

Aus der Abteilung für Diagnostische  
und Interventionelle Radiologie  
der Asklepios Klinik Harburg  
Chefarzt: Professor Dr. med. W. Gross-Fengels

**Computertomographische Kriterien des  
Malignen Pleuramesothelioms:  
Analyse von  
100 histopathologisch gesicherten Fällen**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Georg-Emanuel Freiherr Schenck zu Schweinsberg  
aus Wuppertal

Hamburg 2013

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.11.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. W. Gross-Fengels**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. G. Adam**

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>01</b>
1.1	<b>Das maligne Pleuramesotheliom (MPM)</b>	<b>01</b>
1.2	<b>Klinische Symptome</b>	<b>03</b>
1.3	<b>Diagnostik des malignen Pleuramesothelioms</b>	<b>05</b>
1.3.1	Allgemeine Diagnostik	05
1.3.2	Bildgebende Diagnostik	05
1.3.3	Invasive Diagnostik	10
1.3.4	Pathologie des malignen Mesothelioms	11
1.4	<b>Therapeutische Ansätze</b>	<b>13</b>
1.5	<b>Anatomie der Pleura</b>	<b>15</b>
1.6	<b>Entstehung des Pleuramesothelioms</b>	<b>16</b>
1.7	<b>Ursachen des malignen Pleuramesothelioms</b>	<b>17</b>
1.7.1	Asbest als Hauptursache des MPM	17
1.7.1.1	Begriff	17
1.7.1.2	Chemische und physikalische Beschaffenheit	17
1.7.1.3	Geschichte	19
1.7.1.4	Rohstoffgewinnung, Verarbeitung und Verbrauch	19
1.7.1.5	Gesundheitsschädlichkeit	22
1.7.1.6	Verbote	25
1.7.1.7	Fortbestehendes Erkrankungsrisiko	27
1.7.2	Weitere mögliche Ursachen des MPM	30
1.8	<b>Andere asbestassoziierte Erkrankungen des Thorax</b>	<b>32</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>34</b>
2.1	<b>Das Patientenkollektiv</b>	<b>34</b>
2.2	<b>Die Multislice-Computertomographie</b>	<b>34</b>
2.3	<b>Die Histopathologische Untersuchung</b>	<b>35</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1	<b>Art und Häufigkeit von Pleuraergüssen</b>	<b>37</b>
3.2	<b>Art und Häufigkeit von Pleuraverdickungen</b>	<b>39</b>

<b>3.3</b>	<b>KM-Enhancement des Tumorgewebes</b> .....	<b>42</b>
<b>3.4</b>	<b>Mediastinalshift/Zwerchfellhochstand</b> .....	<b>44</b>
3.4.1	Mediastinalshift und Zwerchfellhochstand im Vergleich.....	45
3.4.2	Zwerchfellhochstand in Kombination mit einer Tumorbeteiligung des Zwerchfells.....	46
3.4.3	Mediastinalshift in Kombination mit einem zirkulären Tumorstadium der Pleura.....	47
3.4.4	Zwerchfellhochstand in Korrelation zu einem zirkulären Tumorstadium.....	48
<b>3.5</b>	<b>Tumorinfiltration benachbarter Strukturen</b> .....	<b>49</b>
3.5.1	Allgemeines.....	49
3.5.2	Auftretenshäufigkeit direkt benachbarter Strukturen.....	51
3.5.3	Abdominalbeteiligung in Kombination mit einer Zwerchfellbeteiligung.....	53
3.5.4	Perikardbeteiligung in Kombination mit einer Mediastinalbeteiligung.....	55
3.5.5	Tumorinfiltration sekundär benachbarter Strukturen im Überblick.....	58
<b>3.6</b>	<b>Mediastinale Lymphknotenvergrößerungen</b> .....	<b>59</b>
<b>3.7</b>	<b>Pulmonale Rundherde und Fleckschatten</b> .....	<b>60</b>
<b>3.8</b>	<b>Assoziation mit anderen asbestbedingten benignen Pleura- und Lungenveränderungen</b> .....	<b>62</b>
3.8.1	Assoziation mit Pleuraplaques.....	62
3.8.2	Fibrotische Lungenparenchymveränderungen.....	65
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>66</b>
4.1	Allgemeines.....	66
4.2	Pleuraerguss.....	68
4.3	Pleuraverdickungen.....	69
4.4	KM-Enhancement.....	70
4.5	Geschlechterverhältnis.....	71
4.6	Beeinflussung des Thorax durch die Wachstumsstruktur des Tumors.....	72
4.6.1	Mediastinalshift/Zwerchfellhochstand.....	72

4.6.2	Mediastinalshift in Korrelation mit einem zirkulären Tumorwachstum.....	72
4.6.3	Zwerchfellhochstand in Korrelation mit einem zirkulären Tumorwachstum.....	73
4.6.4	Zwerchfellhochstand in Korrelation mit einer Zwerchfell-Infiltration.....	73
<b>4.7</b>	<b>Tumorinfiltration benachbarter Strukturen .....</b>	<b>74</b>
4.7.1	Primäre Infiltrationen.....	74
4.7.2	Sekundäre Infiltrationen von Perikard und Abdomen.....	76
<b>4.8</b>	<b>Wachstumscharakteristik des Tumors per continuitatem.....</b>	<b>77</b>
<b>4.9</b>	<b>Mediastinale Lymphknoten.....</b>	<b>78</b>
<b>4.10</b>	<b>Pulmonale Rundherde.....</b>	<b>79</b>
<b>4.11</b>	<b>Assoziation mit Pleuraplaques/Fibrose.....</b>	<b>80</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>81</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>83</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>86</b>
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>87</b>

## Arbeitshypothese

Beim malignen Pleuramesotheliom handelt es sich um einen, zu über 90% asbestassozierten, diffus wachsenden Tumor, der zum Zeitpunkt der Diagnose häufig weit fortgeschritten ist. Insgesamt ist eine Abgrenzung zu anderen pleuralen Raumforderungen, insbesondere zu einer Pleurakarzinose häufig nur unter Bezug auf andere asbestassozierte Veränderungen möglich, wobei insbesondere verkalkte Pleuraplaques für das MPM charakteristisch sind. Das Tumorwachstum erfolgt entlang präformierten Höhlen.

Die vorliegende Arbeit soll durch die **Definition eines spezifischen und charakteristischen Befundmusters** helfen eine möglichst schnelle und zuverlässige Verdachtsdiagnose zu erstellen, da die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs maßgeblich vom Zeitpunkt der ersten Diagnose abhängt und eine Abgrenzung zu anderen pleuralen Raumforderungen die Diagnose häufig erschwert.

Es wird vermutet, dass eine solche Systematisierung der Befunde zu einer verbesserten zeitlichen Einordnung des Tumorstadiums führen und damit insbesondere in den frühen Stadien zu einer schnelleren Verdachtsdiagnose führen kann.

Deshalb wurden 100 Fälle mit pathologisch gesichertem Pleuramesotheliom und vorhandenem Thorax-CT-Befund aus einem Patientengut von 463 Patienten heraus selektiert und anhand verschiedener Kriterien klassifiziert. Hierbei wurden nur pathologische Einteilungen des Typs A und B nach den Kriterien des Europäischen Mesotheliom Panels (35) berücksichtigt. Einteilung C oder unsicherer blieben außerhalb der Betrachtung.

Es wurde nicht nur auf eine Ausdehnung des Primärtumors und eine evtl. Filialisierung, sondern auch auf Begleiterscheinungen einer Asbestexposition wie z.B. (verkalkte) Pleuraplaques, Pleuraerguss oder narbiger Lungenparenchymbau geachtet.

## Abkürzungsverzeichnis

BC	=	Bronchialcarzinom
BGBI	=	Bundesgesetzblatt
BK Nr.	=	Berufserkrankung-Nummer
BKV	=	Berufskrankheitenverordnung
BTS	=	British Thoracic Society
CAS	=	Chemical Abstracts Service
C.E.C.	=	Commission of European Communities
CT	=	Computertomographie/Computertomogramm
EMP	=	Europäisches Mesotheliompanel
EPP	=	extrapleurale Pleuropneumonektomie
EU	=	Europäische Union
HE	=	Hounsfield Einheiten
i.d.F.v.	=	in der Fassung vom
Kap.	=	Kapitel
KM	=	Kontrastmittel
MPM	=	Malignes Pleuramesotheliom
MVZ	=	Medizinisches Versorgungszentrum
Pat.	=	Patient(en)
PE	=	Pleuraerguss
Pl.	=	Pleura
RGBI	=	Reichsgesetzblatt
TRGS	=	Technischen Regeln für Gefahrstoffe
UVV	=	Unfallverhütungsvorschrift
VBG	=	Verwaltungs-Berufsgenossenschaft
vergl.	=	vergleiche
VO	=	Verordnung
zirk.	=	zirkulär

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1 Computertomographie eines 65 jährigen Patienten mit malignem Pleuramesotheliom mit intrahepatischer Tumorausbreitung in koronarer Reformation
- Abb. 1.2 Pleuramesotheliom im PET-CT. Mit freundlicher Unterstützung der Praxis für Nuklearmedizin, PET-CT und Melokulare Bildgebung an der Asklepiosklinik Hamburg-Harburg
- Abb. 1.3 a: immunhistochemische Färbung eines histologischen Mesotheliom-Präparates mit Calretinin als Positivmarker, 20-fache Vergrößerung  
b: immunhistochemische Färbung eines histologischen Mesotheliom-Präparates mit Claudin4 als Negativmarker, 20-fache Vergrößerung  
Mit freundlicher Unterstützung durch H.-O. Wintzer vom MVZ Hanse Histologikum, Hamburg
- Abb. 1.4 Chrysotil, Fundort: Quebeck/Kanada, aufgenommen im Mineralogischen Museum am Mineralogischem Institut der Universität Hamburg, eigene Aufnahme
- Abb. 1.5 Krokydolith, Fundort: Ascotan/Chile, aufgenommen im Mineralogischen Museum am Mineralogischem Institut der Universität Hamburg, eigene Aufnahme
- Abb. 1.6 Sanierung und Entsorgung asbesthaltiger Fassadenverkleidung der Asklepios Klinik Harburg am 07.02.2012, eigene Aufnahme
- Abb. 3.1 nicht gekammerter linksseitiger Pleuraerguss in der Computertomographie
- Abb. 3.2 deutlich gekammerter linksseitiger Pleuraerguss in der CT
- Abb. 3.3 linksseitiges zirkuläres pleurales Tumorwachstum in der CT
- Abb. 3.4 rechtsseitige einzelnoduläre Pleuraverdickungen in der CT
- Abb. 3.5 kontrastmittelaufnehmendes Mesotheliom in der Computertomographie
- Abb. 3.6 linksseitiger Zwerchfellhochstand im Übersichtstopogramm
- Abb. 3.7 rechtsseitiges Mesotheliom mit infiltrativem Wachstum in die Thoraxwand
- Abb. 3.8 transdiaphragmales Tumorwachstum eines rechtsseitigen MPM in die Leber
- Abb. 3.9 Tumorinfiltration des Perikards in der Computertomographie
- Abb. 3.10 zusätzliche pulmonale Raumforderungen im Lungenparenchym
- Abb. 3.11 Beispiel für massive Ausprägung verkalkter Pleuraplaques
- Abb. 3.12 Beispiel für mäßige Ausprägung verkalkter Pleuraplaques
- Abb. 3.13 Beispiel für geringe Ausprägung verkalkter Pleuraplaques
- Abb. 3.14 basaler fibrotischer Lungengerüstumbau beidseitig im sog. Lungenfenster

## Tabellenverzeichnis

- Tab. 1.1 Wertungsschema des Europäischen Mesotheliompanels zur pathologischen Diagnosesicherung
- Tab. 1.2 Auswahl asbesthaltiger Produkte und deren Anwendungen / Einsatzzwecke
- Tab. 3.1 Häufigkeitsverteilung von Pleuraergüssen in der CT
- Tab. 3.2 Art und Häufigkeit von Pleuraergüssen in der CT
- Tab. 3.3 Lokalisation von Pleuraverdickungen im Vergleich
- Tab. 3.4 Kontrastmittelaufnahme des Tumors
- Tab. 3.5 Häufigkeiten eines Zwerchfellhochstandes und eines Mediastinalshifts im Vergleich
- Tab. 3.6 Zwerchfellhochstand und Mediastinalshift in möglicher Kombination
- Tab. 3.7 Zwerchfellhochstand in Korrelation zu einer tumorösen Zwerchfellbeteiligung
- Tab. 3.8 Mediastinalshift in Korrelation zu einem zirkulären Tumorwachstum entlang der Pleura
- Tab. 3.9 Zwerchfellhochstand in Korrelation zu einem zirkulären Tumorwachstum entlang der Pleura
- Tab. 3.10 Tumorinfiltrationen benachbarter Strukturen im Überblick
- Tab. 3.11 Infiltrationshäufigkeit primär benachbarter Strukturen
- Tab. 3.12 Infiltration ausschließlich einer direkt benachbarten Struktur
- Tab. 3.13 Infiltration von genau zwei unterschiedlichen, der Pleura direkt anliegenden Strukturen
- Tab. 3.14 Abdominalbeteiligung in Korrelation mit einer Zwerchfellbeteiligung
- Tab. 3.15 Perikardinfiltration in Kombination mit einer Mediastinalinfiltration
- Tab. 3.16 Infiltration des Mediastinums und des Perikards in Divergenz
- Tab. 3.17 Infiltration des Perikards und des Abdomens im Überblick
- Tab. 3.18 Häufigkeit sekundär infiltrierter Strukturen im Vergleich
- Tab. 3.19 vergrößerte mediastinale Lymphknoten in Korrelation mit einer Mediastinalinfiltration
- Tab. 3.20 Häufigkeit pulmonaler Raumforderungen
- Tab. 3.21 Häufigkeit verkalkter Pleuraplaques
- Tab. 3.22 Ausprägung hyaliner oder verkalkter Plaques
- Tab. 3.23 Häufigkeit fibrotischer Veränderungen

# 1 Einleitung

## 1.1 Das maligne Pleuramesotheliom (MPM)

Beim malignen Pleuramesotheliom (MPM) handelt es sich um einen seltenen, diffus wachsenden bösartigen Tumor der Mesothelzellen (31).

Allgemein gehen Mesotheliome hauptsächlich von der Pleura aus, seltener vom Peritoneum. So geben Krismann und Müller 2000 (18, 25) in ihrer Arbeit ein Verhältnis von 10:1 für eine primäre Mesotheliomentstehung in der Pleura im Verhältnis zu einer Entstehung im Peritoneum an. Seltener können Mesotheliome auch vom Perikard ausgehen. Krismann und Müller 2000 (18, 25) sprechen hier von 2% der Fälle. In Einzelfällen geht das Mesotheliom primär von der Tunica vaginalis testis aus (18, 25). Das pleurale Mesotheliom entsteht typischerweise in der Pleura parietalis (1). Makroskopisch handelt es sich um ein weißes, teils wechselnd derbes, teils pseudozystisches Fremdgewebe (18). Es tritt im Frühstadium meist unilateral in den basalen Pleurapartien auf und verbreitet sich apikal entlang des Pleuraspaltes (20). Dabei umgibt es später als Geschwulstpanzer die betroffene Lunge (20). Das weitere Tumorstadium folgt charakteristischerweise präformierten Spalten, wie beispielsweise den Interlobärsepten (18), und dringt in der Folge per continuitatem in benachbarte Strukturen vor. So findet man bevorzugt eine Tumorausdehnung in das Mediastinum, die Thoraxwand, das Perikard und das Zwerchfell. In späteren Stadien zeigt sich auch ein transdiaphragmaler Tumorbefall des Peritoneums. Insbesondere beim sarkomatoiden Subtyp kommt es im Spätstadium zu einer pulmonalen Infiltration, die sich in multiplen intrapulmonalen Tumorknoten manifestiert (18).

Das MPM ist ein seltener Tumor mit jährlich mehr als 600 im deutschen Mesotheliomregister gemeldeten Neuerkrankungen (Stand 2004) (25).

Häufiger als das MPM sind pseudomesotheliomatös wachsende metastatische Pleurakarzinosen, die überwiegend von Adenokarzinomen z.B. der Lunge, der Mamma, des Gastrointestinaltraktes, der Ovarien, des Pankreas und der Nieren ausgehen (18). Primäre Tumoren der Pleura stellen

lediglich 1-3% aller malignen pleural manifestierten Tumoren dar **(18)**. Das MPM wiederum ist der häufigste aller primären Pleuratumoren **(24)**.

In rund 90% der MPM-Fälle gilt eine frühere Asbestexposition als Ursache **(20, 25, 26, 18)**.

Sohrab und Konietzko **(34)** bezeichnen in ihrer Arbeit von 2002 das MPM sogar als „Signaltumor der Asbestexposition“.

Die Wahrscheinlichkeit an einem MPM zu erkranken liegt nach einer Asbestexposition je nach Autor zwischen 500 und 1000 mal höher als bei der Normalbevölkerung **(20, 34)**.

Zur Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Entstehung eines MPM gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Sie schwanken zwischen 10 und 60 Jahren und liegen im Mittel bei etwa 30-40 Jahren **(20, 34, 26, 31, 18)**. Die Erkrankung tritt meistens zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf **(20, 7, 34, 26, 18)**. Aufgrund des langjährigen Asbestverarbeitungszeitraums und der langen Latenzzeit ist in Deutschland mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 2010 und 2020 zu rechnen **(26, 18)**. Nach einem Artikel der Frankfurter Allgemeinen Zeitung\* vom 15.07.2012 unter Berufung auf Kraus\*\* soll der Erkrankungsgipfel zum aktuellen Zeitpunkt möglicherweise bereits erreicht sein. Für das Geschlechterverhältnis der von einem MPM befallenen Personen Mann/Frau werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. So erwähnen beispielsweise Neumeister et al. **(26)** unter Berufung auf Daten aus dem deutschen Mesotheliomregister ein Geschlechterverhältnis von 9 (Mann):1(Frau). Lange et al. hatten 1984 **(20)** bei 100 Untersuchungen ein Geschlechterverhältnis mit deutlich geringerem Männeranteil von 1,9 (Mann): 1(Frau) ermittelt. Die Tatsache, dass Männer wesentlich häufiger als Frauen betroffen sind, wird im Allgemeinen auf eine überwiegend Männer betreffende berufliche Asbestexposition zurückgeführt (insbesondere in der Werft-, und Asbestzementindustrie sowie der Isolierbranche; **20, 26, 18, 11)**.

\* Frankfurter Allgemeine Zeitung GmbH, Hellerhofstraße 2-4, 60327 Frankfurt am Main

\*\* Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Kraus, Leiter des Institutes für Arbeits- und Sozialmedizin an der Universitätsklinik Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen

Allerdings gab es auch bestimmte asbestverarbeitende Branchen in denen wegen des höheren Einsatzes von weiblichen Arbeitskräften die Anzahl von MPM-Erkrankungen bei Frauen höher lag, z.B. in der Asbesttextilindustrie (26, 11). Die unterschiedliche regionale Verteilung der asbestverarbeitenden Branchen führt daher auch zu regionalen Unterschieden im vorgenannten Geschlechterverhältnis (11).

Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung wird zwischen 4 und 18 Monaten angegeben (20, 7, 34). Die Patienten versterben in der Regel an den Folgen der lokalen Tumordinvasion, d.h. aufgrund der Auswirkungen auf Respiration und Atemmechanik (31).

Sehr häufig findet sich eine Assoziation mit anderen asbestverursachten Erkrankungen wie beispielsweise Pleuraplaques und fibrotischem Lungenparenchyumbau im Rahmen einer Asbestose.

## 1.2 Klinische Symptome

Die klinischen Symptome eines Pleuramesothelioms sind vielfältig.

Aufgrund einer vermehrten Sekretion von Pleuraflüssigkeit durch entartete Zellen entsteht durch meist einseitigen Tumorbefall ein ipsilateraler Pleuraerguss (26, 17).

Das langsame Tumorstadium begünstigt eine pulmonale Kompensation, so dass die Erkrankung in der Regel zunächst symptomarm verläuft (26). Hierdurch bedingt vergehen oft mehr als 6 Monate zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung (26, 31). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen 80% der Patienten einen erheblichen Pleuraerguss auf (31). In vielen Fällen ist zu diesem Zeitpunkt nicht nur die Pleura parietalis, sondern auch bereits die Pleura viszeralis mitbetroffen (18).

Ein Perikarderguss gilt in der Initialdiagnostik als Rarität (31).

Das Leitsymptom zum Diagnosezeitpunkt ist die aus dem Pleuraerguss resultierende Dyspnoe, die in vielen Fällen mit therapieresistentem Husten einhergeht (26, 31, 17). Häufig sind die Pleuraergüsse rezidivierend oder

therapieresistent (**18**). Gelegentlich klagen die betroffenen Patienten über Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Nachtschweiß (**31, 26, 17**).

Mit fortschreitender Tumorausbreitung kommt es zu einer Obliteration der komplementären Pleurablätter. Hieraus resultieren gekammerte Ergüsse, die durch die bildgebende Diagnostik festgestellt werden können. Im weiteren Verlauf ummauert die derbe bindegewebsartige Tumormasse den betroffenen Hemithorax und führt zu dessen Schrumpfung und zu einem Mediastinalshift zur erkrankten Seite. Viele der betroffenen Patienten nehmen eine schmerzbedingte Schonhaltung ein (**26, 17**). Bei der klinischen Untersuchung fällt initial ein abgeschwächter Klopfeschall des erkrankten Hemithorax auf. In späteren Stadien bei Tumorwachstum nach außen sind häufig derbe knotige Strukturen im Brustbereich von außen tastbar. Die Schrumpfung des befallenen Hemithorax fällt bei der Blickdiagnose als Thoraxasymmetrie auf.

Ein Befall des Perikards führt zu einem Perikarderguss und äußert sich in einer Ventrikelfunktionsstörung (**18**). Beim Übergreifen des Tumors in die Bauchhöhle tritt in der Regel ein Aszites auf (**31**). Bei Befall der Bauchhöhle zeigen sich bei endoskopischer Betrachtung zunächst mikronoduläre Serosaproliferate auf den Darmschlingen, dem Mesenterium, dem Netz oder dem parietalen Peritoneum (**18**). Später verkleben die Darmschlingen durch plattenartige Tumorkonglomerate mit daraus resultierender Motilitätsstörung. Die Patienten klagen über Übelkeit und Obstipation, die häufig durch einen mechanischen Subileus oder Ileus verursacht sind (**31**).

Paraneoplastische Befunde wie disseminierte intravasale Gerinnung oder hämolytische Anämie sind äußerst selten (**31**).

In einzelnen Fällen zeigt sich das klinische Bild einer oberen Einflusstauung durch Kompression der Vena cava superior (**31**).

## 1.3 Diagnostik des malignen Pleuramesothelioms

### 1.3.1 Allgemeine Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Pleuramesotheliom sollte eine ausführliche **Anamnese** erfolgen. Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Ausbruch des MPM und aufgrund des vielfältigen Asbest-einsatzes wird ein Asbestkontakt häufig nicht erinnert und daher oft von den Patienten verneint (26). Mit zunehmendem zeitlichem Abstand vom gesetzlichen Asbestverbot in Deutschland (vergl. Kap. 1.7.1.6) ist mit einer fortschreitenden Abnahme des Risikobewusstseins der Bevölkerung hinsichtlich des Umgangs mit noch im Verkehr befindlichen asbesthaltigen Produkten zu rechnen (43).

Die **körperliche Untersuchung** ist im frühen Stadium meist wenig ergiebig (34). Im Spätstadium fällt optisch die schon erwähnte schmerzbedingte Schonhaltung oder ein Mediastinalverzug zur erkrankten Seite auf (34). Zum Teil sind hierbei, wie bereits in 1.2 beschrieben, Tumormassen von außen tastbar.

Bei Vorhandensein eines Pleuraergusses macht sich in der Perkussion eine Klopfeschallverkürzung der Lungenbasis mit einem auskultatorisch abgeschwächten Atemgeräusch bemerkbar (34).

### 1.3.2 Bildgebende Diagnostik

Im Initialstadium wird häufig **eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax** als erste diagnostische Maßnahme zur Klärung der angegebenen Symptome angewandt. Hierbei zeigt sich typischerweise der meist einseitige, und nur in 5% der Fälle beidseitige (31), Pleuraerguss, der sich gekammert darstellen kann.

Im Frühstadium lässt sich das Mesotheliom nicht zwingend nachweisen. Häufig ist es durch den Pleuraerguss verdeckt und demaskiert sich erst nach einer Ergusspunktion.

Hierbei fallen pleurale Gewebsvermehrungen wie z.B. solide knollige Massen oder diffuse Pleuraverdickungen auf (31). Typischerweise zeigt sich im Spätstadium ein zirkuläres oder semizirkuläres Wachstumsmuster mit Um-mauerung der Lunge. Dabei kann sich eine Abnahme des betroffenen Lun-genvolumens mit einem sekundären Mediastinalshift zur erkrankten Seite zeigen (31).

Gelegentlich zeigt sich eine Assoziation mit verkalkten Pleuraplaques, selte-ner mit einer Asbestose im Sinne einer Lungenfibrose (31).

Die **Computertomographie** spielt in der Diagnostik des MPM eine tragende Rolle (37), da sie im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax, insbesondere in Spiraltechnik mit Kontrastmittelapplikation, eine de-tailliertere Darstellung erlaubt (31).

Sie wird unter anderem in den Guidelines der European Respiratory Society und European Society of Thoracic Surgeons als Standardverfahren empfoh-len (31, 37).

Im Frühstadium lassen sich noduläre oder disseminierte Auflagerungen und Verbreiterungen der parietalen Pleura als Hinweis auf ein MPM feststellen (26). Dennoch bleiben Verdachtsdiagnosen in diesem Stadium äußerst schwierig. Erst im fortgeschrittenen Stadium bei zunehmendem Tumorwachs-tum nimmt die Diagnosesicherheit zu (31). Mit der Computertomographie las-sen sich neben der betroffenen Pleuraregion auch alle angrenzenden Weich-teilstrukturen darstellen. Daher eignet sich die CT-Untersuchung insbesonde-re für das Tumorstaging (37).

Neben den oben genannten nodulären oder disseminierten Pleuraveränderungen zeigt sich in der CT typischerweise der bereits erwähn-te gekammerte, ipsilaterale Pleuraerguss (37). Im weiteren Verlauf der Er-krankung stellt sich der Tumor als derbe, schwartenartige Masse dar, die in die Interlobärsepten einwächst (26, 37).

Die Schrumpfung des betroffenen Hemithorax geht CT-morphologisch häufig mit einem ipsilateralen Zwerchfellhochstand, dem erwähnten Mediastinalshift zur betroffenen Seite und verengten Interkostalräumen einher (37).

In der Literatur wird für ca. 20% der CT-befundeten Fälle eine Assoziation mit verkalkten Pleuraplaques angegeben, die zum Teil vom Tumor schlecht ab-grenzbar sind, da sie oft von Tumormassen eingemauert werden (37).

Da das MPM benachbarte Strukturen infiltriert, zeigt sich im CT oft eine Tumorf infiltration in das Mediastinum, das Zwerchfell, das Perikard und die Thoraxwand (26, 37). In einigen Fällen ist ein transdiaphragmales Tumorz wachstum zu beobachten (31). Die Computertomographie eignet sich auch zur Beurteilung ossärer Infiltrationen und Fernmetastasen (31). Des Weiteren können in der CT-Darstellung vergrößerte Lymphknoten als Hinweis auf einen Tumorbefall gewertet werden. Dies ist für das multimodale Therapie-schem a von besonderer Bedeutung (26). Obwohl befallene Lymphknoten oft eine normale Größe aufweisen (26) und eine Lymphknotenvergrößerung eine Infiltration nicht beweist (37), ist die Computertomographie das am meisten gebräuchliche Verfahren zur Beurteilung vergrößerter Lymphknoten (37). Frühe Infiltrationen von Mediastinum, Perikard, Thoraxwand und Zwerchfell können durch CT nur begrenzt dargestellt werden (26, 31, 37). Trotz dieser Limitierung bleibt die Computertomographie die Untersuchungsmethode der Wahl für die initiale Bildgebung des MPM (37). Eine definitive Diagnose kann jedoch auch anhand der CT-Darstellung nicht gestellt werden. Hierzu sind ergänzende histologische bzw. immunhistochemische Untersuchungen notwendig (31) Eine Computertomographie kann daher eine zusätzliche invasive Diagnostik nicht ersetzen (26).

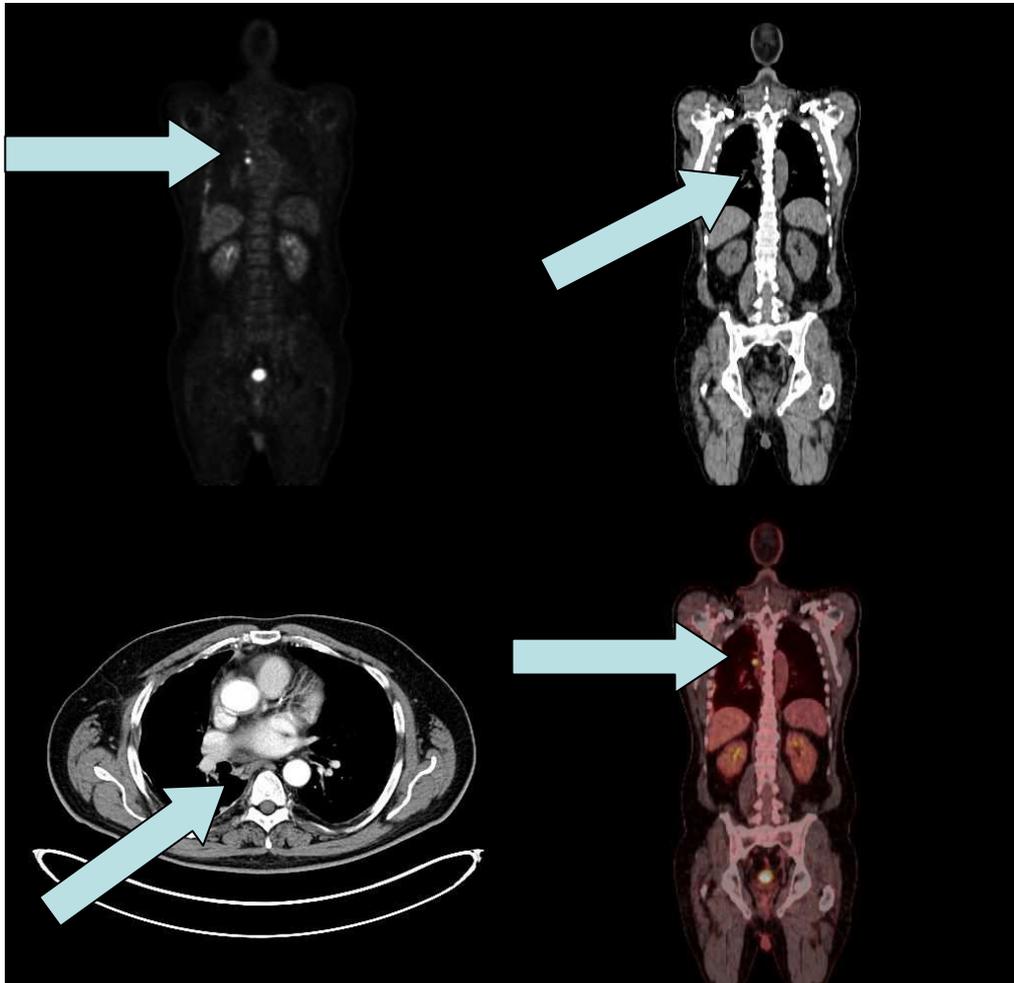


**Abb. 1.1** Computertomographie eines 65 jährigen Patienten mit malignem Pleuramesotheliom. Hier in koronarer Reformation. Transdiaphragmales Tumorwachstum mit intra-hepatischen Tumoranteilen (pathologisch gesichert). \* pleuraler Tumoranteil, ◆ intrahepatischer Tumoranteil, ▲ Magenanschnitt, ■ Nierenzyste

Eine **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)** (siehe Abb. 1.2) mit 18-F-Fluor-desoxyglukose (FDG), kann durch das sog. funktionelle Imaging erhöhte Stoffwechselaktivität aufzeigen (31). Sie kann, zur besseren anatomischen Zuordnung, mit einer Computertomographie zur sog. PET-CT kombiniert werden. Die **PET-CT** hat in der Darstellung eines MPM eine Spezifität und eine Sensitivität von etwa 90% (39). Ein weiterer Vorteil gegenüber der reinen Computertomographie ist die bessere Abgrenzbarkeit zwischen Tumor und Atelektase (31). Außerdem gelingt in der PET-CT eine bessere Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Eine Unterscheidung zwischen Karzinosen und einem MPM ist jedoch nicht immer möglich (26). Falsch positive Ergebnisse kommen bei entzündlich granulomatösen Erkrankungen und Pilzinfektionen vor (26). Im Zweifelsfall sollte bei pathologischer Anreicherung eine zusätzliche Histologie zum Ausschluss falsch positiver Ergebnisse erstellt werden (31). Im lokoregionären Staging der PET-CT ist die Sensitivität

in Bezug auf die korrekte Erfassung der lokalen Tumorausbreitung mit nur 19% niedrig (8).

Dies ist der Grund dafür, dass bis heute die Computertomographie als diagnostisches Standardverfahren empfohlen wird (31, 37).



**Abb. 1.2** PET-CT: 1,19cm messender Tumor (↑) eines histopathologisch gesicherten MPM dorsal des rechten Lungenhilus mit einer SUV-max von 16,14 im PET-, CT koronar-, CT transversal- und Fusions-Bild (von links oben nach rechts unten)  
Mit freudlicher Genehmigung der Praxis für Nuklearmedizin, PET-CT und Molekulare Bildgebung an der Asklepiosklinik Hamburg-Harburg

Eine weitere Möglichkeit zur Tumordarstellung ist die **Magnetresonanztomographie**. Im Vergleich zur Computertomografie ist eine bessere Beurteilung der Zwerchfellinvasion und der Thoraxwandinvasion möglich (31). So kann beispielsweise eine Zwerchfellinfiltration mit einer diagnostischen Genauigkeit von 82% (zum Vergleich CT:52%) dargestellt werden (31). Die diagnostische Genauigkeit für die Beurteilung eines mediastinalen Lymphknotenbefalls liegt wie beim CT bei 50% (31). Ähnlich wie im CT ist die Differenzierung zwischen benignen und malignen Erkrankungen eingeschränkt.

### 1.3.2 Invasive Diagnostik

Wie schon ausgeführt ist zusätzlich zur bildgebenden Diagnostik eine **invasive Diagnostik** zum sicheren Nachweis eines MPM erforderlich.

Häufig wird bei der initialen Ergussdrainage unter Ultraschallkontrolle eine zytologische Ergussanalyse durchgeführt (26, 31). In 26-40% der Fälle gelingt der Nachweis maligner Zellen im Punktat (31). Eine genaue Zelldifferenzierung ist meist jedoch nicht möglich, so dass die Diagnose eines MPM nicht oder nur sehr selten allein aufgrund dieser Untersuchungsmethode gestellt werden kann (31).

Eine weitere Möglichkeit im Rahmen der invasiven Diagnostik ist die **CT- gesteuerte Stanzbiopsie**. Wichtig ist hierbei, dass ausreichend große Gewebestücke von möglichst unterschiedlichen Regionen gewonnen werden. Ein negatives Ergebnis schließt ein Pleuramesotheliom jedoch nicht aus (31). In etwa 60-85% der CT- gesteuerten Punktionen gelingt eine Diagnosesicherung (26). Der Nachteil dieser Methode ist eine 10%ige Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Pneumothorax als Komplikation entwickelt (26), der allerdings selten drainagepflichtig ist (10). Eine weitere Komplikationsmöglichkeit nach einer Stanzbiopsie ergibt sich aus einer hohen Rate an Impfmastasen entlang des Stichkanals (37). Neumeister et al. (26) geben eine Impfmastasenrate von 22% nach CT- gesteuerten Punktionen an.

Zum Tumornachweis wird daher eine **Videoassistierte Thorakoskopie (VATS)** mit Probenbiopsien empfohlen (7, 26, 31, 17).

In 90-98% der Fälle gelingt eine histologische oder immunhistologische Diagnosesicherung (26, 31, 17). Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist die Möglichkeit des zeitgleichen lokoregionären Stagings (31). Hierbei können gezielt biotische Proben entnommen werden (7, 26, 17). Zudem ist die VATS komplikationsarm (7, 31).

### 1.3.4.1 Pathologie des malignen Mesothelioms

Histologisch bestehen die serösen Häute (Pleura, Peritoneum, Perikard, Tunica vaginalis) aus Serosadeckzellen (=Mesothelien) und bindegewebiger Endopleura. Hieraus erklärt sich, dass maligne Mesotheliome sowohl eine epitheloide als auch eine sarkomatoide Differenzierung oder Komponente aufweisen können (29). Nach WHO wird daher zwischen einem epitheloiden malignen Mesotheliom, einem sarkomatoiden malignen Mesotheliom und einem biphasischen malignen Mesotheliom (Mischtyp) unterschieden, wobei es sich bei den beiden extremen Formen nicht um eine Ausschließlichkeit sondern vielmehr um eine Wertigkeit handelt (29, 18).

Ausgangspunkt der malignen Mesotheliome sind vor allem die Pleura und das Peritoneum, dabei entstehen 70% der malignen Mesotheliome in der Pleura, 28% im Peritoneum. Wesentlich seltener bilden sie sich im Perikard und lediglich vereinzelt in der Tunica vaginalis testis aus (21).

Der epitheloide Typ dominiert im Peritoneum, der sarkomatoide hingegen in der Pleura.

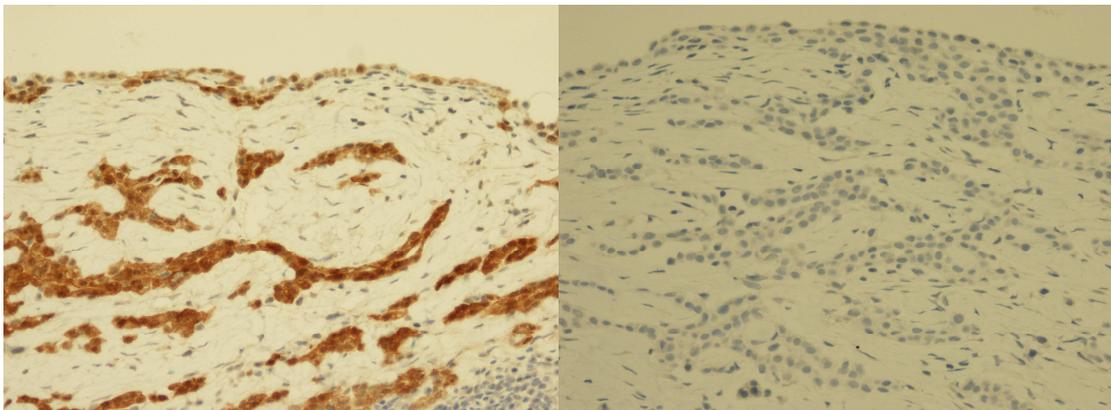
**Makroskopisch** zeigen maligne Mesotheliome typischerweise zunächst **diffus** knötchenartige Aufwerfungen der Serosa (daher korrekterweise auch als diffuses malignes Mesotheliom zu bezeichnen im Gegensatz zu der sehr selten vorkommenden Variante eines **lokalisierten** malignen Mesothelioms) (29), die im weiteren Verlauf zu zentimeterdicken Tumorplatten konfluieren können, welche dann die Lunge mantelförmig ummauern und komprimieren (3).

**Histologisch** zeigen die malignen Mesotheliome ein sehr variables Bild. In der epitheloiden Variante findet man in einem mesenchymalen Stroma Tumorverbände in Form von teils spaltartige oder mikrozystische Hohlräume ausbildenden Tubuli, papillären, soliden oder flächigen Formationen. Sie können einen Schleim aus prädominant sauren Mukopolysacchariden ausbilden, der sich in der histochemischen Färbung der histologischen Präparate PAS-negativ und Alcianblau-positiv darstellt (29). In der sarkomatoiden Variante stellen sich spindelförmige und teils auch sehr vielgestaltige Tumorzellen dar, welche in unterschiedlicher Dichte und Anordnung gelagert sein können.

Da die sichere Abgrenzung der malignen Mesotheliome von sekundär die serö-

sen Häute befallenden Karzinomen oder Sarkomen nicht möglich ist, erfordert die Diagnose eines malignen Mesotheliomes eine zusätzliche immunhistologische Analyse bei der histopathologischen Untersuchung. Bislang gibt es keinen für Mesotheliome absoluten spezifischen Marker, so dass ein Panel aus eher bei Mesotheliomen und eher bzw. ausschließlich bei Karzinomen ansprechenden Markern zum Einsatz kommen muss (z.B. Calretinin, WT-1, Zytokeratin 5/6 und Podoplanin als "Positivmarker" und BerEP4, CEA, CD 15 und Claudin 4 als "Negativmarker" im Falle der Differenzialdiagnose zu einem Karzinom bzw. eher bei Sarkomen exprimierte Marker im Falle eines sarkomatoiden malignen Mesothelioms) (18, 29, \*).

Aus einer in der Probengröße oder mangelnden "Trennschärfe" des immunhistologischen Markerprofils begründeten Unsicherheit resultiert der Umstand, dass eine definitive Diagnosesicherung trotz hinreichender Erfahrungen des Pathologen an dem zur pathomorphologischen Untersuchung entnommenen Gewebe nicht gelingen kann (26, 31, 29). Deswegen schlägt das Europäische Mesotheliompanel\* das in Tabelle 1.1 genannte Wertungsschema von 1985 vor (26).



**Abb.1.3a**

**Abb. 1.3b**

Histologisches Präparat eines MPM in 20-facher Vergrößerung. Färbung mit Calretinin als Positivmarker (a) bzw. Claudin4 als Negativmarker (b)

Mit freundl. Genehmigung von Dr. H.-O. Wintzer, MVZ Hanse Histologikum

\* Europäisches Mesotheliompanel (EMP): Das Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2 rue Mercier, 2985 Luxemburg, Luxembourg: The formation and function of the Mesothelioma Panel of the Commission of the European Communities (C.E.C.)

**Mesotheliom A:**

Sicheres Mesotheliom - kein Zweifel an der Diagnose.

**Mesotheliom B:**

Wahrscheinliches Mesotheliom - die Zurückhaltung kann ihre Begründung in der mangelnden Probengröße, der schlechten Qualität oder der mangelnden Differenzierung finden, oder das Fehlen gewisser histologischer Details kann zu leichten Zweifeln Anlass geben.

**Mesotheliom C:**

Mögliches Mesotheliom - die Diagnose kann nicht abgelehnt werden, aber es fehlen ausreichende Hinweise für eine positive Diagnose.

**Mesotheliom D:**

Wahrscheinlich kein Mesotheliom - die Diagnose ist zwar unwahrscheinlich, kann jedoch nicht absolut verneint werden.

**Mesotheliom E:**

Sicher kein Mesotheliom - die konkrete Diagnose eines anderen Tumors sollte angegeben werden.

**Tab. 1.1** Wertungsschema des Europäischen Mesotheliompanels zur pathologischen Diagnosesicherung

Wie in der Arbeitshypothese bereits erwähnt, wurden in der vorliegenden Arbeit nur Fälle der Kategorie A und B berücksichtigt.

## 1.4 Therapeutische Ansätze

Bis zum Jahr 2004 galt das MPM als kaum zu beeinflussen (33). So empfahl beispielsweise die British Thoracic Society (BTS) 2001 lediglich eine aktive Symptomkontrolle (33, 32). Standard war bis dahin vor allem die palliative Therapie zur Symptomlinderung (32, 33).

In der palliativen Behandlungssituation werden symptomatische Optionen wie Ergussdrainage, Talkumpleurodese zur Reduktion des Pleuraergusses bei Dyspnoe und analgetische Therapie, in ausgewählten Fällen durch eine „Radiatio contra Dolores“, angewandt (12).

Weitere Therapiemöglichkeiten sind **Operation**, **Chemotherapie** und **Strahlentherapie** (32), die innerhalb eines **Multimodalen Therapiekonzeptes** kombiniert werden können.

**Operativ** ist eine Pleurektomie mit Dekortikation als palliative Maßnahme zur Tumorverkleinerung und Ergusskontrolle möglich (32).

Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer radikalen extrapleuralen Pleuro-pneumonektomie (EPP) in kurativer Absicht (32). Problematisch ist hierbei die frühe Infiltration benachbarter Organstrukturen (32).

Ziel der EPP ist daher eine R0-Resektion, die durch eine en-bloc-Resektion der Lunge mit viszeraler und parietaler Pleura, Perikard und ipsilateralem Zwerchfell durchgeführt wird. Hierdurch wird eine Perikard- und Zwerchfellrekonstruktion notwendig. Die Erfolgsrate (Erreichen einer pathologisch gesicherten R0-Resektion) liegt bei sorgfältiger Patientenselektion bei 70%. Trotzdem entwickeln sich bei 43% dieser Patienten Rezidive (32).

Die **Chemotherapie** kann ebenfalls zur palliativen **und** kurativen Therapie eingesetzt werden und besitzt einen hohen Stellenwert im Multimodalen Therapiekonzept (12). Gütz 2010 und Serke 2005 geben als Standard für die Erstlinientherapie eine Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin mit dem Vorteil einer Überlebenszeitverlängerung an (12, 32). Das Ansprechverhalten liegt für diese beiden Substanzen in Kombination bei 32,5% (12).

Das **Multimodale Therapieschema** kommt vor allem für Patienten im frühen Stadium mit geringer Tumorausdehnung in Frage (32). Hierbei wird eine neoadjuvante **Chemotherapie** als Induktionsbehandlung oder eine adjuvante Therapie mit einer **operativen** (radikal oder palliativ) und einer anschließenden adjuvanten **Bestrahlung**, entweder des betreffenden Hemithorax oder der Eingangsstelle nach Pleurektomie, kombiniert (32). Des Weiteren findet die **Strahlentherapie** Anwendung zur Vorbeugung von Impfmastasen in Stichkanälen (12, 32).

Da das Zielvolumen für eine alleinige Strahlentherapie zu groß ist, findet sie als Monotherapie trotz einer hohen Strahlensensibilität des Tumors praktisch keine Anwendung (33). Die Therapie mit molekular gezielten Substanzen ist Bestandteil gegenwärtiger Forschung (12).

## 1.5 Anatomie der Pleura

Die Pleura besteht aus zwei Blättern, der Pleura viszeralis und der Pleura parietalis. Die Pleura viszeralis (auch Pleura pulmonalis) bedeckt die Lunge vollständig mit Ausnahme des Lungenhilus. Sie besteht aus einem einschichtigen Epithel mit untergelagertem Bindegewebe und einer Bindegewebsmembran, die sich aus elastischen und kollagenen Fasern aufbaut. Auf diese Schicht folgt eine lockere, gefäßreiche Bindegewebszone mit Arterien, Venen, Kapillaren und Lymphgefäßen.

Im Hilusbereich geht die Pleura viszeralis nahtlos in die Pleura parietalis über. Die Pleura parietalis kleidet den Brustraum von innen aus und trägt, je nach anatomischer Lage, verschiedene Namen: Der über dem Zwerchfell mit der Fascia phrenicopleuralis liegende Teil der Pleura parietalis wird als Pleura diaphragmatica bezeichnet. Der Bereich der Pleura mediastinalis bedeckt den mediastinalen Bindegewebsraum, und die Pleura costalis liegt der Fascia endothoracica an.

Die Pleura parietalis ist wie die Pleura visceralis aus einer einschichtigen Epithelschicht mit einer darunter liegenden Bindegewebschicht aufgebaut.

Das Serosaepithel der einander zugewandten Flächen der beiden Pleurablätter ist mit Mikrovilli besetzt, die eine Schicht aus Glykokalix tragen. Zusätzlich befindet sich im Pleuraspalt ein dünner Film seröser Flüssigkeit, um ein Gleiten der Lunge im Brustraum zu gewährleisten.

Diese physiologische pleurale Flüssigkeit wird durch den Blutdruck im Anfangsbereich der Kapillaren abgepresst und durch osmotischen Druck an den Kapillarenden wieder aufgenommen (22). Auf diese Weise werden täglich ca. 2,5 Liter Flüssigkeit von der Pleura parietalis sezerniert und von der Pleura viszeralis resorbiert (19).

Hierdurch wird ein regelmäßiger Austausch gewährleistet (22). Bei Störungen dieses Gleichgewichtes entstehen Pleuraergüsse (22).

Im Normalfall befinden sich bei einem gesunden Erwachsenen ca. 2-8ml Flüssigkeit zwischen den Pleurablättern (19). Das individuelle Volumen hängt nicht nur vom hydrostatischen Druck der systemischen Kapillaren, sondern auch vom kolloidosmotischen Druck der Pleuraflüssigkeit und des Blutes, sowie vom pleuralen Oberflächendruck ab (19). Die Pleura viszeralis wird so-

wohl von Pulmonal- als auch von Bronchialarterien versorgt. Die Blutversorgung der Pleura parietalis erfolgt über Intercostal- und Zwerchfellarterien, im Perikardbereich über die Aorta (5).

## 1.6 Entstehung des Pleuramesothelioms

Wie bereits erwähnt, gilt Asbest als Verursacher von über 90% der MPM.

Die Aufnahme des Asbests in den Körper erfolgt hierbei ausschließlich über die Atemwege. Die Fasergeometrie des Asbests gilt als Auslöser für die Tumorentstehung (36). Als „kritisch“ gelten Fasern mit einem Längen/Durchmesser-Verhältnis von 3:1, insbesondere wenn die Faser eine Länge von über 5µm und einen Durchmesser von unter 3µm aufweist (36, 45). Die genauen Mechanismen der molekularen Pathogenese sind derzeit nur unvollständig bekannt (18, 25). Man nimmt an, dass eine Vielzahl von genetischen Alterationen an der Tumorentstehung und –progression beteiligt sind (25).

Durch das Einatmen asbesthaltiger Stäube kommt es zu einer pulmonalen und pleuralen Ablagerung von Asbestfasern. Der daraus resultierende Reiz führt zu einer Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen. Die makrophagenvermittelte Entzündungsreaktion hat hierbei die größte Bedeutung. Die klonale T-Helferzell-Expansion bewirkt durch vermehrte Cytokinsekretion eine Immunglobulinsekretion durch B-Lymphozyten. Es kommt zu einer kaskadenartigen Freisetzung von Tumor-Nekrosefaktor-α, PDGF und Fibronectin durch Makrophagen (25, 18).

Die erhöhte Immunglobulinsekretion bewirkt bei Kontakt mit den Fasern an den Makrophagen eine gesteigerte Freisetzung von Sauerstoffradikalen und perpetuiert die Entzündungskaskade. Durch die Sauerstoffradikale werden DNA-Schäden wie zum Beispiel Mutationen oder Strangbrüche ermöglicht, die wiederum zu einem unkontrollierten Zellwachstum führen und damit krebsverursachend wirken können (25, 18).

Bedauerlicherweise ist das Frühstadium dieser kanzerogenen Zellentwicklung, ebenso wie bei anderen Krebsarten, mit den üblichen zur Verfügung stehenden Methoden kaum diagnostizierbar (Siehe Kapitel 1.2.3).

## 1.7 Ursachen des malignen Pleuramesothelioms

### 1.7.1 Asbest als Hauptursache des MPM

#### 1.7.1.1 Begriff

Als Asbest werden im heutigen Sprachgebrauch verschiedene chemisch verwandte, natürlich vorkommende silikatische Mineralfasern bezeichnet.

Das Wort Asbest ist etymologisch aus dem altgriechischen „asbestos“ = un- auslöschlich, unvergänglich abgeleitet. Allerdings wurde in der Antike die Bezeichnung „asbestos“ nur für ungelöschten Kalk (Ätzkalk) gebraucht. Der heutige Asbest wurde „amiantos“ = unbefleckt genannt. Diese Bezeichnung beruhte auf der Beobachtung, dass Gewebe aus Asbest nach einer Verschmutzung durch Abbrennen des Schmutzes über offener Flamme wieder sauber, d.h. fleckenlos wurden. Daneben waren Herkunftsbezeichnungen nach den antiken Fundorten auf Euböa („Karystos“ nach der Stadt Karystos) und in Zypern („Karpasios“ nach der Stadt Karpasia, dem heutigen Rizokarpazon) gebräuchlich. Erst in der mittelalterlichen und frühneuzeitlichen Literatur setzte sich dann, nicht zuletzt aufgrund der Irrmeinung, Asbest sei ein Stein, der, wenn er brenne, nicht mehr gelöscht werden könne, die Bezeichnung Asbest durch (2).

#### 1.7.1.2 Chemische und physikalische Beschaffenheit

Die Asbeste werden nach ihrer chemischen und morphologischen Beschaffenheit in die Gruppen der **Serpentinasbeste** und der **Amphibolasbeste** unterteilt.

Zu den **Serpentinasbesten** zählt vor allem

**Chrysotil** ( $\text{Mg}_6[(\text{OH})_8\text{Si}_4\text{O}_{10}]$ ); CAS Nr. 12001-29-5\* und CAS Nr. 132207-32-0\* ;sog. Weißasbest)

Zu den **Amphibolasbesten** zählen

**Aktinolith** ( $\text{Ca}_2(\text{Mg,Fe})_5[\text{OH}|\text{Si}_4\text{O}_{11}]_2$ ; CAS Nr. 77536-66-4\*)

**Amosit** ( $(\text{Fe}^{2+},\text{Mg})_7[\text{OH}|\text{Si}_4\text{O}_{11}]_2$ ; CAS Nr. 12172-73-5\*; sog. Braunasbest)

**Anthophyllit** ( $(\text{Mg,Fe}^{2+})_7[\text{OH}|\text{Si}_4\text{O}_{11}]_2$ ; CAS Nr. 77536-67-5\*)

**Krokydolith** ( $\text{Na}_2(\text{Fe}_3^{2+}\text{Fe}_2^{3+}[(\text{OH})_2|\text{Si}_8\text{O}_{22}]$ ; CAS Nr. 12001-28-4\*; sog. Blauasbest),

**Tremolit** ( $\text{Na}_2(\text{Fe}_3^{2+}\text{Fe}_2^{3+}[(\text{OH})_2|\text{Si}_8\text{O}_{22}]$ ; CAS Nr. 77536-68-6\*)

Physikalisch zeichnet sich Asbest durch eine **hohe Reiß- und Zugfestigkeit** aus, die über der von Stahldraht liegt. Zudem steigt die relative Zugfestigkeit bei sinkendem Durchmesser. Sie liegt für Krokydolith bei  $22.500\text{N/mm}^2$ . Gleichzeitig ist Asbest **elastisch** und lässt sich bei genügender Faserlänge problemlos auch **textil verarbeiten**, d.h. spinnen, weben stricken und wirken. Hinzu kommt eine Vielzahl weiterer Eigenschaften, die Asbest zu einem idealen Roh- und Werkstoff machen und zu seiner weiten Verbreitung im Industriezeitalter geführt haben. Er gilt als **nicht brennbar** und ist in hohem Maße **hitzebeständig** ( $>500^\circ\text{C}$ ). Sein Schmelzpunkt liegt -je nach Asbestart- bei  $>1500^\circ\text{C}$ . Er verfügt daher über eine hervorragende **thermische Isolationswirkung**. Ebenso hat er dank seiner geringen elektrischen Leitfähigkeit eine hohe **elektrische Isolationswirkung** (23, 26, 15, 45).

Zudem ist er chemisch stabil und somit weitestgehend **säure- und laugenbeständig**. Er ist außerdem **kaum biologisch abbaubar** und deshalb weitestgehend fäulnis- und verrottungsfest und witterungsbeständig. Aufgrund **guter Absorptions- und Adsorptions-eigenschaften** bindet sich Asbest gut mit anderen Stoffen und ist auch in der Form von Misch- oder Verbundprodukten leicht zu verarbeiten. Ein weiterer Vorteil ist die **massenhafte und preiswerte Verfügbarkeit** von Asbest (45).

\* The Chemical Abstracts Service of the American Chemical Society  
2540 Olentangy River Road, Columbus, OH 43202, U.S.A.

### 1.7.1.3

### Geschichte

Asbest wurde bereits in der Steinzeit verwendet. Dies bezeugen archäologische Funde von asbesthaltigen Töpferwaren in Nordkenia und Süd-Sudan (26). Auch in Finnland fand man bei archäologischen Grabungen spätsteinzeitliche asbesthaltige Keramiken (26, 2). Offenbar wurde hier der Asbest zur Sättigung des Tons verwendet (2)

Seit dem 5. Jahrhundert vor Christus findet Asbest immer wieder schriftliche Erwähnung. So erwähnt beispielsweise schon Sotakos im 3. Jahrhundert v. Chr. die feuerfesten Eigenschaften von Asbestgeweben (2). Pausanias beschreibt ca. 100 n. Chr. ein besonders altes Kultbild der Athene im Erechteion auf der Akropolis, dessen vom Bildhauer Kallimachos gefertigte goldene Lampe mit einem aus Asbestfasern gewebten Docht ein Jahr lang brennen konnte (ohne dass Öl nachgefüllt werden musste oder der Docht verbrannte) (2).

Nach mittelalterlichen schriftlichen Überlieferungen soll Karl der Große seine Gäste mit einem Tischtuch beeindruckt haben, das sich nach Gebrauch im Feuer reinigen ließ ohne dabei zu verbrennen (26).

### 1.7.1.4

### Rohstoffgewinnung, Verarbeitung und Verbrauch

#### Rohstoffgewinnung

Asbest kommt als Bestandteil serpentinischer und amphibolischer Gesteinsformationen im erdoberflächennahen Bereich vor und wird sowohl im Tage- als auch im Untertagebau abgebaut. Das weltweite Fördervolumen von Asbest lag im Jahre 2004 bei 2,36 Mio.t. Es verteilte sich 2004 geographisch wie folgt:

Russland	39,1 %	Brasilien	8,2 %
China	21,6 %	Simbabwe	5,5 %
Kasachstan	14,6 %	Kolumbien	2,5 %
Kanada	8,4 %		

(15)

Trotz des Verbots oder der Einschränkung des Einsatzes von Asbest in zahlreichen Ländern (**41**, **vergl. 1.7.1.6**) lag die weltweite Fördermenge nach Angaben des Bayerischen Landesamt für Umwelt (**45**) 2005 immer noch bei rund 2,2 Mio.t Asbest, da der jährliche Verbrauch insbesondere in Schwellenländern kontinuierlich ansteigt (**15**).

Eine dominante Rolle bei der Asbestgewinnung nahm und nimmt hierbei der Chrysotil-Asbest ein, der im 20. Jahrhundert zu mehr als 90 % der Weltförderung beitrug (**15**).

### **Verarbeitung**

Insgesamt sind über 3000 Anwendungen für Asbest bekannt (**45**, **41**).

Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin spricht in der „Regelung zum Schutz der Arbeitnehmer in der Bundesrepublik Deutschland“ sogar von über 3500 asbesthaltigen Produkten (**41**).

Insbesondere in der **Baustoffindustrie** wurde Asbest in großen Mengen eingesetzt, z.B. als Asbestzement, in Dachplatten, zur Isolierung in Feuerschutztüren, als Brandschutzbeschichtung auf Stahlträgern, die häufig als Spritzasbest aufgetragen wurde, in Fußböden, Farben, Tapeten, Außen- und Innenverkleidungen und Fassaden; in der **Fahrzeugindustrie** (z.B. Kupplungs- und Bremsbeläge); im **Schiffsbau** (vor allem im Innenausbau); in **Elektroartikeln**, z.B. in wärmeexprimierenden Geräten, wie Nachtspeicherheizungen, Föhnen, Öfen, sowie als Isolierung und zur sonstigen Wärme- oder Kälte­dämmung; aber auch in **Alltagsgegenständen und -produkten** wie Blumenkästen, Zahnpasta, Zigarettenfiltern und Textilien wurde Asbest eingesetzt (**26**, **45**, **40**, **15**, **2**).

Etwa 75% des Rohasbests wurden in Westdeutschland zu Asbestzement verarbeitet (**45**). In Ostdeutschland waren es sogar rund 85% (**40**).

- **Asbesttextilien**; z.B. Schutzkleidung, Bänder, Schnüre, Schläuche, Postsäcke, Feuerlöschdecken, Hitzeschutzisolationmatten, Dochte, Dichtungsschnüre, Transport- und Rolltreppenbänder
- **Asbestpapiere**, - pappen, -dichtungen; z.B. Zylinderkopf-Auspuffdichtungen im KFZ-Bau, Einlagen in Feuerschutztüren, Isolationsmaterialien in der Elektroindustrie, Rohre, Hülsen, Kessel- Chemieanlagen- und Apparatebau
- **Asbestzement**; z.B. Wellplatten, Fassadenisolierungen, Kunstschiefer, Rohre (Trinkwasserdruckleitungen, Abwasserleitungen), Abzugsrohre, Kabelschutz- und Mantelrohre, Blumenkästen, Fensterbänke, Formstücke. Bekannte Marken: Baufanit, Eternit, Fulgurit
- **Leichtbau- und Brandschutzplatten**; z.B. Feuerschutzplatten, Leichtbauplatten, Promabest, Sokalit, in Trennwänden, Fertighausbauteilen, Decken-Innenwandverkleidungen; Bekannte Marken: Neptunit, Sokalit, Baufatherm
- **Asbesthaltige Reibbeläge**; z.B. in Brems- und Kupplungsbelägen
- **Asbestisolierungen** für Brand,- Hitze- und Schallschutz; z.B. Spritzasbest, Matten, Packungen, Kissen, Schnüre, Füllmaterial in Dehnfugen, sowie Kabel- und Rohrdurchführungen
- **Asbesthaltige Kunststoffe und Formmassen**; z.B. Behälter, Akkugehäuse, Elektroisolierteile, Topfgriffe
- **Bituminöse und Bauchemische Produkte** mit Asbest; z.B. Fugenmasse; Bekannte Marken: Morinol, Zuschlagstoff zur Verringerung des Abriebs von Straßendecken
- **Asbesthaltige Bodenbeläge**, z.B. Cushion-Vinyl-Beläge, Flex-Platten, Vinyl-Asbest-Fliesen
- **Asbesthaltiges Talkum**

**Tab. 1.2** Auswahl asbesthaltiger Produkte und deren Anwendungen / Einsatzzwecke (**26, 40, 41, 45, 15, 2**)

### Verbrauch

Mit Beginn der Industrialisierung im 19. Jahrhundert stieg das weltweite Interesse an Asbest sprunghaft. Die ersten deutschen asbestverarbeitenden Fabriken wurden 1871 in Frankfurt, 1878 in Dresden und 1883 in München errichtet (**26**). Mit kriegsbedingten Unterbrechungen im ersten und zweiten Weltkrieg stieg die Einfuhr von Asbest in Deutschland, das über keine nennenswerten eigenen Asbestvorkommen verfügt, kontinuierlich bis zu einem Spitzen- Jahresverbrauch von > 250.000 t im Jahre 1977 (BRD und DDR) an. Dies war immerhin ca. 10 % der damaligen Weltproduktion.

Der maximale Asbestverbrauch lag in Deutschland zwischen 1965 und 1980 (**18**). Besonders hoch war der Asbesteinsatz in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts (**31**). Erst ab 1979 nahm der Asbestverbrauch der BRD (**34, 45**) und mit Beginn der 1980er (**26**) Jahre auch in der DDR ab.

**Geschichte**

Während zunächst die Suche nach immer neuen Einsatz- und Anwendungsmöglichkeiten für den preiswerten Werkstoff Asbest dessen Verbrauchsgeschichte beeinflusste und beherrschte, entwickelte sich die Erkenntnis seiner Gefährlichkeit für die menschliche Gesundheit und die Erforschung der gesundheitlichen Nebenwirkungen seines Einsatzes nur langsam.

Erste Fallbeschreibungen über gesundheitliche Folgen chronischer Asbestexposition gab es zwar schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts (26). So hatte 1902 beispielsweise Anderson, Asbest in die Liste von Stäuben mit Gesundheitsrisiko aufgenommen (26).

Neumeister et al. 2001 (26) geben in Ihrer Arbeit zahlreiche weitere Beispiele an, in denen der Kausalzusammenhang zwischen einer Asbestexposition und pulmonalen Erkrankungen im beginnenden 20. Jahrhundert beschrieben und erforscht wurden.

1930 wurde von Wood & Gloyne im Lancet der Begriff „Pulmonary Asbestosis“ geprägt (38). In den Folgejahren wurden die asbestbedingten Folgereaktionen wie Pleuraverdickungen und Pleuraverkalkungen beschrieben. Ab 1935 gab es einzelne Fallbeschreibungen von Lungentumoren bei Asbestarbeitern (26). 1941 gelang Nordmann et al. der Nachweis von asbestinduziertem Lungenkrebs bei Mäusen (26). Publikationen über Pleuratumoren bei Asbestarbeitern wurden 1952 von Cartier und 1954 von Lechner veröffentlicht (26).

**Einfluss von Asbest auf das Pleura-Erkrankungsrisiko:**

Auch die enge Assoziation zwischen Asbestexposition und gehäuftem Auftreten von Pleuramesotheliomen ist seit längerem bekannt. So beschrieben Wagner et al. 1960 den Kausalzusammenhang zwischen Krokydolith und dem gehäuften Auftreten maligner Mesotheliome (26). Sie veröffentlichten 1962 in der Zeitschrift Nature eine Arbeit, in der sie die Induktion von Mesotheliomen in Labortieren durch intrapleurale Injektion von Chrysotil und Krokydolith nachwiesen (26). Pott und Stanton stellten 1972 die inzwischen durch zahlreiche Tierexperimente gestützte und international anerkannte Hy-

pothese auf, dass hinreichend lange, dünne und biopersistente Fasern eine krebserzeugende Wirkung aufweisen (35, 28)

Nach dem heutigen Stand der medizinischen Erkenntnis können alle kommerziell verwendeten Asbestarten Pleuramesotheliome verursachen. Anders als beim asbestassoziierten Bronchialkarzinom ist für die Entwicklung maligner Mesotheliome keine Expositions-Schwellendosis bekannt. Es können auch kurze, gelegentliche und vergleichsweise geringe Asbestkontakte ausreichen, um nach entsprechender Latenzzeit Mesotheliome zu induzieren (18, 26). Daher kann auch keine gesundheitlich unbedenkliche Dosis angegeben werden (45, 11).

Man kann lediglich das mit der Inhalation von Asbestfasern verbundene Erkrankungsrisiko abschätzen (45). Dieses hängt wesentlich von dem Lebensalter der exponierten Person, sowie von Höhe und Dauer der **Asbestexposition** ab (45, 43). Allgemein gilt: Je früher (bezogen auf das Lebensalter der exponierten Person) eine Asbestexposition stattgefunden hat und je länger sie andauert, desto höher ist das Risiko an einem Mesotheliom zu erkranken (45, 43).

Neben der quantitativen und zeitlichen Asbestexposition ist das Erkrankungsrisiko auch von der karzinogenen Potenz der verwendeten Asbestfaser abhängig (26). Es wurde bereits erwähnt (**Kap. 1.6**), dass diese maßgeblich von der Geometrie Struktur und Größe der inhalierten Asbestfasern abhängt.

Auch die **Asbestart** hat, wie schon erwähnt, großen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.

Bei Chrysotil handelt es sich um ein Magnesiumsilikat mit geringem Eisenanteil (5). Aus diesem Aufbau resultiert, dass Chrysotil zum Teil durch Längsplitterung infolge eines Magnesiumverlustes im Körper degradierbar ist und somit in einem gewissen Umfang abgebaut werden kann (36, 45). Dennoch muss auch Chrysotil wegen seiner häufigen und massenhaften Verwendung als ein wesentlicher Auslöser von Pleuramesotheliomen angesehen werden. Im Gegensatz zu Chrysotil ist Krokydolith aus der Gruppe der Amphibol-asbeste im Gewebe kaum abbaubar und gilt daher schon wegen seiner Biopersistenz als die schädlichste aller Asbestfasern (36, 45, 17).



**Abb. 1.4** Chrysotil, Mineralogisches Museum Hamburg



**Abb. 1.5** Krokydololith, Mineralogisches Museum Hamburg

#### **1.7.1.6                    Verbote**

Mit der fortschreitenden Erforschung der Zusammenhänge zwischen einer Asbestexposition und dem Auftreten von hierdurch verursachten Krebserkrankungen des Lungen- und Kehlkopfbereichs und der Pleura entwickelte sich im arbeitsmedizinischen/gesetzgeberischen Bereich nach und nach eine zunächst noch gesundheitlich präventive dann aber immer mehr prohibitive Regulierung des Asbesteinsatzes, die letztlich zu seinem vollständigen Verbot in Deutschland und später auch in der EU führte.

Allerdings fanden die zunächst noch relativ vereinzeltten Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft nur langsam ihren Eingang in die sozialversicherungs- und arbeitsrechtlichen Regelungen und Vorschriften.

Zwar wurde die Asbestose schon 1936 in die Liste der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten aufgenommen (Dritte VO über die Ausdehnung der

Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 16. Dezember 1936, RGBl. I S.1117 ff.). 1941 wurde auch das Bronchialkarzinom in Verbindung mit einer Asbestose als Berufskrankheit anerkannt und 1950 wurde in Deutschland Lungenkrebs bei Asbestarbeitern als Berufskrankheit eingeführt (**26**), doch wurden „durch Asbeststaub verursachte Erkrankungen der Pleura“ erst 1988 als Berufskrankheit anerkannt (VO zur Änderung der BKV v. 22.3.1988, BGBl. I S.400) und erst mit der VO zur Änderung der siebten BKV v. 8.12.1976 wurde unter BK Nummer 4105 das „durch Asbest verursachte Mesotheliom des Rippenfells und des Bauchfells“ als Berufskrankheit geregelt. Im Jahre 1992 wurde auch das Mesotheliom des Perikards in die Gruppe der Berufskrankheiten aufgenommen, so dass die heute gültige Berufskrankheiten VO v. 31.10.1997 i. d. F. v. 11.6.2009 (BGBl. I S. 1273) unter Nummer 4105 das „durch Asbest verursachte Mesotheliom des Rippenfells, Bauchfells oder des Perikards“ als Berufskrankheit aufführt.

Ähnlich verlief die Entwicklung im Arbeitsschutzrecht. Am 1.8.1940 erließen die Unfallversicherungsträger berufsgenossenschaftliche Richtlinien zur Bekämpfung der Staubgefahr in asbestverarbeitenden Betrieben und im Jahre 1973 wurden durch die UVV VBG 119 v. 1.4.1973 zum „Schutz gegen gesundheitsgefährlichen mineralischen Staub“ Vorschriften zum Umgang mit asbesthaltigen Stäuben erlassen.

Im ersten Nachtrag zu dieser Unfallverhütungsvorschrift vom 01.10.1979 wurde das Versprühen und Aufspritzen von Asbest und asbesthaltigen Erzeugnissen verboten (**26, 45, 42**). Nach weiteren Verwendungsbeschränkungen für Asbest, z.B. ab 01.04.1982 für die Herstellung und Verwendung asbesthaltiger Bodenbeläge (**26, 45**) und den Verboten der Verwendung von Asbest in Nachtspeicheröfen im Jahre 1984 (**45**), wurden die bis dahin bestehenden berufsgenossenschaftlichen Verbote zur Verwendung von Asbest in die Gefahrstoffverordnung vom 1.10.1986 (BGBl. I S. 1470) übernommen.

Im Jahre 1993 wurden diese enumerativen Asbestverbote der Gefahrstoffverordnung durch die Chemikalienverbotsverordnung\* umfassend und grundsätzlich erweitert. Daher wird das Jahr 1993 allgemein als Jahr des umfassenden „Asbestverbots“ in Deutschland angesehen. Dies ist allerdings nur

bedingt richtig. Zum einen traten einige der ausgesprochenen Asbestverwendungsverbote erst zu einem späteren Zeitpunkt in Kraft und zum anderen sind bis heute einige Ausnahmen vom generellen Asbestverbot zugelassen, wie zum Beispiel die Verwendung chrysotilhaltiger Diaphragmen für Elektrolyseprozesse\*\*

Auch in der EU vollzog sich eine ähnliche Entwicklung wie in Deutschland, die in der EG Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates Nr. 190/2006 vom 18. Dezember 2006\*\*\* einen vorläufigen Höhepunkt fand. Diese VO spricht u.a. in Anhang XVII Nr. 6 ein am 1.6.2007 in Kraft getretenes umfassendes Verbot der Herstellung, des Inverkehrbringens und der Verwendung von Asbest aus.

### **1.7.1.7 Fortbestehendes Erkrankungsrisiko**

#### Weiteres Vorhandensein von Asbestprodukten

Die früher erzeugten Asbestprodukte sind, wenn auch in immer geringer werdendem Umfang, noch im Einsatz bzw. im Gebrauch. Angesichts der nahezu unbegrenzten Haltbarkeit von Asbest, seiner vielfältigen Einsatzmöglichkeiten, seines mengenmäßigen Einsatzes und der dadurch bedingten faktischen Unmöglichkeit seiner sofortigen Substituierung in allen Bereichen muss davon ausgegangen werden, dass auch nach dem endgültigen gesetzlichen Asbestverwendungsverbot noch auf viele Jahrzehnte hinaus asbesthaltige Produkte und Stoffe im Einsatz oder zumindest schlicht vorhanden sein werden.

\* BGBl. I S. 1720, aktuelle Version vom 26.11.2010, BGBl. I S. 1643,1644, zuletzt geändert am 28.7.2011, BGBl. I S. 1622

\*\* ChemVerbotsV i.d. F. v. 24.2.2012, BGBl. S. 212/263; Anhang zu § 1 Abschnitt 2 Spalte 3; vergl. auch BT Drucksache 17/1885 vom 26.5.2010.

\*\*\* REACH-Verordnung/EU-Chemikalien-Verbotsverordnung, Amtsblatt der Europäischen Union L 396 v. 30.12.2006

Hinsichtlich des Grades der Gefährlichkeit für das jeweilige Umfeld wird grob unterschieden zwischen „festgebundenem Asbest“ und „schwach gebundenem Asbest“. Damit soll der Grad der Eignung des betreffenden Produkts zur Abgabe von Asbestfasern, Asbestpartikeln und Asbeststäuben in die Umgebungs- und Atemluft gekennzeichnet werden (45).

Ein Beispiel für schwachgebundenen Asbest ist der sogen. Spritzasbest. Der Asbestanteil ist mit ca. 25-65% hoch (45, 40). Die Asbestfasern sind nicht ausreichend fest an das Trägermaterial gebunden (45). Durch Alterungsprozesse, durch Erschütterungen und durch mechanische Belastung können z.T. Asbestfasern stoßweise in die Umgebungsluft abgegeben werden (45).

Spritzasbest wurde hauptsächlich als Brandschutzisolierung auf Stahlträger aufgebracht und wird als Hauptquelle für die Asbestbelastung in entsprechenden Innenräumen verantwortlich gemacht (45).

In durch Spritzasbest belasteten Räumen können in der Raumluft einige tausend „kritische“ Fasern pro Kubikmeter Raumluft vorliegen (45).

Zum Vergleich: die allgemeine Hintergrundbelastung in der Umwelt beträgt ca. 100-150F/m<sup>3</sup> (45).

Bei Asbest-Sanierungsarbeiten steigen die Werte für Asbestfasern in der Atemluft derart an, dass strenge Sicherheitsmaßnahmen erforderlich sind. Einzelheiten werden in den „Technischen Regeln für Gefahrstoffe“ (TRGS) 519 vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales geregelt (44).

Als Zielwert für die Sanierung von Innenraumbelastungen werden Werte von 500F/m<sup>3</sup> genannt (45, 44, 41).

Ein Beispiel für festgebundenen Asbest ist Asbestzement. Der Asbestanteil beträgt hier ca. 10-15%. Die Asbestfasern sind durch die Vermischung und Verbindung mit dem Zement relativ stark gebunden und können nur bei mechanischem oder verwitterungsbedingtem (45) Abrieb freigesetzt werden. Da Asbestzement in **Innenräumen** keiner Verwitterung ausgesetzt ist, werden im eingebauten Zustand, solange kein mechanischer Abrieb erfolgt, praktisch keine Fasern freigesetzt. Eine Bewertung und Sanierung wird daher nicht gefordert (45). Wohl aber ist es verboten Fassadenteile aus Asbestzement mittels Dampfstrahlen oder ähnlicher abrasiver Methoden zu reinigen (43).

Eine Gefährdung durch Asbestfasern besteht aktuell nicht mehr aufgrund der (weil inzwischen verbotenen) Herstellung und Weiterverarbeitung asbesthalti-

ger Materialien und Produkte, sondern vor allem aufgrund von Abbruch-, Sanierungs- und Entsorgungsarbeiten des Bestands an asbesthaltigen Produkten und Stoffen, bzw. dem Aufenthalt in kontaminierten Gebäuden, sowie aufgrund von Heimwerkerarbeiten im Hobbybereich (40, 45, 44).

### **Die Asbestsanierung- und -entsorgung als risikosenkender und risikoe erhöhender Faktor**

Es liegt auf der Hand, dass der kontinuierlich fortschreitende Abbruch oder Umbau von asbestkontaminierten Gebäuden und Anlagen insbesondere im öffentlichen Bereich aber auch die Entsorgung sonstiger veralteter asbesthaltiger Produkte und Stoffe zu einer ständigen zumindest quantitativen Verringerung des Risikos einer Asbestexposition führt.

Andererseits steigen aber bei Asbestsanierungs- und -entsorgungsarbeiten wegen der hierbei erforderlichen mechanischen Trennung und des entstehenden Abriebs die Werte für Asbestfasern in diesem Arbeitsbereich derart an, dass für die hier beschäftigten Personen insoweit von einem unveränderten Expositionsrisiko gesprochen werden kann, das strenge Sicherheitsmaßnahmen erforderlich macht. Einzelheiten werden in den „Technischen Regeln für Gefahrstoffe“ (TRGS) 519 vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales geregelt (44).



**Abb. 1.6** Arbeiter mit Schutzkleidung und Atemmaske bei der Sanierung und Entsorgung asbesthaltiger Fassadenverkleidung der Asklepios Klinik Harburg am 07.02.2012 (festgebundener Asbest; nur geringe Sicherheitsvorkehrungen notwendig)

## 1.7.2 Weitere mögliche Ursachen des MPM

Wie bereits oben erwähnt gilt die Fasergeometrie in Kombination mit einer hohen Biopersistenz als auslösender Faktor maligner Pleuramesotheliome durch Asbest (45, 44).

Daher können Fasern mit ähnlichen chemischen, geometrischen und physikalischen Eigenschaften ebenfalls Mesotheliome hervorrufen.

Bekanntestes Beispiel hierfür ist **Erionit**.

Erionit ist ein mineralisches (vulkanisches) nicht-asbestartiges Zeolith, das in einigen Regionen der Zentraltürkei bodennah in Form von Aschen und Stäuben vorkommt. Die aus dem bodennahen Vorkommen resultierende Staub-, Faser- und Partikelverwehung führt zu einer Exposition der Bevölkerung in den umliegenden Dörfern und Städten (25, 26, 9, 18). Nach Schätzungen sind in der Türkei etwa 6 Mio. Menschen einer relevanten urbanen Exposition durch Erionit ausgesetzt (9). In einer Studie von Baris et al. 1979 waren in dem türkischen Dorf Karäin im Zeitraum von 1970 bis 1974 24 von 55 Todesfälle auf ein Pleuramesotheliom zurückzuführen (26). Die Auslösung von Mesotheliomen durch Erionit gilt im Tierversuch als bewiesen (26). Im deutschen Mesotheliomregister sind mehrere Patienten aus verschiedenen Orten der Türkei registriert, die als Gastarbeiter lange in Deutschland gearbeitet haben und an Mesotheliomen erkrankten. Eine Differenzierung zwischen urbaner oder beruflicher Exposition ist dabei deutlich erschwert (11).

Ein weiteres Beispiel sind insgesamt sieben an Mesotheliomen erkrankte Zuckerrohrarbeiter aus Indien und Louisiana. In Staubanalysen **veräscherter Zuckerrohrblätter** konnten Silikatrückstände mit einem Durchmesser von 0,85µm und einer Länge von 10-100µm gefunden werden (26).

**Künstliche Mineralfasern** wie z.B. Steinwolle oder Schlackenwolle werden vielfältig als Asbestersatzstoffe eingesetzt. Hierbei handelt es sich um amorphe Silikate mit einer erheblich größeren Fasergeometrie und einem differenten Bruchverhalten gegenüber Asbest (25, 18). Tierexperimentelle Daten zur Induktion von Pleuramesotheliomen sind widersprüchlich. So konnten im Tierversuch Mesotheliome bei direkter intraperitonealer Installation, jedoch

nicht nach inhalativer oder intratrachealer Exposition hervorgerufen werden (25). Bis zum Jahre 2004 wurde kein Mesotheliom im deutschen Mesotheliomregister registriert, welches sich auf eine reine Exposition mit künstlichen Mineralfasern zurückführen ließ (25).

Ein Zusammenhang zwischen inhalativem **Zigarettenrauch** und MPM ist nicht bekannt (Stand 2004) (25, 17). Zigarettenrauch in Kombination mit einer Asbestexposition begünstigt jedoch das Auftreten von Bronchialkarzinomen um ein Vielfaches (11, 13) Besonders grotesk erscheint hierbei die Tatsache, dass in den 50er Jahren Zigaretten der Marke Kent mit einem patentierten Filter (Micronit) ausgestattet waren, der unter anderem Krokydolith enthielt (15)

In der Literatur wird auch über das vermehrte Auftreten von Pleuramesotheliomen innerhalb bestimmter Familien berichtet.

Eine Bewertung dieser **familiären Häufungen** stellt sich als äußerst schwierig dar. Zum einen wurde häufig die Reinigung asbestbehafteter Arbeitskleidung durch Familienmitglieder durchgeführt, die somit ebenfalls Asbest ausgesetzt wurden. Zum anderen haben epidemiologische Studien ergeben, dass bei 71% der Mesotheliompatienten eine vorbekannte Krebserkrankung in der Familie vorlag. Bei untersuchten Bronchialkarzinompatienten waren es nur 44% (25).

Des Weiteren wird über eine Beteiligung des **Simian Virus 40 (SV 40)** bei der Entstehung maligner Mesotheliome diskutiert.

Das Virus kodiert unter anderem für 2 Proteine: klein-t-Antigen (tAg) und groß-T-Antigen (TAg). TAg kann sich an die wachstumshemmenden Proteine p53 und die Proteine der Retinoblastom-Familie binden und diese funktionell inaktivieren (25).

In humanen Mesotheliomen konnten von Light, Philadelphia 1994, erstmals SV 40-ähnliche DNA-Sequenzen nachgewiesen werden (25).

In einer Studie mit 118 Mesotheliomen, 13 reaktiven Veränderungen und 20 Vergleichsfällen mit malignen Lungentumoren, konnten in 57% der Fälle spezifische SV 40- DNA-Sequenzen der epitheloiden pleuralen und epitheloiden peritonealen Mesotheliome nachgewiesen werden. In den sarkomatoiden

und in den biphasischen Mesotheliomen und in den malignen Lungentumoren konnten diese Sequenzen in keinem Fall nachgewiesen werden (25).

## 1.8 Andere asbestassoziierte Erkrankungen

Neben den in Kapitel 1.2 und 1.3 beschriebenen pathologischen Veränderungen durch das maligne Pleuramesotheliom gibt es weitere aus einer Asbestexposition resultierende pathologische Veränderungen. Hierbei sind insbesondere das asbestinduzierte **Bronchialkarzinom**, die **Lungenasbestose** sowie hyaline oder verkalkte **Pleuraplaques** zu nennen.

Das **Bronchialkarzinom (BC)** ist in Deutschland das zweithäufigste Tumorerleiden. Es kann durch viele verschiedenen Noxen hervorgerufen werden. Dabei geht man von einer langjährigen Latenz zwischen Inhalation der Noxe und der Tumorentstehung aus.

Über 80% der Patienten mit Bronchialkarzinomen haben eine positive Anamnese für Tabakrauchexposition (19, 11).

Weitere Noxen für die BC-Entstehung können unter anderem Metalle und deren Metallsalze, alkylierende Verbindungen, Vinylchlorid, Arsenverbindungen und Asbest sein (19).

Asbest spielt bei der BC-Entstehung im Vergleich zu anderen BC verursachenden Noxen eine untergeordnete Rolle und ist für die Entstehung eines BC als nicht spezifisch einzustufen. Findet neben der Asbestexposition ein zusätzlicher Tabakkonsum statt, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der BC-Entstehung um ein Vielfaches (11, 17).

Durch die inkorporierten Asbestfasern wird pulmonal eine unspezifisch chronisch-entzündliche Fremdkörperreaktion, die **Lungenasbestose** (eine generalisierte, basal betonte Fibrosierung der Lunge), ausgelöst. Es werden 4 Schweregrade nach Craighead unterschieden, wobei erst Veränderungen ab Grad II radiologisch erkannt werden können (4). Diese fibrotischen Veränderungen sind in den kaudalen und in den dorsalen Lungenabschnitten am ausgeprägtesten.

**Hyaline Pleuraplaques** sind weiße, tafelbergartige erhabene scharf begrenzte, zuweilen verkalkte, häufig rippenparallele oder auch symmetrische Fibrosen, die in etwa 70% mit einer vermehrten Asbestbelastung (beruflich/urban) korreliert sind. Sie treten bevorzugt im Bereich der Pleura parietalis auf. Sie finden sich jedoch auch auf dem Zwerchfell, hier bevorzugt im Centrum tendineum oder seltener in der Pleura pulmonalis. Man findet sie bei ca. 50% der pathologischen Mesotheliombefunde zusätzlich im Operations-/Obduktionsgut.

Pleuraplaques verkalken zu einem großen Teil nach einer Latenzzeit von ca. 10-20 Jahren (**18, 17**). Pleuraplaques können jedoch nicht als Präkanzerosen angesehen werden.

Die formale Pathogenese ist noch nicht abschließend geklärt. Asbest wird in etwa 70% der Fälle als kausalpathogenetisches Agens angesehen, daher werden insbesondere verkalkte Pleuraplaques als Marker für eine stattgehabte Asbestexposition angesehen.

Alternative Ursachen für die Plaquentstehung sind rezidivierende, bevorzugt auch postspezifische Pleuritiden, vereinzelt jedoch auch andere Stoffe wie beispielsweise das bereits erwähnte Erionit (**9, 18, 21**).

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Das Patientenkollektiv**

Die vorliegende Arbeit betrachtet retrospektiv 100 Patienten mit pathologisch gesichertem Pleuramesotheliom, bei denen im Zeitraum vom 17.02.2004 bis 24.08.2010 in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie eine Multislice-Thorax-Computertomographie zu diagnostischen Zwecken erfolgte. Das Patientenkollektiv bestand zu 89% aus Männern und zu 11% aus Frauen. Der Altersdurchschnitt war zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung 71 Jahre (♂: 70,5; ♀:76,33) mit einer Spanne von 41-90 Jahren (♂41-90; ♀:62-87). Bei einer Vielzahl der Patienten lagen mehrere CT-Untersuchungen vor. In diesen Fällen fand die CT-Untersuchung Berücksichtigung, welche zeitlich am nächsten zur pathologischen Probeentnahme lag. Die diagnostische Computertomographie erfolgte in 47% (n=100) der Fälle mindestens einen Tag vor der pathologischen Sicherung mit einem zeitlichen Abstand von 1 bis 1204 Tagen (Durchschnitt 40,7d). Bei 52 Patienten wurde das histopathologische Präparat mindestens einen Tag vor der Computertomographie mit einer Zeitspanne von 1 bis 623 Tagen (Durchschnitt 80,56d) gewonnen. Bei einem Patienten erfolgte die histopathologische Probeentnahme am Tag der CT-Untersuchung.

### **2.2 Die Multi-Slice-Computertomographie**

Die Multi-Slice-KM-Computertomographien erfolgten monophasisch an einem Somatom Sensation 16, einem 16-Zeilen-Gerät der Firma Siemens aus dem Baujahr 2003\*.

Der Patient lag in Rückenlage und wurde von Höhe der unteren Halswirbelkörper bis zu den oberen Abdominalorganen gescannt. Während der Prozedur befand sich der zu Untersuchende in inspiratorischer Atemruhigstellung.

Die Schichtdicke betrug 5mm, Schicht an Schicht im Spiralverfahren mit einem Pitch von 1,3-1,6. Zum Bolustracking wurde die Region Of Interest (ROI) in den Truncus pulmonalis gelegt, die CT nach einer beginnenden Kontrastie-

rung mit einer Verzögerungszeit (Delay) von 5 Sekunden gestartet. Die kontinuierliche Dosisanpassung erfolgte über Siemens Cardose in Abhängigkeit vom zu untersuchenden Volumen.

Als Kontrastmittel stand Imeron, ein nichtionisches jodhaltiges Kontrastmittel mit einem Jodgehalt von 300mg Jod/ml als Injektionslösung zur intravasalen Injektion zur Verfügung.\*\* Das Kontrastmittel wurde in den meisten Fällen über eine intravenöse kubitale Venenverweilkanüle, seltener über einen zentralen Venenkatheter, im Bolus von 70ml injiziert, wobei üblicherweise mit 20ml 0,9%iger NaCl-Lösung nachgespült wurde.

Die Verabreichung erfolgte über eine Injektionspumpe Typ Stellant des Herstellers Medrad.\*\*\*

Zur optimalen Beurteilung der Weichteilstrukturen erfolgte die Betrachtung im vordefinierten Weichteilfenster mit einem Window von 350 HE bei einem Center von 50 HE, und zur Beurteilung des Lungenparenchyms im Lungenfenster mit einem Window von 1500 HE bei einem Center von 500 HE.

## **2.3 Die Histopathologische Untersuchung**

In allen 100 untersuchten Fällen erfolgte eine histopathologische Diagnosesicherung im Rahmen von pathologischen Untersuchungen oder Sektionen.

Die Untersuchungen erfolgten, von Beginn des Untersuchungszeitraumes, im Institut für Pathologie der Asklepios Klinik Harburg unter der Leitung von Prof. Kastendieck, bis zur Ausgliederung des Institutes zum MVZ Hanse Histologikum\*\*\*\* im Jahre 2009, dass die Untersuchungen fortsetzte.

Untersucht wurde nach den in Kapitel 1.3.4 beschriebenen Kriterien.

Die Einteilung erfolgte nach dem erwähnten Schema des europäischen Mesotheliom Panels. In dieser Arbeit fanden nur Befunde der Einteilung A und B Berücksichtigung.

\* Siemens AG Healthcare Sector, Henkestraße 127, D-91052 Erlangen, (ehemals Siemens Medical Solutions (med) (bis 2007) ; ehemals Medizinische Technik (UB Med) (bis 2001)).

\*\* Bracco Imaging Deutschland GmbH, Max-Stromeyer-Strasse 116, D-78467 Konstanz.

\*\*\* Medrad Inc. Heilman Center, 625 Alpha Drive, Pittsburgh PA 15238, USA.

\*\*\*\* MVZ Hanse Histologikum GmbH, Fangdieckstraße 75a, 22547 Hamburg, gegründet 2008, hervorgegangen aus der Asklepios-Gruppe Hamburg; Dres. Tiemann. Schulte, Heidorn Partnerschaft, Institut für Hämatopathologie Hamburg, Postfach 540640.

### 3. Ergebnisse

Bei der Auswertung aller Multi-Slice-Computertomographien (100) wurden folgende Kriterien berücksichtigt (Angaben in % der Gesamtpatientenzahl n=100, die der Anzahl der untersuchten CT-Befunde entspricht):

-	Pleuraerguss der betroffenen Seite.....	88%
-	Zusätzlicher Pleuraerguss der nicht primär betroffenen Seite.....	16%
-	Art des Pleuraergusses (gekammert).....	71%
-	Vorhandensein (und Art) der pleuralen Verdickungen .....	99%
-	Kontrastmittelenhancement des Tumors .....	76%
-	Mediastinalshift zur erkrankten Seite.....	42%
-	Zwerchfellhochstand der erkrankten Seite .....	19%
-	Tumor-Infiltration des Mediastinums.....	42%
-	Tumorinfiltration des Perikards.....	31%
-	Tumorinfiltration der Brustwand.....	18%
-	Tumorinfiltration des Zwerchfells .....	52%
-	Tumorinfiltration des Abdomens.....	3%
-	Assoziation mit mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen.....	71%
-	Vorhandensein pulmonaler Rundherde/Fleckschatten.....	15%
-	Assoziation mit verkalkten Pleuraplaques.....	54%
-	Assoziation mit fibrotischen Lungenparenchymveränderungen.....	79%

Darüber hinaus fanden folgende Kriterien Berücksichtigung:

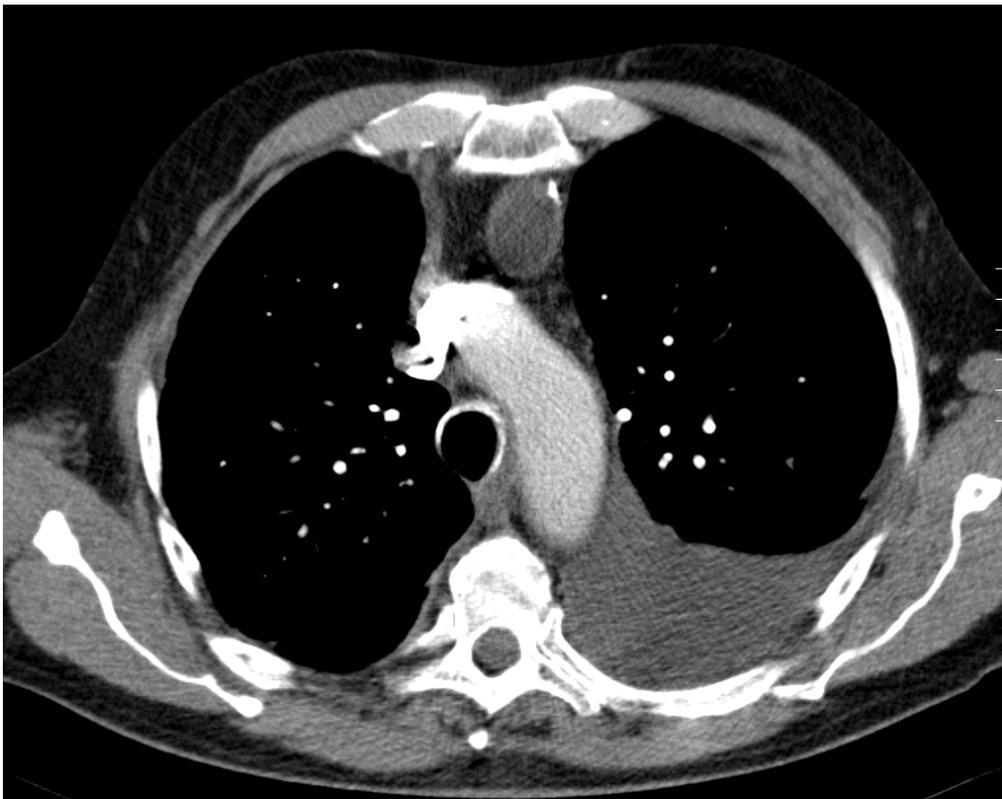
- Wachstumsstruktur des Tumors
- Ausmaß der verkalkten Pleuraplaques

### 3.1 Art und Häufigkeit von Pleuraergüssen

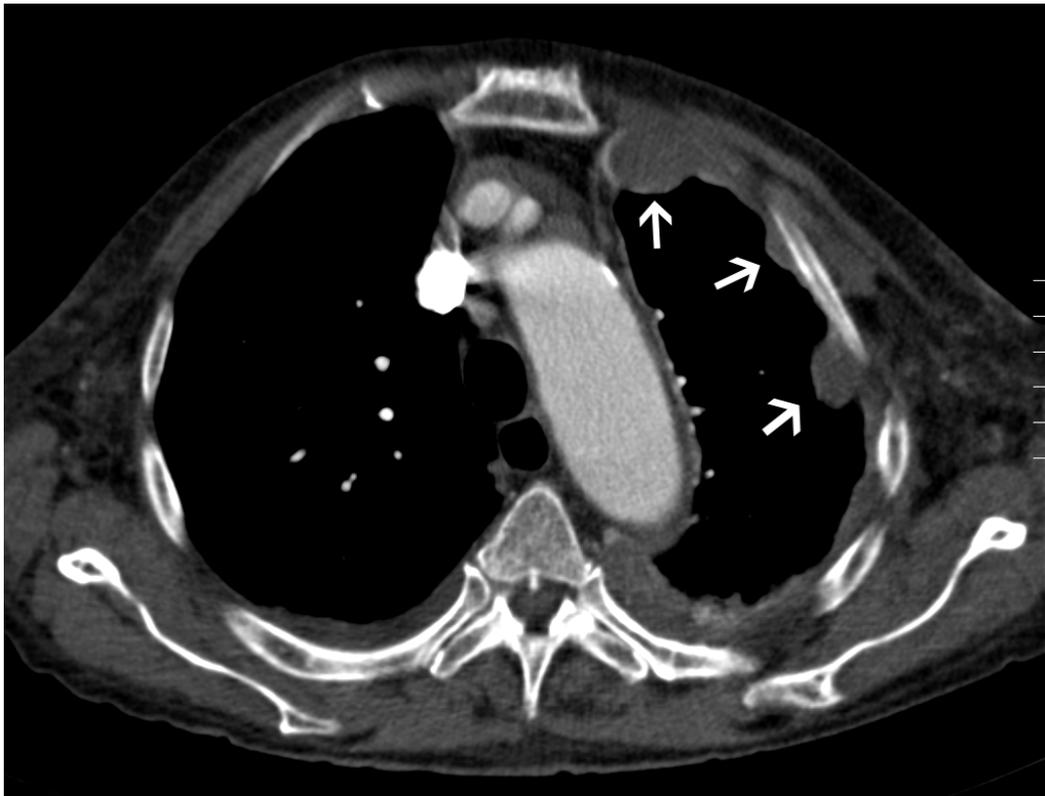
In 88% der Fälle konnte ein ipsilateraler Pleuraerguss festgestellt werden. Bei 16 Patienten konnte zusätzlich auch ein kontralateraler Pleuraerguss nachgewiesen werden.

Insgesamt 12 Patienten wiesen keinen Pleuraerguss auf.

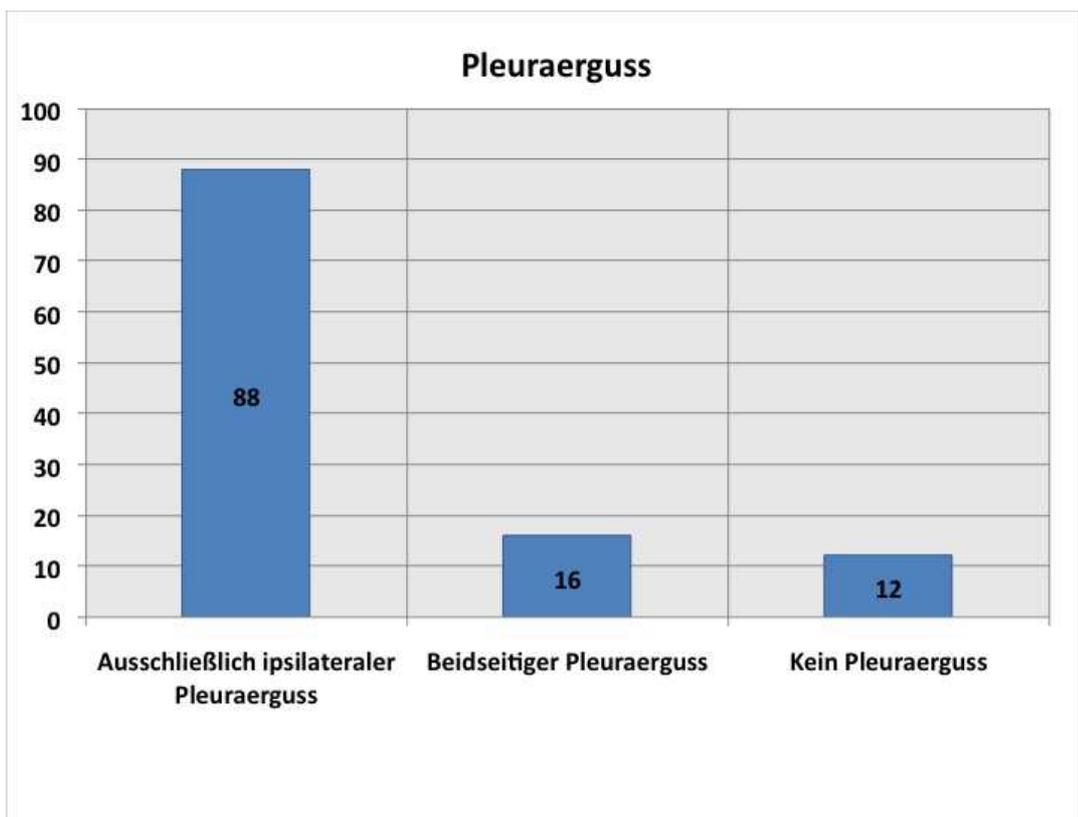
Ein kontralateraler Pleuraerguss ohne Nachweis eines ipsilateralen Pleuraergusses gelang in keinem der Fälle. Insgesamt hatten 71 der 88 Patienten mit Pleuraerguss auch einen gekammerten Pleuraerguss. Das sind 80,68% aller Patienten mit Pleuraerguss. Bei 17 Patienten konnte ein nicht gekammerter Pleuraerguss nachgewiesen werden, das entspricht 17% aller Patienten und 19,32% aller Patienten mit Pleuraerguss.



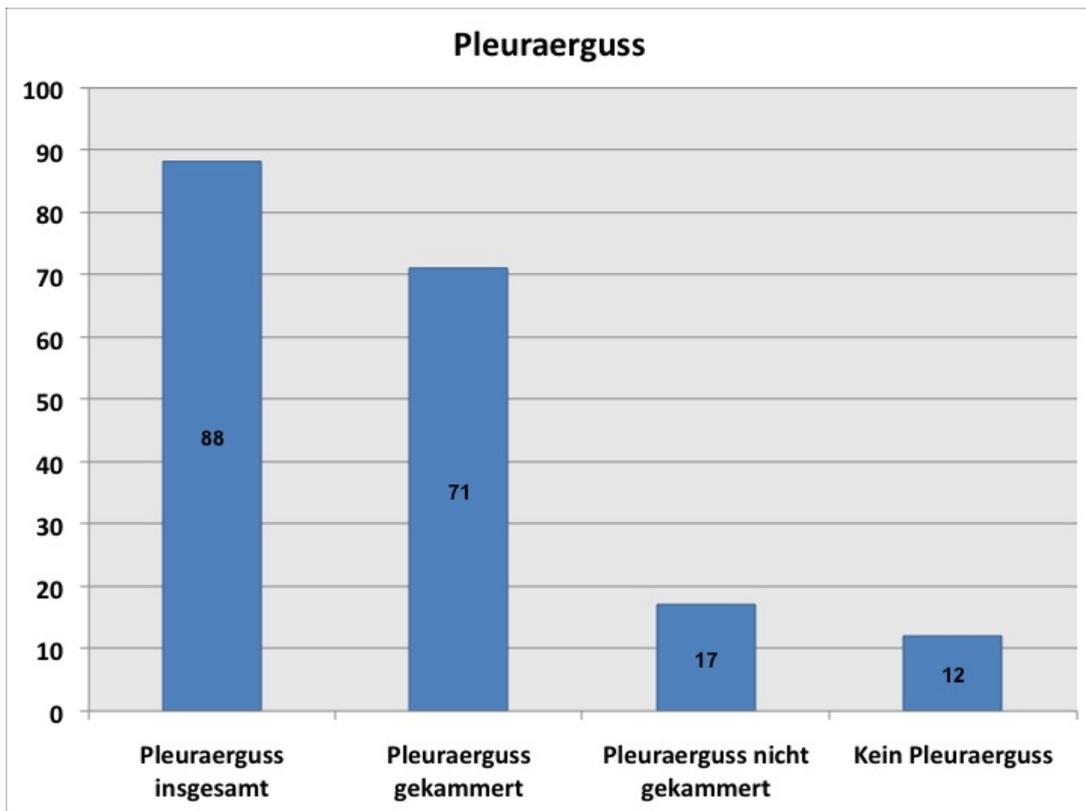
**Abb. 3.1** Nicht gekammerter linksseitiger Pleuraerguss in der Computertomographie.



**Abb. 3.2** Deutlich gekammerter linksseitiger Pleuraerguss (↑) in der CT.



**Tab. 3.1** Häufigkeitsverteilung von Pleuraergüssen in der CT; Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Tab. 3.2** Art und Häufigkeit von Pleuraergüssen in der CT im Vergleich; Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

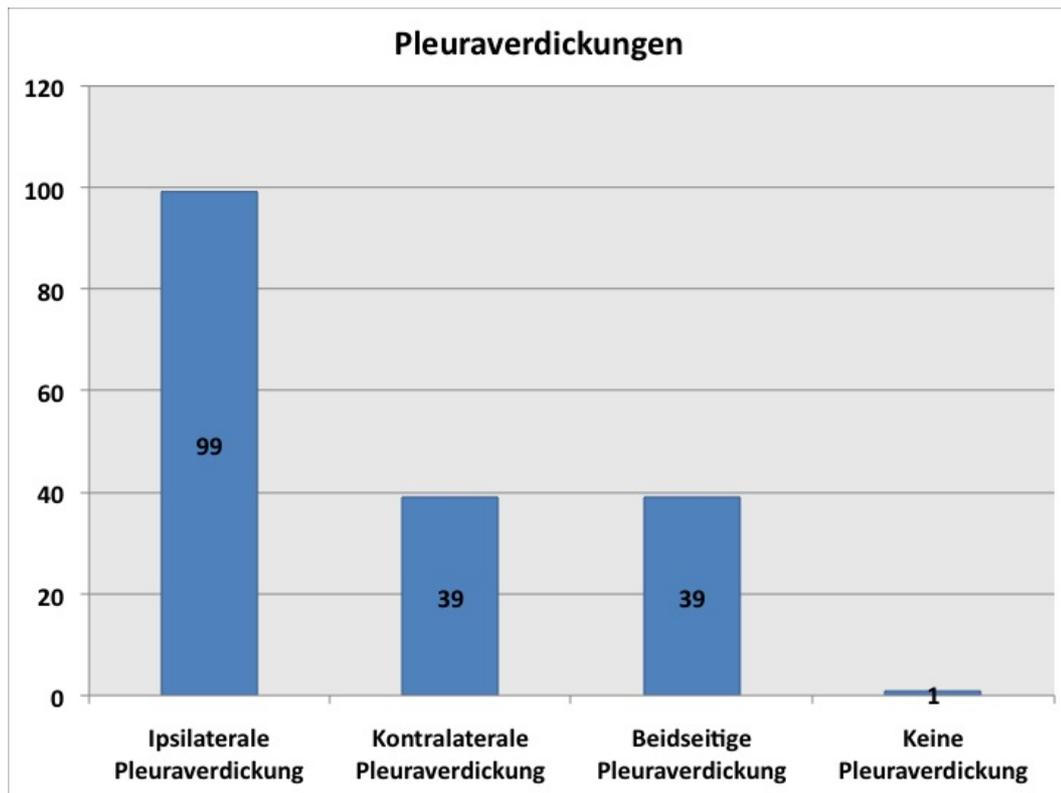
### 3.2 Art und Häufigkeit von Pleuraverdickungen

Insgesamt 99 der 100 Patienten wiesen eine pleurale Verdickung auf.

Bei 70 Fällen war diese Pleuraverdickung zirkulär, entlang des Pleuraspaltes angeordnet. 29 Patienten wiesen noduläre, nicht zirkulär konfluierende Verdickungen auf, wobei der Übergang von nodulärer zu zirkulärer Pleuraverdickung fließend ist. Bei lediglich einem Patienten konnte keine Pleurale Verdickung festgestellt werden.

Bei Insgesamt 39% aller Patienten fiel eine Pleuraverdickung des kontralateralen Hemithorax auf. 61% aller Patienten hatten keine kontralaterale Pleuraverdickung.

Bei keinem der Patienten konnte eine kontralaterale Pleuraverdickung ohne Nachweis einer ipsilateralen einzelnodulären oder zirkulären Pleuraverdickung festgestellt werden.



**Tab. 3.3** Lokalisation von Pleuraverdickungen im Vergleich, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

Wie aus Tabelle 3.4 hervorgeht wurde nur bei **einem** Patienten CT-morphologisch **keine** Pleuraverdickung festgestellt. Dieser Patient wies lediglich einen symptomatischen Pleuraerguss auf. Bei der pathologischen Aufarbeitung des Pleuraergusspunktes konnte bereits ein Mesotheliom nachgewiesen werden. Somit handelt es sich in diesem Fall wahrscheinlich um ein sehr frühes Krankheitsstadium.



**Abb. 3.3** Linksseitiges zirkuläres pleurales Tumorwachstum in der CT



**Abb. 3.4** Rechtsseitige einzelnoduläre Pleuraverdickungen in der CT.

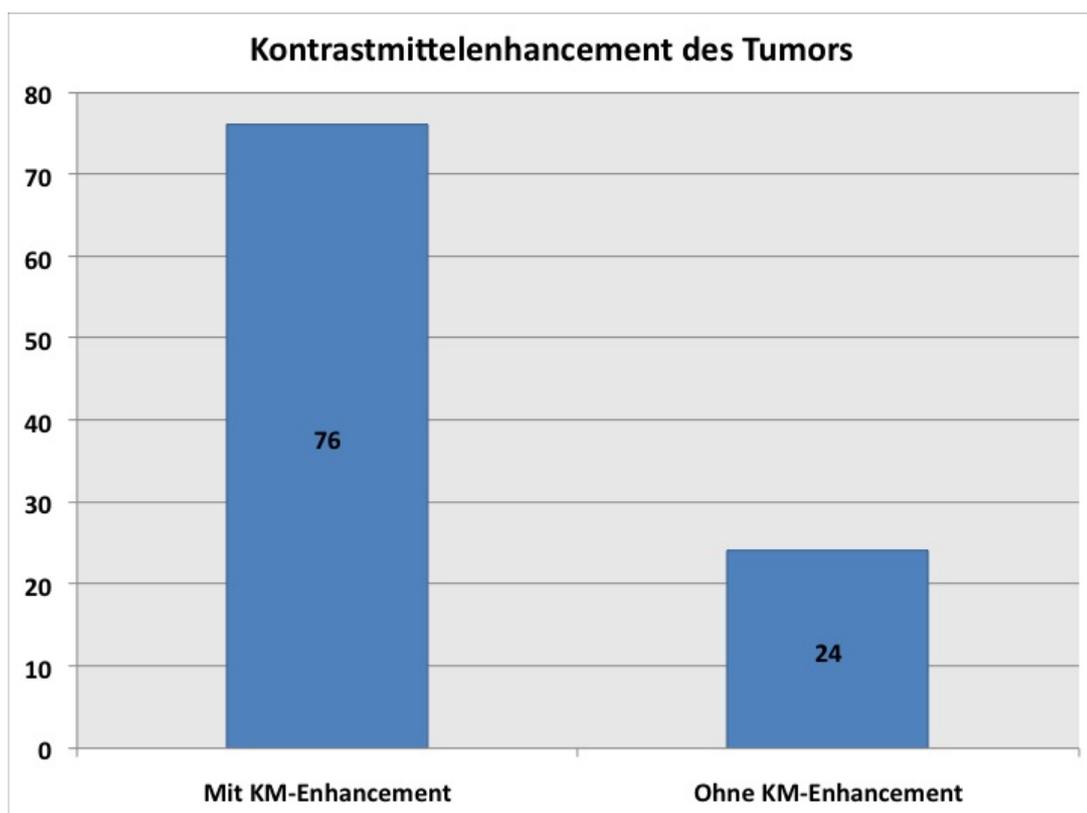
### 3.3 KM-Enhancement des Tumorgewebes

Die untersuchten Multi-Slice-Computertomographien wurden selektiv in einer arteriellen Kontrastmittelphase durchgeführt.

Hierdurch ist eine Kontrastmittelanreicherung der Tumoranteile in der früharteriellen Phase erkennbar.

Da jedoch keine zusätzlichen nativen oder venösen Serien vorlagen, ist das Kontrastmittelenhancement teilweise nur erschwert von möglicherweise angrenzenden Atelektasen oder kalkhaltigen Pleuraplaques abzugrenzen.

Bei 76 Patienten konnte ein Kontrastmittelenhancement der tumorösen Anteile festgestellt werden. Während in 24 Fällen der Nachweis nicht gelang.



**Tab. 3.4** Kontrastmittelaufnahme des Tumors, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Abb. 3.5** Kontrastmittelaufnehmendes Mesotheliom(↑), angrenzender gekammerter Pleuraerguss (♣)

### 3.4 Mediastinalshift / Zwerchfellhochstand

Bei 42% aller Patienten konnte ein Mediastinalshift zur erkrankten Seite festgestellt werden. Ein Mediastinalshift zur Gegenseite wurde in keinem der Fälle beobachtet. 58 Patienten wiesen kein Mediastinalshift auf.

In 19% der Fälle konnte ein Zwerchfellhochstand der betroffenen Seite dokumentiert werden. Ein Zwerchfellhochstand der Gegenseite wurde in keinem der Fälle festgestellt.



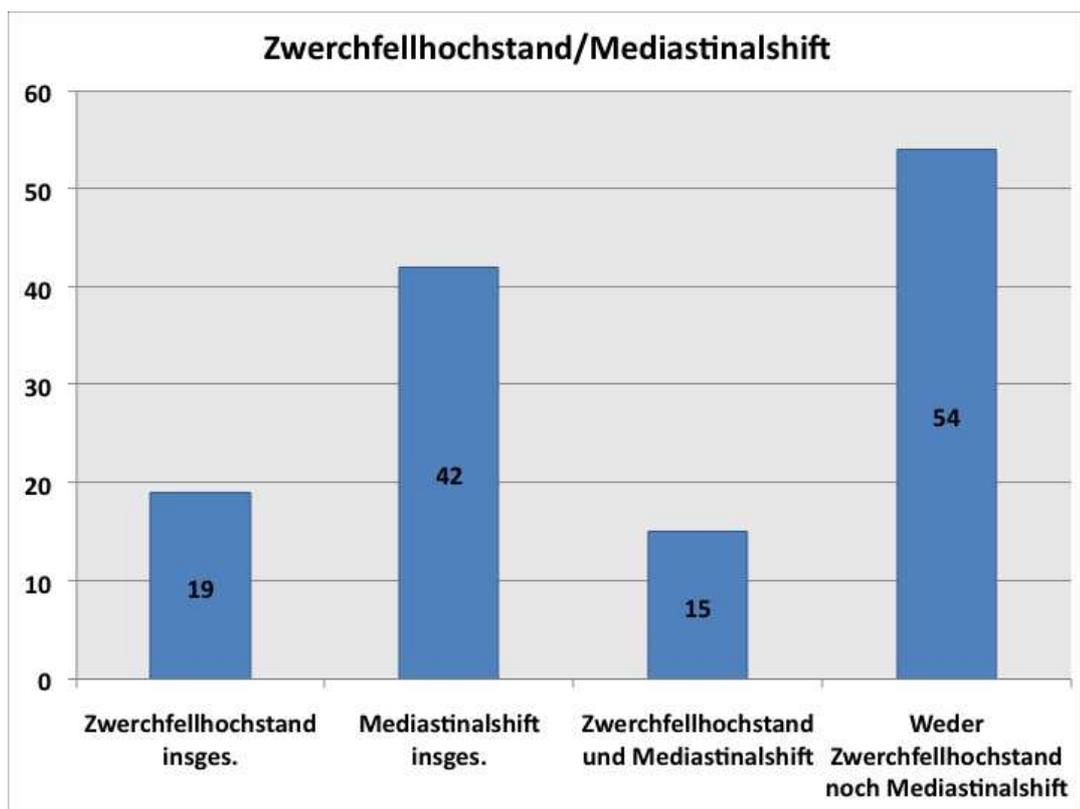
**Abb. 3.6** Linksseitiger Zwerchfellhochstand im Übersichtstopogramm

### 3.4.1. Mediastinalshift und Zwerchfellhochstand im Vergleich

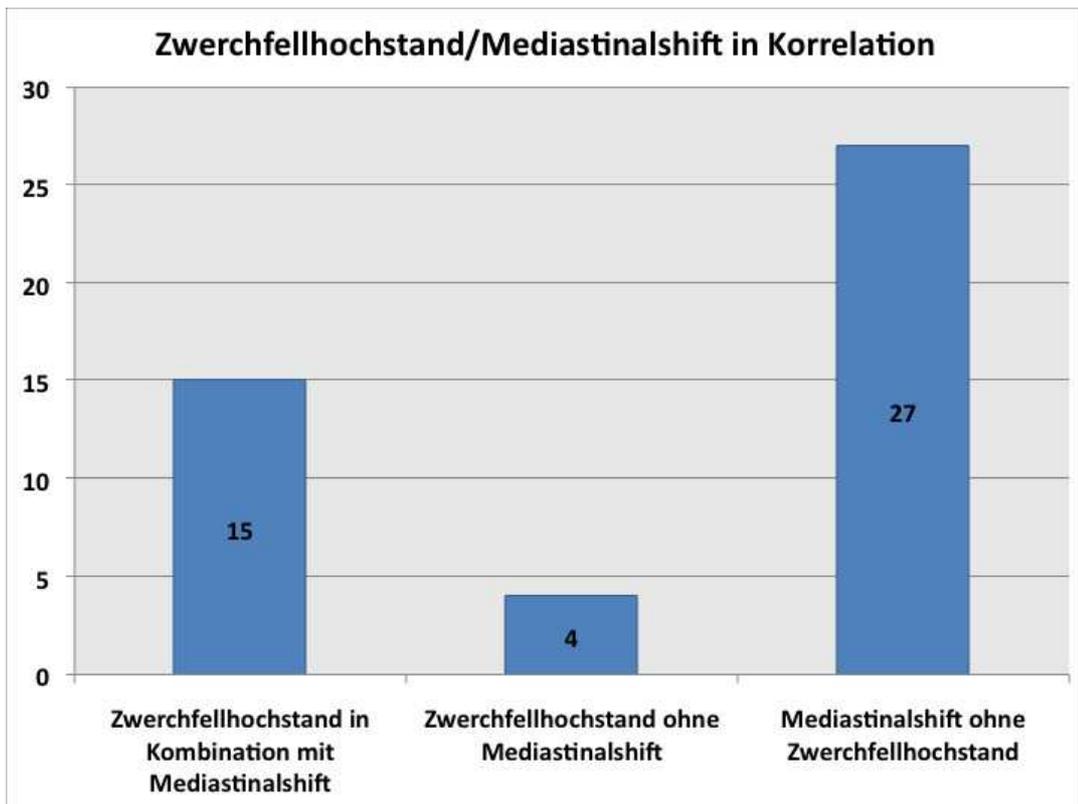
Ein Mediastinalshift zur erkrankten Seite ist somit mehr als doppelt so häufig festzustellen wie ein Zwerchfellhochstand der betroffenen Seite.

Insgesamt 15 Patienten hatten einen Zwerchfellhochstand und ein Mediastinalshift. Das entspricht 35,7% aller Patienten mit Mediastinalshift und 78,8% aller Patienten mit Zwerchfellhochstand. Bei nur 4 Patienten bestand ein Zwerchfellhochstand ohne Mediastinalshift, was 21% aller Patienten mit Zwerchfellhochstand entspricht. 27 Patienten wiesen hingegen einen Mediastinalshift ohne einen Zwerchfellhochstand auf. Das wiederum entspricht 64,4% aller Patienten mit Mediastinalshift.

Bei 54% aller Patienten war weder eine Mediastinalshift, noch ein Zwerchfellhochstand festzustellen. Im Umkehrschluss hatten 46 Patienten einen Zwerchfellhochstand und/oder einen Mediastinalshift zur erkrankten Seite.



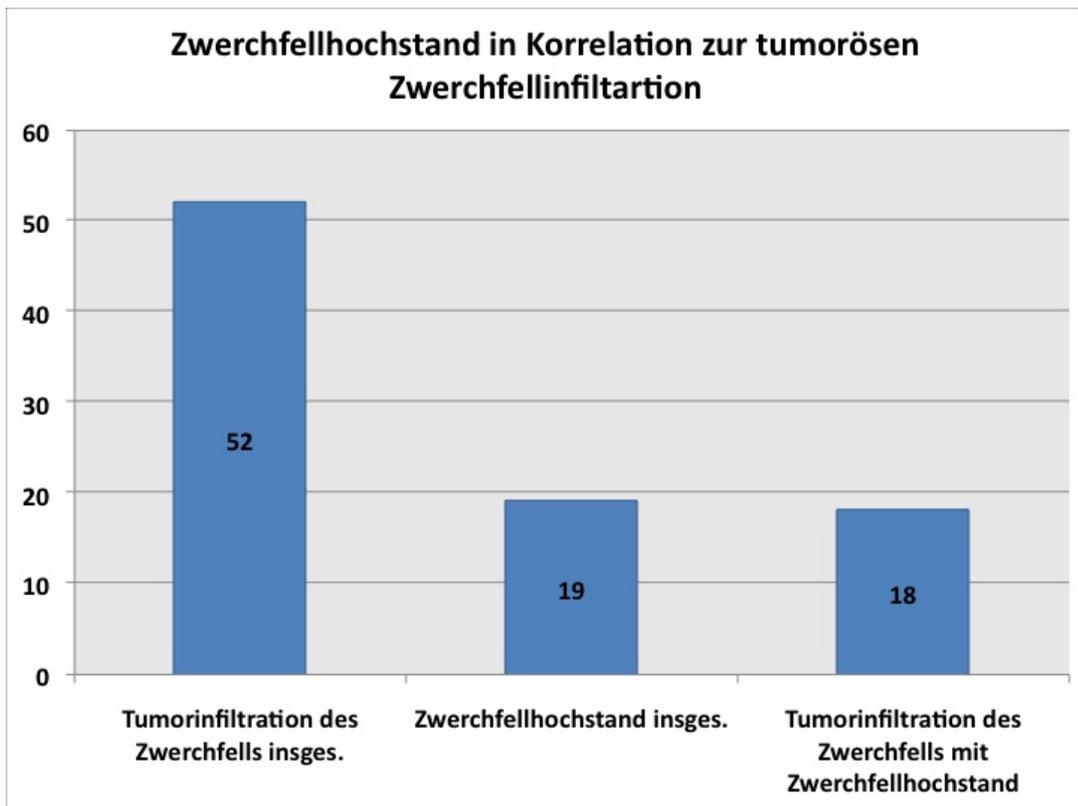
**Tab. 3.5** Häufigkeiten eines Zwerchfellhochstandes und eines Mediastinalshift im Vergleich, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Tab. 3.6** Zwerchfellhochstand und Mediastinalshift in möglicher Kombination, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

### 3.4.2 Zwerchfellhochstand in Kombination mit einer Tumorbeteiligung des Zwerchfells

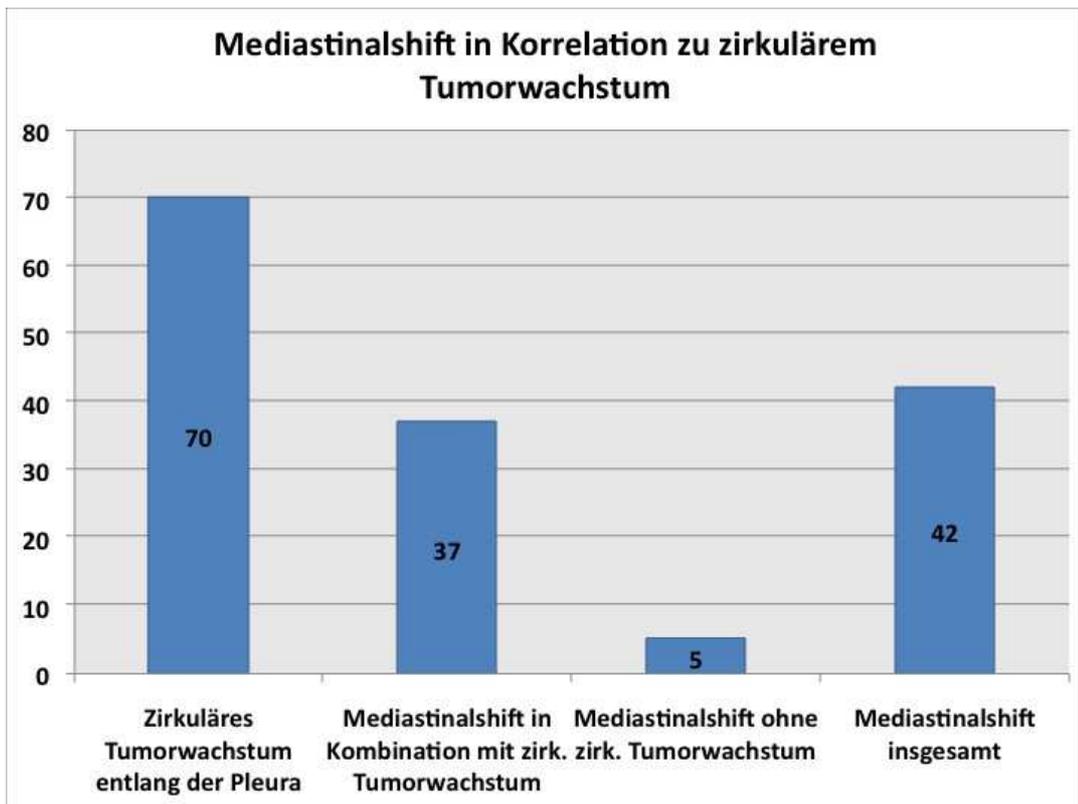
Bei insgesamt 18 der 19 Patienten mit Zwerchfellhochstand war eine Tumorbeteiligung des Zwerchfells festzustellen. Das entspricht 94,7% aller Patienten mit Zwerchfellhochstand, während umgekehrt betrachtet 34% aller Patienten mit einer tumorösen Zwerchfellinfiltration einen Zwerchfellhochstand aufwiesen (Gesamtzahl der Patienten mit tumorösen Zwerchfellbeteiligung: 52).



**Tab. 3.7** Zwerchfellhochstand in Korrelation zu einer tumorösen Zwerchfellbeteiligung, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

### 3.4.3 Mediastinalshift in Kombination mit einem zirkulären Tumorwachstum der Pleura

Insgesamt wiesen 70% aller Patienten ein zirkuläres Tumorwachstum entlang der Pleura auf. Bei 37 von 42 Patienten mit Mediastinalshift konnte solch ein Tumorwachstum festgestellt werden, was 88% aller Patienten mit Mediastinalshift entspricht. Bei lediglich 5 Patienten mit Mediastinalshift konnte kein zirkuläres Tumorwachstum festgestellt werden, was wiederum 11,9% aller Patienten mit Mediastinalshift entspricht.

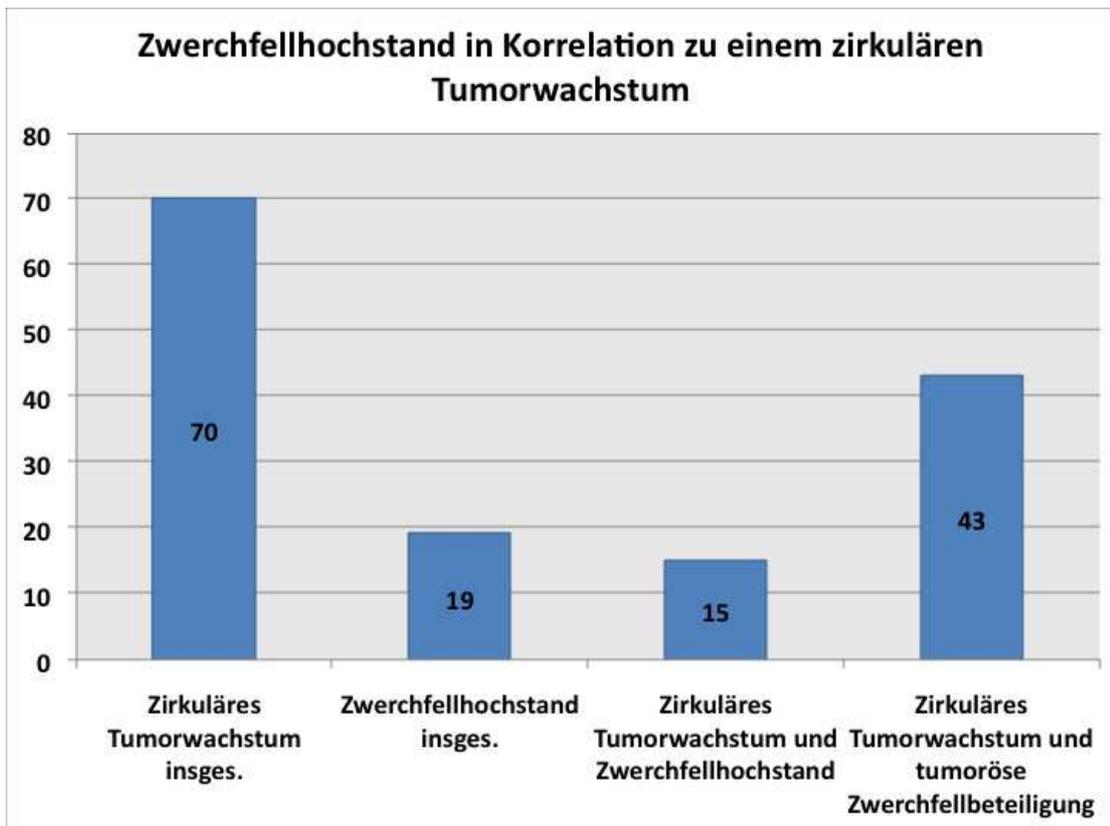


**Tab. 3.8** Mediastinalshift in Korrelation zu einem zirkulärem Tumorwachstum entlang der Pleura, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

#### 3.4.4 Zwerchfellhochstand in Korrelation zu einem zirkulären Tumorwachstum

Wie bereits erwähnt hatten 70 Patienten ein zirkuläres Tumorwachstum entlang der Pleura und 19 Patienten einen Zwerchfellhochstand.

In insgesamt 15 Fällen konnte ein Zwerchfellhochstand in Kombination mit einem zirkulären Tumorwachstum festgestellt werden. Das entspricht 78,9% aller Patienten mit Zwerchfellhochstand und 21,4% aller Patienten mit zirkulärem Tumorwachstum. Allerdings wiesen 61,4% aller Patienten mit zirkulärem Tumorwachstum auch eine tumoröse Zwerchfellbeteiligung auf.



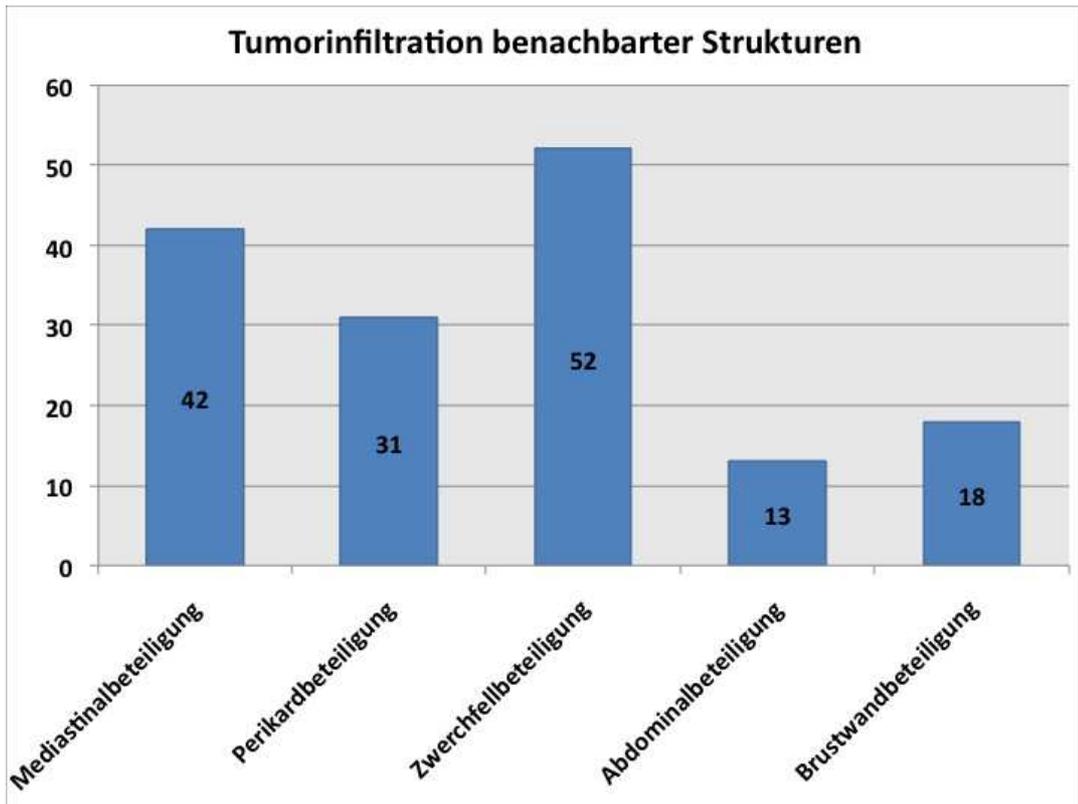
**Tab. 3.9** Zwerchfellhochstand in Korrelation zu einem zirkulärem Tumorwachstum entlang der Pleura, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

### 3.5 Tumorinfiltration benachbarter Strukturen

#### 3.5.1 Allgemeines

Bei 52 Patienten konnte ein infiltratives Tumorwachstum in das Zwerchfell beobachtet werden. 42% aller Patienten zeigten ein Tumorwachstum in das Mediastinum. 31 Patienten hatten eine tumoröse Perikardbeteiligung, 18 Patienten eine der Brustwand und 13 Patienten eine des Abdomens.

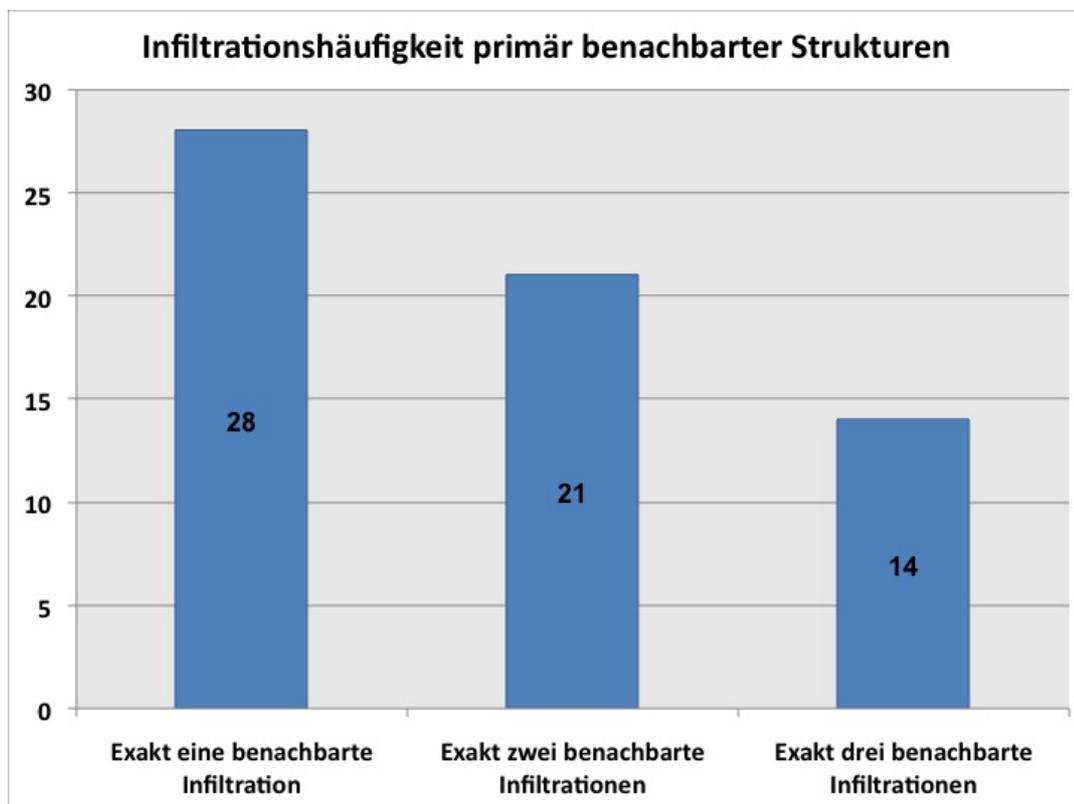
Die tumoröse Beteiligung unmittelbar der Pleura benachbarter Strukturen, also Brustwand, Mediastinum und Zwerchfell wurden als primär angesehen. Die tumoröse Beteiligung von Perikard und Abdomen wurde hingegen als sekundär betrachtet, da hierfür zunächst eine primäre Struktur infiltriert werden muss.



**Tab.3.10** Tumorinfiltrationen benachbarter Strukturen im Überblick, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100), mehrere infiltrierte Strukturen/Patient möglich.

### 3.5.2

## Auftretenshäufigkeit direkt benachbarter Strukturen

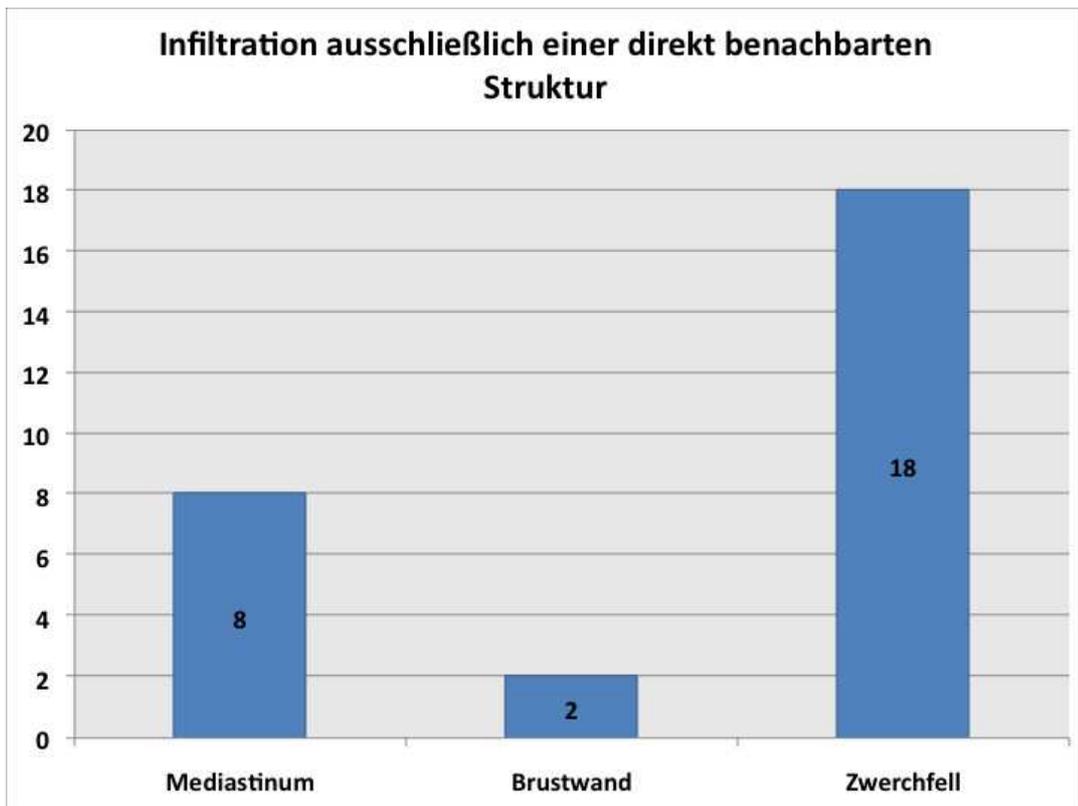


**Tab. 3.11** Infiltrationshäufigkeit primär benachbarter Strukturen, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

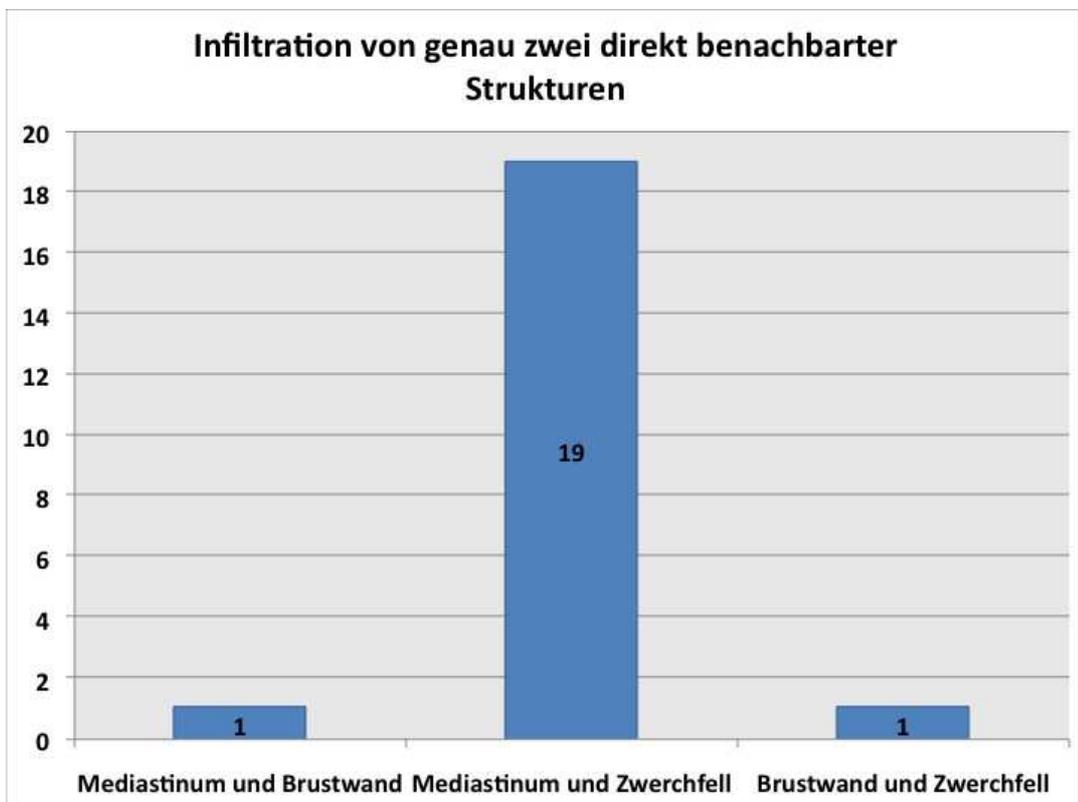
Insgesamt wiesen 63 Patienten mindestens eine infiltrierte benachbarte Struktur auf. Davon war bei 28 Patienten exakt eine benachbarte Struktur infiltrierte. Bei 21 Patienten betraf die Infiltration genau zwei benachbarte Strukturen und bei 14 Patienten waren alle drei direkt benachbarten Strukturen infiltrierte.

Betrachtet man die Infiltrationshäufigkeit bei Infiltration exakt einer primären Struktur, so stellt man fest, dass das Zwerchfell mit 18 Fällen die am häufigsten infiltrierte Struktur ist. Gefolgt von einer solitären Mediastinalinfiltration mit 8 Fällen und einer solitären Brustwandbeteiligung mit 2 Fällen.

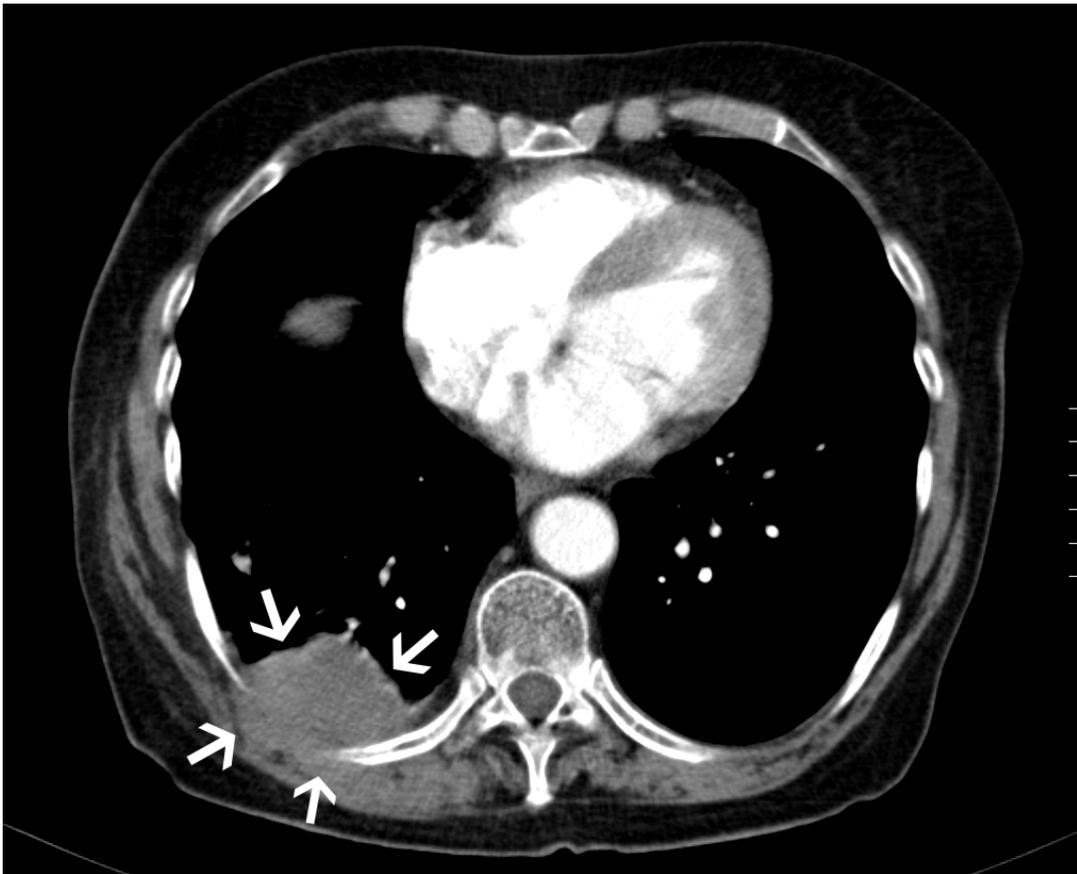
Bei exakt zwei primär benachbarten Strukturen führt die Kombination aus Zwerchfell und Mediastinum mit 19 Fällen. Eine Kombination aus Mediastinum und Brustwand, sowie Zwerchfell und Brustwand war jeweils einmal gegeben.



**Tab. 3.12** Infiltration ausschließlich einer direkt benachbarten Struktur, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Tab. 3.13** Infiltration von genau zweier unterschiedlicher, der Pleura direkt anliegender Strukturen, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



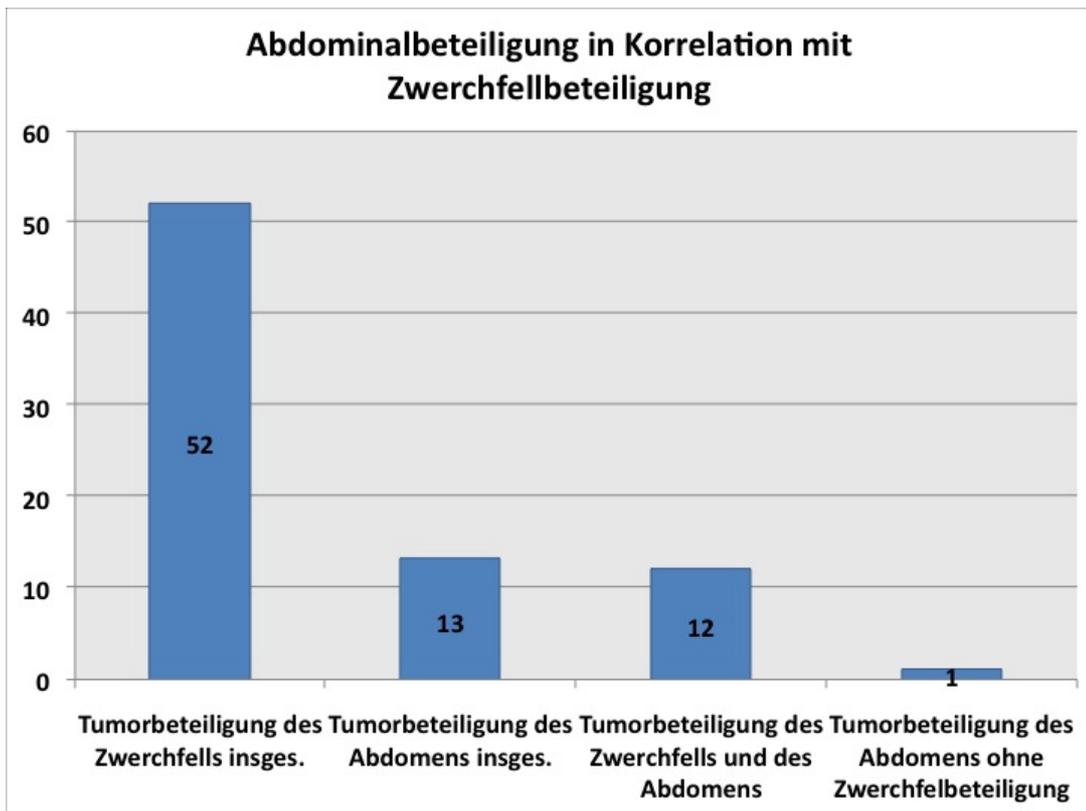
**Abb. 3.7** Rechtsseitiges Mesotheliom mit infiltrativem Wachstum in die Thoraxwand (↑)

### 3.5.3 Abdominalbeteiligung in Kombination mit einer Zwerchfellbeteiligung

Da in der Literatur allgemein von einem infiltrativen Wachstum per continuitatem ausgegangen wird, war es besonders interessant zu wissen, wie viele Patienten eine Zwerchfell- und eine Abdomenbeteiligung haben und in welchem Verhältnis diese zueinander stehen.

Wie bereits erwähnt, hatten 52% aller Patienten eine Zwerchfell- und 13% eine Abdomenbeteiligung. 12 Patienten hatten eine Beteiligung des Zwerchfells und des Abdomens. Somit haben 92,3% aller Patienten mit einer abdominalen Beteiligung auch eine Tumorbeteiligung des Zwerchfells.

In lediglich einem Fall mit abdominaler Beteiligung konnte keine Beteiligung des Zwerchfells nachgewiesen werden. Umgekehrt hatten 25% aller Patienten mit Zwerchfellbeteiligung eine nachweisbare Abdominalbeteiligung.



**Tab. 3.14** Abdominalbeteiligung in Korrelation mit einer Zwerchfellbeteiligung, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

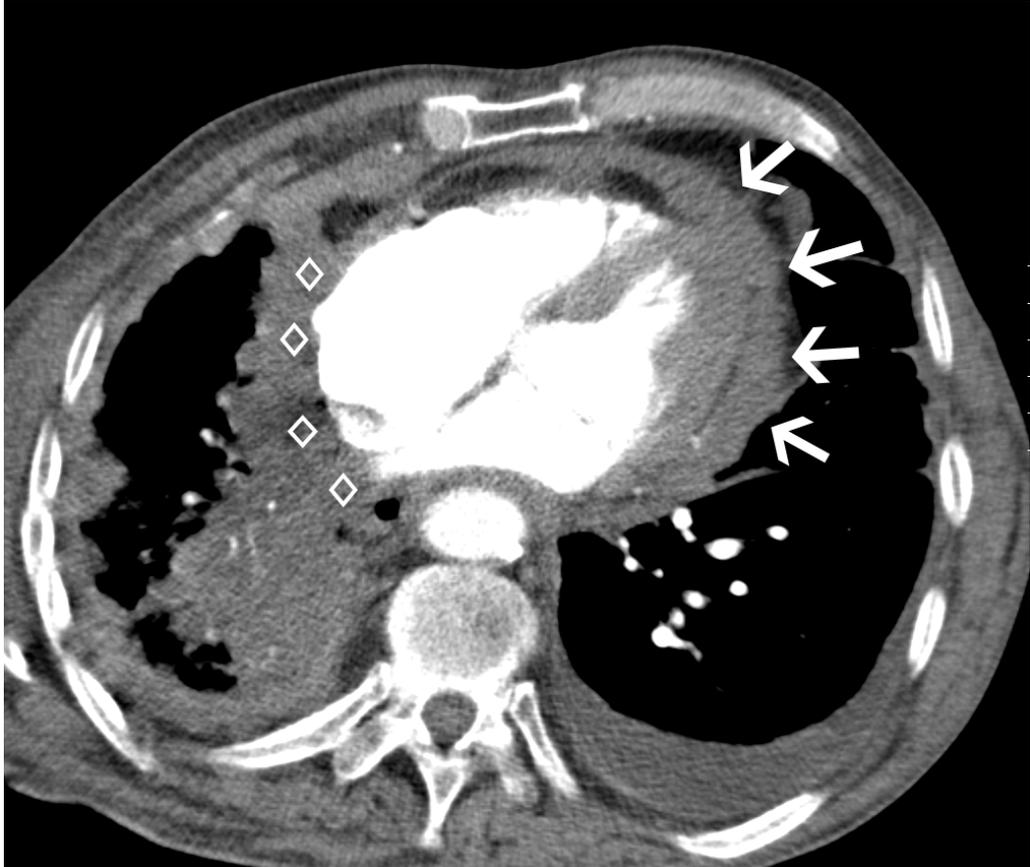


**Abb. 3.8** Transdiaphragmales Tumorwachstum eines rechtsseitigen MPM (♣) in die Leber (◆) (histologisch gesichert), sagittale Reformation. Angrenzende pulmonale Minderbelüftung (↑).

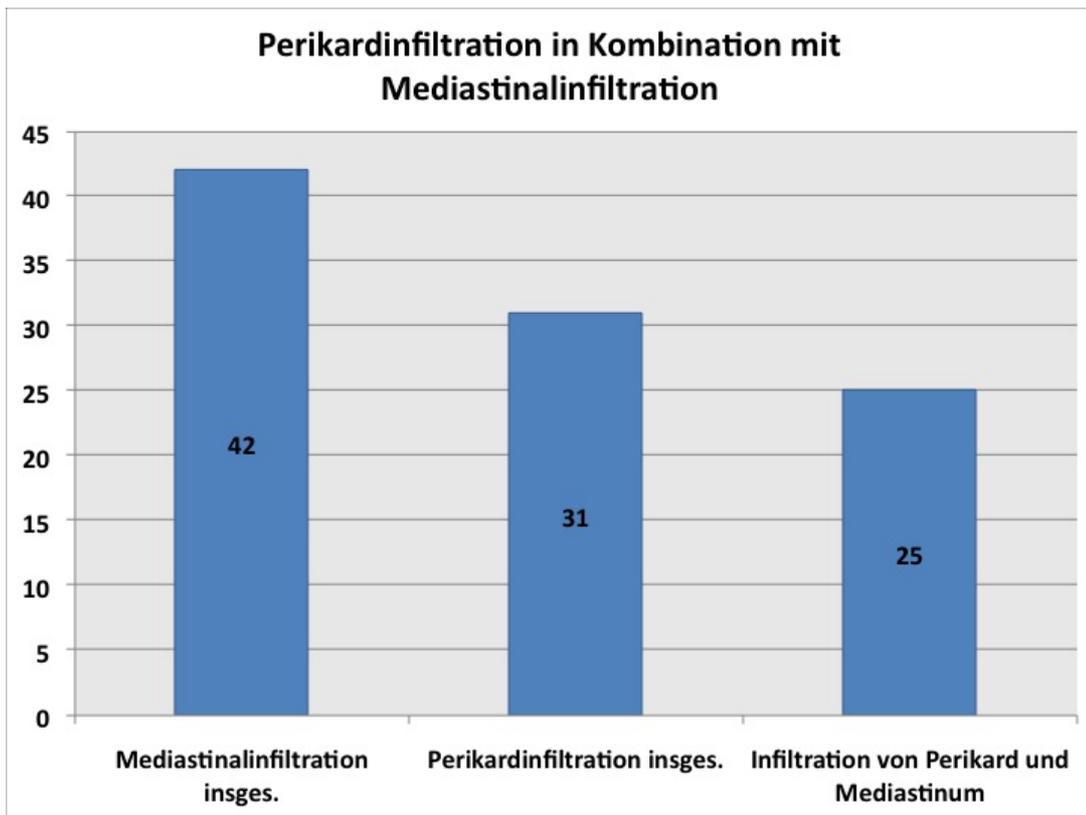
#### 3.5.4 Perikardbeteiligung in Kombination mit einer Mediastinalbeteiligung

Insgesamt wurde eine Tumorbeteiligung des Mediastinums in 42 Fällen festgestellt. Die Beteiligung des Perikards lag bei 31%. 25 Patienten zeigten einen tumorösen Befall sowohl des Mediastinums, als auch des Perikards. Das entspricht 59,5% aller Patienten mit mediastinaler Beteiligung und 80,6% aller Patienten mit Perikardbeteiligung. In lediglich 6 Fällen konnte bei einer Beteiligung des Perikards keine Beteiligung des Mediastinums nachgewiesen wer-

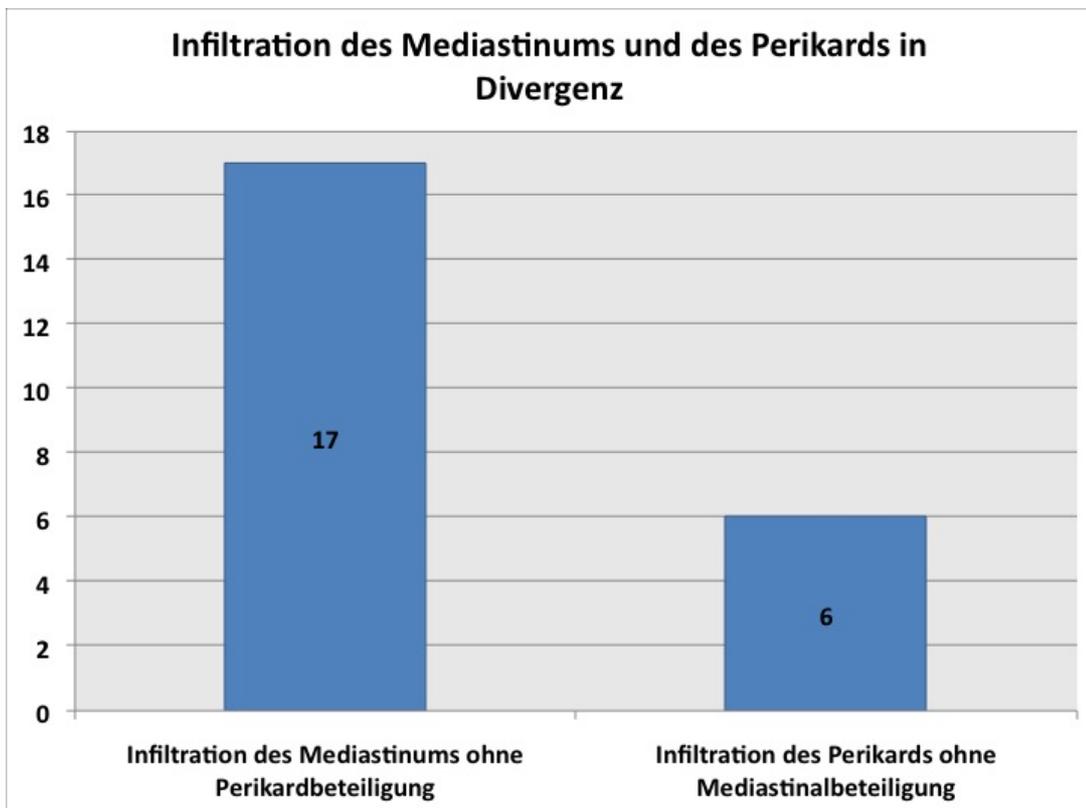
den. Im umgekehrten Fall (Mediastinalbeteiligung ohne Perikardbefall) waren es 17 Patienten.



**Abb. 3.9** Tumorinfiltration des Perikards in der CT, rechtsseitig ist keine Abgrenzung zwischen pleuralem und perikardialem Tumorgewebe möglich (◆); Linksseitiger konsekutiver Perikarderguss (↑)



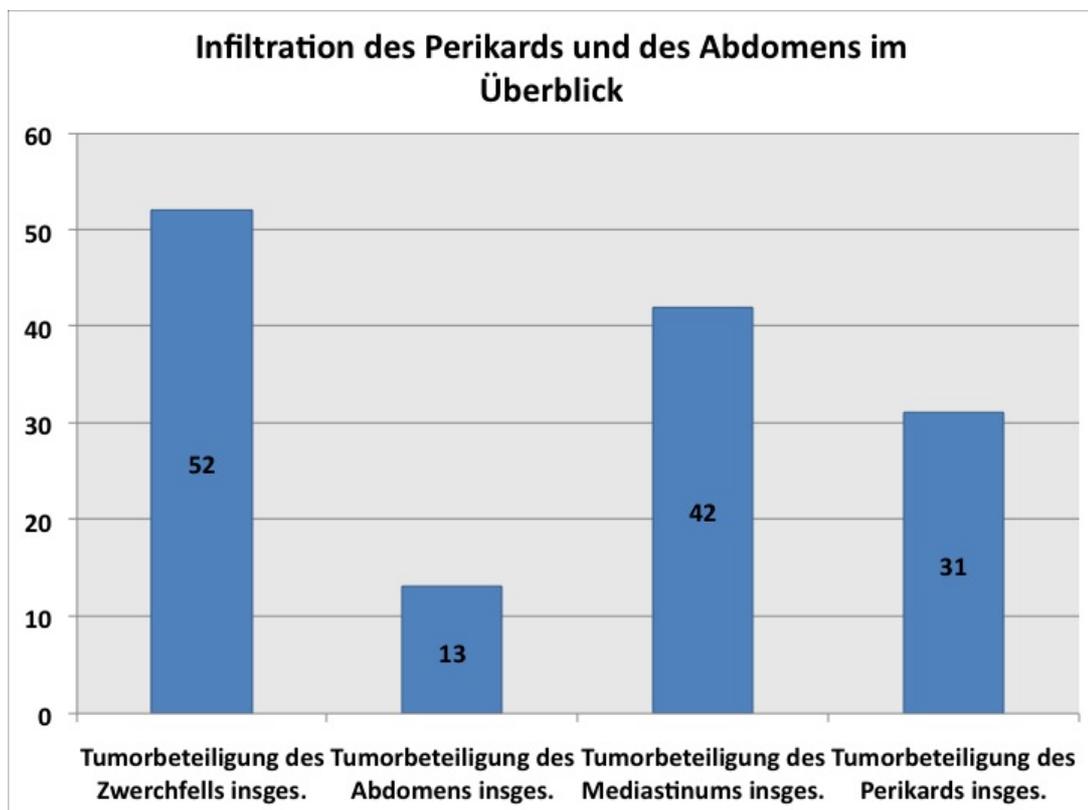
**Tab. 3.15** Perikardinfiltration in Kombination mit einer Mediastinalinfiltration, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Tab. 3.16** Infiltration des Mediastinums und des Perikards in Divergenz, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

### 3.5.5 Tumorinfiltration sekundär benachbarter Strukturen im Überblick

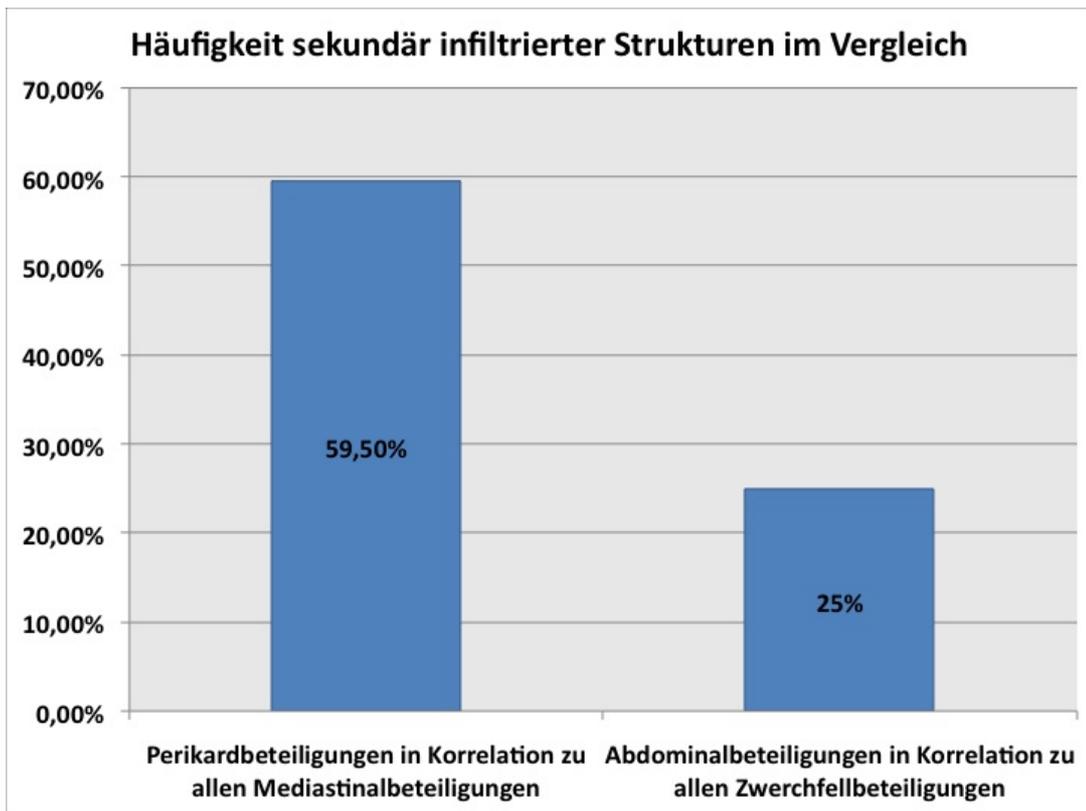
Wie bereits beschrieben, ist eine Beteiligung des Zwerchfells mit insgesamt 52 Fällen häufiger, als eine Beteiligung des Mediastinums mit insgesamt 42 Fällen. Da diese beiden Strukturen allgemein als Durchtrittspforte für eine Tumorbeteiligung der sekundär benachbarten Strukturen Abdomen und Perikard gelten, wurden sie mit diesen zusammen in Tabelle 3.17 aufgeführt um einen Überblick zu geben.



Tab. 3.17 Infiltration des Perikards und des Abdomens im Überblick, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

Hieraus wurde die Häufigkeit eine primär benachbarte Struktur zu durchbrechen und eine sekundär benachbarte Struktur zu infiltrieren errechnet und in Tabelle 3.18 dargestellt. In 25% aller Fälle mit Zwerchfellbeteiligung war eine Abdominalbeteiligung nachzuweisen.

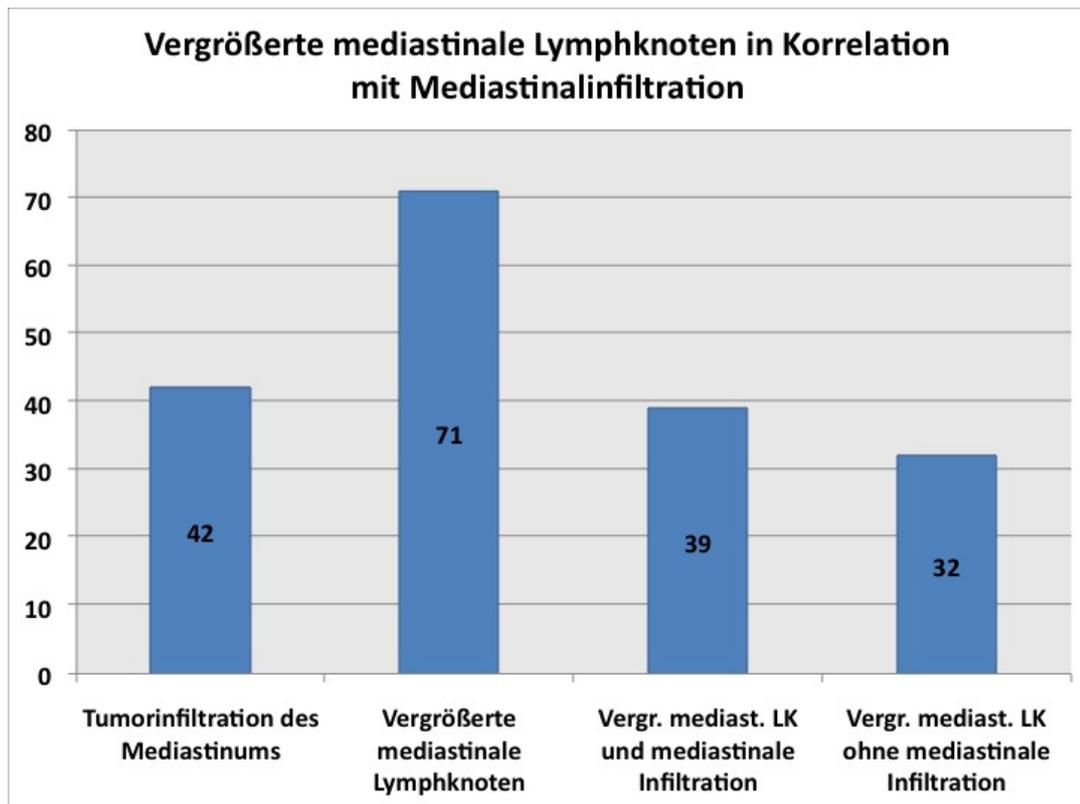
In 59,5% aller Fälle mit Mediastinalbeteiligung stellte sich auch eine Beteiligung des Perikards dar.



**Tab. 3.18** Häufigkeit sekundär infiltrierter Strukturen im Vergleich, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

### 3.6 Mediastinale Lymphknotenvergrößerungen

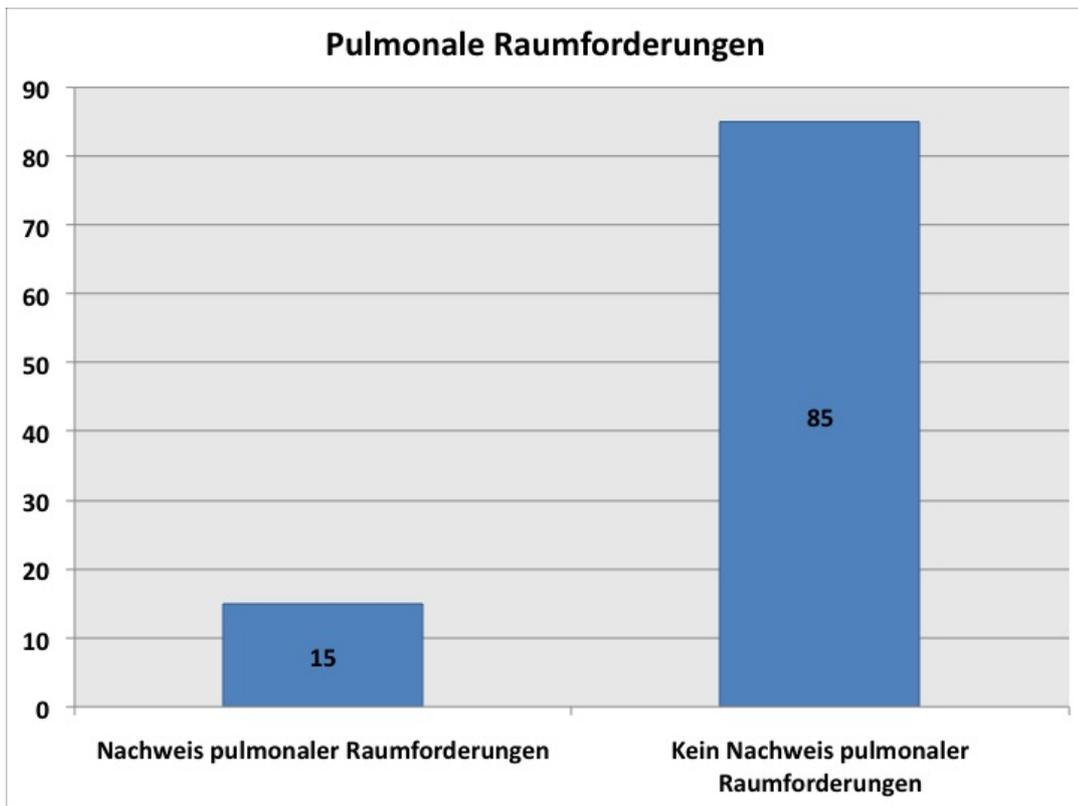
71% aller untersuchten Patienten wiesen vergrößerte mediastinale Lymphknoten auf. Bei insgesamt 42 Patienten konnte eine tumoröse Infiltration des Mediastinums per continuitatem nachgewiesen werden. Davon zeigten sich bei 39 Patienten auch vergrößerte mediastinale Lymphknoten, was 54,9% aller Patienten mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten und 92,85 % aller Patienten mit tumoröser Mediastinalbeteiligung entspricht. 32 Patienten wiesen vergrößerte mediastinale Lymphknoten auf, ohne dass eine Tumorerinfiltration des Mediastinums nachgewiesen werden konnte, das entspricht 45,07% aller Patienten mit mediastinaler Lymphknotenvergrößerung.



**Tab. 3.19** Vergrößerte mediastinale Lymphknoten in Korrelation mit einer Mediastinalinfiltration, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)

### 3.7 Pulmonale Rundherde und Fleckschatten

Als pulmonale Filiae wurden pulmonale Rundherde und Fleckschatten gewertet, wenn diese innerhalb von Septen, dem Lappenspalt oder im Lungparenchym nachgewiesen werden konnten. Bei 15 Patienten kamen pulmonale Filiae zur Darstellung.



**Tab. 3.20** Häufigkeit pulmonaler Raumforderungen, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Abb. 3.10** Zusätzliche pulmonale Raumforderungen im Lungenparenchym (↑).

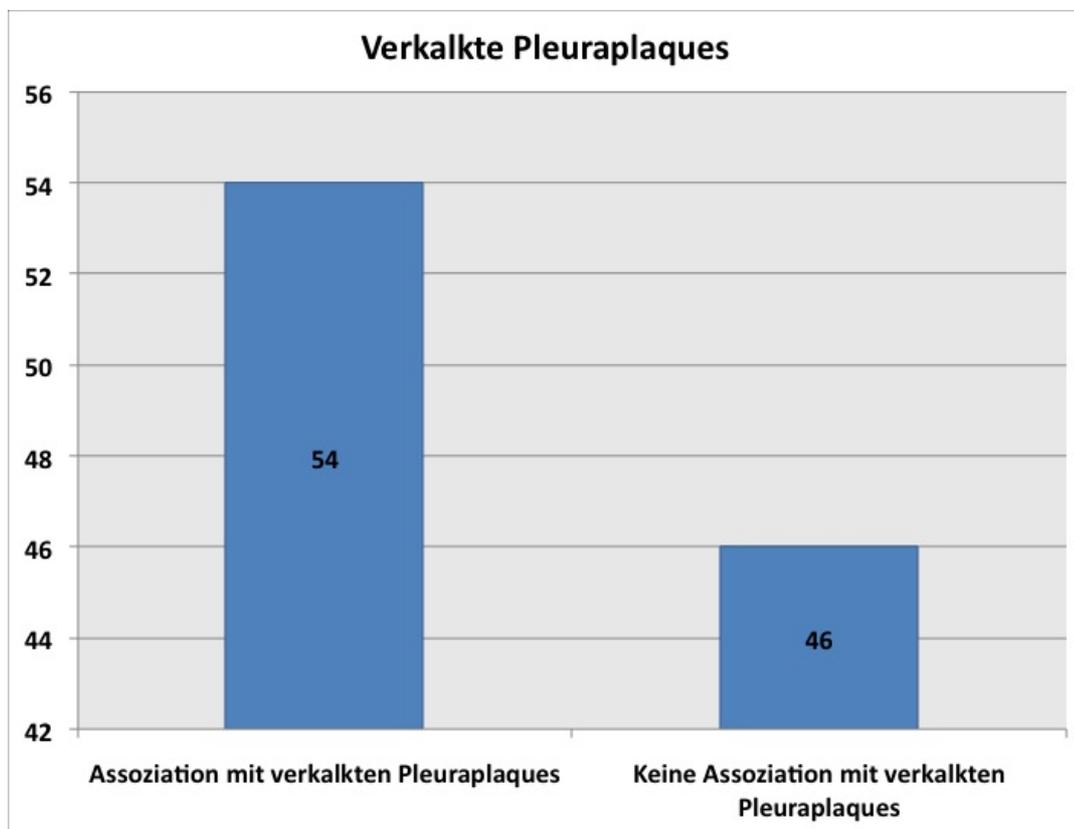
### 3.8 Assoziation mit anderen asbestbedingten benignen Pleura- und Lungenveränderungen

#### 3.8.1 Assoziation mit Pleuraplaques:

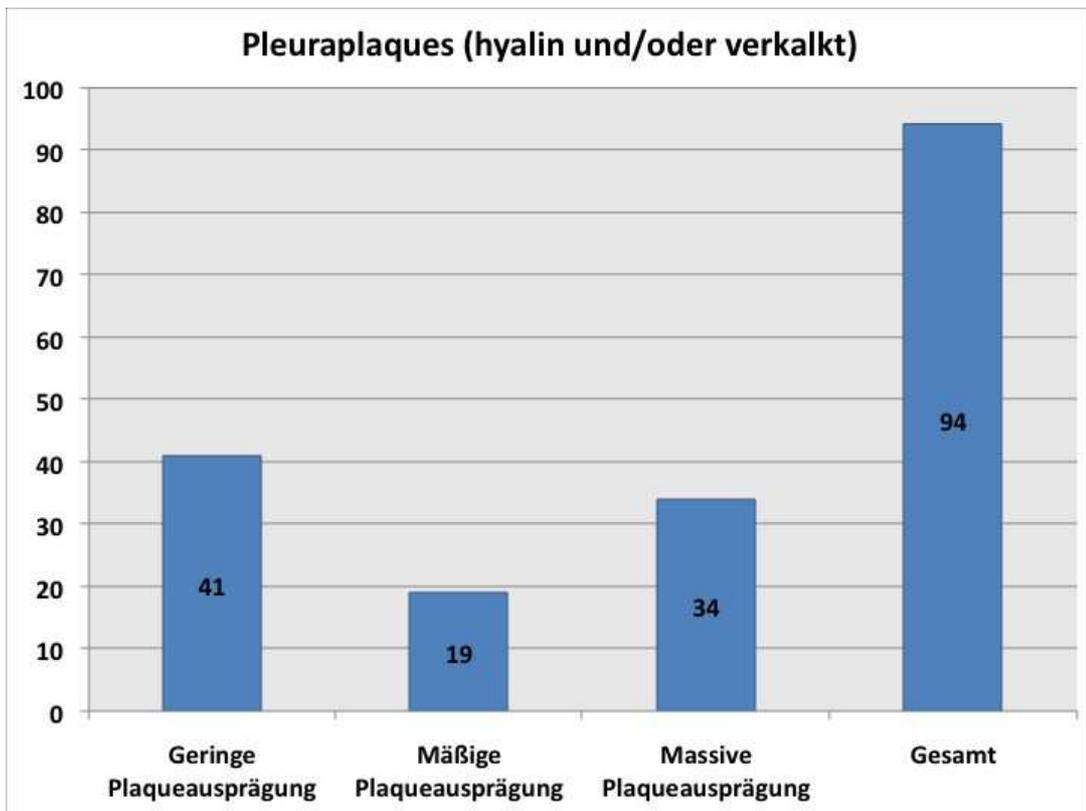
Begleitend zu einem Pleuramesotheliom finden sich häufig Pleuraplaques, die sich als hyaline oder als verkalkte Plaques manifestieren können.

In 54% der Fälle konnten **verkalkte** Pleuraplaques nachgewiesen werden. Bei 46 Patienten gelang der Nachweis verkalkter Plaques nicht.

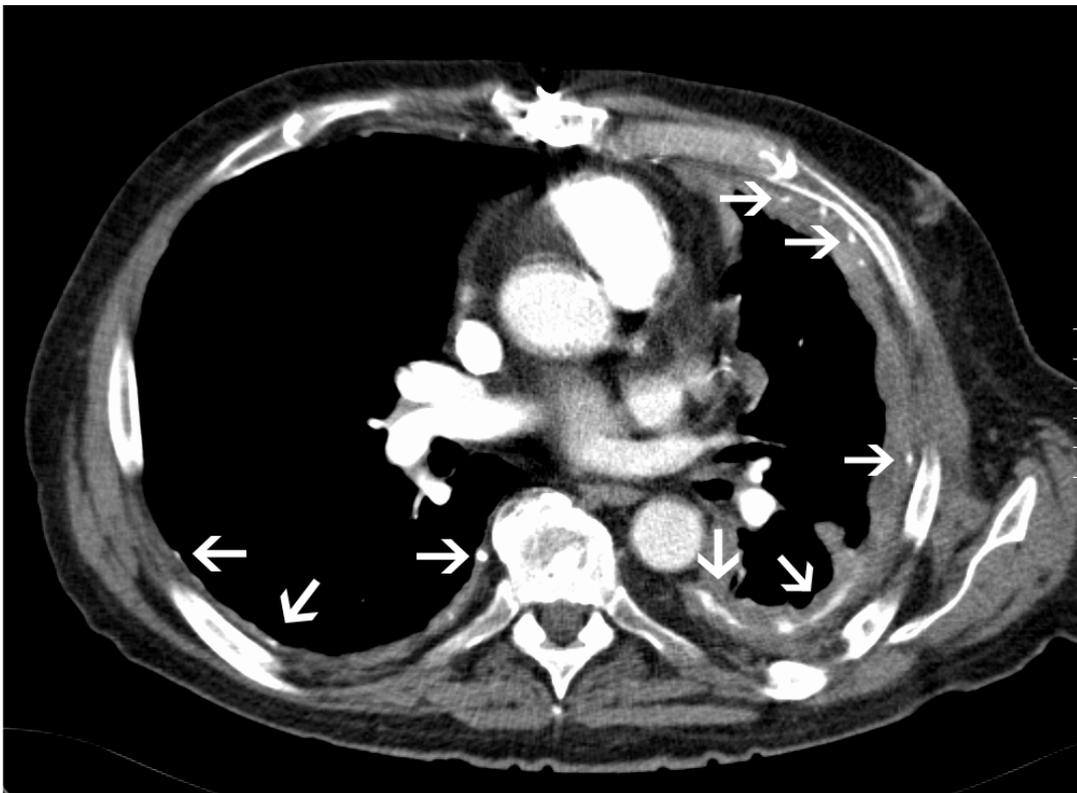
Ferner wurde das Ausmaß von Pleuraplaques (**hyalin oder verkalkt**) semiqualitativ ausgewertet und in die Kategorien „massiv“, „mäßige“ und „gering“ unterteilt. 41 Patienten wiesen „geringe“, 19 Patienten „mäßige“ und 34 Patienten „massive“ Pleuraplaques auf. In 6 Fällen war eine ausreichende Differenzierung zwischen Pleuraplaques und Tumor nicht möglich. Insgesamt konnte in 94 Fällen der Nachweis von Pleuraplaques (hyalin und oder verkalkt) erbracht werden.



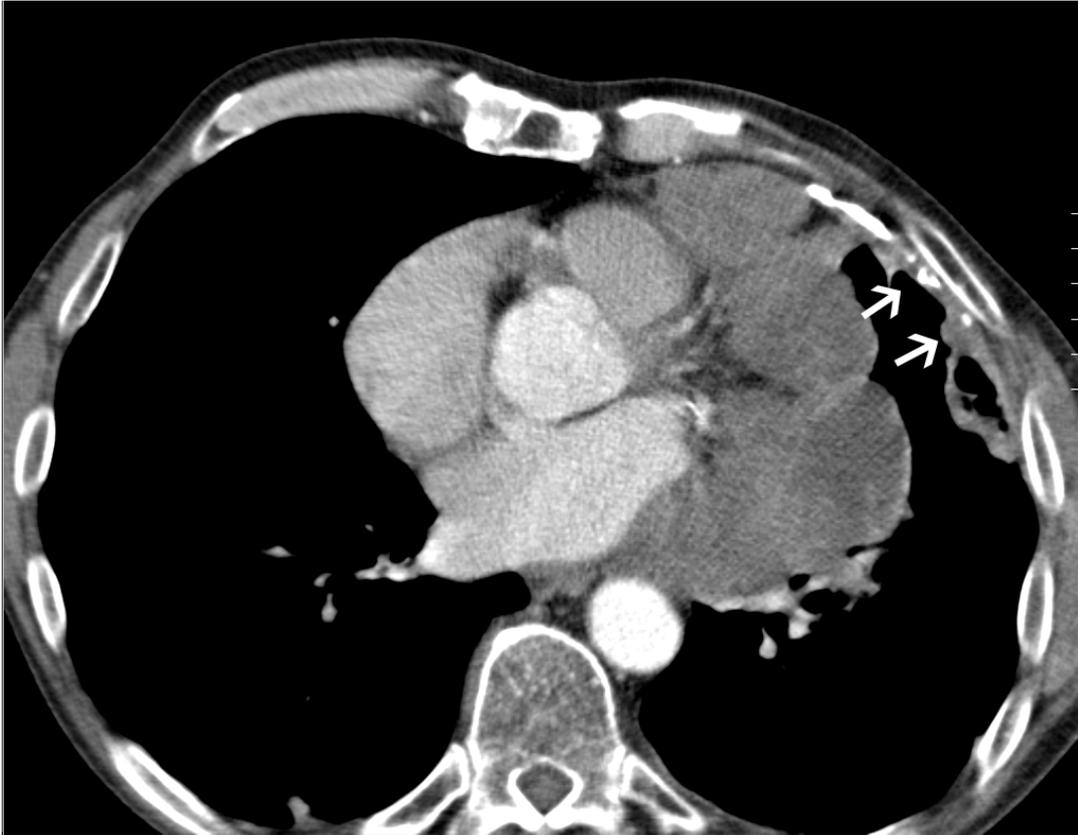
**Tab. 3.21** Häufigkeit verkalkter Pleuraplaques, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Tab. 3.22** Ausprägung hyaliner oder verkalkter Plaques, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Abb. 3.11** Beispiel für massive Ausprägung verkalkter Pleuraplaques (↑)



**Abb. 3.12** Beispiel für mäßige Ausprägung verkalkter Pleuraplaques (↑)

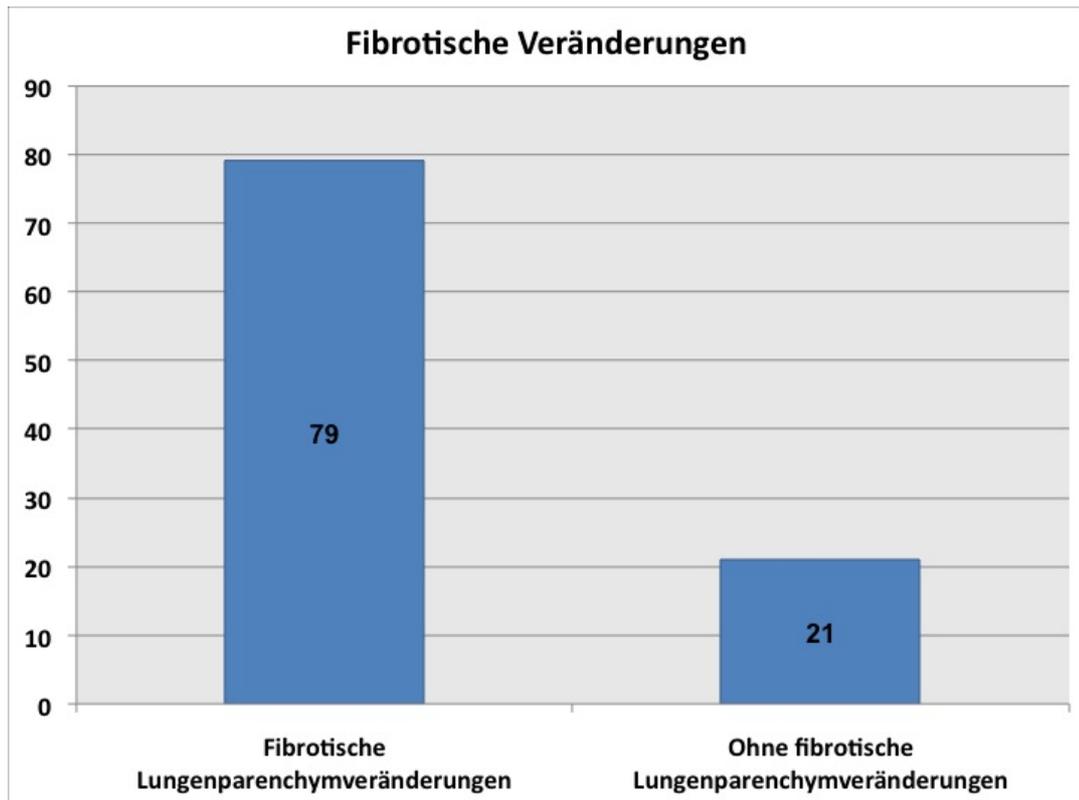


**Abb. 3.13** Beispiel für geringe Ausprägung verkalkter Pleuraplaques (↑).

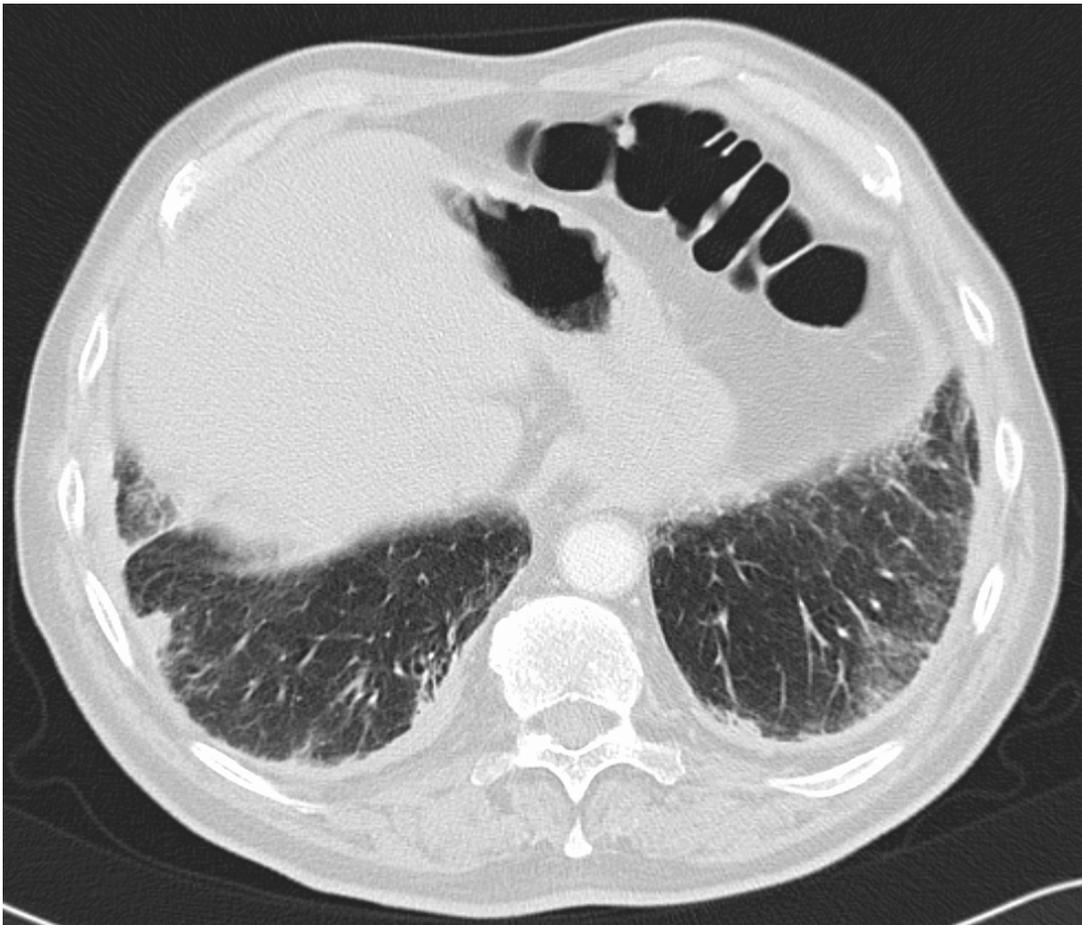
### 3.8.2 Fibrotische Lungenparenchymveränderungen:

Ausgewertet wurden fibrosetypische Veränderungen wie retikuläre Zeichnungsvermehrung, Honeycombing, fokale Milchglatrübungen und andere Architekturstörungen.

Hierbei konnte in 79% der Fälle ein fibrotischer Lungenparenchyumbau festgestellt werden.



**Tab. 3.23** Häufigkeit fibrotischer Veränderungen, Angaben in Gesamtzahlen = % aller Untersuchungen (bei n=100)



**Abb. 3.14** basaler fibrotischer Lungengerüstumbau beidseits im Lungenfenster (Center: 500HE; Window: 1500HE)

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeines

Die einzelnen spezifischen und unspezifischen CT-Morphologien des malignen Pleuramesothelioms und anderer thorakalen Veränderungen einer vorangegangenen Asbestbelastung sind zwar weitestgehend bekannt, jedoch finden sich in der Literatur keine aussagekräftige Daten über das exakte Ausmaß und die Häufung aller feststellbaren Einzelaspekte. Ziel dieser Arbeit ist daher nicht nur sämtliche Einzelaspekte in ihrer Art und Häufung, sondern auch deren Interdependenzen aufzuzeigen.

Dabei sollen die in der Literatur vorbestehenden Kenntnisse überprüft und erforderlichenfalls präzisiert/ergänzt werden, um einen vollständigen und aktuellen Überblick zu gewährleisten. Zudem lässt die Art und Häufigkeit von Tumordinfiltrationen eine typische Wachstumscharakteristik erkennen, die ihrerseits wieder Rückschlüsse auf das Stadium des tumorösen Befalls zulässt.

Mit den durch diese Arbeit gewonnenen Erkenntnissen und Aussagen lässt sich eine Vereinfachung, Verbesserung, Beschleunigung und erhöhte Sicherheit der CT-Diagnose von MPM erreichen. Dies kann wiederum zur schnelleren und früheren Diagnose von MPM führen und damit mittelbar einen früheren kurativen Ansatz ermöglichen.

Dies geschieht durch die Definition eines spezifischen und charakteristischen Befundmusters, das hilft eine möglichst zuverlässige und schnelle Verdachtsdiagnose zu erstellen. Um die Diagnosestellung zu erleichtern, wird nicht nur auf die Morphologie des MPM eingegangen, sondern auch auf benigne asbesttypische Thoraxveränderungen, die einen zusätzlichen Hinweis auf eine vorausgegangene Belastung mit Asbest, die Hauptursache des MPM, liefern können.

Hierdurch wird die Erstellung einer Verdachtsdiagnose erheblich vereinfacht.

Die Ergebnisse der Arbeit basieren auf einer im Vergleich zu anderen Arbeiten weit überdurchschnittliche Anzahl von 100 CT-Untersuchungen und ebenso vieler Patienten.

Diese hohe Patientenzahl geht zum einen auf eine hohe Anzahl an Malignem Pleuramesotheliom erkrankter Personen in der Stadt Hamburg als Industriestandort (vor allem als ehemaliger Werftstandort und Standort asbestverarbeitender Betriebe, sowie als Umschlagplatz für Asbest am Hamburger Hafen) (32) zurück und zum anderen auf das Patientengut der Asklepios Klinik Harburg (bis 2004 Allgemeines Krankenhaus Harburg), die mit ihren Abteilungen Pneumologie und Thoraxchirurgie und in ihrer Funktion als Thoraxzentrum einen Schwerpunkt der Thoraxonkologie in Hamburg bildet.

Der wissenschaftliche Aussagewert der ausgewerteten Untersuchungen wird zudem dadurch abgesichert, dass in jedem der untersuchten 100 Fälle eine histopathologische Sicherung stattfand. Dadurch wird für das Untersuchungsmaterial das Risiko einer falsch positiven Diagnosestellung und eine daraus resultierende Verfälschung der Ergebnisse ausgeschlossen. Der untersuchte Fallbestand stellt somit eine zuverlässige Basis für eine wissenschaftliche Untersuchung und eine hinreichend sichere Grundlage für statistische Aussagen dar.

Die vorliegende Arbeit soll durch die **Definition eines spezifischen und charakteristischen Befundmusters** helfen eine möglichst schnelle und zuverlässige Verdachtsdiagnose erstellen zu können.

## 4.2 Pleuraerguss

Durch entartete Pleurazellen kommt es zu einer Überproduktion von Pleuraflüssigkeit, die nicht im gleichen Ausmaß resorbiert werden kann. Von den 100 untersuchten Patienten wiesen 88 einen Pleuraerguss auf.

Mit fortschreitendem Tumor verkleben die Pleurablätter. Da dies an mehreren Stellen gleichzeitig geschieht, bilden sich intrapleural gelegene mit Pleuraflüssigkeit gefüllte Kammern. CT-morphologisch stellt sich der Pleuraerguss in diesen Fällen gekammert dar, wie hier bei 71 Patienten gezeigt. Im weiteren Tumorverlauf können die Pleurablätter vollständig verkleben, so dass ein Pleuraerguss nicht mehr nachzuweisen ist. In der vorliegenden Untersuchung konnte in 12 Fällen kein Pleuraerguss nachgewiesen wer-

den. Bei allen 12 Patienten war jedoch eine pleurale Raumforderung erkennbar, so dass es sich in diesen 12 Fällen höchst wahrscheinlich um ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium handelt. In 16 Fällen zeigte sich ein zusätzlicher kontralateraler Pleuraerguss. Dabei war in 12 Fällen eine zusätzliche kontralaterale Pleuraverdickung festzustellen, die entweder einer Zweitmanifestation oder transmediastinal ausgebreiteten Tumormasse entspricht. In 4 Fällen stellte sich der kontralaterale Pleuraerguss ohne kontralaterale Pleuraverdickung dar. Da das MPM im Anfangsstadium häufig als einziges CT-morphologisches Kriterium einen Pleuraerguss aufweist, ist anzunehmen, dass es sich bei diesen 4 Fällen um einen Befall der kontralateralen Pleura in einem sehr frühen Stadium handelt. In Einzelfällen ist eine andere Ursache (z.B. kardiale Genese) CT-morphologisch jedoch nicht auszuschließen.

Die Anzahl von Pleuraergüssen bei Mesotheliomkranken wird von Lange et al. 1984 (20) mit 62% angegeben. Allerdings handelt es sich hierbei um eine Auswertung konventioneller Röntgenbilder im Initialstadium.

Die Differenz zu den hier festgestellten 88% erklärt sich durch die wesentlich bessere Ortsauflösung der heutigen Computertomographie im Vergleich zu konventionellen Röntgenbildern von 1984 und der Tatsache, dass bei der aktuellen Untersuchung auch weiter fortgeschrittene Tumorstadien untersucht wurden.

Bohndorf et al. 1985 (1) fanden bei 84% (42 von 50 untersuchten Patienten) in der CT einen einseitigen Pleuraerguss im erkrankten Hemithorax, was der Größenordnung der von uns erarbeiteten Ergebnisse entspricht.

Bei Hieckel et al. 2010 (14) wird die Häufigkeit der MPM-Patienten mit initialem Pleuraerguss mit bis zu 80% angegeben. Allerdings wird hierbei nicht zwischen konventionellen Röntgenbildern und Computertomographien differenziert, was die im Vergleich zu unseren Ergebnissen etwas geringere Anzahl erklärt.

Im Interesse einer möglichst frühen gesicherten MPM-Diagnose empfiehlt sich schon bei erstmaliger CT-Feststellung eines isolierten Pleuraergusses eine ergänzende histopathologische Gewebeuntersuchung.

### 4.3 Pleuraverdickungen

Das Maligne Pleuramesotheliom manifestiert sich als einzelne, zumeist multiloculäre, noduläre pleurale Verdickungen, die im weiteren Tumorverlauf inselartig konfluieren und später rindenartig entweder in weiten Teilen, oder vollständig die Pleura auskleiden.

Bei der hier durchgeführten Untersuchung wiesen 99 Patienten eine pleurale Verdickung im Verhältnis 1:2,4 (29 einzelnodulär : 70 zirkulierend) auf.

Lange et al. 1984 (20) geben ein Verhältnis von 1:3,6 (9 einknotig: 33 vielknotig, bezogen auf n=50 Patienten) in der Beurteilung konventioneller Röntgenbilder an. Die Differenz beider Ergebnisse ergibt sich zum einem, wie schon oben festgestellt, aus der unterschiedlichen Qualität konventioneller und computertomographischer Untersuchungen, und zum anderen daraus, dass der Übergang zwischen beiden o.g. Formen fließend ist. Zudem wurde von uns die Einteilung „einelnodulär“ auch gewählt, wenn mehrere vereinzelt Tumorknoten erkennbar waren. Außerdem ist eine Abgrenzung zu hyalinen Pleuraplaques, die ebenfalls asbestassoziiert sind, oft schwierig. Hilfreich ist hierbei die hohe Latenzzeit des MPM, da Pleuraplaques (wie bereits erwähnt) im Laufe von Jahrzehnten häufig verkalken und vom MPM somit deutlich besser abzugrenzen sind.

Die Beurteilung pleuraler Raumforderungen wurde erleichtert, wenn kein, oder nur sehr wenig Pleuraerguss vorlag.

Bohndorf et al. (1) geben in ihrer Arbeit von 1985, bei der 50 MPM-Patienten computertomographisch untersucht wurden, einen pleuraständigen Tumornachweis in allen untersuchten Fällen an, was auch der Größenordnung unserer Ergebnisse entspricht.

Hier hat die Untersuchung den aktuellen Kenntnisstand der Literatur bestätigt.

### 4.4 Kontrastmittelenhancement

In 76 Fällen wurde eine Kontrastmittelaufnahme beobachtet. Durch schlechte Abgrenzbarkeit zu anderen hyperdensen Strukturen wie z.B. partiell verkalkten Pleuraplaques oder dystelektatischen Lungenabschnitten wurde die Aus-

sagekraft reduziert. Vor allem, da die CT-Untersuchungen monophasisch stattgefunden haben und somit ein Vergleich mit nativen Schichtaufnahmen nicht gegeben ist. Dennoch spricht ein Verhältnis von 3,2:1 (KM-Aufnahme vs. Keine KM-Aufnahme) für eine deutlich Kontrastmittelaufnahmemöglichkeit des Tumors. Da das MPM, wie in Kapitel 1.3.4 erwähnt, pathologisch betrachtet zumeist aus einem unterschiedlich gestaltetem Mischtyp besteht, liegt die Vermutung nahe, dass nicht alle pathologischen Mesotheliomformen Kontrastmittel in gleicher Weise aufnehmen. Eine Erklärung hierfür könnte der unterschiedlich hohe Anteil an Bindegewebe sein. Für zukünftige Untersuchungen wäre es daher wünschenswert (sofern aus Strahlenschutzgründen im Einzelfall vertretbar) zusätzlich zur KM-verstärkten CT-Untersuchung eine native Untersuchung vorweg durchzuführen. Auf diese Weise ließen sich KM-aufnehmende Areale präziser von nicht KM-aufnehmenden Arealen unterscheiden. Auch hierbei wäre eine gezielte Probenentnahme mit histopathologischer Aufarbeitung zur Unterstützung der oben genannten These höchst interessant.

#### 4.5 Geschlechterverhältnis

Das Geschlechterverhältnis der vorliegenden Arbeit beträgt 8,9:1,1 (männlich:weiblich). Wie bereits erwähnt gibt es hohe regionale Unterschiede, die allgemein auf eine überwiegend Männer betreffende berufliche Asbestexposition zurückgeführt werden (Siehe Kapitel 1.1).

Daher kann eine erhöhte Prädisposition des MPM für das männliche Geschlecht durch die vorliegende Arbeit **nicht** bewiesen werden.

Wohl aber bleibt angesichts der statistischen Häufung einer erhöhte Aufmerksamkeit bei der Multislice-CT-Pleurauntersuchung gerade männlicher Patienten geboten.

## **4.6 Beeinflussung des Thorax durch die Wachstumsstruktur des Tumors**

### **4.6.1 Mediastinalshift/Zwerchfellhochstand**

Bedingt durch den Tumor erfolgt ein bindegewebsartiger Umbau der Pleura mit Schrumpfungstendenz, die die Compliance der betroffenen Lunge senkt. Durch die Schrumpfung der Pleura und somit auch des entsprechenden Hemithorax resultiert zum einen ein Zwerchfellhochstand der betroffenen Seite, zum anderen ein Verzug des Mediastinums zur erkrankten Seite. Bei Pleurakarzinosen hingegen kommt es aufgrund des raumfordernden Tumorcharakters nicht selten zu einem Mediastinalshift zur (gesunden) Gegenseite. Bei Bohndorf et al. 1985 (1) wiesen 80% aller Patienten eine Thoraxschrumpfung als Folge des tumorösen Befalls auf. In 52% der Fälle (n=50) wiesen Bohndorf et al. eine Mediastinalverziehung zur erkrankten Seite nach.

In den vorliegenden 100 Fällen wiesen 46 Patienten einen Mediastinalshift zur erkrankten und/oder einen Zwerchfellhochstand der betroffenen Seite auf. Diese verteilen sich wie folgt: 42 Patienten mit solitärem Mediastinalshift, 19 Patienten mit solitärem Zwerchfellhochstand und 15 mit Mediastinalshift und mit Zwerchfellhochstand.

### **4.6.2 Mediastinalshift in Korrelation mit einem zirkulären Tumorwachstum**

Die Häufigkeit der in 4.6.1 erwähnten Merkmale ist von der pleuralen Tumorausbreitung abhängig.

Daher wurde die Häufigkeit dieser Merkmale im Zusammenhang mit einem zirkulären Tumorwachstum betrachtet.

Insgesamt 70 Patienten wiesen ein zirkuläres Tumorwachstum auf. Von 42 Patienten mit einem Mediastinalshift zur erkrankten Seite konnte in 37 Fällen ein zirkuläres Tumorwachstum festgestellt werden, was 88,09% aller Patienten mit Mediastinalshift entspricht. Bei lediglich 5 Patienten mit Mediastinal-

shift (= 11,90% aller Patienten mit Mediastinalshift) gelang der Nachweis eines zirkulären Tumorwachstums nicht.

Umgekehrt betrachtet hatte nur etwa die Hälfte aller Patienten (52,85%) mit zirkulärem Tumorwachstum ein Mediastinalshift zur erkrankten Seite.

Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass ein Mediastinalshift zur erkrankten Seite durch ein zirkuläres Tumorwachstum verursacht oder zumindest begünstigt wird. Allerdings führt ein zirkuläres Tumorwachstum nur in rund jedem zweiten Fall auch zu einer Mediastinalverlagerung, was vermutlich stark von der individuellen Tumorausprägung und dem Bindegewebsgehalt des Tumors abhängt.

#### **4.6.3           Zwerchfellhochstand in Korrelation mit einem zirkulärem Tumorwachstum**

Ein Zwerchfellhochstand ist mit 19 Fällen nicht einmal halb so oft wie ein Mediastinalshift (42 Fälle) vertreten.

Bringt man den Zwerchfellhochstand mit dem zirkulären Tumorwachstum in Verbindung, so stellt man fest, dass 15 Patienten sowohl einen Zwerchfellhochstand, als auch ein zirkuläres Tumorwachstum aufwiesen. Das entspricht 78,94% aller Patienten mit Zwerchfellhochstand und 21,42% aller Patienten mit zirkulärem Tumorwachstum.

Insofern scheint zunächst einmal ein Zwerchfellhochstand, ebenso wie ein Mediastinalshift, in Korrelation mit einem zirkulären Tumorwachstum zu stehen.

Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass weit über 60% aller Patienten mit zirkulärem Tumorwachstum auch eine tumoröse Zwerchfellbeteiligung aufweist, die wiederum ihrerseits zu rund 95% mit einem Zwerchfellhochstand korreliert (vergl. Kap. 4.6.4).

#### **4.6.4           Zwerchfellhochstand in Korrelation mit einer Zwerchfellinfiltration**

Des Weiteren wurde die Überlegung angestellt, ob ein Zwerchfellhochstand mit einer tumorösen Zwerchfellbeteiligung korreliert. Bei lediglich **einem** von

19 Patienten mit Zwerchfellhochstand war **keine** tumoröse Zwerchfellbeteiligung zu erkennen. In 94,73% aller Fälle mit Zwerchfellhochstand konnte der Nachweis einer Tumorbeteiligung hingegen erbracht werden. Somit ist ein Zusammenhang zwischen einer Tumordinfiltration des Zwerchfells und einem Zwerchfellhochstand eindeutig gegeben. Ein Zwerchfellhochstand ist daher ein starkes Indiz für ein bereits fortgeschrittenes Stadium der Tumorausbreitung.

Mediastinalshift und Zwerchfellhochstand kommt nach den vorstehenden Feststellungen eine nicht unerhebliche „Weiser“-Funktion für das Vorhandensein eines MPM zu.

#### **4.7 Tumorinfiltration benachbarter Strukturen**

Insgesamt wurden folgende Strukturen auf eine mögliche Infiltration hin überprüft. Mediastinum, Perikard, Thoraxwand, Zwerchfell und Abdomen. Hierbei muss man berücksichtigen, dass nur 3 dieser Strukturen der Pleura unmittelbar anliegen: Mediastinum, Brustwand und Zwerchfell. Sowohl Abdomen, als auch Perikard dürfen daher als sekundäre Infiltration angesehen werden. Bei diesen Strukturen ist keine direkte Nachbarschaft zur Pleura gegeben. Daher muss ein Tumordurchbruch in unmittelbar benachbarte Strukturen (Mediastinum bei Perikardinfiltration; Zwerchfell bei Abdominalinfiltration) bereits erfolgt sein, um das Perikard oder das Abdomen zu infiltrieren.

Bei den hier untersuchten 100 Patienten wiesen 63 eine Infiltration mindestens einer benachbarten Struktur auf. Diese verteilen sich in ihrer Infiltrationshäufigkeit wie im Kapitel 3.5.2 beschrieben.

##### **4.7.1 Primäre Infiltration**

Betrachtet man zunächst die direkt benachbarten Strukturen und vergleicht die Infiltrationshäufigkeit dieser miteinander, so kommt man zu folgendem Ergebnis: Eine Zwerchfellbeteiligung führt mit 52 Fällen. Das Mediastinum ist

mit 42 Fällen betroffen. Deutlich seltener findet sich mit 18 Fällen eine Beteiligung der Brustwand. Einen Überblick gibt Tabelle **3.11**.

Diese Häufungen werden durch die Aufschlüsselung der Infiltrationshäufigkeit bestätigt. Bei der Infiltration nur einer direkt benachbarten Struktur führt das Zwerchfell mit 18 Fällen, gefolgt von einer Mediastinalinfiltration mit 8 Fällen. Eine Brustwandbeteiligung findet sich hierbei in lediglich 2 Fällen (vergl. Tab.**3.13**).

Bei der Infiltration exakt zwei primär benachbarter Strukturen beträgt die Kombination der beiden am häufigsten infiltrierten Strukturen, nämlich Zwerchfell und Mediastinum, über 90% (19 von insges. 21 Patienten mit Infiltration exakt 2 benachbarter Strukturen; vergl. Tab.**3.14**).

Bei Bohndorf et al. 1985 (**1**) hatten im Vergleich zu den hier festgestellten 18% nur 10% der untersuchten Patienten (5 von 50) eine Infiltration der Thoraxwand. Die Differenz lässt sich, wie bereits oben erwähnt, auf die bessere Auflösung der heutigen Computertomographien zurückführen.

Bei der Untersuchung 100 Autopsie-Befunde konnten Lange et al. 1984 (**20**) bei 42% der Untersuchungen eine Tumordinfiltration der Thoraxwand nachweisen. Diese Zahlen liegen angesichts des späten Untersuchungszeitpunktes (post mortem) und der Untersuchungsmethode erwartungsgemäß höher als bei der vorliegenden Untersuchung.

Die Mediastinalinfiltrationen lagen bei Bohndorf et al. mit 14% deutlich niedriger, als in den hier untersuchten Fällen. Nach eigenen Angaben wurde bei Bohndorf et al. die Diagnose einer Mediastinalinfiltration jedoch zurückhaltend und nur dann gestellt „wenn die mediastinalen Gefäße, die Trachea oder die Stammbronchien vom Tumor zumindest größtenteils umgeben und/oder diese Struktur deutlich verlagert waren“.

Lange et al. 1984 geben eine Mediastinalinfiltrationshäufigkeit mit 23% an. Allerdings wird die Häufigkeit einer Herzbeutelinfiltration mit 53% angegeben. Ob es sich hierbei um Ausschließlichkeiten oder Schnittmengen handelt, wird nicht erwähnt. Daher sind diese Angaben nur bedingt zum Vergleich geeignet.

#### 4.7.2 Sekundäre Infiltrationen von Perikard und Abdomen

Offensichtlich stellt das Mediastinum als primäre Infiltrationsstruktur im Vergleich zum Zwerchfell eine deutlich leichter zu durchdringende Barriere für eine sekundäre Infiltration durch das MPM dar. Dies wird am Vergleich von Perikardbeteiligung und Abdominalbeteiligung in Relation zur Infiltrationshäufigkeit der jeweiligen direkt benachbarten Struktur deutlich.

Bei 31 Patienten war eine Perikardbeteiligung festzustellen. Bei lediglich 13 Patienten eine Abdominalbeteiligung. Und das, obwohl eine Zwerchfellbeteiligung etwa 1,24 mal häufiger als eine Mediastinalbeteiligung nachzuweisen (52 zu 42 Fälle) ist.

59,5% aller Patienten mit Mediastinalinfiltration hatten auch eine Perikardinfiltration, es hatten jedoch lediglich 25% aller Patienten mit Zwerchfellinfiltration auch eine Abdominalinfiltration.

Somit scheint das Mediastinum im Vergleich zum Zwerchfell um den Faktor 2,38 leichter zu überwinden zu sein.

Der Grund hierfür dürfte in der Beschaffenheit der jeweiligen Organstrukturen und der charakteristischen Wachstumsart des MPM entlang präformierter Septen und Spalten liegen. Während das mediastinale Fett- und Weichteilgewebe dem Tumor kaum Widerstand bietet, muss das Mesotheliom mit dem Zwerchfell eine Muskelschicht überwinden. Übergangspforten stellen hierbei häufig die physiologischen Durchtrittsstellen wie der Hiatus Ösophagus, der Hiatus Aorticus und das Foramen Venae Cavae, die retrocruralen Schenkel, sowie kleinere Gefäß- oder Nervenkanälchen.

Im Gegensatz dazu kann das Pleuramesotheliom im Bereich des Lungenhilus, ausgehend von der Umschlagsfalte, nahezu ungehindert entlang der großen Gefäße in das Mediastinum einwachsen.

Bei Bohndorf et al. 1985 (1) wurde bei 76% aller Fälle eine Beteiligung des Perikards festgestellt.

Lange et al. (20) differenzierten bei 100 autopsischen Befunden verstorbener MPM-Patienten zwischen einer Herz- und einer Herzbeutelbeteiligung. 8% aller Patienten hatten eine Herzbeteiligung, 53% aller Patienten hatten eine Herzbeutelbeteiligung. Auch diese Zahlen sprechen für eine erschwerte Tumorfiltrationsmöglichkeit von Muskelgewebe.

Die hier festgestellten Infiltrationsstadien lassen daher den Rückschluss auf ein relativ weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium der Mehrheit der untersuchten Patienten zu.

#### **4.8 Wachstumscharakteristik des Tumors per continuitatem**

Nach gegenwärtigem Stand der Dinge geht man davon aus, dass das Maligne Pleuramesotheliom sich per continuitatem in benachbarte Strukturen ausbreitet. Hierbei stellt sich die Frage in wieweit diese Tatsache CT-morphologisch erkennbar ist.

Die Korrelation wurde am Beispiel des Abdomens überprüft.

Wenn das primäre Tumorwachstum von der Pleura ausgeht, muss bei einer Abdominalbeteiligung das Zwerchfell, als anatomische Abgrenzung beider Strukturen, logischerweise ebenfalls betroffen sein.

In insgesamt 52 Fällen konnte eine Zwerchfellbeteiligung nachgewiesen werden. Bei 13 Patienten lag eine Tumordinfiltration des Abdomens vor. 12 dieser 13 Patienten hatten neben der Abdominalbeteiligung auch eine CT-morphologisch erkennbare Beteiligung des Zwerchfells.

Die Tumorausbreitung per continuitatem war somit bei 92,30% aller Patienten mit Abdominalbeteiligung nachzuweisen.

Die gleiche Überlegung wurde bei einer Perikardbeteiligung angestellt.

Der Ausbreitungsweg des Tumors geht von der Pleura über das Mediastinum in das Perikard.

42 Patienten wiesen im CT eine Mediastinalbeteiligung auf. Bei 31 Patienten war das Perikard mitbetroffen. In 25 Fällen fand sich sowohl eine Beteiligung des Mediastinums, als auch des Perikards. Somit konnte in 80,6% der Fälle mit Perikardbeteiligung eine zusätzliche Mediastinalbeteiligung nachgewiesen werden.

Dies alles bestätigt eine deutlich überwiegende Wahrscheinlichkeit für ein Wachstum des MPM per continuitatem.

## 4.9 Mediastinale Lymphknoten

Die Computertomographie eignet sich gut um die Größe mediastinaler Lymphknoten zu beurteilen und gehört daher zu dem am meisten gebräuchlichen Verfahren zu deren Beurteilung (37). Vergrößerte mediastinale Lymphknoten können als Hinweis auf einen Tumorbefall gewertet werden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass befallene Lymphknoten oft eine normale Größe aufweisen (26) und eine Lymphknotenvergrößerung eine Infiltration nicht beweist (37). Dennoch ist die die Größe der mediastinalen Lymphknoten für das multimodale Therapieschema von besonderer Bedeutung (26).

Vergrößerte mediastinale Lymphknoten konnten in 71% der untersuchten Fälle gefunden werden.

Ohne zusätzliche pathologische Untersuchung kann jedoch keine ausreichende Aussage über deren Dignität getroffen werden. Zwar wiesen 92,85% aller Patienten mit Mediastinalbeteiligung des MPM auch vergrößerte mediastinale Lymphknoten auf, allerdings hatten nur 45,07%, d.h. weniger als 50% der Patienten mit mediastinaler Lymphknotenvergrößerung auch eine nachweisbare Tumorbeteiligung des Mediastinums.

Denkbar wäre hier eine kombinierte Verursachung der Vergrößerung durch Tumordinfiltration und durch reaktive Vergrößerung, möglicherweise bedingt durch die asbestbedingten fibrotischen Lungenparenchymveränderungen.

Bohndorf et al. (1) untersuchten im Jahre 1985 43 Patienten mit MPM ohne mediastinale Tumorbeteiligung. In 5 Fällen konnten vergrößerte Mediastinale Lymphknoten festgestellt werden, was umgerechnet rund 12% aller Patienten entspricht. In einem dieser Fälle wurden zur Abklärung Lymphknoten mittels Mediastinoskopie entnommen. Das Ergebnis verlief ohne Hinweis auf einen Tumor.

Deutlich höher hingegen ist die Zahl der **autoptisch** gefundenen Lymphknoten**metastasen**. So fanden Huncharek et al. 1988 in 40-45% hiläre oder mediastinale Lymphknotenmetastasen (16). Die Zahl von post mortem festgestellten thorakalen Lymphknotenmetastasen liegt bei Lange et al. 1984 (20) mit 51% sogar etwas darüber.

Rusch et al. 1988 (30) geben einen mittels CT nachgewiesenen regionalen **Lymphknotenbefall** sogar mit bis zu 50% an.

Es kann also festgehalten werden, dass in mindestens 40-51% der Fälle eines Tumorbefalls der Pleura eine Metastasierung der Lymphknoten feststellbar ist.

Grund genug, bei den Bemühungen um eine möglichst frühe Diagnose eines MPM auch etwaig vergrößerten Lymphknoten alle Aufmerksamkeit zu widmen.

#### **4.10 Pulmonale Rundherde**

In unserer Untersuchung wurden in 15% der Fälle pulmonale Metastasen festgestellt. Hierbei wurden alle tumorsuspekten Rundherde und Fleckschatten gewertet, wenn sie, wie für MPM typisch, innerhalb von Septen / Spalten oder innerhalb des Lungenparenchyms ausfindig gemacht wurden. Eine zusätzliche, beweisende, histologische Sicherung der Metastasen erfolgte jedoch nicht.

Bohdorf et al. (1) gaben in ihrer Arbeit von 1985 mit 50 untersuchten Patienten keinen Fall mit Lungenmetastasen an. Hierbei wurden allerdings nur Raumforderungen innerhalb des Lungenparenchyms bewertet.

Bei 5 Patienten wurde von Bohdorf et al. jedoch ein Tumorbefall im großen Lappenspalt erhoben. Zudem wurde in 20 Fällen ein Einwachsen des Tumors in die Lunge beobachtet.

Bewertet man die 5 Patienten mit Tumorbefall im Lappenspalt, wie in unserer Arbeit, als intrapulmonal, so kommt man bei Bohdorf et al. auf 10% aller untersuchten Patienten.

Die Differenz zu den 15% ist mit Sicherheit auf die fortschreitende Technologie zwischen 1985 und 2010 und einer damit verbunden besseren Auflösung in der CT zurück zu führen.

Bei den von Lange et al. (20) 1984 post mortem untersuchten 100 Patienten mit Pleuramesotheliom wurden pulmonale Metastasen in 4% aller Fälle gefunden. Die Differenz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist möglicherweise einer verbesserten Therapie und einer damit verbundenen Lebenszeitverlängerung, die ein zum Todeszeitpunkt weiter fortgeschrittenes Tumorstadium ermöglicht, geschuldet.

#### 4.11 Assoziation mit Pleuraplaques/Fibrose

Wie in Kapitel 1.8 beschrieben handelt es sich bei Pleuraplaques nicht um eine Präkanzerose für ein Pleuramesotheliom, sondern zumeist um eine vom Mesotheliom unabhängige benigne Reaktion auf eine vorangegangene Asbestexposition.

Wang et al. 2004 (37) geben an, dass in der Literatur in ca. 20% der CT-befundeten Fälle eine Assoziation mit verkalkten Pleuraplaques genannt wird. In unserer Arbeit konnten in 54% aller Fälle **verkalkte** Pleuraplaques nachgewiesen werden. Nimmt man die Anzahl der Fälle mit **hyalinen** Plaques hinzu, kommt man sogar auf insgesamt 94%. Allerdings ist hierbei nicht immer eine gute Abgrenzbarkeit zu anderen Strukturen, wie z.B. kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteilen oder Pleuraverkalkungen anderer Genese gegeben. Besonders schwierig kann sich dabei die Differenzierung zwischen hyalinen Plaques und nodulären Tumoranteilen gestalten.

In 79% aller Fälle konnten fibrotische Veränderungen der Lunge festgestellt werden. Bei der Lungenfibrose handelt es sich ebenfalls um eine benigne, mesotheliomunabhängige, Reaktion der Lunge auf verschiedene Noxen. In der Literatur gibt es mehrere Studien, die sich in diesem Zusammenhang mit Asbest als Noxe auseinandersetzen. Es liegen jedoch keine aktuellen Zahlen in Verbindung mit einem Malignen Pleuramesotheliom vor.

Da, wie in Kapitel 1.8 beschrieben, erst Schweregrad 2 nach Craighead im CT erkennbar ist, muss von einer weit über 79%igen Rate an Lungenfibrose ausgegangen werden. Da jedoch eine Vielzahl an Noxen in Betracht kommt, ist der Befund einer Lungenfibrose unspezifisch und als Hinweis zu verstehen.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wertet Multislice-CT-Untersuchungen von 100 Patienten mit einem histopathologisch gesicherten MPM retrospektiv aus.

Der Datenbestand erstreckt sich über den Zeitraum vom 17.02.2004 bis 24.08.2010 und stammt aus der Datenbank des früheren Allgemeinen Krankenhauses Harburg, der heutigen Asklepiosklinik Harburg.

Folgende spezifische Charakteristika der verschiedenen Stadien eines MPM konnten anhand der Befunde festgestellt werden:

- In nahezu allen Fällen (99%) war der Tumor in der CT erkennbar.  
(In einem Fall lag die Größe des Tumors unterhalb der CT-morphologischen Nachweisgrenze. Bei diesem Fall handelte es sich um ein sehr frühes Tumorstadium, welches als Zufallsbefund aus Pleurapunktat histopathologisch gesichert wurde.)
- Sehr häufige Begleiterscheinungen waren Pleuraerguss (88%), verkalkte Pleuraplaques (54%) und Lungenfibrose (79%).
- Der Tumor neigt dazu in einem Großteil der Fälle (76%) Kontrastmittel aufzunehmen.
- In 71% aller Fälle zeigten sich vergrößerte mediastinale Lymphknoten.
- Das Pleuramesotheliom breitet sich entlang präformierter Höhlen und Septen aus und befällt häufig mindestens eine benachbarte Organstruktur infiltrativ, was in 62% aller Fälle gezeigt werden konnte.
- Dabei weist rund jeder zweite Patient (52%) eine Infiltration des Zwerchfells auf.
- Mediastinum (42%) und Brustwand (18%) waren ebenfalls häufig betroffen.
- Nach Befall der primär benachbarten Strukturen können diese vom Tumor durchbrochen werden und weiter entfernt liegende (sekundär benachbarte) Strukturen können infiltriert werden. Überprüft wurde dies am Beispiel des Abdomens (Zwerchfell als zu durchbrechende Struktur) und Perikard (Mediastinum als zu durchbrechende Struktur). Eine Abdominalbeteiligung zeigte sich in 13%, eine Perikardbeteiligung in 31% aller Fälle, dabei war eine Abdominalbeteiligung zu 92,3% mit

einer Zwerchfellbeteiligung und eine Perikardbeteiligung zu 80,6% mit einer Mediastinalbeteiligung assoziiert.

Die Tatsache, dass Abdominalbeteiligungen seltener sind als Perikardbeteiligungen, obwohl das Zwerchfell jedoch häufiger infiltriert wird als das Mediastinum, macht deutlich, dass nicht alle Strukturen im gleichen Maße vom MPM überwunden werden können.

- Durch einen bindegewebsartigen Umbau des Gewebes waren häufig sowohl eine Mediastinalverlagerung zur erkrankten Seite (46%), als auch ein Zwerchfellhochstand (19%) zu verzeichnen.
- Eine Mediastinalverlagerung lag besonders oft vor, wenn die Pleura zirkulär von Tumor ausgekleidet wurde (rund 88% aller Patienten mit Mediastinalshift).
- Ein Zwerchfellhochstand lag besonders häufig vor, wenn das Zwerchfell von Tumormasse infiltriert wurde (rund 95% aller Patienten mit Zwerchfellhochstand).

Anhand der in dieser Arbeit beschriebenen CT-Morphologien und der Ausbreitungs- und Häufungsformen spezifischer Entwicklungsstadien des MPM werden

**eine schnellere und damit  
frühere und  
sicherere**

radiologische Diagnostik des MPM und seiner Abgrenzung von anderen pleuralen Raumforderungen möglich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Bohndorf K, Calavreszos A, Koschel G, Hüsselmann H, Hain E. Computertomographische Befunde bei diffusem malignen Pleuramesotheliom. Fortschr. Röntgenstr. 143 (1985); 3: 279:284
2. Büttner J, Asbest in der Vormoderne (2004), Waxmann, Münster, New York
3. Burgener F, Kormano M, Pudas T, Differential Diagnosis in Conventional Radiology, 3. Aufl (2008); Thieme, New York
4. Craighead JE. Benign pleural and perenchymal disease associated with asbestos exposure. In: Craighead JE, Gibbs AR. Asbestos and its diseases. Oxford University Press (2008); 139-171
5. Dernbach A (2001), Mesotheliome bei Akademikern, Med. Dissertation, Universität Bochum
6. Diederich S, Wormanns D. Radiologische Diagnostik der Pleura. Radiologieupdate (2009); 9(2): 167-185
7. Dienemann H, Trainer C. Mesotheliom der Pleura und des Peritoneums, Diagnostische und therapeutische Folgerungen. Chirurg (2000); 71: 887-893
8. Flores RM, Akhust T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg (2003); 126(1): 11-15
9. Gräsel B, Kaya A, Stahl U, Rauber K, Kuntz C. Erionitinduzierte Pleuraplaques, Urbane Belastung bei einer türkischen Migrantin. Chirurg (2008); 79: 584-588
10. Gross-Fengels W, Koreuber K, Siemens P, Kastendieck H, Wiest G, Kugler C, Semik M. CT-gesteuerte Stanzbiopsien thorakaler Läsionen bei Patienten mit bronchoskopisch negativen Voruntersuchungen. Radiologe (2011); 51: 299-306
11. Großgarten K, Woitowitz H. Erkrankungen der Pleura durch Asbest und Erionitfaserstaub, Dtsch Arztebl (1993); 90: A708-A723
12. Gütz S. Therapie des malignen Pleuramesothelioms, Medikamentöse und palliative Optionen. Pneumologie (2010); 7: 36-42
13. Hammond E, Selikoff I, Seidmann H. Asbestos Exposure, Cigarette Smoking and Death Rates. Ann N Y Acad Sci (1979); 330: 473-790
14. Hieckel H-G, Hering K. Asbestverursachte Veränderungen am Thorax. Radiologe (2010); 50: 623-634
15. Höper W, Asbest in der Moderne. Industrielle Produktion, Verarbeitung, Verbot, Substitution und Entsorgung (2008); Waxmann, Münster, New York.
16. Huncharek M, Smith K. Extrathoracic lymph node metastases in malignant pleural mesothelioma. Chest (1988); 93: 443-444
17. Konietzko N, Woitowitz H-J, Sohrab S, Hinterthaler M, Stamatis G, Rödelsperger K. Das maligne Pleuramesotheliom. Dtsch Arztebl (2000); 97: A 3257-3262
18. Krismann M, Müller K-M. Malignes Mesotheliom der Pleura, des Perikards und des Peritoneums, Teil 1: Ätiologie, Pathogenese, Pathologie. Chirurg (2000); 71: 877-886
19. Krug, Thoraxdiagnostik (RRR), 1. Aufl. (2004); Thieme, Stuttgart

20. Lange S, Anhuth D, Hartmann C-A, Krumhaar D, Voigt R. Das maligne Pleuramesotheliom. Vergleich von röntgenologischen und autoptischen Befunden. Fortschr Röntgenstr 1984; 141(10): 402-408
21. Lange S, Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen, Lehrbuch und Atlas, 4. vollst. überarb. u. erw. Aufl. (2010); Thieme, Stuttgart
22. Lippert H, Lehrbuch Anatomie, 6. Aufl. (2003), Elsevier München
23. Meyer. Meyers Grosses Taschen Lexikon in 25 Bänden. 7. neu bearbeitete Aufl., B.I.Taschenbuchverlag; Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich (1999); Bd1: 298-299
24. Miller B, Rosado-de-Christenson M, Mason A, Fleming M, White C, Krasna J. From the Archives of the AFIP Malignant Pleural Mesothelioma: Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics (1996); 16: 613-644
25. Müller K-M. Pleuramesotheliom – Pathologie und Pathogenese, Pleuramesothelioma – Psychology and Pathogenesis. Pneumologie (2002); 58: 670-679
26. Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Müller K-M, Schulze-Wernighaus G. Pleuramesotheliom Teil: I Geschichte, Epidemiologie, Klinik (Erscheinungsbild, Diagnostik). Med Klin (2001); 96: 722-729
27. Ploenes T, Osei-Agyemang T, Nestle U, Waller C, Passlick B. Das maligne Mesotheliom der Pleura. Dtsch Med Wochenschr (2012); 137: 481-486
28. Pott F, Friedrichs KH. Tumoren der Ratte nach i.p.-Injektion faserförmiger Stäube. Naturwissenschaften (1972); 59: 318
29. Remmele W. Pathologie3, Leber, Gallenblase, extrahepatische Gallengänge, Vater-Papille, Exokrines Pankreas, Peritoneum, Retroperitoneum, Hernien, Atemwege und Lunge, Pleura. 2. neubearbeitete Auflage (1997); Springer Heidelberg
30. Rusch VW, Godwin JD, Shuman WP. The role of computed tomography scanning in the initial assessment and the follow-up of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg (1988); 96: 171-177
31. Sackmann S. Klinik und Diagnostik des maligne Pleuramesothelioms. Pneumologie (2010); 7: 19-27
32. Serke M, Lodenkemper R. Therapeutische Optionen beim malignen Pleuramesotheliom. Pneumologie (2005); 59: 337-348
33. Serke M, Schönfeld N, Bauer T. Malignes Pleuramesotheliom und maligne Ergüsse, Therapeutische Möglichkeiten. Pneumologie (2008); 5: 229-238
34. Sohrab S, Konietzko N. Diagnostik und Stadieneinteilung des malignen Pleuramesothelioms, Diagnosis and Staging of Malignant Pleural Mesothelioma. Pneumologie (2002); 56: 382-387
35. Stanton M, Wrench C, Mechanism of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. J. Nat. Cancer Inst (1972); 48: 797-821
36. Teschler H. Asbestbedingte Lungenerkrankungen. Pneumologie (2008); 5: 111-119
37. Wang Z, Reddy G, Gotway M, Higgins C, Jablons D, Ramaswamy M, Hawkins R, Webb W. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging, and PET. RadioGraphics (2004); 24:105-119

38. Wood WB, Gloyne SR. Pulmonary asbestosis – a review of hundred cases. Lancet (1934); 2: 514-517
39. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, Erginel S. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. J Thorac oncol. (2009); 4 (12): 1480-1484

#### **Amtliche Publikationen**

40. Asbest in den neuen Ländern, Tipps und Information zu einem gravierenden Umweltproblem. Publikation der Verbraucherzentrale Bundesverband e.V. (VZBZ) Markgrafstraße 66; 10969 Berlin
41. Asbest Regelungen zum Schutz der Arbeitnehmer in der Bundesrepublik Deutschland, Publikation der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2010) Friedrich-Henkel-Weg 1-25, 44149 Dortmund.
42. Faserjahre – Berufsgenossenschaftliche Hinweise zur Ermittlung der kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz. BK-Report 1/2007. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften Sankt 53754 Augustin
43. Merkblatt des Bundesministerium für Arbeit und Soziales für die ärztliche Untersuchung zu Nr. 4104 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung. Wilhelmstraße 49; 10117 Berlin
44. Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 519, Asbest Abbruch-, Sanierungs- oder Instandhaltungsarbeiten. Bekanntgegeben im Gemeinsamen Ministerialblatt vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Ausgabe Januar 2007, berichtigt März 2007 Wilhelmstraße 49 10117 Berlin
45. Umwelt Wissen Asbest, Publikation des Bayerisches Landesamt für Umwelt, Bürgermeister-Ulrich-Straße 160, 86179 Augsburg

## 7. Danksagung

Für die Anregung der Themenwahl sowie die Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danke ich Herrn

Prof. Dr. med. W. Gross-Fengels  
Chefarzt der  
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der  
Asklepios Klinik Harburg

Danken möchte ich außerdem Herrn Dr. H.-O. Wintzer für die Bereitstellung von Daten, Beantwortung vieler Fragen, Bereitstellung von Bildmaterial und dafür, dass er mir seinen Schreibtisch mehr als nur einmal überlassen hat; Herrn OA Dr. P. Siemens für die Beantwortung vieler technischer Fragen und die Unterstützung im Kampf mit Hard- und Software. Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Schlüter vom Mineralogischen Institut der Universität Hamburg.

Ferner möchte ich meiner Frau Christina danken, die trotz ihres eigenen Examens mir den Rücken frei gehalten und mich stets unterstützt hat, sowie meinem Sohn Maximilian, der viel Verständnis für die häufige Abwesenheit seines Vaters gezeigt hat.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mich bei meinem beruflichen Werdegang immer unterstützt haben, insbesondere meinem Vater für unermüdliches Korrekturlesen.

Für die Hilfe beim Legen nicht unwichtiger Grundsteine danke ich Herrn Gert Bremer, Frau Dr. Mareike Middeke und Herrn Dr. Michael Staber.

Allen weiteren Helfern und Unterstützern, die ich nicht namentlich aufgeführt habe, sei hier auch herzlich gedankt.

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....