

Arh. hig. rada, 18 (1967) 369

DIJAGNOZA PROFESIONALNE ALERGIJSKE BRONHALNE ASTME

M. DEBELIĆ

Klinika za astmu i alergiju pri Hochgebirgsklinik, Davos-Wolfgang, Švicarska

(Primljeno 25. VI 1967)

Prikazan je problem profesionalne bronhalne astme s osvrtom na zakone socijalnog osiguranja. Opširno je obrađena dijagnostika alergijske profesionalne bronhalne astme s pregledom i kritičkom ocjenom različitih metoda.

Bronhalna astma zauzima značajno mjesto u nizu profesionalnih bolesti, a među profesionalnim alergozama stoji iza ekcema i kod nas (1, 2) i u ostalim evropskim zemljama (3) na drugom mjestu.

Među profesionalne bolesti koje podliježu socijalnim zakonima unesena je i bronhalna astma u SFRJ (4) kao i u većini evropskih zemalja (5) istom u posljednjih dvadesetak godina. Bronhalna astma smatra se profesionalnom bolesti u smislu Osnovnog zakona o invalidskom osiguranju (6), a što se primjenjuje i u Zakonu o zdravstvenom osiguranju (7) pa je navedena pod rednim brojem 28 »Liste profesionalnih bolesti« (8). Kao poslovi i proizvodni procesi u kojima se bronhalna astma pojavljuje, navedena su sva radna mjesta gdje se razvija prašina s alergogenim osobinama. Nadalje su dati posebni uslovi za priznavanje astme kao profesionalne bolesti: »U slučajevima u kojima je testovima i kliničkim pregledom oboljelih dokazano da je astma nastala uslijed djelovanja fizikalnih, biotičkih ili kemijskih faktora koji su karakteristični za tehnološki proces« (8). Time je problematika etiologije, patofiziologije, simptomatologije i naročito egzaktne dijagnostike profesionalne bronhijalne astme dobila znatno na važnosti.

Budući da definicija bronhalne astme u etiološkom, patogenetskom i kliničkom pogledu nije jedinstvena, nastaju u vezi s gornjim formuliranjem profesionalne bronhalne astme stanovite teškoće. Dok *Haymer* i *Hoffman* (9, 10, 11) pod bronhalnom astmom razumijevaju samo alergične forme s tipičnom reakcijom antigen-antitijelo smatraju *Werner* (12, 13) i *Gronemeyer* (14) da se radi o sindromu koji je karakteriziran obilgatnom »astmatičnom dispnejom« različitih uzroka. I većina autora

koji prilaze problemu bronhalne astme upravo s alergološkog stanovišta kao *Berger* (15), *Hansen* (16), *Urbach* i *Gottlieb* (17), *Herxheimer* (18), *Kämmerer* i *Michel* (19), *Swineford* (20), *Frankland* (21), *Rackemann* (22), *Peschin* (23) i dr., drže da se ona ne može svesti samo na alergične uzroke. U »Listi profesionalnih bolesti« (8) nije posebno pod bronhalnom astmom određeno koje etiološke forme dolaze u obzir, ali se iz popratnog komentara razabire da se u prvom redu misli alergijska bronhalna astma (»prašina s alergogenim osobinama«), iako su kao mogući uzrok navedeni fizikalni, kemijski i biotički faktori. Iz toga jasno proizlazi da je bronhalna astma tretirana kao sindrom uzrokovan različitim uzrocima.

Gronemeyer (24) razlikuje prema genezi astmogenog podražaja 3 osnovne grupe profesionalne bronhalne astme:

1. primarna alergična profesionalna bronhalna astma izazvana djelovanjem specifičnih profesionalnih alergena;
2. primarna kemijsko-iritativna profesionalna bronhalna astma izazvana djelovanjem kemikalija, i
3. primarna fizikalno-iritativna profesionalna bronhalna astma izazvana djelovanjem različitih fizikalnih podražaja (toplina, hladnoća, mehaničko-korpuskularni utjecaji i dr.).

Pri tome se naglašuje primarno djelovanje profesionalnog astmogenog podražaja. Iako je, prema tome, alergijska patogeneza samo jedan od mogućih mehanizama izazivanja profesionalne bronhalne astme ograničio sam se ovdje samo na tu formu. Alergijska patogeneza je očito najčešća, a tok bolesti pokazuje zaokruženu kliničku sliku. Nadalje nam za ocjenu alergijskog kauzaliteta stoje na raspolaganju objektivne i pouzdane dijagnostičke metode, kojima možemo dokazati ili isključiti profesionalno porijeklo bolesti, te kauzalne terapijske mogućnosti što nije uvijek slučaj kod ostalih forma profesionalne bronhalne astme (25, 26).

Pod inhalativnim profesionalnim alergozama podrazumijeva *Gronemeyer* (27, 28) bolesti koje su

1. uzrokovane alergijskom patogenezom;
2. izazvane inhalativnim putem, i
3. kod kojih se može dokazati isključiva ili pretežna povezanost bolesti sa zanimanjem.

Ako gornje uvjete primijenimo prema *Hansenovom* kontaktnom pravilu (16) na bronhalnu astmu, onda je potrebno da za priznavanje iste kao profesionalne bolesti budu ispunjeni ovi uvjeti (29):

- I. Dokaz aktuelne senzibilizacije na određeni alergogeni radni materijal, i
- II. Postojanje posebnih faktora koji su uvjetovani radom u određenom zanimanju, a odnose se kako na radno mjesto tako i na sam profesionalni antigen.

I. DOKAZ AKTUALNE SENZIBILIZACIJE

Dokaz aktualne senzibilizacije tj. postojanje alergijske patogeneze provodimo po poznatim kliničkim kriterijima (16, 30): vjerojatni ili sigurni znaci alergije u 1) anamnezi i toku bolesti te 2) kliničkim i 3) laboratorijskim nalazima, 4) postojanje specifičnih antitijela i 5) dokaz aktualiteta antigena.

1. Anamneza

Anamneza je od prvorazrednog značaja za dijagnozu egzogenih alergičnih bolesti (31, 32), a kod profesionalne bronhalne astme vodi nas ona kao prva na pravi put (33), a nerijetko donosi i posljednju odluku na pitanje radi li se o profesionalnoj bolesti ili ne. Principi uzimanja anamneze su dobro poznati, tako da ću ovdje iznijeti samo neke osobitosti.

a. *Alergološka anamneza* počinje podacima da li su u porodici oboljelog poznate alergične bolesti ili fakultativni alergični simptomi (31), tj. pripada li oboljeli grupi atopičara (34, 35) ili ne. Iako naslijedu pripada kod konstitucionalnih alergoza sigurna uloga (36, 37), ne treba nipošto smatrati (38) da je svaka alergična manifestacija, a naročito profesionalna bronhalna astma, konstitucionalno uvjetovana (39). S druge strane valja kod hereditarno opterećenih bolesnika pretpostaviti postojanje stanovite sklonosti alergičnom tipu reakcija. Alergološka anamneza treba nadalje obuhvatiti eventualne alergične manifestacije kod bolesnika u prošlosti kao i antigene okoline izvan zanimanja (31).

b. *Simptomatske karakteristike toka bolesti* uvjetovane radnom sredinom nalazimo u anamnezi veoma često. Kod profesionalne bronhalne astme pojavljuju se u većini slučajeva prve kliničke manifestacije na gornjim dišnim putevima i očnim sluznicama kao alergični rinitis i konjunktivitis. Oni pokazuju u početku ovisnost o ekspoziciji na radnom mjestu i prestaju nakon završetka rada. Dalje se bolest razvija većinom polagano i prelazi postepeno na donje dišne puteve s ovim simptomima: kašalj, žilavi ispljuvak (16), te dispneja sve do teških astmatskih napadaja (27). Teškoće su s vremenom sve intenzivnije, slobodni intervali kraći, ovisnost o radnom mjestu prestaje i sekundarni faktori mijenjaju prvobitnu sliku bolesti. Vrijeme latencije od početka ekspozicije do pojave prvih simptoma je od slučaja do slučaja različito i zavisi kako o antigenu tako i o individualnim osobinama bolesnika (prag osjetljivosti) (40).

c. *Radna anamneza* je od velike važnosti i potrebno joj je posvetiti dovoljno vremena. Pri tome je potrebno analizirati redom ove tačke:

1. *Radno mjesto*. Treba ustanoviti postoji li razvijanje specifične i nespecifične prašine, kakvo je provjetranje, klima uređaji itd.

2. *Radni tok*. Korisno je znati na kojem stupnju proizvodnje ili prerađivanja određenog materijala radi bolesnik. Opće oznake zvanja (radnik,

službenik, laborant i sl.) su nedovoljne. *Fuchs* (41) navodi primjer da »tkalac svile« još ni izdaleka ne označuje da li taj tkalac radi sa sirovom, prerađenom ili umjetnom, obojenom ili neobojenom svilom, a niti na kojem stupnju proizvodnje svile.

3. *Tehnološki proces* je važan s obzirom na uvjete ekspozicije; npr. kod upotrebe raspršivača za bojadisanje ekspozicija je znatno veća nego kod bojenja kistom (42). Slično je kod raspršivača u tiskarstvu (43, 44) i glačanja drva (45, 46).

4. *Radni materijal* je potrebno poznavati u detalje, pri čemu moramo biti upućeni ne samo u konačne i sporedne produkte i međuprodukte, već i različite dodatke (47, 48, 49) kao i razna onečišćenja [npr. brašneni moljci (50), žitni žižak (51) ili žohari (52) u brašnu].

5. *Unprofesionalni antigeni*. To su ostali antigeni koji eventualno postoje u radnim prostorijama ali nisu specifični. Ti antigeni mogu također izazvati simptome vezane na radno mjesto [npr. plijesni (53)].

Pored pažljivog uzimanja radne anamneze preporučuje se i pregled radnog mjesta (54).

2. Klinički pregled

Klinički pregled daje sliku momentanog stanja bolesnika. Astma je bolest koja većinom pokazuje promjenjivi tok, pa ukoliko pregledavamo bolesnika u slobodnom intervalu mogu manjkati klasični znaci bronhijalne stenoze (55), uvjetovani inhalativnim putem invazije po *Hansenovom* (16) kontaktnom pravilu. Zato je neophodno znati vrijeme koje je prošlo od posljednje ekspozicije antigenu do pregleda bolesnika. Osim uzimanja klasičnog internističkog statusa pri pregledu valja obratiti naročitu pažnju na eventualne tzv. alergične šokfragmente (16) i udaljene simptome (28) koji nastaju hematogenim putem (56, 57) kao što su urtikarija (58, 59), ekcem (60), lokalizirani Quinckeov edem (61) svrbež i dr.

3. Laboratorijski nalazi

Laboratorijski nalazi upotpunjavaju kliničku sliku. Naročito treba obratiti pažnju na eozinofilne stanice (62) u krvi i sekretima (konjunktive, nosa, bronha), iako znamo da one nisu uvijek znak egzogene alergije (63, 64). Kontrola leukocita (65) je potrebna da se ustanovi tzv. leukopenični indeks (66) što je od većeg značenja za nutritivnu (67) nego za inhalacionu alergiju; isto tako je važan i pad trombocita (68).

4. Dokaz specifičnih antitijela

Postojanje specifičnih antitijela na profesionalni antigen dokazujemo ovim metodama:

a. Direktni kutani testovi

1. *Epikutani test* (69, 70) može i kod inhalacione alergije biti od znatne važnosti, naročito kad se radi o haptenima (npr. formalin, terpenin i sl.).

2. *Skarifikacioni i prick test* kao i

3. *Intrakutani test* (30, 71) su najprikladniji za dokazivanje inhalacionih alergija gdje se radi o pravim antigenima organskog porijekla. Koju ćemo od tih metoda primijeniti u biti je svejedno; svaka metoda je dobra ukoliko rezultate ispravno interpretiramo (16, 72, 73, 74, 75). Različit intenzitet reakcija pri primjeni raznih tehnika ovisi od više faktora (33, 76), koje valja uzeti u obzir pri konačnom ocjenjivanju rezultata. Mnogo je teže (25, 77) kod dokaza antigena anorganskog porijekla, tj. haptena (npr. heksametilentetraminska astma u kiznarstvu). Tu nam mogu pomoći metode konjugiranja antigena na humani serum in vitro po *Schwarzu* (78) ili in vivo po *Leftwichu* (79).

4. *Test ribanja* [po *Gronemeyeru* i *Debeliću* (80)] je naročito podesan za dijagnostiku kod senzibilizacije najvišeg stupnja (Highest Sensitivity Type), kod koje postoji pri intrakutanom testu opasnost šoka.

b. *Indirektni kutani testovi* (pasivni transfer) baziraju na prenosu antitijela s bolesnika na zdravu osobu. Klasična je metoda po *Prausnitz-Küstneru* (81) s izazivanjem reakcija intrakutanom aplikacijom antigena; međutim, ta se reakcija može provocirati i inhalacionim putem (82, 83). Kod *Prausnitz-Küstnerove* probe može se antigen i prethodno konjugirati na serum in vitro (po *Schwarzu*) ili in vivo s prenosom antitijela na zdravu osobu koja je prethodno eksponirana antigenu (po *Kenedyju*). Metoda po *Urbach-Königsteinu* se temelji na prenosu antitijela iz seroznog sadržaja umjetno izazvane kožne bule na zdravu osobu, nakon čega slijedi izazivanje reakcija intrakutanom ili inhalacionom primjenom antigena. Kod direktnih i indirektnih kutanih testova je interpretacija kako pozitivnih tako i negativnih reakcija od bitne važnosti. Treba naglasiti da pozitivna kožna reakcija pokazuje postojanje senzibilizacije, koja ne mora biti aktualna [latentna, fakultativna ili apatogena (16, 30), subklinička senzibilizacija (84), »non clinical allergy« (85)], nego ukazuje samo na prošle, sadašnje ili buduće preosjetljivosti (86).

c. *Direktne i indirektne serološke metode* [precipitacioni, aglutinacioni i hemaglutinacioni testovi, imunoelektroforeza i imunofluorescencija (87, 88, 89)] zahtijevaju specijalne laboratorijske uređaje i poznavanje tih tehnika kao i iskustvo u ocjenjivanju rezultata.

5. Dokaz aktualiteta antigena

Dokaz aktualiteta antigena zaokružuje sliku koju smo dobili prethodnim nalazima i daje važan odgovor na pitanje da li je nađeni antigen stvarno odgovoran za opisane i eventualno klinički ustanovljene simptome. Aktualitet antigena ispitujemo ovim metodama:

a. *Provokativni testovi na konjunktivama* (90) i *sluznici nosa* (91) reflektiraju u pozitivnom slučaju kliničke simptome. Kontrola sekreta nakon provokacije pokazuje često izraženu eozinofiliju (55).

b. *Inhalativni provokativni testovi* su do prije desetak godina smatrani zbog izazivanja izraženih simptoma suviše opasnim (19, 92, 93). Moderne funkcionalne metode omogućuju danas registraciju početnog bronhospazma prije nego što dođe do težih subjektivnih i objektivnih simptoma ili čak astmatičnih napadaja. Princip se temelji na kontroli jedne ili više disajnih vrijednosti, prije i poslije inhalacione primjene antigena u formi aerosola. Valja spomenuti ove metode:

1. Mjerenje pada alveolarnog tlaka pri prelasku disanja zraka na čisti kisik (94, 95).

2. Mjerenje promjena čitavog niza dišno funkcionalnih i metaboličkih vrijednosti kao frekvencije, dubine i volumena disanja, respiratornog kvocijenta, zasićenja arterijalne krvi sa O_2 i CO_2 u plućima itd. (96, 97, 98, 99, 100, 101).

3. Kontrola kisika u arterijalnoj krvi oksimetrom po *Bergu* i njegov deficit kod provociranog astmatičkog napadaja (102).

4. Jednostavnije no nedovoljno pouzdano je mjerenje vitalnog kapaciteta prije i poslije inhalacione provokacije po *Herxheimeru* (103, 104), *Ten Cateu* i *Orieu* (105) te po *van Geunsu* (106, 107).

5. *Werner* upotrebljava pneumotahograf i određuje kvocijent između trajanja ekspiracije i maksimalne brzine strujanja pri izdisaju (108).

6. Vlastito iskustvo je pokazalo da je za kliniku posve dovoljna i vrlo praktična metoda inhalacionog opterećenja antigenom po *Gronemeyeru* i *Fuchsu* (109, 110, 111, 112). Ona se temelji na mjerenju maksimalnog ekspiratornog vremena pneumometrom po *Wyss* i *Hadornu* (113, 114) prije i poslije inhalacione provokacije antigenom s odgovarajućim kontrolnim pokusom. Metoda je isprobana i uspoređena s kutanim testovima na više stotina pretraga (76, 115). Od kolike je praktične vrijednosti ta metoda dokaza aktualiteta antigena kod profesionalne bronhalne astme pokazuje dobro primjer alergije na razne vrste drva kod stolara (45, 116). Prethodno se preporučuje ispitati nespecifičnu podražljivost bronhalnog sistema inhalacionim acetilholin testom (40, 117, 118). Kontrolu pneumometrom potrebno je provoditi 12 do 24 sati poslije inhalacije antigena, budući da nerijetko dolazi do kasne reakcije (119, 120, 121).

7. Inhalacioni test po *Schindlu* (122, 123) omogućuje egzaktno doziranje antigena s pomoću aparata za disanje »Bird-Mark 8« s regulacijom pritiska. Time je znatno smanjena opasnost šoka i ujedno data mogućnost inhalacionog titiranja antigena.

c. *Ekspoziciona odnosno reekspoziciona proba* zahtijeva objektivne kriterije. Radnik mora biti kontroliran prije, za vrijeme i poslije ekspozicije na radnom mjestu kako kliničkim pregledom tako i objektivnim mjerenjem forsirane ekspiracije (maksimalnog ekspiratornog vremena) priručnim pneumometrom ili pneumotahografom (124, 125).

d. Isto vrijedi i za *probu karencije* (126). Ona mora biti ocijenjena vrlo oprezno, budući da u većini slučajeva igra sekundarnu ulogu čitav niz faktora koji nisu uklonjeni: infekti, nespecifični mehanički i termički nadražaji, klimatski utjecaji, vanprofesionalni antigeni itd.

e. *Ex iuvantibus* je dokaz aktualiteta antigena donešen pozitivnim rezultatom specifične desenzibilizacije (127, 128, 129).

II PROFESIONALNI FAKTORI

Suprotno »spontanoj« radi se kod profesionalne alergije o »*prisilnoj senzibilizaciji*« (27, 28). Kod profesionalne alergije postoji većinom intenzivna te kontinuirana i dugotrajna ekspozicija kao i naročita agresivnost antigena. *Intenzitet ekspozicije* igra važnu ulogu: kod pekara u malim i prašnim pekarnama senzibilizirano je na brašno 44%, a u velikim i modernim pogonima sa dobrom ventilacijom svega 25% radnika (130). Slično je u tiskarstvu (43), kod stolara (45), u industriji kave (131, 132), kod radnika sa lukovicama (133) itd. *Agresivnost antigena* karakterizirana je stupnjem i indeksom senzibilizacije. Pod prvim podrazumijevamo gradualnu jačinu senzibilizacije u testovima. Tako su poznate vrlo jake kutane reakcije na profesionalne antigene u razređenju 10^{-5} do 10^{-10} (134, 135). *Indeks senzibilizacije* daje procentualno izražen odnos broja senzibiliziranih prema broju eksponiranih i zavisen je kako o agresivnosti antigena tako i o ekspozicionim uvjetima.

Od bitne je važnosti – za odluku da li je bronhalna astma profesionalne etiologije ili nije – pitanje *ograničenosti kontakta s antigenom na radnom mjestu*. U tom pogledu je najbolje da se držimo podjele na ove kategorije (136):

1. Ekspozicija je potpuno ograničena na radno mjesto i kontakti izvan zanimanja su tako reći isključeni (npr. astma tiskara).

2. Masivna ekspozicija na radnom mjestu u uspoređenju s mogućnostima kontakta izvan poziva (npr. radnica u obradi perja tj. krevetnine i posteljnih artikala).

3. Podjednaka ekspozicija antigenu kako na radnom mjestu tako i izvan zanimanja (npr. kućna prašina kod bibliotekara).

4. Postojanje senzibilizacije na vanprofesionalne antigene s izazivanjem napadaja astme na radnom mjestu zbog nealergičnih utjecaja okoline kao dim, jaki mirisi, prašina, termički faktori i dr., tzv. »sekundarna astma zbog osjetljivosti« (25). U slučajevima 1 i 4 je ocjena profesionalnog kauzaliteta antigena jasna. Kod 2, a pogotovo 3 je ocjenjivanje mnogo teže. Pažljivo uzeta anamneza, kritička ocjena toka bolesti,

pregled radne sredine i stana bolesnika, proba karencije i (re)ekspozicije te eventualno dodatni testovi sa ekstraktima dotičnog antigena iz profesionalne kao i vanprofesionalne sredine (kućna prašina, perje, plijesni itd.) mogu donijeti odlučujuće razjašnjenje. Vrlo je važno misliti na činjenicu da antigen u radnim prostorijama nije uvijek specifično profesionalne prirode (npr. plijesni), ali da može pod određenim uvjetima biti kao takav akceptiran (137). S druge strane ne smijemo izgubiti iz vida, da izvan zanimanja postoje također mnogobrojne mogućnosti kontakta sa specifično profesionalnim ili njima srodnim antigenima (138).

ZAKLJUČAK

Bronhalna astma zauzima značajno mjesto u nizu profesionalnih bolesti i podliježe propisima socijalnog osiguranja. Alergijska bronhalna astma ograničena je egzaktnim patogenetskim i kliničkim kriterijima te posjeduje objektivne dijagnostičke metode. Prve znakove i sumnju na profesionalnu genezu te bolesti prepoznaje odnosno izražava liječnik opće prakse ili industrijski liječnik na osnovu anamneze, pregleda bolesnika i radnih uvjeta. Konačni zaključak tj. dokaz profesionalnosti bronhalne astme može biti donesen samo na osnovu čitavog niza pretraga s kritičkom ocjenom dobijenih rezultata. Takva dijagnostika je provediva samo u specijaliziranim alergološkim centrima ili klinikama. Kod toga su stupovi dijagnostike: anamneza, klinički i laboratorijski pregledi, dokaz senzibilizacije, aktualiteta i profesionalnosti antigena. Anamneza i kutani testovi često ne dostaju za prihvaćanje bronhalne astme kao profesionalne bolesti. Provokativni testovi te kriteriji profesionalnosti dopunjuju dobivenu sliku i omogućuju konačno objektivnu ocjenu.

Literatura

1. *Fleischhacker, M., Beritić, T.*: Bolesti, profesionalne, Med. Enciklopedija 2, Leksikografski zavod FNRJ, Zagreb, 1957.
2. *Kesić, B.*: Profesionalna alergijska oboljenja, Simpozion o alergiji, Izdavački zavod JAZU, Zagreb, 1952.
3. *Düngemann, H.*: Zur Berücksichtigung der Allergie-Prophylaxe bei Betriebsplanungen, *Prophylaxe*, 5 (1966) 3.
4. *Fleischhacker, M.*: Alergija – Profesionalne alergijske bolesti, Med. enciklopedija 1, Leksikografski zavod FNRJ, Zagreb, 1956.
5. *Baader, E. W.*: Klinische Grundlagen der sechsendvierzig meldepflichtigen Berufskrankheiten, Urban & Schwarzenberg, Berlin-München, 1960.
6. Službeni list SFRJ 10/1965.
7. Službeni list FNRJ 22/1962 i SFRJ 29/1966.
8. Službeni list FNRJ 49/1958.
9. *Heymer, A., Hoffmann, H.*: Asthma bronchiale (Klinik, Pathogenese und Therapie), Münch. Med. Wschr., 103 (1961) 2078, 2144, 2224, 2271.
10. *Heymer, A.*: Asthma bronchiale, u.: Lehrbuch der Inneren Medizin, Hrsg. von H. Dennig, Bd. 2, G. Thieme, Stuttgart, 1964.

11. Hoffmann, H.: Die Begutachtung des Asthma bronchiale unter Berücksichtigung des geltenden Rechts, Med. Sachverständige, 57 (1961) 217.
12. Werner, M.: Zur Pathogenese und Pathomechanismus des allergischen Asthma bronchiale, Internist, 1 (1960) 70.
13. Werner, M.: Zur Aethiologie und zum Pathomechanismus des Asthma bronchiale, Dtsch. Med. Wschr., 87 (1962) 1.
14. Gronemeyer, W.: Asthma bronchiale, Aerztl. Fortb., 6 (1956) 1.
15. Berger, W., Hansen, K.: Allergie, G. Thieme, Leipzig, 1940.
16. Hansen, K.: Allergie, G. Thieme, Stuttgart, 1957.
17. Urbach, E., Gottlieb, P. M.: Allergy, Grunc & Stratton, New York, 1946.
18. Herzheimer, H.: Therapie des Asthma bronchiale, Schwabe & Co., Basel/Stuttgart, 1956.
19. Kämmerer, H., Michel, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen, J. F. Bergmann, München, 1956.
20. Swineford, O.: Asthma. Classification of Causes, J. Allergy, 25 (1954) 151.
21. Frankland, A. W.: The Pathogenesis of Asthma, Hay Fever and Atopic Diseases u Clinical Aspects of Immunology, izd. P. G. H. Gell R. R. A. Coombs, Blackwell, Oxford, 1964.
22. Rackemann, F. M.: A Working Classification of Asthma, Amer. J. Med., 3 (1947) 601.
23. Peschkin, M. M.: Allergy in Children, Progr. Allergy, 3 (1952) 21.
24. Gronemeyer, W.: Das gewerbliche Asthma, Dtsch. Med. Wschr., 83 (1958) 30.
25. Fuchs, E., Gronemeyer, W.: Zur Frage der Entschädigung beim Asthma bronchiale, insbesondere beim Gewerbesthma, Dtsch. Med. Wschr., 86 (1961) 298.
26. Herzog, H., Pletscher, A.: Die Wirkung von industriellen Reizgasen auf die Bronchialschleimhaut des Menschen, Schweiz. Med. Wschr., 85 (1955) 477.
27. Gronemeyer, W.: Berufsbedingte Inhalationsallergien, Internist, 3 (1962) 717.
28. Gronemeyer, W.: Inhalative Berufsallergosen, Fortschr. biolog. Aerosol-Forschg., F. K. Schattauer, Stuttgart, 1961.
29. Gronemeyer, W.: Das allergisch bedingte Berufsasthma, Oeffentl. Gesundheitsdienst, 24 (1962) 63.
30. Werner, M.: Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten, u: Lehrbuch der klinischen Allergie, Hrsg. von K. Hansen i M. Werner, G. Thieme, Stuttgart 1967.
31. Schwarting, H. H., Gronemeyer, W.: Die Bedeutung der Anamnese für die Diagnose exogen-allergischer Erkrankungen, Landarzt, 35 (1959) 224.
32. Milner, F. H., Tees, E. C.: The Importance of the Case History in Approach to Allergy, Practitioner, 182 (1959) 585.
33. Fuchs, E., Gronemeyer, W.: Die Diagnose des allergischen Berufsasthma, Hefte d. Unfallheilk., 66 (1961) 281.
34. Coca, A. F., Cooke, R. A.: On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness, J. Immunol., 8 (1923) 163.
35. Coca, A. F.: Kritische Übersicht über die Forschungen auf dem Gebiet der allergischen Krankheiten, Erg. Hyg. Bakt., 14 (1933) 538.
36. Hanhart, E.: Vererbung und Konstitution bei Allergie, u: Allergie, izd. K. Hansen, G. Thieme, Stuttgart, 1957.
37. Schade, H.: Vererbungs- und Konstitutionsprobleme, u: Lehrbuch der klinischen Allergie, Hrsg. von K. Hansen u. M. Werner, G. Thieme, Stuttgart, 1967.
38. Hansen, K.: Berufs-allergische Asthma-Erkrankungen und ihre Prophylaxe, Dtsch. Med. Wschr., 78 (1953) 537.
39. Klewitz, F.: Das Asthma bronchiale und Pollenallergie, Verl. Dr. D. Steinkopff, Darmstadt, 1953.
40. Tiffenau, R.: Über nichtkontinuierliche (Pollen) und kontinuierliche (Hausstaub) Allergeneffekte und deren Einfluss auf die bronchomotorische Erregbarkeit des Asthmatikers, Allergie und Asthma, 6 (1960) 10.
41. Fuchs, E.: Seide als Allergen, Dtsch. Med. Wschr. 80 (1955) 36.
42. Fuchs, E., Gronemeyer, W., Mevenkamp, H.: Zur Entstehung einer Gewerbeallergie, Dtsch. Med. Wschr., 80 (1955) 1753.
43. Gronemeyer, W., Schwarting, H. H., Fuchs, E.: Über das sog. »Druckerasthma«, Internist, 1 (1960) 75.

44. *Schwarting, H. H.*: Occupational Allergy in Printers, Occupational Allergy, Stenfort Kroese, Leiden, 1958.
45. *Ohling, A.*: Über das sog. Holzsägerasthma, Allergie- und Asthmaforschung, Bd. 4 S. 417, I. A. Barth, Leipzig 1959.
46. *Scheven, H., Gronemeyer, W., Fuchs, E.*: Zum Antigenkatalog gewerblicher Inhalationsallergien, Allergie, u. Asthma, 9 (1963) 286.
47. *Gronemeyer, W.*: Allergische Reaktionen gegen ein Metall-Läuterungspulver, 1. Intern. Allergie-Kongr., Zürich 1951, S. Karger, Basel i New York, 1952.
48. *Rebohle, E.*: Asthma, Bronchitis und Rhinitis als berufliche Lykopodium-Allergie in der Gummiindustrie, Allergie u. Asthma, 9 (1963) 360.
49. *Čeh, M., Mimica, M.*: Berufssensibilisierung gegen radix - saponariac - albae Pulver, Allergie u. Asthma, 9 (1963) 290.
50. *Diedrichs, W., Lübbbers, P.*: Das Mehlasthma als Berufskrankheit, Z. f. Arbeitsmed., 5 (1955) 189.
51. *Frankland, A. W., Lunn, J. A.*: Asthma Caused by the Grain Weevil, Brit. J. Industr. Med., 22 (1965) 157.
52. *Debelić, M.*: Vlastita opažanja.
53. *Werff, P. J. v. d.*: Mould Fungi and Bronchial Asthma, Stenfort Kroese, Leiden, 1958.
54. *Gronemeyer, W.*: Berufsbedingte Sensibilisierung beim Bronchialasthma, V. Congr. Intern. Allergologia, Paz Montalvo, Madrid, 1964.
55. *Gronemeyer, W., Fuchs, E.*: Krankheiten durch inhalative Allergen-Invasion, u: Lehrbuch der klinischen Allergie, Hrsg. K. Hansen u. M. Werner, G. Thieme, Stuttgart, 1967.
56. *Dünwegmann, H.*: Pneumonien und Bronchostenosen bei flüchtigen Lungenverschattungen. Med. Klin., 60 (1965) 241.
57. *Fuchs, E.*: Die Inhalationsallergene und die von ihnen ausgelösten Organmanifestationen. Heilkunst, 74 (1961) 392.
58. *Costberg, T., Sorensen, C. M.*: Allergic Examination of Bakers and Millers. Acta allerg., 1 (1948) 283.
59. *Waldobott, G. L.*: An Etiological Survey of Chronic Urticaria, Progr. Allergy, 2 (1949) 236.
60. *Stork, H.*: Ekzem durch Inhalation, Schweiz. med. Wschr., 85 (1955) 608.
61. *Gronemeyer, W.*: Urticaria, Quincke-Ödem und verwandte Zustände, u: Lehrbuch der klinischen Allergie, Hrsg. K. Hansen u. M. Werner, G. Thieme, Stuttgart, 1967.
62. *Uoorhorst, R.*: Basic Facts of Allergy, Stenfort Kroese, Leiden, 1962.
63. *Gross, R.*: Einige Gesichtspunkte für die Bewertung einer Eosinophilie oder einer Eosinopenie. Dtsch. Med. Wschr., 82 (1957) 507.
64. *Bickel, G.*: Valeur de l'eosinophilie dans le diagnostic des états allergiques, Acta allerg., 3, Suppl. 1 (1950) 57.
65. *da Franca, O. H.*: Les principales altérations leucocytaires des maladies allergiques, 1. Congr. Intern. Allerg., Zürich, 1951, S. Karger, Basel i New York, 1952.
66. *Schubli, R.*: Untersuchungen über die allergische Leukopenie, 1. Intern. Allerg.-Kongr. Zürich 1951, S. Karger, Basel i New York, 1952.
67. *Kämmerer, H.*: Allergische Krankheiten, u: Handbuch der Inneren Medizin VI/1, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1954.
68. *Stork, H., Hoigné, H., Koller, F.*: Thrombozytenabfall als Hilfsmittel zur Allergiediagnose, 1. Intern. Allerg.-Kongr. Zürich, 1951, S. Karger, Basel i New York, 1952.
69. *Carrié, C.*: Das Berufssekzem, u: Allergie, izd. K. Hansen, G. Thieme, Stuttgart, 1957.
70. *Lyndian, K. H.*: Zur Technik des Epikutantests, Münch. Med. Wschr., 101 (1959) 204.
71. *Gronemeyer, W.*: Die Allergiediagnostik beim Asthma bronchiale, Dtsch. Med. Wschr., 91 (1966) 902.
72. *Walzer, N.*: Diagnostic Procedures in Allergy, N. Y. St. J. Med., 55 (1955) 3302.
73. *Samter, M.*: The Meaning of Skin Tests in Allergy, Ill. Med. J., 106 (1954) 349.

74. *Wilken-Jensen, K.*: The Diagnosis of Allergic Diseases, u: Intern. Textbook of Allergy, Munksgaard, København 1959.
75. *Salén, E. B.*: Eine Diagnostische und Clinical Importance of the Skin Test, *Acta allerg.*, 1 (1948) 127.
76. *Gronemeyer, W.*: Kritische Stellungnahme zu den diagnostischen Methoden bei allergischen Krankheiten, *Arch. klin. u. exper. Dermatol.*, 213 (1961) 381.
77. *Rebonle, E., Thiele, H.*: Erkennung und Beurteilung der beruflich verursachten chronischen Bronchitis und des Asthma bronchiale, *Arbeitsmed.-Sozialmed. - Arbeitshyg.* 1 (1966) 280.
78. *Schwarz, G.*: Eine neue Methode des Antikörpernachweise bei Arzneimittelallergien, *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 179 (1950) 417.
79. *Leftwich, W. B.*: An Intradermal Test for the Recognition of Hypersensitivity to the Sulfonamide Drugs, *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 74 (1944) 26.
80. *Gronemeyer, W., Debetić, M.*: Der sog. »Reibtest«, seine Anwendung und klinische Bedeutung, *Dermatologica*, 134 (1967) 208.
81. *Prausnitz, C., Küstner, H.*: Studien über die Überempfindlichkeit, *Zbl. f. Bakteriologie*, 86 (1921) 160.
82. *Hansen, K.*: Auslösung der Prausnitz-Küstner'schen Reaktion durch Inhalation des spezifischen Allergens, 1. Intern. Allergie-Kongr., Zürich, 1951, S. Karger, Basel i New York, 1952.
83. *Schleinzner, R.*: Über den Prausnitz-Küstner'schen Versuch; Ergebnisse bestimmter Varianten seiner Ausführung, *Acta allerg.*, 6 (1953) 168.
84. *Salén, E. B.*: Valeur des cuti- et des intradermo-réactions dans le diagnostic des états allergiques, *Acta allerg.*, 3 Suppl., 1 (1950) 5.
85. *Tuft, L.*: Clinical Allergy, Lea & Febinger, Philadelphia, 1949.
86. *Rackemann, F. M.*: Clinical Allergy, Mac Millan, New York, 1931.
87. *Coombs, R. R. A., Gell, P. G. H.*: Diagnostic Methods in Serology and Immunopathology, u: Clinical Aspects of Immunopathology, izd. Gell P. G. H., R. R. A. Coombs, Blackwell, Oxford, 1964.
88. *Humphrey, J. H., White, R. G.*: Immunology for Students of Medicine, Blackwell, Oxford, 1964.
89. *Scheiffarth, F.*: Immunologische Methoden in Forschung und Klinik. u Allergie- und Immunitätsforschung, izd. E. Letterer i W. Gronemeyer, F. K. Schattauer, Stuttgart, 1965.
90. *Loweless, M. H.*: The Conjunctival Test as a Guide to Clinical Immunity in Hay Fever, *Ann. Allergy*, 3 (1945) 333.
91. *Vaughan, W. T., Derbes, V. J.*: Further Modifications for the Nasal Contact Test for Allergy, *Ann. Otol.*, 50 (1941) 1141.
92. *Hansel, F. K.*: Clinical Allergy, Kimpton, London, 1953.
93. *Coleman, M. H., Shure, H.*: Practical Allergy, Butterworth, London, 1957.
94. *Colldahl, H., Lundin, G.*: Quantitative Registration of the Severity of Asthma in Provocation Tests, 1st Internat. Congr. Allergy, Zürich, 1951, S. Karger, Basel i New York, 1952.
95. *Colldahl, H., Nisell, O., Ripe, E., Swanborg, N.*: Studies on the Registration of Provocation Tests for the Etiological Diagnosis of Bronchial Asthma, *Acta allerg.*, 15 (1960) 395.
96. *Hansen, K.*: Drei Proben, *Dtsch. Med. Wschr.*, 77 (1952) 828 a - Allergie-Beilage.
97. *Schleinzner, R.*: Experimentelle Untersuchungen über Störungen des Stoffwechsels beim Asthma bronchiale, 1. Intern. Allerg.-Kongr., Zürich, 1951, S. Karger, Basel i New York, 1952.
98. *Schleinzner, R.*: Untersuchungen über Asthma bronchiale des Menschen, *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 196 (1949) 538, i 197 (1950) 508.
99. *Schleinzner, R.*: Pathophysiologische Studien der Pollenallergie, *Acta allerg.*, 4 (1951) 7.
100. *Scherrer, M., Kostyal, A., Wierzejewski, H., Schmidt, F., v. Geuns, H. A.*: Zur Pathophysiologie des provozierten bronchialastmatischen Anfalls, *Intern. Arch. Allergy*, 9 (1956) 65.

101. *Lowell, F. C., Schiller, J. W., Lowell, A. L.*: The Inhalation Test as a Diagnostic Procedure with Special Emphasis on the House Dust Allergen, *J. Allergy*, 23 (1952) 335.
102. *Arner, B., Wiholm, S., Oehnell, L.*: Studies on the Relative Oxygen-Saturation of the Blood in Spontaneous and Provoked Bronchial Asthma, *Acta allerg.*, 3 (1950) 156.
103. *Herxheimer, H.*: Bronchial Obstruction Induced by Allergens, Histamine and Acetyl-beta-methylcholinechloride, *Intern. Arch. Allergy*, 2 (1951) 27.
104. *Herxheimer, H.*: Experimentelles Asthma beim Menschen, *Dtsch. Med. Wschr.*, 76 (1951) 1171.
105. *Ten Cate, H. J., Orie, N. G. M.*: Positive intracutane reacties voor allergenen bij asthmalizers, vergeleken met de resultaten verkregen door inhalate van allergen-extracten, *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 97 (1953) 598.
106. *van Geuns, H. A.*: Technik und einige Resultate von Inhalationstests bei Astmatikern, *Acta Davosiana*, 15 (1956) 1.
107. *van Geuns, H. A.*: Zweck und Methodik der Allergieuntersuchung bei Lungenerkrankheiten, *Praxis*, 45 (1956) 390.
108. *Werner, M.*: Die Änderung der expiratorischen Luftstromgeschwindigkeit nach Allergeninhalation als diagnostischer Provokationstest, *Acta allerg.*, 22, Suppl. 8 (1967) 61.
109. *Gronemeyer, W., Fuchs, E.*: Allergischer Bronchospasmus durch Antigen-Aerosole und seine diagnostische Bedeutung, *Ztschr. Aerosol-Forsch. u. Therapie.*, 5 (1956) 441.
110. *Fuchs, E., Gronemeyer, W., Ivanoff, I.*: Die Ermittlung des aktuellen Antigens mit Hilfe des inhalativen Antigen-Pneumometric-Test, *Allergic u. Asthma*, 3 (1957) 235.
111. *Gronemeyer, W., Fuchs, E.*: Der inhalative Antigen-Pneumometric-Test als Standardmethode in der Diagnose allergischer Krankheiten, *Intern. Arch. Allergy*, 14 (1959) 217.
112. *Fuchs, E.*: Diagnostik mit Antigen-Aerosolen, *Med. Welt*, (1962) 2391.
113. *Wyss, F., Hadorn, W.*: Die Pneumometrie, *Progr. Allergy*, 3 (1952) 290.
114. *Berger, W., Hadorn, W., Wyss, F.*: Die quantitative Beurteilung asthmatischer und verwandter Zustände, *Intern. Arch. Allergy*, 2 (1951) 214.
115. *Fuchs, E., Gronemeyer, W.*: Die Beziehung von Provokationstesten zu Anamnese und Hautreaktion beim Asthma bronchiale, *Verhandl. Dtsch. Ges. inn. Med.*, 65 (1959) 848.
116. *Oehling, A.*: The Diagnosis of Occupational Wood-Dust-Allergy, *Europ. Acad. Allergy, Proceedings I*, S 107, Stenfert-Kroese, Leiden, 1961.
117. *Beumer, H. M.*: Inhalation Tests for Diagnostic and Therapeutic Investigations in Bronchial Asthma, 6th Europ. Congr. Allergy, Stockholm 1965.
118. *Grzan, C. J.*: Der Acetylcholin-Bronchospasmus als klinische Methode zur quantitativen Beurteilung von Broncholytica, *Arzneimittel-Forschung*, 11 (1961) 1142.
119. *Fuchs, E., Gronemeyer, W.*: Zur Frage der verspäteten bzw. verzögerten Reaktion an der Bronchial-Schleimhaut bei Provokationstesten mit Antigen-Extrakten, *Allergie u. Asthma*, 5 (1959) 214.
120. *Herxheimer, H.*: The Late Bronchial Reaction in Induced Asthma, *Intern. Arch. Allergy*, 3 (1952) 323.
121. *van Geuns, H. A.*: Eine ernsthafte Spätreaktion nach Provokation bei Asthma bronchiale, *Int. Arch. Allergy*, 8 (1956) 218.
122. *Schindl, R.*: Methode eines exakt dosierbaren inhalativen Allergen-Tests, *Wien. klin. Wschr.*, 77 (1965) 890.
123. *Schindl, R.*: Haut- und Schleimhautdiagnostik beim Bronchialasthma, *Aerztl. Fortb.*, 15 (1965) 639.
124. *Dawes, B. A., Garbe, D. R.*: Equipment for Measuring Ventilatory Capacity, *World Med. Electr.*, 3 (1965) 250.
125. *Herzog, H.*: Wie kann man zuverlässige Lungenfunktionsprüfungen in der internistischen Praxis mit vertretbarem Zeit- und Kostenaufwand durchführen, *Dtsch. Med. Wschr.* 91 (1966) 725.

126. *Wilken-Jensen, K.*: Antigene und Antigenelimination, u: Pathogenese und Therapie allergischer Reaktionen, izd. G. Filipp, F. Enke, Stuttgart, 1966.
127. *Gronemeyer, W.*: Desensibilisierung als Behandlungsmethode, Allergie- und Asthmaforsch. Bd. 4 S. 353, J. A. Barth, Leipzig, 1959.
128. *Gronemeyer, W.*: Spezifische Desensibilisierungstherapie beim Asthma bronchiale, Therapiewoche, 14 (1964) 200.
129. *Fuchs, E.*: Spezifische Desensibilisierung mit Inhalationsantigen, Internist, 3 (1962) 732.
130. *Schwarz, M.*: Heredity in Bronchial Asthma, Acta allerg., 5, Suppl. 2 (1952) 3.
131. *Gronemeyer, W., Fuchs, E.*: Gewerbliche Kaffee-Allergie, Allergie u. Asthma, 4 (1958) 74.
132. *Gronemeyer, W., Fuchs, E.*: Coffee an Occupational Vapour Allergen, Occup. Allergy, S 302, Stenfert-Kroese, Leiden, 1958.
133. *Werff, P. J. v. d.*: Occupational Diseases among Workers in the Bulb Industries, Acta allerg., 14 (1959) 338.
134. *Fuchs, E., Gronemeyer, W.*: Berufsbedingte Insektenallergie (*Locusta migratoria*), Occ. Allergy, S. 52, Stenfert-Kroese Leiden, 1959.
135. *Virchow, Chr.*: Ueber Sojabohnenallergie, Allergie u. Asthma, 11 (1965) 57.
136. *Spain, W. C., Fontana, U. J.*: Problem of Asthma in Industry, Arch. Industr. Hyg., 5 (1952) 478.
137. *Liebeskind, A.*: Schimmelpilzallergien in Werkstätten, Allergie u. Asthma, 11 (1965) 62.
138. *Düngemann, H.*: Ausserberufliche Kontaktketten bei Gewerbe-allergien, Allergiker, 20 (1965) 1.

Zusammenfassung

DIE DIAGNOSE DES ALLERGISCHEN BERUFSBEDINGTEN ASTHMA BRONCHIALE

Das Bronchialasthma nimmt einen bedeutenden Platz unter den berufsbedingten Erkrankungen ein und wird durch die Bestimmungen der Sozialversicherung – falls es zu einer Beeinträchtigung der Gesundheit geführt hat – entschädigt. Das allergische Berufsasthma ist ätiologisch sowie klinisch genau umrissen und kann durch exakte Untersuchungsmethoden diagnostiziert werden. Die Diagnostik beruht auf der Anamnese, den klinischen und laboratorischen Untersuchungsergebnissen, sowie dem Nachweis der Sensibilisierung, der Aktualität und der Berufsbedingtheit des Allergens. Die Untersuchungsmethoden werden aufgeführt und im einzelnen besprochen. Die Diagnose bzw. der Nachweis des allergischen berufsbedingten Bronchialasthmas kann nur aufgrund einer ganzen Reihe von Untersuchungen und deren kritischer Beurteilung erbracht werden.

*Asthma- und Allergie Klinik
der Hochgebirgsklinik
Davos-Wolfgang, Schweiz*

Eingegangen am 25. Juni 1967