

**Übersetzung eines Berichtes des
INTER – NOISE 2007
KONGRESSES
28. – 31. August 2007
in INSTANBUL, TÜRKEI**

**Bronchoskopie bei vibroakustischer Krankheit I
rosa Geschwüre**

Miguel Monteiro, Cascais Krankenhaus, Cascais, Portugal
José Reis Ferreira, Portuguese Air Force Hospital, Lissabon, Portugal
Mariana Alves-Pereira, ERISA-Universidade Lusófona, Lissabon, Portugal
Nuno A.A. Castelo Branco, Center for Human Performance, Alverca, Portugal

Zusammenfassung

Die vibroakustische Krankheit (VAK) ist eine Ganzkörpererkrankung, die durch eine überhöhte Belastung durch Infraschall und niederfrequenten Lärm (INFL, ≤ 500 Hz) hervorgerufen wird. Im Jahr 2004 wurde, aus Gründen die an anderer Stelle erklärt werden, eine bronchoskopische Grundstudie an 13 freiwilligen VAK Patienten durchgeführt, und „rosa Geschwüre“ wurden bei allen Patienten festgestellt. Dieser Bericht beschreibt die sichtbaren bronchoskopischen Beobachtungen bei 30 freiwilligen berufstätigen Flugbegleitern die über dieses Vorhaben voll informiert waren. Bei allen wurde eine Verdickung der äußeren Kardialgefäße festgestellt, was auch das Merkmal von VAK-Erkrankungen ist. Alle wiesen kleine blutende Stellen im Bereich der Abzweigungen im Bronchialtrakt auf, die hier „rosa Geschwüre“ genannt werden. Während der Bronchoskopie, wenn Patienten husteten oder irgendwelche kleinen Anstrengungen machten, wurde festgestellt, dass sich die gleichen punktförmigen rosa Geschwüre in der Nähe der Abzweigungen bildeten; dies wurde von den Ärzten dokumentiert. Gleichmaßen bildeten sich sofort begrenzte Blutungen als die epitheliale Oberfläche durch die Biopsiezange berührt wurde. Beide, die rosa Geschwüre sowie die begrenzten Blutungen, die während der Untersuchung sichtbar waren, waren auch nach der Untersuchung noch sichtbar (Protokoll). Biopsien, die für licht- und elektromikroskopische Studien von den Geschwüren und von Bereichen die nicht von Geschwüren befallen waren, entnommen wurden (Ergebnisse werden anderweitig beschrieben), stammten nicht von größeren äußerlichen Blutungen. Diese Merkmale werden selten bei nicht-VAK-Patienten gesehen und könnten VAK-spezifisch sein, da sie bei allen Personen dieser Studie gegenwärtig sind.

1. Einführung

Manchmal werden wissenschaftliche Entdeckungen durch eine Anhäufung von glücklichen Umständen erreicht, die man sonst nicht hätte voraussagen können. Dies ist oftmals verbunden mit der Persönlichkeit der Patienten, ihrer Anfälligkeit und ihrem Mut. Seit dem Jahr 2000 sind mehrere Patienten nach Portugal gereist um wegen VAK untersucht zu werden, ein Krankheitsbild, dass sich als Folge von übermäßiger Beschallung durch INFL entwickelt (1, 2). Ein durch INFL verursachtes respiratorisches Krankheitsbild war der Gegenstand von mehreren unabhängigen Studien durch unser Team, bei Tieren die INFL ausgesetzt wurden (z.B. 3-7) und Personen die INFL ausgesetzt wurden (z.B. 8-14), sowie auch durch andere Teams während der letzten 50 Jahre (15-18). Dieser Bericht befasst sich damit, wie die Bronchoskopie als herausragende und unentbehrliche Diagnostikmethode zur Erkennung von VAK identifiziert wurde.

2. Irische Patienten

Im Jahr 2003 kam ein Paar aus Dublin in Irland zu unserem Team. Man nahm an, dass sie an VAK litten, ausgelöst durch exzessive Niederfrequenzbeschallung in ihrem eigenen Haus und hervorgerufen durch Busse der Stadt Dublin. Nach ihrem Aufenthalte in Lissabon wurde die VAK Diagnose bestätigt. Die Frau war in einem ernsten Zustand, es wurden stark verdickte Herzkranzgefäße und verdickte Herzklappen entdeckt (durch Echokardiogramm), auch moderate neurophysiologische Abnormalitäten (verringerte Leitfähigkeit der Nerven riefen ein Potential von P300 und auditive Hirnstammpotentiale hervor und auch Gehirn-MRI-Verletzungen. Husten, unerklärte Heiserkeit und häufige atypische Infektionen im Mundrachenraum wurden von der 54-jährigen Frau berichtet, eine milde Raucherin. Auch dies war in Übereinstimmung mit den klinischen Symptomen von VAK (2). Bevor sie nach Portugal reisten, hatte sich das Paar mit den Artikeln unseres Teams über gesundheitliche Schäden in den Atmungsorganen bei Wistarratten, verursacht durch INFL, vertraut gemacht (3-7). Die Frau fragte, ob ihre respiratorischen Symptome auf dieselben respiratorischen Geschwüre zurückzuführen seien wie die bei den Ratten, die INFL ausgesetzt waren. Als ihr erklärt wurde, dass dies nicht mit Gewissheit gesagt werden kann ohne eine hochinvasive Untersuchung (bronchoskopische Biopsie) vorzunehmen, erklärte sie sich sofort bereit sich einer solchen bronchoskopischen Untersuchung zu unterziehen, um den Grund ihrer Beschwerden besser bestimmen zu können.

2.1 Die erste freiwillige Bronchoskopie

Eine Fiberbronchoskopie wurde durchgeführt. Rosa Geschwüre wurden in kleinen schleimigen vaskulärähnlichen Geschwüren identifiziert, sie wurden in den trachialen wie auch in den bronchialen Zweigen lokalisiert und waren gleichmäßig bilateral nahe den Abzweigungen verteilt. Informelle Berechnungen ergaben eine Größe der Geschwüre von nicht mehr als 3 mm. Zuerst wurde keine Biopsie von den rosa Geschwürbereichen entnommen wegen der Möglichkeit, dass diese Bereiche vaskulärähnlicher Natur sein könnten und dass es bei einer Biopsie zu Blutungen mit möglicherweise ernsthaften Folgen führen könnte. Histologische Studien der nicht rosa Bereiche enthüllten abnormale Mengen von Collagen, beschädigte Flimmerhaare und verdickte Aderwände. Diese Beobachtungen stimmen überein mit vorangegangenen Erkenntnissen bei INFL-ausgesetzten Ratten (3-7). Bei drei weiteren VAK Patienten, an denen wegen anderer Beschwerden (Verdacht auf Tumore) bronchoskopische Biopsien vorgenommen wurden, haben auch dieselben Symptome aufgewiesen (19). Bei diesen 3 weiteren Patienten wurden keine Biopsien von den rosa Geschwüren entnommen wegen des Verdachts des vaskulären Aufbaus und dem damit verbundenen möglichen Risiko von Blutungen.

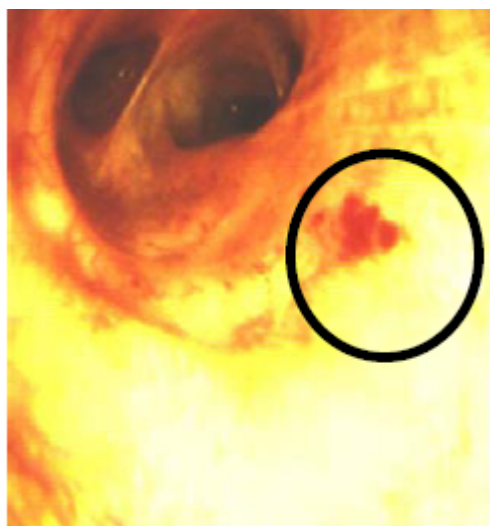


Bild 1: rosa Geschwür (Kreis) nahe den Abzweigungen mittels Bronchoskopie gesehen. Wiedergegeben mit der Genehmigung von (22) .

Als diese Ergebnisse der irischen Patientin erklärt wurde, hat sie sich sofort für eine zweite bronchoskopische Biopsie bereit erklärt, um die wissenschaftlichen Erkenntnisse weiter zu unterstützen. Der Vorschlag wurde an das Ethik Komitee des Krankenhauses weitergegeben und genehmigt. Völlig aufgeklärt über den Vorgang und das damit verbundene Risiko wurde an der Frau eine zweite bronchoskopische Biopsie vorgenommen in Gegenwart von zusätzlichem medizinischen Personal einschließlich Chirurgen für Atmungsorgane. Bei der Biopsie entstanden keine Blutungen so wie es eigentlich bei gefäßähnlichen Geschwüren erwartet wurde. Eine mikroskopische Analyse der rosa Geschwürbereiche wies eine ungewöhnliche subepitheliale Neo-Vaskularisation auf, was wiederum Gegenstand weiterer unabhängiger Studien ist (20,21).

3. Pilotstudie

Mit diesen Ergebnissen wurde eine größere Anzahl von Patienten untersucht:

13 Personen wurden ISNFG ausgesetzt und bronchoskopisch untersucht. Alle Patienten wiesen rosa Geschwüre auf (Bild 1). Diese Studie wurde 2004 mit dem durch die Portugiesische Lung Society (Portugiesische Lungengesellschaft) gestifteten Thomé Villar/Boehringer Ingelheim Preis ausgezeichnet (22).

Seit 1989 ist die gewählte Diagnostikmethode die Echokardiografie weil die Verdickung der Herzkranzgefäße ohne entzündlichen Prozess und ohne diastolische Dysfunktion das Merkmal von VAK (23) ist. Aber, da es keine feststehenden Regeln für die Einschätzung von Herzkranzgefäßverdickungen gibt, wurde die subjektive Bewertung eines Technikers bei einem Echokardiogramm eingeführt. Daher war das Echokardiogramm als medizinischer Nachweis bei Gerichtsverhandlungen nicht ausreichend. Nach den Ergebnissen der Pilotstudie an 13 Patienten ist die bronchoskopische Untersuchung ein objektiver und genauer diagnostischer Beweis bei VAK.

4. Ziel dieses Berichtes

Mit der Unterstützung der portugiesischen Gewerkschaft für Kabinenbesatzung (SNPVAC) wurde eine dritte Studie durchgeführt. Dieses Mal wurde es auf 30 Personen ausgeweitet und auf nur eine professionelle Gruppe, die INFL ausgesetzt war, nämlich Flugbegleiter. Diese Studie wurde in den Jahren 2005 und 2006 durchgeführt und erhielt 2006 einen Preis für wissenschaftliche Forschung („More Prevention, Better Living“ – Mehr Vorbeugungen, Besseres Leben). Dieser Preis wurde durch das portugiesische Institut für Arbeitssicherheit (Portuguese Institute for Occupational Safety) ausgelobt, ein Zweig des portugiesischen Ministeriums für Arbeit.

Das Ziel dieses Berichtes ist es, die Ergebnisse aus den bronchoskopischen Untersuchungen und Biopsien zu beschreiben, die in Verbindung mit VAK an 30 Flugbegleiter, die sich hierzu bereit erklärt hatten, vorgenommen wurden.

5. Methoden

5.1 Studienteilnehmer

Die Teilnehmer der Studie bestanden aus 30 Flugbegleitern, Nichtraucher, 10 Männer und 20 Frauen im Durchschnittsalter von $41,5 \pm 11$ Jahre (Alter 26-63) und mit mehr als 5 Jahren Berufstätigkeit. Alle wiesen die charakteristische Verdickung der Herzkranzgefäße auf, die bei VAK entsteht und durch Echokardiographie festgestellt wurde. Auditive Hirnstammpotentiale und die P300 Wellen enthüllten die üblichen Werte von VAK-Patienten (1,2), die Lungenfunktionsprüfungen zeigten die übliche Beeinträchtigung der Atemfunktionalität. Die Probanden machten die routinemäßigen Labortests (8), C-reaktive Protein und Serum antinukleare Antikörper (ANA).

Allen war vorher die Art der Untersuchung bekannt, sie kannten die damit verbundenen Risiken und unterzeichneten eine Zustimmung. Alle taten dies freiwillig. Das Ethik Komitee des Krankenhauses hat die Zustimmung gegeben.

5.2 Bronchoskopie

Die Bronchoskopien wurden unter Vollnarkose mit Düsenventilation (Sanders Venturi Ventil) vorgenommen, bei den ersten drei Personen wurde sie mit einem starren Bronchoskop (Efer-Dumon, Frankreich) durchgeführt. Nach Feststellung des Geschwürs wurde es mit einer Wang-Nadel punktiert, was eine leichte aber sich nicht weiter ausbreitende Blutung hervorrief. Die anderen 27 Biopsien wurden mit einer flexiblen fiberbronchoskopischen Zange (Olympus, Japan) durchgeführt. Aus Sicherheitsgründen wurden nur kleine Mengen von Gewebematerial

entnommen. Die Proben wurden für licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen vorbereitet. Die Ergebnisse sind Gegenstand von unabhängigen Studien (20 und 21).

6. Ergebnisse

Bei allen Patienten haben die Bronchoskopien kleine Geschwüre sowohl im Trachealbereich als auch im Bronchialbaum aufgedeckt, sie waren beidseitig und gleichmäßig nahe der bronchialen Abzweigung verteilt (Bild 2).

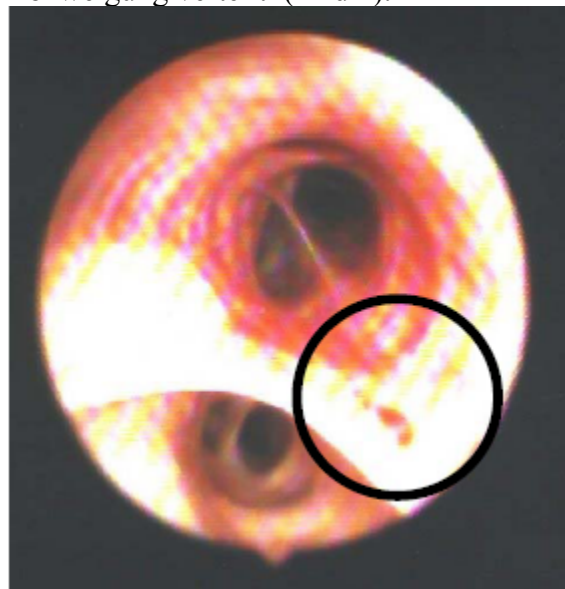


Bild 2: rosa Geschwür (Kreis) nahe der Abzweigung, sichtbar durch Bronchoskopie

Biopsien wurden an den rosa Geschwüren und an dem angeblich normalen Schleim außerhalb der rosa Geschwüre vorgenommen. Wie bei der Pilotstudie haben die rosa Geschwüre nicht geblutet, wie es von typisch vaskularen Geschwüren erwartet wird.

Während der Bronchoskopien, wenn Patienten husteten oder eine leichte Anstrengung vornahmten, konnte man dieselbe punktförmige Bildung von rosa Geschwüren in der Nähe von den bronchialen Abzweigungen beobachten. Sie wurden von den Ärzten dokumentiert. Zur gleichen Zeit, als die Zunge das Epithelgewebe berührte, entstanden sofort begrenzte Blutungen im subepithelaren Gewebe. Beide Erscheinungen, die rosa Geschwüre und auch die Blutungen im subepithelaren Gewebe, waren nach dem Ende der Untersuchung noch vorhanden (siehe Protokoll).

Zwölf Patienten wurden positiv auf antinukleare Antikörper getestet.

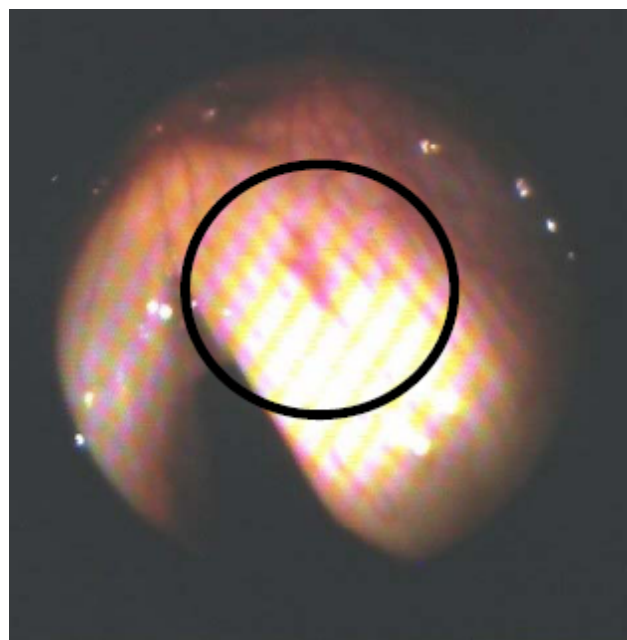


Bild 3: rosa Geschwür (Kreis) am Stimmapparat, sichtbar durch Bronchoskopie.

Die Flugbegleiter waren neben der Bronchoskopiesterie auch Teil einer akustischen Stimmanalyse. Ergebnis einer vorangegangenen Pilotstudie mit 9 Versuchspersonen wies ein ganz bestimmtes akustisches Stimmuster für VAK-Patienten auf (24). Deshalb wurde gleichzeitig eine umfassendere und ausgedehntere Studie vorgenommen. Vorangegangene Daten hatten angedeutet, dass Abnormalitäten am Stimmapparat die klaren Daten bei akustischen Stimmanalysen erklären. Deshalb wurden die bronchoskopischen Untersuchungen, die an den gleichen Personen vorgenommen wurden, erweitert um den Stimmapparat mit einzuschließen. Und tatsächlich, dieselben rosa Geschwüre wurden im Stimmbänder festgestellt (siehe Bild 3).

7. Erörterung

Die Tatsache, dass 100% aller Teilnehmer rosa Geschwüre aufwiesen ist ein großartiger Fortschritt in der forensischen Diagnose von VAK. Diese Geschwüre sind normalerweise bei

anderen Patienten, an denen wegen anderer klinischer Gründe bronchoskopische Untersuchungen vorgenommen werden, nicht erkennbar. Anders als beim Echokardiogramm gibt es bei bronchoskopischen Untersuchungen keine subjektiven Auswertungen. Auch anders als bei der Echokardiografie sind die Geräte, Modelle oder Hersteller kein Faktor bei der Bestätigung von rosa Geschwüren.

Ein weiterer Hauptunterschied zur Echokardiografie ist die Tatsache, dass die Bronchoskopie ein hoch invasiver Vorgang ist der mit einem gewissen Maß von Besorgnis verbunden ist.

(Trotz dieser Tatsache haben 30 offenbar gesunde Personen jeden Alters diese Untersuchung freiwillig mitgemacht). Deshalb wird sie nur für VAK-Patienten vorgeschlagen, die für ihr Krankheitsbild eine legale Bestätigung vorweisen müssen.

Diese Studie ist seit dem 8. März 2007 um so relevanter, als das portugiesische Arbeitsministerium, durch sein National Center for Occupational Diseases (nationales Zentrum für Berufskrankheiten) einem 40-jährigen Flugbegleiter 100% Arbeitsunfähigkeit durch VAK, die er durch seine Arbeit bekommen hat, zugestanden hat.

8. Schlussfolgerung

Die vibroakustische Krankheit (VAK) ist ein durch Infraschall und niederfrequenten Lärm (INFL) hervorgerufenes Krankheitsbild. Bis jetzt war Echokardiografie die gewählte diagnostische Methode bei VAK, weil die Verdickung von Herzkranzgefäßen ohne entzündlichen Prozess und ohne diastolische Dysfunktion das Merkmal von VAK ist. Daher ist es wegen der subjektiven Bewertung eines Technikers und des Fehlens von feststehenden Regeln für die Einschätzung von Herzkranzgefäßverdickungen VAK-Patienten vor Gericht nicht möglich den nötigen medizinischen Nachweis für ihr Krankheitsbild zu erbringen.

Mit den Ergebnissen, die in diesem Bericht dokumentiert sind, haben VAK-Patienten jetzt die Option sich einer bronchoskopischen Untersuchung, obwohl invasiv, zu unterziehen die ihnen den unumstrittenen Beweis für ihren Gesundheitszustand gibt.

9. Anerkennung

Die Verfasser sprechen ihre Anerkennung der portugiesischen Gewerkschaft für Kabinensatzungen und seinen Mitgliedern aus (*Sindicato Nacional de Pessoal de Voo da Aviação Comercial*) und erkennen auch die Bemühungen und Beiträge der freiwilligen VAK-Patienten an.

10 Referenzen

- [1] N.A.A. Castelo Branco and M. Alves-Pereira, "Vibroacoustic disease," *Noise & Health*, **6**(23): 3-20 (2004).
- [2] N.A.A. Castelo Branco, "The clinical stages of vibroacoustic disease," *Aviation Space Environmental Medicine* **70** (3, Suppl), pp. A32-9, (1999).
- [3] N.A.A. Castelo Branco, M. Alves-Pereira, J. Martins dos Santos and E. Monteiro, "SEM and TEM study of rat respiratory epithelia exposed to low frequency noise," In: *Science and Technology Education in Microscopy: An Overview, Vol. II*, edited by A. Mendez-Vilas, pp. 505-33 (Formatex, Badajoz, Spain, 2003).
- [4] N.A.A. Castelo Branco, E. Monteiro, A. Costa e Silva, J. Reis Ferreira and M. Alves-Pereira, "Respiratory epithelia in Wistar rats born in low frequency noise plus varying amount of additional exposure" *Revista Portuguesa Pneumologia*, **IX** (6), 481-92, (2003). Available: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=801&fmo=pa
- [5] N.A.A. Castelo Branco, E. Monteiro, A. Costa e Silva, J. Martins dos Santos, J. Reis Ferreira and M. Alves-Pereira, "The lung parenchyma in low frequency noise exposed Wistar rats,"

- Revista Portuguesa Pneumologia*, **X**(1), 77-85, (2004). Available: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=1321&fmo=pa
- [6] M.J. Oliveira, A. Sousa Pereira, A.P. Águas, E. Monteiro, N.R. Grande and N.A.A. Castelo Branco, "Effects of low frequency noise upon the reaction of pleural milky spots to mycobacterial infection", *Aviation Space Environmental Medicine* **70** (3, Suppl), pp. A137-140, (1999).
- [7] A. Sousa Pereira, N.R. Grande, M.S.N. Castelo Branco and N.A.A. Castelo Branco, "Morphofunctional study of rat pleural mesothelial cells exposed to low frequency noise. *Aviation Space Environmental Medicine* **70** (3, Suppl), pp. A78-85, (1999).
- [8] N.A.A. Castelo Branco, J. Reis Ferreira, M. Alves-Pereira, "Respiratory pathology in vibroacoustic disease: 25 years of research". *Revista Portuguesa Pneumologia* **XIII**(1), 129-35 (2007). Available: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=1893&fmo=pa
- [9] M. Alves-Pereira, J. Reis Ferreira, J. Joanaz de Melo, J. Motylewski, E. Kotlicka and N.A.A. Castelo Branco, "Noise and the respiratory system," *Revista Portuguesa Pnumologia*, **IX**(5), 367-79(2003). Available: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=781&fmo=pa
- [10] J. Reis Ferreira, C.P. Mendes, M. Alves-Pereira and N.A.A.Castelo Branco, "Respiratory pathology in vibroacoustic disease I – Current findings". *Proceedings 12th International Congress Sound & Vibration*, Lisbon, Portugal, No. 571 (7 pages), 2005
- [11] J.M. Reis Ferreira, A.R. Couto, N. Jalles-Tavares, M.S.N. Castelo Branco and N.A.A. Castelo Branco, "Airflow limitations in patients with vibroacoustic disease", *Aviation Space Environmental Medicine*, **70** (3, Suppl), pp. A63-69, (1999).
- [12] J. Reis Ferreira, C.P. Mendes, N.A.A. Castelo Branco, E. Monteiro and M. Alves-Pereira, "The human lung and pleura in vibroacoustic disease," *Proceedings 8th Intern. Conf. Noise as Public Health Problem (ICBEN)*, Rotterdam, Holland, 386-7, (2003).
- [13] J. Reis Ferreira, C.P. Mendes, N.A.A. Castelo Branco, E. Monteiro and M. Alves-Pereira, "The human trachea in vibroacoustic disease," *Proceedings 8th Intern. Conf. Noise as Public Health Problem (ICBEN)*, Rotterdam, Holland, 388-9, (2003).
- [14] M. Monteiro, J. Reis Ferreira, C.P. Mendes, I. Serrano, F. Tavares, M. Alves-Pereira and N.A.A. Castelo Branco, "Respiratory pathology in vibroacoustic disease II – Specific morphological changes. *Proceedings 12th International Congress Sound & Vibration*, Lisbon, Portugal, No. 572 (9 pages), 2005.
- [15] G.C. Mohr, J.N. Cole, E. Guild and H.E. von Gierke, "Effects of low-frequency and infrasonic noise on man," *Aerospace Medicine*, **36**, 817-24 (1965).
- [16] V.I. Ponomarkov, A. Tysik, V.I. Kudryavtseva, A.S. Barer, "Biological action of intense wide-band noise on animals," *Problems of Space Biology - NASA TT F-529*, **7**(May), 307-9, (1969).
- [17] A. Cohen, "The influence of a company hearing conservation program on extra-auditory problems in workers," *Journal Safety Research*, **8**, 146-62 (1976).
- [18] V.I. Svirgovyi, V.V.Glinchikov, "The effect of infrasound on lung structure," *Gigiena Truda Profissional Zabol*, **1**, 34-7 (1987). (In Russian)

- [19] M. Bento Monteiro, J. Reis Ferreira, C.P. Mendes, M. Alves-Pereira and N.A.A. Castelo Branco, "Vibroacoustic disease and respiratory pathology III – Tracheal and bronchial lesions," *Proceedings Internoise 2004*, Prague, Czech Republic, No. 638 (5 pages), 2004.
- [20] M. Monteiro, J. Reis Ferreira, F. Tavares, M. Alves-Pereira and N.A.A. Castelo Branco, "Bronchoscopy in vibroacoustic disease-II – Light microscopy," *Proceedings Internoise 2007*, Istanbul, Turkey, 2007. (In press).
- [21] N.A.A. Castelo Branco, M. Monteiro, J. Reis Ferreira, E. Monteiro and M. Alves-Pereira, "Bronchoscopy in vibroacoustic disease-III – Electron microscopy," *Proceedings Internoise 2007*, Istanbul, Turkey, 2007. (In press).
- [22] J. Reis Ferreira, M. Monteiro, F. Tavares, E. Monteiro, C.P. Mendes, M. Alves-Pereira and N.A.A. Castelo Branco, "Involvement of central airways in vibroacoustic disease patients," *Revista Portuguesa Pneumologia* **XII**(2), 93-105 (2006). Available: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=1862&fmo=pa
- [23] B.D. Holt, "The pericardium". In: *Hurst's The Heart*, (V. Furster, R. Wayne Alexander, & F. Alexander, eds.), McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 2061-82.
- [24] A. Mendes, M. Alves-Pereira, N.A.A. Castelo Branco, "Voice acoustic patterns in patients diagnosed with vibroacoustic disease," *Revista Portuguesa Pneumologia*, **XII**(4), 375-82, (2004). Available: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=1886&fmo=pa