

Jahresbericht 2019

Deutsches Mesotheliomregister



Prof. Dr. med. A. Tannapfel  
Inke Feder

Inhaltsverzeichnis

Das Deutsche Mesotheliomregister .....	2
Aufgaben des deutschen Mesotheliomregisters .....	2
Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie .....	3
Zusammenarbeit mit den Unfallversicherungsträgern .....	3
Seminare für Sachbearbeiter der Unfallversicherungsträger .....	4
Referenzdiagnostik asbestbedingter Erkrankungen .....	4
Elektronenmikroskopie .....	4
Weitere Aktivitäten zu anderen Berufskrankheiten .....	5
Molekularbiologie .....	6
Der Datenbestand 2019 .....	7
BK 4105 .....	7
Sicherung der Diagnose .....	7
Untersuchungen des Deutschen Mesotheliomregisters .....	8
BK 4104 .....	10
Diagnosesicherung Primärtumor .....	10
Brückenbefunde .....	10
Asbestose Grad I (Minimalasbestose) .....	10
Nachweis von Asbestkörpern .....	11
Lungenstaubanalysen .....	11
Pleuraplaques .....	12
Diagnosealgorithmus nach der Falkensteiner Empfehlung (2011) .....	12
Untersuchungen des Deutschen Mesotheliomregisters .....	13
Primärtumorsicherung .....	13
Asbestose Grad I .....	13
Lungenstaubanalysen .....	14
Weitere versicherungsmedizinisch relevante Brückenbefunde .....	15
BK 4103 .....	17
Diagnose .....	17
Untersuchungen des Deutschen Mesotheliomregisters .....	17
Obduktionen .....	18
32 Jahre Mesotheliomregister in Bochum .....	19
Forschungsprojekte .....	20

## Das Deutsche Mesotheliomregister

Das Deutsche Mesotheliomregister am Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum unter dem Dach der „Georgius Agricola Stiftung Ruhr“ ist als nationales und internationales Referenzzentrum auf die histologische (feingewebliche) Sicherung maligner Erkrankungen der Pleura und des Peritoneums spezialisiert.

Das Ziel des Registers ist die Erfassung aller malignen Mesotheliomerkrankungen in Deutschland. Die besonders große Erfahrung einer Referenzeinrichtung mit dieser speziellen Tumorerkrankung kann von Dritten zur Validierung oder Zweitbeurteilung und Sicherung der Diagnose genutzt werden. Viele Institute und Pathologie-Praxen aus dem gesamten Bundesgebiet sowie verschiedene Lungenfachkliniken nutzen das Angebot und schicken entsprechende Gewebeproben an das Deutsche Mesotheliomregister. Auch die Planung von Therapiestudien oder die Beurteilung des Therapieerfolges hängt von einer sicheren Diagnose ab.

Da die Diagnostik von Mesotheliomerkrankungen aufgrund der großen Seltenheit und Vielfalt des Krankheitsbildes immer noch zu den schwierigsten Aufgaben innerhalb der Pathologie zählt ist sie mit einer relevant erhöhten Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet. Das Mesotheliomregister dient den Pathologen daher nicht nur als Referenzzentrum sondern steht auch als Weiterbildungseinrichtung durch entsprechende Vorträge und Seminare zur Verfügung.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des Registers als Referenzzentrum liegt auch in der Untersuchung von Gewebeproben zu Fragestellungen nach anderen asbestassoziierten bösartigen Erkrankungen von Lunge, Pleura und Larynx und gutartigen fibrosierenden Veränderungen von Lunge und Pleura, wenn versicherungsmedizinische Ermittlungen zur Diskussion stehen. Besonders die Diagnose der Asbestose Grad I (Minimalasbestose) ist eine Spezialität, weil diese gering-gradigen Veränderungen zum einen nur histologisch diagnostiziert werden können und zum anderen die pathologisch-anatomische Routinediagnostik nicht darauf ausgelegt ist, nur sehr gering-gradige Veränderungen ohne Krankheitswert zu erkennen. Der Nachweis einer Asbestose Grad I gelingt nur in einer gezielten histologischen Untersuchung bei bis zu 400-facher Vergrößerung und zusätzlicher Eisenfärbung. Der Nachweis wird durch eine ergänzende Lungenstaubanalyse erleichtert. In der Falkensteiner Empfehlung (2011) und der AWMF-Leitlinie (2010) zur Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Erkrankungen ist festgehalten, wann eine Untersuchung zur Asbestose Grad I als Berufskrankheit oder Brückenbefund empfohlen wird.

Zum analytischen Kompetenzspektrum des Deutschen Mesotheliomregisters gehören weiterhin elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Nachweis von Elementen wie Chrom, Nickel, Aluminium und Hartmetallen aus Schweißrauch oder Industriestäuben nach beruflicher Exposition mittels Rasterelektronenmikroskop (REM) und Transmissionselektronenmikroskop (TEM). Synkanzerogen wirkende Schadstoffe, künstliche Mineralfasern oder andere Elementverbindungen können so identifiziert werden (qualitative Analytik).

Das Deutsche Mesotheliomregister versteht sich als kompetenter Ansprechpartner in allen beruflich bedingten Staublungenerkrankungen.

## Aufgaben des deutschen Mesotheliomregisters

- ✚ Pathologisch-anatomische Untersuchungen von Gewebeproben zur Diagnose und Abgrenzung bösartiger Tumoren der Pleura, des Peritoneums, der Lunge oder primär

extrathorakaler Lokalisationen unter Anwendung makroskopischer, histomorphologischer, histochemischer, immunhistochemischer und molekularpathologischer Methoden.

- ✚ Wahrnehmung beratender / konsiliarärztlicher Tätigkeiten für Pathologien, klinische Kolleginnen und Kollegen und Unfallversicherungsträger vor allem bei der schwierigen Differenzialdiagnostik zwischen malignen Pleuramesotheliomen und Pleurakarzinosen bösartiger Tumoren anderer Primärlokalisierung.
- ✚ Durchführung lichtmikroskopischer und elektronenmikroskopischer staubanalytischer Untersuchungen an tumorfreiem weitgehend regulär strukturiertem Lungenparenchym mit standardisierten Verfahren nach Falkensteiner Empfehlung (2011) und AWMF-Leitlinie (2010).
- ✚ Zusammenhangsbewertung auch bei Erkrankungen nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom, Nickel, Aluminium, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), Siliziumdioxid (Quarz), Schweißrauch, Hartmetallen, Benzol, aromatischen Aminen, synkanzerogen wirkenden Schadstoffen und künstlichen Mineralfasern.
- ✚ Jährliche wissenschaftlich-statistische Auswertung der im Mesotheliomregister dokumentierten Daten.

## Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie

Es besteht eine sehr enge Verbindung des Mesotheliomregisters mit dem Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil. Diese ausgezeichnete Vernetzung ist elementar für die Durchführung von Obduktionen und die Aufarbeitung von Operationspräparaten für Arbeiten des Registers. Wichtige Kooperationsbereiche sind die gemeinsame Nutzung des histologischen, immunhistochemischen und molekularpathologischen Labors sowie der EDV-Einrichtungen. Im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsvorhaben besteht auch eine Zusammenarbeit der elektronenmikroskopischen und molekularbiologischen Arbeitsgruppen bei gemeinsamen Projekten.

## Zusammenarbeit mit den Unfallversicherungsträgern

Um belastbare Aussagen aus den Daten des Mesotheliomregisters treffen zu können, sind möglichst vollständige Falldaten erforderlich. Eine gute Rückmeldequote von den Unfallversicherungsträgern, Gewerbeärztinnen und Ärzten und behandelnden Ärztinnen und Ärzten trägt wesentlich zum Datenbestand des Registers bei. Aus dem Informationsaustausch können wichtige Erkenntnisse zur Genese und Behandlung asbestbedingter Erkrankungen oder ungewöhnlicher Expositionssituationen gewonnen werden. Die Bereitschaft, Informationen zur Verfügung zu stellen ist weiterhin erfreulich gut. Die Rückmeldung stellt eine wichtige Qualitätskontrolle für Gutachterinnen und Gutachter dar.

Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgt unter strikter Einhaltung der Vorschriften des Datenschutzes.

## Seminare für Sachbearbeiter der Unfallversicherungsträger

Seminare für die Sachbearbeitung der Unfallversicherungsträger werden vom Deutschen Mesotheliomregister seit vielen Jahren regelmäßig angeboten. Hier können Erfahrungen ausgetauscht und Probleme in der Sachbearbeitung diskutiert sowie neue versicherungsmedizinische relevante Entwicklungen erörtert werden. Im Rahmen dieser Veranstaltungen kann auf spezielle Probleme im konkreten Einzelfall eingegangen und Hilfestellung gegeben werden.

2019 fanden drei Seminare "*Die Rolle der Pathologie im BK-Verfahren*" über die DGUV Hochschule statt. Wegen der großen Nachfrage und sehr positiven Resonanz werden 2020 und 2021 jeweils drei Seminare angeboten. Die ersten Seminare in 2020 mussten allerdings aufgrund der Corona-Pandemie abgesagt werden.

Das Deutsche Mesotheliomregister steht auch jederzeit telefonisch oder per E-Mail für Fragen zur Verfügung.

## Referenzdiagnostik asbestbedingter Erkrankungen

Die dem Deutschen Mesotheliomregister eingesandten Gewebeproben gliedern sich im Wesentlichen in drei Gruppen:

- ✚ Auf Anforderung von Unfallversicherungsträgern eingesandte Gewebeproben für die Differentialdiagnostik hinsichtlich einer Tumorerkrankung werden histologisch, immunhistochemisch und molekularbiologisch untersucht.
- ✚ Für die Differentialdiagnostik einer asbestbedingten benignen Lungenerkrankung oder Pleuraerkrankung werden daneben auch ergänzende licht- oder elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.
- ✚ Die hohe Zahl konsiliarischer Untersuchungsaufträge, die ohne Auftrag oder Vergütung durch einen Unfallversicherungsträger auf Wunsch der Klinik oder der Pathologie durchgeführt werden, spiegelt den hohen Stellenwert des Deutschen Mesotheliomregisters als nationales und internationales Referenzzentrum wieder. Auch diese Ergebnisse tragen später im weiteren Verfahren bei zur Klärung von versicherungsmedizinischen Aspekten und zur Entscheidungsfindung und werden auf Wunsch den Versicherungsträgern übermittelt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen des Deutschen Mesotheliomregisters führen häufig zur Anerkennung einer Berufskrankheit entweder weil durch histologische oder staubanalytische Untersuchungen asbestassoziierte Lungen- oder Pleuraerkrankungen verifiziert werden konnten, oder weil eine zunächst unklare Tumorerkrankung der Pleura oder des Bauchraumes im Vollbeweis als Primärtumor bei gegebenen arbeitstechnischen Voraussetzungen bestätigt werden konnte.

## Elektronenmikroskopie

Untersuchungen am Feldemissions-Rasterelektronenmikroskop (FE-REM) und im Transmissionselektronenmikroskop (TEM) werden im elektronenmikroskopischen Labor des Mesotheliomregisters durchgeführt. Am häufigsten werden am Elektronenmikroskop Fremdstoffspeicherungen in der Lunge nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom, Nickel, Hartmetallen, Schweißrauchen u.a. charakterisiert sowie ultrastrukturelle Veränderungen der Pleura und/oder Lunge analysiert. Dies waren 68 Fälle in der EDX-Analyse und 111 Fälle am TEM (2018: 118 EDX, 135 TEM).

Folgende Schadstoffe und / oder Erkrankungen können mit Hilfe der EDX-Analyse identifiziert werden:

- Aluminium (BK 4106)
- Chrom (BK 1103)
- Nickel (BK 4109)
- Kondensat-Partikel (Raucherlunge) und deren Abgrenzung zu beruflich eingeatmeten Schadstoffen
- Hartmetalllunge (BK 4107)
- Siliziumhaltige Quarzpartikel oder Fasern (BK 4101 und 4112)
- Zahntechnikerpneumokoniosen
- Schweißrauchpartikel – Siderofibrose (BK 4115)
- Mischstäube und sonstige gespeicherte Substanzen zur Abklärung einer bestehenden fibrosierenden Lungenerkrankung und exogen allergischen Erkrankungen
- Charakterisierung von Nanopartikeln

Bei diesen Untersuchungen handelt es sich um eine rein qualitative Analyse.

Darüber hinaus wurden 201,5 Gerätestunden aufgewendet zur Asbestfaseranalytik an Materialproben aus Luftprobenfiltern. Diese stammten aus privaten und öffentlichen Gebäuden (Firma IBSH, Dortmund).

### Weitere Aktivitäten zu anderen Berufskrankheiten

Neben den asbestbedingten Erkrankungen wird das Mesotheliomregister auch mit Fragen zum Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber Chrom, Nickel, Aluminium, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), Siliziumdioxid, Schweißrauchen, Hartmetallen, Benzol, aromatischen Aminen, synkanzerogen wirkenden Schadstoffen, Ruß, Pech, künstlichen Mineralfasern, Steinstaub aber auch Eichen- oder Buchenholzstaub, anderen exogenen Noxen und der Entwicklung einer Erkrankung beauftragt. Zur Diskussion stehen dabei folgende mögliche Berufskrankheiten:

- Erkrankungen durch Chrom und seine Verbindungen (BK 1103)
- Schleimhautveränderungen, Krebs und andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine (BK 1301)
- Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch Benzol (BK 1318)
- Silikose – Erkrankungen durch Quarz (Talkose - in seltenen Fällen durch Talkum induzierte Erkrankungen) (BK 4101)
- Erkrankungen der tieferen Atemwege durch Aluminium und seine Verbindungen (BK 4106)
- Erkrankungen an Lungenfibrosen durch Metallstäube bei der Herstellung oder Verarbeitung von Hartmetallen (BK 4107)
- Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel und seine Verbindungen (BK 4109)
- Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Kokereirohgase (BK 4110)
- Chronische obstruktive Bronchitis oder Emphysem von Bergleuten unter Tage im Steinkohlebergbau bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von in der Regel 100 Feinstaubjahren [(mg/m<sup>3</sup>) x Jahre] (BK 4111)

- Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose) (BK 4112)
- Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benz(a)pyren-Jahren [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$  x Jahre] (BK 4113)
- Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursacherwahrscheinlichkeit von mindestens 50% nach Anlage 2 entspricht (BK 4114)
- Lungenfibrose durch extreme und langjährige Einwirkung von Schweißrauchen und Schweißgasen – Siderofibrose (BK 4115)
- Exogen-allergische Alveolitis (BK 4201)
- Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz (BK 4203)
- Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen durch Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffe (BK 5102)

Zu den Berufskrankheiten nach BK 1103 (Cr), 4101 (Si), 4106 (Al), 4107 (Metalle), 4109 (Ni) und 4115 (Metalle) werden qualitative elektronenmikroskopische Analysen an Schnittpräparaten von Lungengewebeproben im deutschen Mesotheliomregister durchgeführt. Untersucht werden die Staubablagerungen im Lungengewebe, sowie die Staubeinlagerungen in Makrophagen.

Eine quantitative Analyse von Chrom und Nickel sowie hinsichtlich Chrom-VI Verbindungen mittels Atomabsorptionsspektrometrie (ASS) kann in enger Kooperation mit Prof. Raithel - Extraordinarius für Arbeitsmedizin a.D. der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt werden, wenn ausreichend Gewebe zur Verfügung steht.

## Molekularbiologie

Im molekularbiologischen Labor werden komplexe molekularbiologische Analysen durchgeführt wie die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Polymerase-Chain-Reaction (PCR), Sequenzierung und Pyrosequenzierung.

In der FISH-Analyse können Deletionen und chromosomale Translokationen nachgewiesen werden, die eine sichere Abgrenzung der malignen Mesotheliomerkrankungen von reaktiven Veränderungen der Pleura oder gegenüber Sarkomen mitunter erst ermöglichen im Sinne des versicherungsmedizinischen relevanten Vollbeweises. Hier wären zu nennen die CDKN2A (p16)-Deletion sowie die SS18 (SYT)-Translokation.

Die Abgrenzung des sarkomatoiden Mesothelioms gegenüber Sarkomen ist eine der schwierigsten Fragestellungen in der Differentialdiagnostik. Hier werden alle Ergebnisse der histologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Analysen verwertet, um eine sichere Diagnose stellen zu können.

Die PCR dient dem molekularen Erregernachweis z.B. von TBC (*Mykobakterium tuberculosis*) als Differentialdiagnose von pleuralen Veränderungen.

Mit Hilfe der Pyro- und Panelsequenzierung werden Mutationen nachgewiesen. Durch den Mutationsnachweis kann z.B. ein Mesotheliom des Peritoneums sicher von einem GIST des Magens unterschieden werden. Auch kann z.B. beim Vorliegen eines bekannten Primärtumors mit einer prägnanten Mutation (z.B. RAS) eine Metastase als solche identifiziert werden.

Durch die Verzahnung von Molekularpathologie und Pathologie im Mesotheliomregister ist eine kontinuierliche Qualität der Analysen mit modernen Methoden gewährleistet.

## Der Datenbestand 2019

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 2549 Patienten im Mesotheliomregister neu registriert (2018: 2419 = +5,4%). Von 2457 Patienten lagen Gewebeproben vor, die pathologisch-anatomisch untersucht worden sind (2018: 2328 = +5,5%). Da bei 92 Patienten keine Gewebeproben zur Verfügung standen, wurde in 15 Fällen die Fragestellung nach Aktenlage beantwortet, die Daten von 77 Patienten wurden nur statistisch im Register erfasst (2018: 91 Patienten (-15,4%), 17 Bewertungen nach Aktenlage (-11,8%), 74 Registrierfälle (+4,1%) (Abbildung 1).



Abbildung 1

## BK 4105

Unter die BK-Nr. 4105 fallen durch Asbest verursachte Mesotheliome des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards. Für das Vorliegen dieser Berufskrankheit ist neben dem Nachweis der beruflichen Asbestexposition die eindeutige Diagnose über das Vorliegen eines Mesothelioms im Vollbeweis die entscheidende Voraussetzung.

## Sicherung der Diagnose

Für die Diagnosesicherung werden histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Methoden eingesetzt. Dabei muss das Mesotheliom

differentialdiagnostisch gegenüber Pleurakarzinosen anderer Primärtumoren oder gutartigen reaktiven Veränderungen abgegrenzt werden.

Die immunhistochemische Analyse gehört zu den Standardverfahren in der Tumordiagnostik. Einen einzelnen diagnostischen Marker spezifisch für das Mesotheliom gibt es nicht, je nach Tumorsubtyp und diagnostischer Fragestellung werden unterschiedliche Marker eingesetzt, die den mesothelialen Ursprung des Tumors offenbaren.

Positive Marker, die sich auch in internationalen Leitlinien bewährt haben sind Calretinin (nukleär und cytoplasmatisch), D2-40 (membranständig), MNF116, CK 5/6, WT1 (nukleär), zu den negativen Markern zählen MOC31, BerEP4 und TTF1. Ergänzend werden auch Antikörper gegen CDX2, CK20, CK7, S100, Desmin, Aktin, AE1/3, CD56, BAP1 eingesetzt. Dazu spielen auch molekularbiologische Marker bei der Diagnose eine Rolle, hier sind die p16-Deletion, Deletionen von MTAP und NF2 oder die SYT-Translokation zu nennen.

Durch die konsequente Anwendung eines validierten Markerpanels nach internationalen Leitlinien im Deutschen Mesotheliomregister erfahren diese Standards eine zunehmende Akzeptanz auch in anderen Laboren. Dadurch wird unmittelbar die diagnostische Sicherheit der Diagnose erhöht.

Die Sicherheit einer Mesotheliom-Diagnose wird nach dem Wertungsschema des Europäischen Mesotheliom-Panels (Commission of European Communities C.E.C.) angegeben. Die Diagnose wird in eine von fünf Stufen eingeordnet. Bei einem Mesotheliom A oder B gilt der versicherungsmedizinische Vollbeweis als erbracht, ein Mesotheliom E ist sicher kein Mesotheliom, da eindeutig eine andere Diagnose angegeben werden kann.

## Untersuchungen des Deutschen Mesotheliomregisters

Die Diagnose eines Mesothelioms konnte durch das Deutsche Mesotheliomregister bei 682 Patienten im Vollbeweis gesichert oder bestätigt werden. Damit ist eine wichtige Voraussetzung für die Anerkennung als Berufskrankheit erfüllt. Im Vergleich zum Vorjahr (653 Patienten) ist die Zahl der Untersuchungen zum Mesotheliom gestiegen (+ 4,4%). Die Diagnose wurde in 223 Fällen im Rahmen von Stellungnahmen oder Gutachten auf Wunsch eines Unfallversicherungsträgers gestellt, 429 Befunde wurden konsiliarisch als Referenzbegutachtung formuliert. Damit sind die Stellungnahmen im Vergleich zum Vorjahr konstant geblieben. Die konsiliarärztliche Mitbegutachtung hat um 7,3% zugenommen. Im Rahmen der Routinediagnostik des Instituts für Pathologie wurde bei 30 Patienten ein Mesotheliom diagnostiziert (2018: ebenfalls 30 Patienten).

27 Mesotheliomdiagnosen wurden dem Register durch Kliniken und Berufsgenossenschaften lediglich zur Kenntnis gegeben ohne dass eine eigene Befundung durch das Deutsche Mesotheliomregister durchgeführt wurde. Im Vergleich zum Vorjahr (32 Fälle) haben diese Registrierfälle somit um 15,6% abgenommen. Dies zeigt, dass weiterhin die Validierung der Diagnose durch das Deutsche Mesotheliomregister gewünscht wird. Zusammen genommen wurden im Deutschen Mesotheliomregister insgesamt 709 Mesotheliome erfasst (2018: 685 = +3,5%) (Abbildung 2).

Das Mesotheliom gehört zu den meldepflichtigen Berufserkrankungen, auch wenn sich zunächst kein beruflicher Asbestkontakt eruieren lässt. Ob eine versicherte Asbesteinwirkung gegeben war, wird durch den Unfallversicherungsträger ermittelt.

Wird eine Mesotheliomdiagnose konsiliarisch oder im Rahmen der Routinediagnostik gestellt, so wird durch das Deutsche Mesotheliomregister immer auch auf die Meldepflicht der Erkrankung hingewiesen. Die BK-Anzeige wird durch die behandelnden Ärzte bei dem

Unfallversicherungsträger gestellt. So wird ein BK-Feststellungsverfahren eingeleitet. Das Mesotheliomregister leistet hier unterstützende Hilfe in Form von Telefonnummern, Unterlagen und Formularen oder auch die Erstattung der Anzeige selber. Darüber hinaus wird der Verdacht auf eine Berufskrankheit gegenüber dem Unfallversicherungsträger auch durch Krankenkassen, die Gesundheitsvorsorge (GVS) oder die Patienten selbst geäußert.

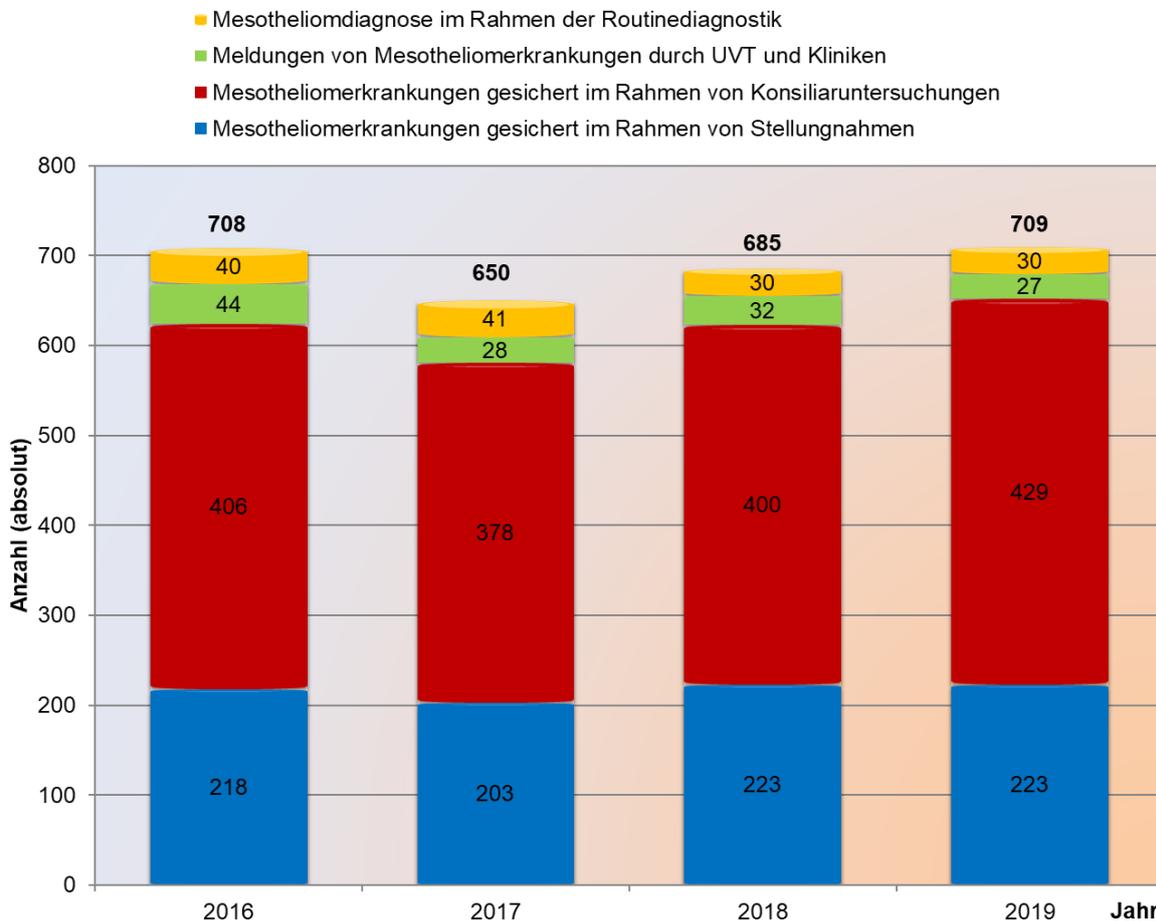


Abbildung 2

Insgesamt wurden im Jahr 2019 im Deutschen Mesotheliomregister 932 Gewebeprobe untersucht (2018: 900 Proben), bei denen entweder im Vorfeld die Differentialdiagnose Mesotheliom im Raum stand - also durch den behandelnden Arzt oder den mit der Erstdiagnose betrauten Pathologen der Verdacht auf ein Mesotheliom geäußert worden war - oder bei denen durch das Deutsche Mesotheliomregister die Diagnose eines Mesothelioms gestellt wurde, ohne dass diese Diagnose zuvor diskutiert worden war. In diesen Untersuchungen konnte in 250 Fällen die Verdachtsdiagnose Mesotheliom nicht im Sinne des versicherungsrechtlich relevanten Vollbeweises aus pathologischer Sicht bestätigt werden. Hier ist sicherlich zu berücksichtigen, dass vor Allem besonders schwierige und unsichere Fälle einer Referenzbeurteilung zugeführt werden und auch Fälle zum differenzialdiagnostischen Ausschluss eines Mesothelioms übersandt werden. In 625 Fällen bestätigte sich der Verdacht auf ein Mesotheliom und in 57 Fällen handelt es sich um Erstdiagnosen, die erst durch das Deutsche Mesotheliomregister gestellt worden sind (Abbildung 3). Dies unterstreicht die Bedeutung der Validierung einer Mesotheliomdiagnose in einem anerkannten Referenzzentrum.

## Differentialdiagnosen Mesotheliom

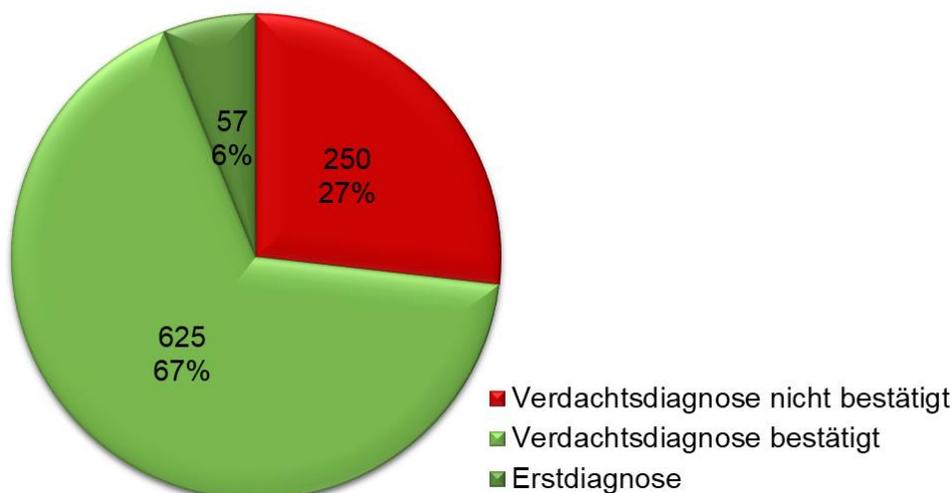


Abbildung 3

## BK 4104

Unter der BK Ziffer 4104 können Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs (und auch Ovarialkarzinom) als Berufskrankheit anerkannt werden

- in Verbindung mit Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose)
- in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura oder
- bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren ( $25 \times 10^6$  [(Fasern/m<sup>3</sup>) x Jahre])

Voraussetzung für die Anerkennung ist also neben der unzweifelhaften medizinischen Diagnose des Primärtumors und dem Nachweis der beruflichen Exposition auch das Vorliegen von Brückenbefunden oder der Nachweis einer bestimmten beruflichen Exposition.

## Diagnosesicherung Primärtumor

Je nach Tumorsubtyp und differentialdiagnostischer Fragestellung kann die Diagnose eines Primärtumors der Lunge histomorphologisch oder immunhistochemisch eindeutig im Sinne des versicherungsmedizinischen Vollbeweises gesichert werden. Als Untersuchungsmaterial kommen dabei u. U. auch sehr kleine Gewebeproben aus dem Tumor oder einer Metastase in Frage. Lässt sich der Primärtumor allein pathologisch-anatomisch nicht sichern, muss dies in Zusammenschau aller Befunde aus Klinik und Pathologie geschehen.

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen zur Diagnosesicherung eines Lungenkarzinoms werden unter Berücksichtigung der S3-AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms (2018) und neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Lungen- und Kehlkopfkrebsdiagnostik vorgenommen.

## Brückenbefunde

### Asbestose Grad I (Minimalasbestose)

Eine Asbestose Grad I kann nach dem derzeitigen technischen Stand radiologisch nicht diagnostiziert werden, da die minimalen asbestbedingten Veränderungen im Bereich der Bronchioli respiratorii selbst im hochauflösenden CT (HR-CT) nicht zu erkennen sind. Nach

dem aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand kann eine Asbestose Grad I daher nur durch eine histologische Untersuchung nachgewiesen werden, die idealerweise durch eine Lungenstaubanalyse ergänzt wird. Dabei ist eine arbeitstechnisch ermittelte vergleichsweise niedrige kumulative Asbestfaserdosis kein Ausschluss-Kriterium für das Vorliegen einer asbestbedingten Lungenfibrosierung.

### Nachweis von Asbestkörpern

Asbestkörper können nach Kaltveraschung des Gewebes und Anreicherung der Stäube auf Filtern schon im Lichtmikroskop nachgewiesen werden.

Eine elektronenmikroskopische Analyse ist immer dann angezeigt, wenn aufgrund sekundärer Lungenveränderungen des Gewebes (tumorös, entzündlich, fäulnisbedingt, autolytisch) nur eine eingeschränkte Aussage möglich ist. Wenn eine Lungenfibrosierung unklarer Genese vorliegt und der Nachweis von Asbestkörpern lichtmikroskopisch nicht gelingt wird entsprechend den Helsinki Kriterien eine elektronenmikroskopische Analyse notwendig. Zur Unterscheidung von idiopathischen Lungenfibrosen gegenüber asbestassoziierten Lungenfibrosen werden Erfahrungswerte des untersuchenden Labors herangezogen, die aus vergleichenden Analysen verifizierter Asbestosen gewonnen wurden.

Muss eine berufliche Exposition von einer umweltbedingten Exposition unterschieden werden, ist die Bestimmung der verschiedenen im Lungengewebe eingelagerten Asbestfaserarten möglich. So können die inkorporierten Asbestfaserarten eindeutig einer Exposition zugeordnet werden oder geklärt werden, wie unterschiedliche Expositionen zu gewichten sind.

Neben Asbestfasern können auch sonstige faserförmige Stäube analysiert und quantifiziert werden, um sie möglicherweise krankheitsauslösenden Noxen zuzuordnen.

Die Analytik erfolgt gemäß Standardvorschrift BIA Arbeitsmappe 26 Lfg. III/01; 7489/01 (FEREM), bzw. BIA Arbeitsmappe 24 Lfg. III/00 7489/01 (TEM). Die Bewertung der Ergebnisse wird auf der Grundlage der vom Mesotheliomregister erarbeiteten Bezugsgrößen und der pathologisch-anatomischen Diagnose vorgenommen. Nach den internationalen Richtlinien muss jedes Labor seine eigenen Wertebereiche ermitteln.

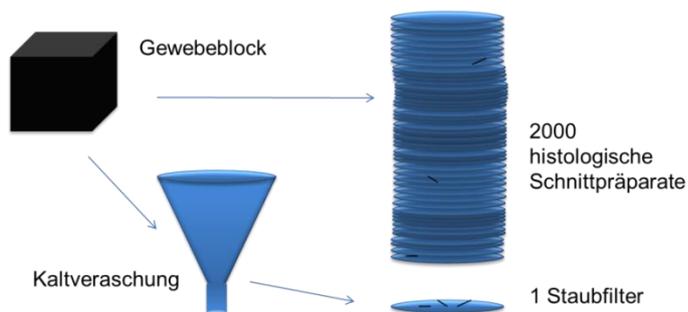
### Lungenstaubanalysen

Eine pathologisch-anatomische Routineuntersuchung ist primär nicht auf die Diagnose von minimalen asbestbedingten Lungenveränderungen hin ausgerichtet, sondern dient in erster Linie der Diagnose von Veränderungen mit Krankheitswert, insbesondere Malignität. Mit einem entsprechenden Hinweis z.B. aus der Arbeitsanamnese, kann der Nachweis einer asbestbedingten Veränderung bei fortgeschrittenen Stadien (Asbestose Grad II – IV) unter Umständen schon allein lichtmikroskopisch histologisch gelingen. In dem Fall, dass diese erste Untersuchung keinen oder zunächst keinen eindeutigen Befund ergibt, ist die Durchführung einer Lungenstaubanalyse notwendig.

Im Deutschen Mesotheliomregister können häufig nach einer ergänzenden staubanalytischen Untersuchung Asbestosen Grad I bei Patienten nachgewiesen werden, bei denen im Zuge der ursprünglichen histologischen Untersuchung keine asbestbedingte Lungenfibrosierung beschrieben worden war. Dies verdeutlicht die Schwierigkeit des alleinigen Nachweises einer minimalen asbestbedingten Veränderung und den Wert einer zusätzlichen Staubanalyse.

Die Analyse von auf Filtern angereicherten Stäuben nach Kaltveraschung des Gewebes liefert neben der quantitativen Aussage der Asbestkörperkonzentration auch qualitative Informationen über Art und Größe der Strukturen, die im Lungengewebe gefunden werden

können. Zu Veranschaulichung soll folgender Vergleich dienen: Bei einer Schnittdicke eines histologischen Schnittpräparates von 5 µm ergäbe ein Gewebewürfel von 1 cm Kantenlänge ca. 2000 histologische Präparate. Die Analyse einer Lungengewebeprobe von 1 cm<sup>3</sup> entspricht also einer Auswertung von 2000 histologischen Präparaten hinsichtlich des Vorhandenseins von Asbestkörpern (Grafik 1).



Grafik 1

Asbestkörper können sehr klein sein, so dass sie erst nach intensiver Suche bei bis zu 400-facher Vergrößerung sichtbar werden. Auch können sich die Asbestkörper unter anderen Staubablagerungen verstecken. Da die Asbestkörper zufallsverteilt im Lungengewebe eingelagert sind und zudem nicht alle parallel zur Schnittebene liegen, sind für den histologischen Nachweis mehrere Schnittpräparate pro Gewebeprobe erforderlich.

### Pleuraplaques

Typische tafelbergartig erhabene Asbestplaques sind Brückenbefunde im Sinne einer BK 4104. Pleuraplaques mit einer geringen Dicke unter 3 mm können sich der Bildgebung, auch einer HR-CT-Untersuchung entziehen. Daher kann bei Fragestellungen nach einer BK 4104 bei zu Lebzeiten fraglichem Plaquestatus zur abschließenden medizinischen Beurteilung eine pathologische Untersuchung im Rahmen einer Obduktion angezeigt sein.

### Diagnosealgorithmus nach der Falkensteiner Empfehlung (2011)

In der Falkensteiner Empfehlung und in der entsprechenden AWMF-S2 Leitlinie zur Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Lungenerkrankungen 2010 wird auf die Bedeutung von staubanalytischen Verfahren zur Bewertung von asbestbedingten Lungenfibrosierungen hingewiesen. Die Lungenstaubanalyse wirkt als Indiz. Je höher die Asbestfaserkonzentration ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer asbestbedingten Fibrose. Ein staubanalytischer Grenzwert existiert dabei nicht.

Eine Lungenstaubanalyse ist immer dann angezeigt, wenn sich anderweitig kein Brückenbefund als Hinweis auf Asbest als Ursache für eine Veränderung nachweisen lässt und geeignetes Gewebematerial zur Verfügung steht. Eine Entnahme von Gewebe allein für die Durchführung einer Staubanlyse ist nicht statthaft.

Wenn ausschließlich Tumorgewebe gewonnen wurde und kein alveoläres Lungenparenchym zur Verfügung steht, können auch keine Untersuchungen bezüglich Brückenbefunden im Sinne einer Asbestose Grad I (Minimalasbestose) durchgeführt werden. Hierfür wird tumorfreies Lungenparenchym von wenigstens 1 cm<sup>2</sup> Kantenlänge benötigt.

Lungenstaubanalysen werden im Auftrag von Unfallversicherungsträgern, Gerichten oder auf Wunsch der behandelnden Klinik, des Patienten oder dessen Angehörigen durchgeführt, wenn

- eine berufliche Asbestexposition nicht ausreichend zu sichern ist und eine Berufskrankheit nach BK 4103, 4104, 4105 oder 4114 zur Diskussion steht,
- pleurale / pulmonale Brückenbefunde im Sinne einer Berufskrankheit nach BK 4104 radiologisch nicht zu ermitteln sind und die Frage nach einer Asbestose Grad I im Raum steht,
- pleurale Brückenbefunde fehlen und auch die sogenannte „technische Brücke“ von 25 Faserjahren nicht erreicht wird,
- fibrosierende Lungenveränderungen unterschiedlicher Genese differentialdiagnostisch voneinander abzugrenzen sind.

Leitlinienkonforme lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Lungenstaubanalysen werden europaweit nur in wenigen hoch spezialisierten Referenzzentren angeboten und setzen ein hohes Maß an Erfahrung und staubanalytischer Expertise voraus. Das Deutsche Mesotheliomregister ist eines dieser hoch spezialisierten Referenzzentren.

## Untersuchungen des Deutschen Mesotheliomregisters

### Primärtumorsicherung

2019 wurden im Deutschen Mesotheliomregister 1291 Fragestellungen nach asbestassoziierten bösartigen primären Lungen- oder Kehlkopftumoren im Rahmen von Feststellungsverfahren der UV-Träger pathologisch-anatomisch bearbeitet (2018: 1132 = +14%). Bei 1016 Patienten konnte die Diagnose eines primären Lungentumors oder Larynxkarzinoms bestätigt werden (2018: 953 = +6,6%). Zusätzlich wurden 18 Lungen- oder Kehlkopfkarzinome im Rahmen von Konsiliaruntersuchungen verifiziert (2018: 31 = -41,9%). Insgesamt wurden 1356 Stellungnahmen im Zusammenhang mit einer BK 4104 abgefasst (2018: 1245 = +8,9%).

### Asbestose Grad I

Alle im Deutschen Mesotheliomregister diagnostizierten Asbestosen Grad I sind Erstdiagnosen, die vorher nicht gestellt werden konnten. Lediglich in einem Fall (2018: drei Fälle) war eine gering-gradige Asbestose Grad I bereits durch den einsendenden Pathologen befundet worden. Erst durch die aufwändige lungenstaubanalytische und histologische Untersuchung mit Eisenfärbungen konnten diese teils sehr gering-gradigen Veränderungen im Mesotheliomregister erstmalig belegt werden. Somit konnte bei vorher fehlenden Brückenbefunden doch noch der Nachweis einer asbestbedingten Erkrankung im Vollbeweis für eine BK 4104 erbracht und die Berufskrankheit anerkannt werden.

Im Deutschen Mesotheliomregister konnte bei 44 Patienten eine Asbestose Grad I als für die Anerkennung einer BK 4104 relevanter, weil alleiniger Brückenbefund histologisch diagnostiziert werden (2018: 39 = +12,8%). Zusätzlich konnten 24 Asbestosen Grad II-IV als Erstdiagnosen im Rahmen einer BK 4104 als anerkennungsrelevanter Brückenbefund histologisch gesichert werden (2018: 14) (Abbildung 4). Alle diese 68 Histologie-Befunde waren Erstdiagnosen, die erst in der kombinierten lungenstaubanalytischen und histologischen Untersuchung mit Eisenfärbung entdeckt wurden. Ohne diese ergänzenden Untersuchungen wäre die Anerkennung einer BK 4104 mangels des Nachweises von Brückenbefunden nicht möglich gewesen. Lediglich in 2 Fällen wurde die Asbestose Grad I bereits ohne ergänzende staubanalytische Untersuchung histologisch gesichert.

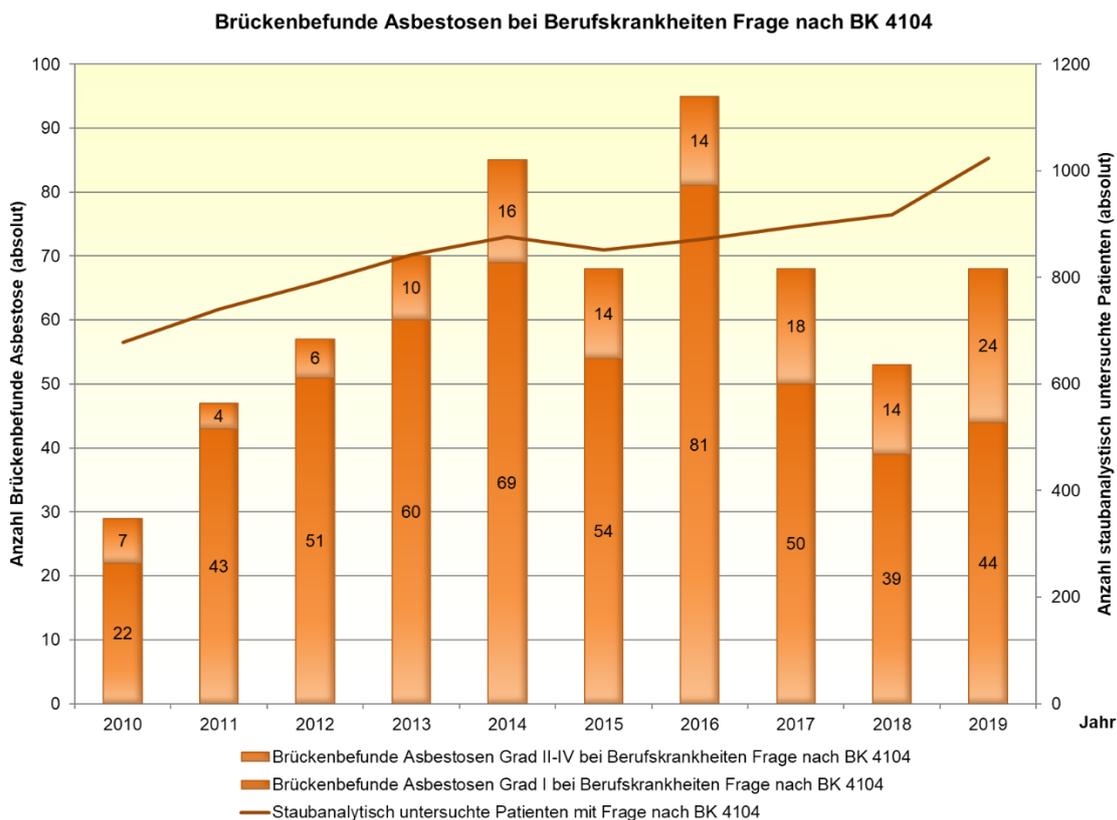


Abbildung 4

Es zeigt sich im Vergleich zu den Vorjahren ein schwankender Trend der diagnostizierten Asbestosen Grad I. Die seit 2011 gültigen Kriterien zur Asbestose Grad I Diagnostik basierend auf der Falkensteiner Empfehlung 2011 und der entsprechenden AWMF-Leitlinie sollten immer konsequent umgesetzt werden. In manchen Fällen wird die histologische Untersuchung vorhandener Gewebeproben hinsichtlich einer Asbestose erst durch den Gewerbearzt, den Versicherten im Widerspruchsverfahren oder im gerichtlichen Klageverfahren eingefordert.

Es gibt keine arbeitstechnischen oder radiologischen Parameter, mit deren Hilfe eine histologisch zu verifizierende Asbestose Grad I ausgeschlossen oder diagnostiziert werden kann. Eine Asbestose Grad I ist auch mittels moderner hochauflösender HR-CT-Bildgebung radiologisch nicht sichtbar. Um alle diagnostischen Möglichkeiten im Sinne der Versicherten auszuschöpfen sollte daher auf die lungenstaubanalytische Untersuchung vorhandener Gewebeproben zur Sicherung einer gering-gradigen Asbestose als Brückenbefund einer BK 4104 nicht verzichtet werden.

### Lungenstaubanalysen

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 2239 licht- und/oder elektronenmikroskopische Lungenstaubanalysen durchgeführt. 1143 Patienten wurden im Rahmen von Anerkennungsverfahren untersucht (2018: 1035 Patienten, 2198 Analysen) zu der Frage, ob asbestassoziierte Veränderungen der Lunge vorliegen (Abbildung 5). Dabei stammten 226 Lungen von Obduktionen (2018: 223 Lungen).

Gemäß der Falkensteiner Empfehlung (2011) werden pro Patient bis zu 4 Proben unterschiedlicher Lokalisation untersucht, um die variable Verteilung der Asbestfasern in der Lunge zu berücksichtigen. Als Kriterium für eine erhöhte pulmonale Asbestbelastung gilt dabei die höchste ermittelte Faserzahl.

Das Ergebnis der Lungenstaubanalyse liefert wichtige Erkenntnisse zur Ursache einer fibrosierenden Lungenerkrankung und gibt Aufschluss über die induktive Noxe einer Pleuraveränderung.

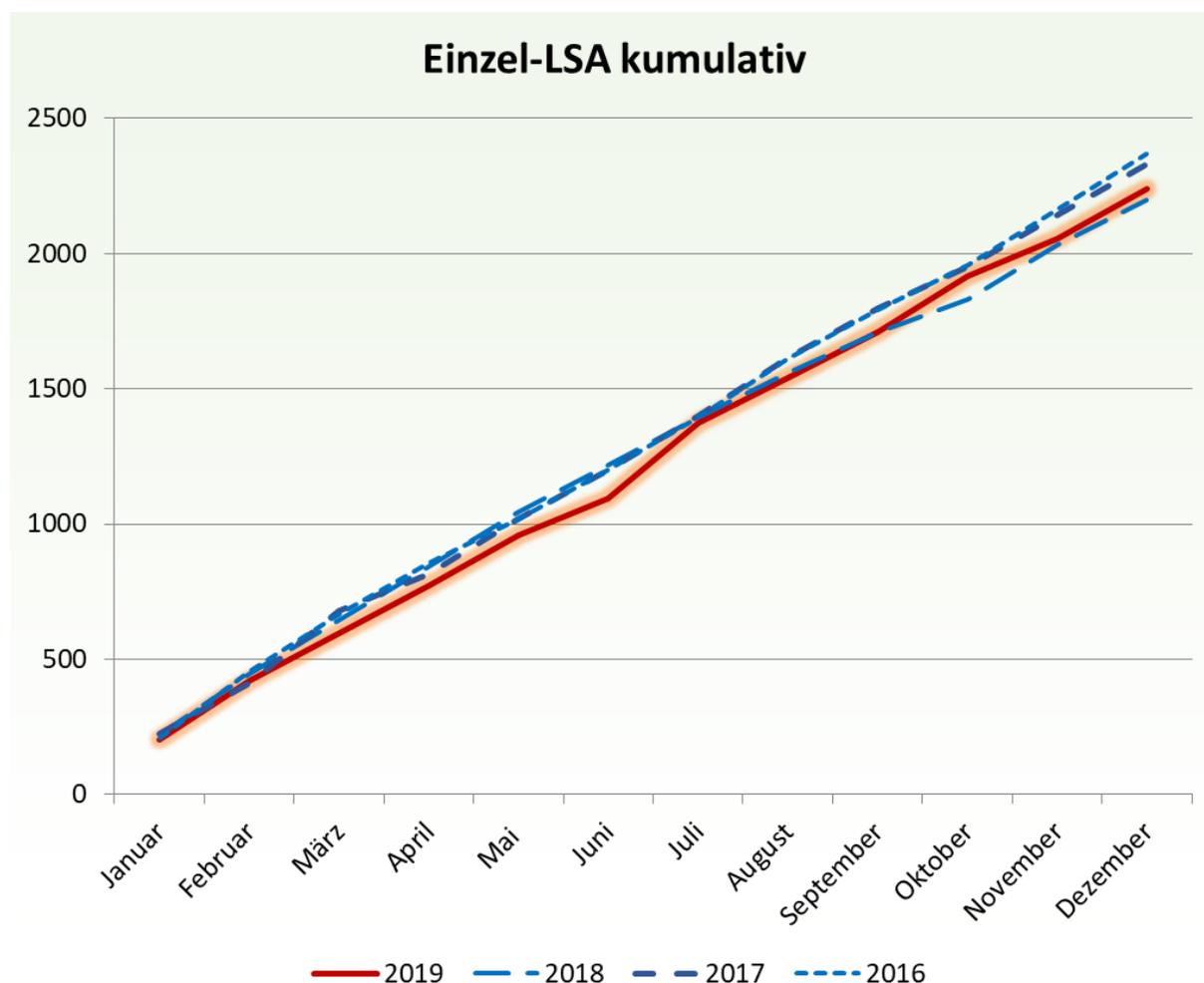


Abbildung 5

In 53 Fällen wurde wegen entzündlichen / autolytischen Veränderungen eine ergänzende elektronenmikroskopische Faseranalyse durchgeführt. Insgesamt wurden 69 Filter im Elektronenmikroskop ausgewertet (2018: 39 Patienten, 55 Analysen). Die Zahlen sind im Vergleich zum Vorjahr gestiegen.

Die häufigste Indikation (N = 1024) zur Durchführung einer Lungenstaubanalyse war die Frage nach den für die Anerkennung als BK wichtigen Brückenbefunden, wenn eine BK 4104 zur Diskussion stand. Die Zahl hat im Vergleich zum Vorjahr zugenommen (2018 N = 918, +11,5%).

Lungenstaubanalysen werden auch auf Wunsch der behandelnden Klinik bzw. des Patienten durchgeführt. 2019 wurde für 66 Patienten eine konsiliarische Lungenstaubanalyse durchgeführt, ohne dass ein Unfallversicherungsträger involviert war (2018: 60 Patienten).

#### Weitere versicherungsmedizinisch relevante Brückenbefunde

Bei 241 Patienten wurden Brückenbefunde im Rahmen eines Versicherungsverfahrens zu einer BK 4104 gesichert, die zur Anerkennung der Tumorerkrankung als Berufskrankheit führen können. Davon wurde bei 24 Patienten eine Berufskrankheit anerkannt (2018: 37).

Bei den übrigen Patienten (N = 217) lagen dem Mesotheliomregister keine arbeitstechnischen Daten der Präventionsdienste vor oder es fehlten Angaben zum Ausgang des Verfahrens, zum Vorliegen asbestassoziierter Lungen- oder Pleuraveränderungen oder es stand kein ausreichendes Gewebe für eine Diagnose zur Verfügung. Bei den Patienten mit vollständigen Daten und abgeschlossenem Verfahren verteilten sich die Brückenbefunde wie folgt:

Brückenbefund BK 4104	Anerkannte BK Anteil (%)	Insgesamt Anteil (%)
Asbestose Grad II – IV	8,3	10
Asbestose Grad I	16,7	18,3
Asbestassozierte Pleuraplaques	58,3	54,4
25 Faserjahre oder mehr	16,7	17,4
<b>Gesamt</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tabelle 1

Häufigste Brückenbefunde bei einer BK 4104 sind nach Kenntnis des Mesotheliomregisters Pleuraplaques mit einem Anteil von 58,3% und Faserjahre als technische Brücke mit einem Anteil von 16,7% (Tabelle 1, Abbildung 6).

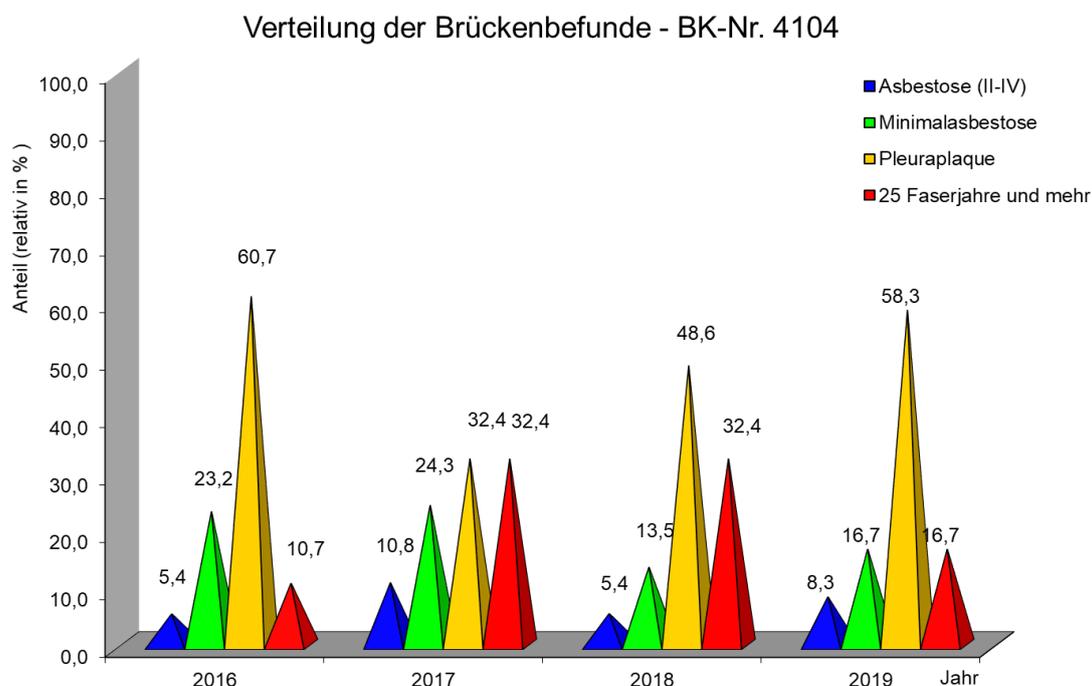


Abbildung 6

Die wissenschaftlichen Bewertungen des Mesotheliomregisters zu Brückenbefunden bei einer BK 4104 sind z.T. lückenhaft, weil Informationen zu auswärtigen Diagnosen, radiologischen Gutachten oder Ermittlungen der Präventionsdienste fehlen und eigene Untersuchungen mangels geeigneten Gewebes nicht möglich sind oder das Verfahren des UV-Trägers noch nicht abgeschlossen ist. Hier gehen die Anstrengungen des Mesotheliomregisters dahin, diese Daten im Laufe der Zeit zu ergänzen.

Solange Informationen zu Brückenbefunden fehlen, können die Daten des Deutschen Mesotheliomregisters nicht abschließend ausgewertet werden. Sehr erfreulich ist hierbei die Zusammenarbeit mit den Berufsgenossenschaften, die Rückmeldungen geben, wenn das Verfahren endgültig abgeschlossen ist.

## BK 4103

Asbeststaublungerkrankungen (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankungen der Pleura werden unter der BK 4103 zusammengefasst. Zur Anerkennung ist neben dem Nachweis der beruflichen Gefährdung die gesicherte BK-typische medizinische Diagnose erforderlich.

### Diagnose

Die Asbestose ist eine Lungenfibrose, die auf die Inhalation von asbesthaltigen Feinstäuben zurückzuführen ist. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur Ausbildung einer basal betonten interstitiellen Zeichnungsvermehrung bis hin zu einer sogenannten Honigwabenlunge. Die Diagnose einer Asbestose Grad II-IV wird in der Regel radiologisch gestellt. Wenn Lungengewebe zur Verfügung steht können ergänzend histomorphologische Untersuchungen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen interstitiellen Lungenerkrankungen angeschlossen werden.

Bei der Pleuraasbestose handelt es sich um sogenannte Plaques, die typisch tafelförmig erhaben bevorzugt auf dem Rippenfell auftreten und verkalken können. Plaques mit Schichtdicken unter 3mm können sich allerdings mitunter der radiologischen Diagnostik entziehen. Zu Lebzeiten der Betroffenen werden Plaques nicht nur im HR-CT sondern auch bei Lungenoperationen gefunden. Sehr ausgeprägte Plaques oder Pleuraschwarten können zuweilen in der bildgebenden Diagnostik zu der Verdachtsdiagnose Mesotheliom führen.

### Untersuchungen des Deutschen Mesotheliomregisters

167 Fragestellungen bezogen sich auf eine BK 4103 (2018: 172). Über 49 Patienten liegen Informationen über die Anerkennung oder Ablehnung einer Berufskrankheit vor. Dabei konnten in 8 Fällen eine Asbestose Grad II-IV diagnostiziert werden, 5 Asbestosen Grad I und 19 asbestassoziierte Pleuraerkrankungen wie Pleuraschwarte, Asbestpleuritis oder die diffuse Pleurafibrose. Somit wurden 32 asbestbedingte pulmonale und pleurale Erkrankungen gefunden, die im Sinne einer BK 4103 zu werten und bei gegebener arbeitstechnischer Voraussetzung auch anzuerkennen waren. (Abbildung 7). Diese Befunde verteilen sich auf 23 Patienten (2018: 30 Patienten -23,3%).

Die Diagnose der Asbestose aller Graduierungen erfolgt nach den international gültigen histomorphologischen Kriterien (Helsinki-Kriterien, Definition der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, anglo-amerikanische Definition asbestassoziiierter Lungenfibrosen), wonach in den Fibrosierungszonen assoziierte Asbestkörper histologisch nachgewiesen werden müssen. Hier werden staubanalytische Untersuchungsergebnisse des Registers in die Diagnose einbezogen.

Derzeit stellt die quantitative lichtmikroskopische Asbestkörperzählung den „Goldstandard“ bei der Bestimmung der Asbestkörperzahl bezogen auf eine definierte Lungenprobe dar. Bei der Untersuchung von Lungengewebeproben hinsichtlich asbestassoziiierter Veränderungen sind staubanalytische Untersuchungen eine sehr große Hilfe. Mit Unterstützung der staubanalytischen Ergebnisse kann dem Asbest eine wesentliche Teilursache einer Lungenfibrose oder Pleuraerkrankung zugeordnet werden.

Nur mit Hilfe einer ergänzenden staubanalytischen Untersuchung konnten bei den 23 Patienten eine asbestassoziierte Erkrankung im Sinne einer BK 4103 nachgewiesen werden.

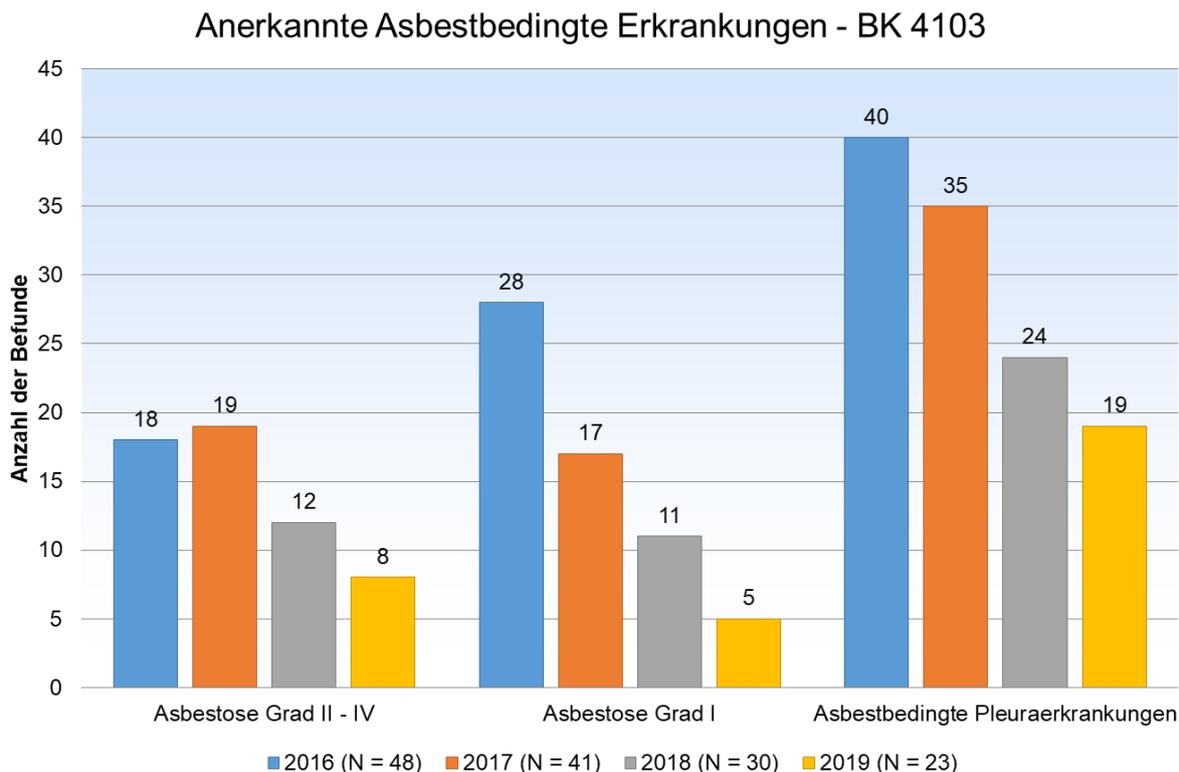


Abbildung 7

## Obduktionen

Als letztes Beweismittel kommt eine Obduktion in Betracht, wenn zu Lebzeiten der versicherten Person der Nachweis einer asbestbedingten Erkrankung im versicherungsmedizinischen Vollbeweis nicht erbracht werden konnte. Bei der Obduktion kann ein Primärtumor eindeutig festgestellt werden, sofern dieser nicht zuvor durch Operation oder Therapie entfernt oder vollständig zerstört wurde. Auch asbestbedingte Veränderungen der Pleura können eindeutig diagnostiziert werden. Weiterhin kann durch staubanalytische und histologische Untersuchungen am Obduktionsgewebe eine asbestassoziierte Lungenfibrose unter dem Bild einer Asbestose Grad I (Minimalasbestose) oder Asbestose Grad II – IV verifiziert werden.

2019 wurden im Institut für Pathologie insgesamt 54 Obduktionen im Auftrag von Unfallversicherungsträgern durchgeführt (2018: 86 = -37,2%), davon standen 43 Sektionen im Zusammenhang mit einer Asbeststaubexposition (2018: 55 = -21,8%) (Abbildung 8). Zusätzlich wurden im Deutschen Mesotheliomregister 181 Lungen aus auswärtigen Obduktionen lungenstaubanalytisch untersucht (2018: 167 = +8,4%).

### S-Fälle

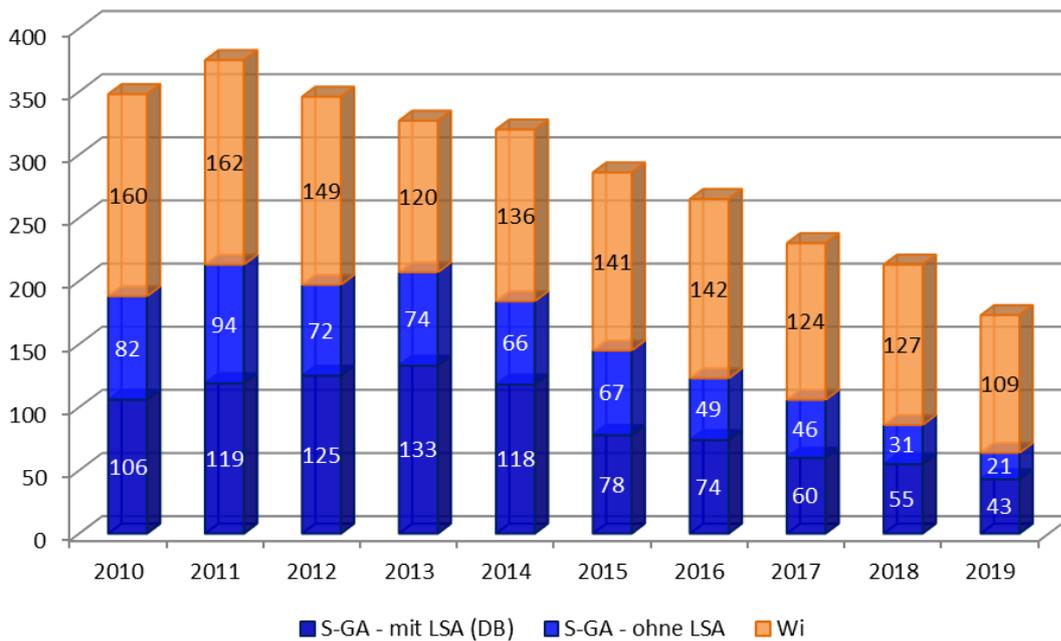


Abbildung 8

### 32 Jahre Mesotheliomregister in Bochum

Seit 1987 wurden im Register 70264 Lungenstaubanalysen für 29705 Patienten durchgeführt. Dabei konnten 2369 Asbestosen Grad I und 635 höhergradige Asbestosen (auch ohne Staubanlyse) diagnostiziert werden. Dazu wurden 16895 Mesotheliome im versicherungsrechtlichen Vollbeweis gesichert und in der Registerdatenbank erfasst. Zusätzlich wurden 3062 pleurale asbestassoziierte Erkrankungen gefunden. Insgesamt wurden 74664 Gewebeproben untersucht (Abbildung 9), dabei konnten trotz teilweise unvollständiger Datenlage 21912 asbestbedingte Berufskrankheiten den Versicherungsträgern zur Anerkennung empfohlen werden.

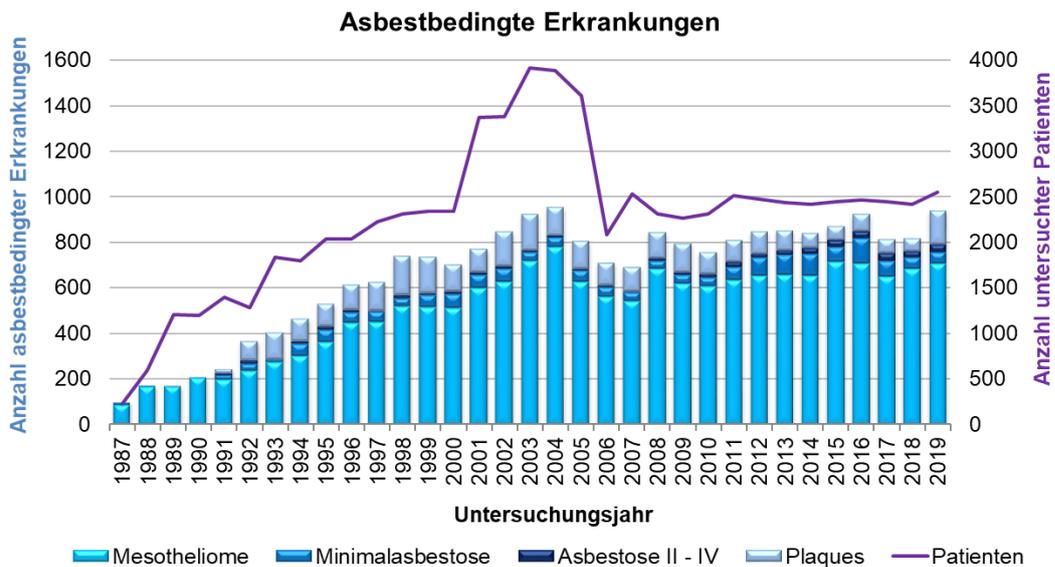


Abbildung 9

## Forschungsprojekte

### *„Langzeitüberlebende“ Patienten mit Berufskrankheiten nach BK 4105*

Finanzierung: Deutsches Mesotheliomregister

Ziel: Auswertung der Daten und Befunde des Mesotheliomregisters von Versicherten mit Mesotheliomen unter dem Aspekt „langer Überlebenszeiten“ nach Tumordiagnose.

### *Charakterisierung pleuraler und peritonealer Mesotheliome mit molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden*

Finanzierung: Deutsches Mesotheliomregister

Ziel: Erweiterung der diagnostischen Hilfsmittel zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber sonstigen pleuralen und peritonealen Tumoren. Erhöhung der Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose von malignen Mesotheliomen.

### *Wertigkeit von pathologisch-anatomischen und staubanalytischen Untersuchungen bei asbestassoziierten Berufskrankheiten (BK 4103, 4104, 4105)*

Finanzierung: Deutsches Mesotheliomregister

Ziel: Auswertung der Daten und Befunde des Mesotheliomregisters von Versicherten mit primären Lungenkarzinomen und Kehlkopfkarcinomen und Lungenstaubanalysen zur Beurteilung von asbestassoziierten minimalen Lungenfibrosierungen (Asbestose Grad I / Minimalasbestose).

### *Abgrenzung reaktiver Mesothelproliferationen mittels p16 Status und BAP1*

Finanzierung: Deutsches Mesotheliomregister

Ziel: Die Beurteilung und Abgrenzung einer reaktiven gegenüber einer manifesten Mesotheliomerkrankung hat relevante therapeutische und versicherungsmedizinische Konsequenzen für die betroffenen Patienten. Mittels der molekularpathologischen Mutationsanalytik lassen sich hier benigne gegenüber malignen Erkrankungen abgrenzen.

### *Pathogene Wirkung von Nanopartikeln*

Finanzierung: Deutsches Mesotheliomregister

Ziel: Lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Häufigkeit der sog. idiopathischen Lungenfibrosen und einer Exposition gegenüber Nanopartikeln im beruflichen Bereich belegen?

Gibt es unter pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten – unter Einbeziehung von transmissionselektronenmikroskopischer Untersuchungen – Hinweise darauf, dass Tumorerkrankungen der Lunge oder Pleura durch die Inhalation von Nanopartikeln ausgelöst werden können?

Lassen sich bei Patienten mit einer Mesotheliomerkrankung durch Auswertung der eingelagerten Fremdstoffe mögliche weitere Auslöser als Asbest für die Induktion von Mesotheliomen identifizieren?

### *Maligne Mesotheliome DD gutartige Veränderungen*

Finanzierung: Deutsches Mesotheliomregister

Nutzung von modernen High-Throughput Sequenzier-Technologien für die Unterscheidung zwischen malignen Mesotheliomen und reaktiven Veränderungen / benignen Mesotheliomen. Möglicherweise lassen sich in diesem Projekt auch „asbesttypische“ Mutationen erkennen.

### *PD-L1 Expression maligner Mesotheliome*

Finanzierung: Deutsches Mesotheliomregister

PD-L1 Inhibitoren sind neuartige immuntherapeutische antikörperbasierte Medikamente gegen Krebs. Die PD-L1 Blockade führt zu einer gesteigerten Immunantwort des

körper eigenen Abwehrsystems, indem es die Abwehrmechanismen der Tumorzellen hemmt. Die Präparate sind am wirksamsten, wenn der Tumor eine hohe PD-L1 Expression aufweist. Andererseits benötigt das Immunsystem Merkmale zum Erkennen der entarteten Tumorzellen. Dies können Mutationen in Proteinen, epigenetische Variationen oder eine veränderte Genexpression der Tumorzellen sein. Die Therapie mit PD-L1 Inhibitoren ist für das maligne Melanom und kleinzellige Lungentumore zugelassen, wird aber auch im *off-label use* für die Behandlung maligner Mesotheliome eingesetzt. In diesem Projekt soll die PD-L1 Expression maligner Mesotheliome untersucht, sowie ein Zusammenhang mit Mutationen und epigenetischen Veränderungen erforscht werden.