy-worker-Effekt“). Bei Langzeitbeobachtungen anderer Arbeitsgruppen ging die Atmungsleistung mit zunehmender Expositionsdauer zurück, dies war allerdings selten besonders ausgeprägt (s. Infokasten).

GLI setzt sich durch

Datenbasis und Methodik veröffentlichte die GLI-Arbeitsgruppe in einer Kick-off-Publikation im *European Respiratory Journal* (Quanjer et al. 2012). Angesichts der größeren und aktuelleren Datenbasis, der Einbeziehung eines breiteren Kollektives im Hinblick auf Alter und ethnische Herkunft ist zu erwarten, dass sich die aktuellen Sollwerte und Empfehlungen der GLI in Wissenschaft und Diagnostik durchsetzen werden. Verschiedene kostenfreie Softwareanwendungen sollen die Verbreitung und Implementierung der komplexen Berechnungsalgorithmen unterstützen. Außer einer eigenen Desktop-Software werden dem Anwender auch ein SAS-Macro und ein Excel-Modul zur kostenfreien Nutzung ange-

boten. In Deutschland wurde zu Beginn des Jahres eine entsprechende Leitlinie zur Spirometrie veröffentlicht (Criée et al. 2015). Wo noch nicht geschehen, werden die neuen GLI-Grenzwerte auf diese Weise schnell den klinischen Alltag erobern und die EGKS-Referenzwerte verdrängen.

Die Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Büniger,
Dr. Frank Hoffmeyer, Dr. Martin Lehnert,
Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Jörg W. Walther
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

- American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J of Resp Crit Care Medicine* 1995; 152: 1107-1136
- Cosgrove M. Arc welding and airway disease. *Weld World* 2015; 59: 1-7
- Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D et al. Leitlinie zur Spirometrie Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie* 2015; 69: 147-164
- Degens P, Merget R. Reference values for spirometry of the European Coal and Steel Community: Time for change. *Eur Resp J* 2008; 31: 687-688
- Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van Gelder R, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stücker I, Guida F, Tardón A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabein H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, Manneetje A, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schüz J, Straif K, Pesch B, Brüning T. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-1525
- Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K, Heinze E, VanGelder R, Punkenburg E, Weiß T, Mattenklott M, Hahn JU, Möhlmann C, Berges M, Hartwig A, Brüning T. Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 557-567
- Lehnert M, Hoffmeyer F, Gawrych K, Lotz A, Heinze E, Berresheim H, Merget R, Harth V, Van Gelder R, Hahn JU, Hartwig A, Weiß T, Pesch B, Brüning T. Effects of Exposure to Welding Fume on Lung Function: Results from the German WELDOX Study. *Adv Exp Med Biol* 2015; 834: 1-13
- Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: What defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62: 237-241
- Marek W, Marek E, Mückenhoff K, Smith HJ, Kotschy-Lang N, Kohlhäufel M. Lungenfunktion im Alter - Brauchen wir neue Referenzwerte? *Pneumologie* 2009, 63: 235-243
- Quanjer PH (ed.). Summary Equations of Reference values. In: *Standardized Lung Function Testing Bull. europ. de Physiopath. resp.* 1983; 19: 7-10
- Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Resp J* 2012; 40 (suppl): 1324-1343
- Szram J, Schofield SJ, Cosgrove MP, Cullinan P: Welding, longitudinal lung function decline and chronic respiratory symptoms: a systematic review of cohort studies. *European Respiratory Journal* 2013; 42: 1186-1193
- Thaon I, Demange V, Herin F, Touranchet A, Paris C. Increased lung function decline in blue-collar workers exposed to welding fumes. *Chest* 2012; 142: 192-199