

# Wissenschaftliche Begründung zur BK 4104

## Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs

- 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])

*Bek. des BMA v. 24. April 1996, BArbBl. 6/1996 S. 25-28*

### 1. Aktueller Erkenntnisstand

#### 1.1 Chemisch-physikalische und/oder biologische Charakteristik der ursächlich schädigenden Einwirkung(en)

1.2 Vorkommen und Gefahrenquellen Bezüglich chemisch-physikalischer und/oder biologischer Charakteristik sowie des Vorkommens von Gefahrenquellen wird auf die Merkblätter zu den Berufskrankheiten Nr. 4103, 4104 oder 4105 Anlage 1 Berufskrankheiten-Verordnung (BeKV) verwiesen.

#### 1.3 Kenntnisse zur Wirkung am Menschen

##### 1.3.1 Pathomechanismen

Eingeatmete Asbestfasern besitzen neben fibrogenen für den Menschen gesicherte lokal tumorerzeugende Eigenschaften. Wie für andere Tumore gilt auch für den asbestverursachten Kehlkopfkrebs (synonym: Larynxkarzinom, Kehlkopfkarzinom), dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit im wesentlichen vom Lebensalter, der individuellen Disposition sowie der in den Körper aufgenommenen und lokal mit den Zielzellen in Wechselbeziehung tretenden Dosis arbeitsbedingter und nicht arbeitsbedingter krebserzeugender Noxen abhängt [Maier et al. 1991 und 1992]. Von Durchmesser, Länge und Form der Asbestfasern hängt es ab, ob es zu einer Deposition in den Alveolen, den peripheren oder zentralen Atemwegen einschließlich des Kehlkopfes kommt. Die Ablagerung von Asbestfasern im Kehlkopfbereich ist prinzipiell auf zwei Arten möglich:

- Verwirbelung des Luftstromes infolge der Kehlkopfgeometrie. Die Depositionswahrscheinlichkeit von Asbestfasern im Kehlkopfbereich schwankt individuell beträchtlich [Stahlhofen et al. 1983].
- Die sog. mukoziliare Clearance. Hierdurch werden die im tiefergelegenen Atemtrakt abgelagerten Faserstaubpartikel über das Flimmerepithel der Schleimhaut in Richtung Kehlkopf rücktransportiert.

Medizinische Untersuchungen haben nachgewiesen, dass sich ein erheblicher Anteil eingeatmeter Teilchen besonders im vorderen Stimmbandbereich niederschlägt [Bridger und Proctor 1971, Birnmeyer 1961, Kühn 1990]. In diesem Bereich sind vorwiegend die glottischen Kehlkopfkarzinome lokalisiert. Asbestfasern in der Schleimhaut des Larynx konnten nachgewiesen werden [Hirsch et al. 1979], ebenso Asbestkörperchen im Larynxbereich [Roggli et al. 1980]. Asbestfaserbedingte nicht maligne Veränderungen wurden als "laryngeal asbestosis" beschrieben [Kambic et al. 1989]. Es liegen keine biologisch plausiblen Erkenntnisse darüber vor, dass die Wirkungen von Asbestfaserstaub auf das Zielgewebe des Larynx von denjenigen auf die tiefergelegenen Bronchialschleimhaut (vgl. Nr.

4104 BeKV: Asbestverursachter Lungenkrebs) differieren [Deitmer 1990]. Bezüglich der lokal krebserzeugenden Wirkungen einschließlich der Pathomechanismen eingeatmeter Asbestfasern auf die Epithelzellen des tieferen Atemtraktes sei daher auf die Begründung zur Berufskrankheit der Nr. 4104 BeKV verwiesen [Bundratsdrucksache 772/92].

### **1.3.2 Krankheitsbild und Diagnose**

Der asbestverursachte Kehlkopfkrebs weist klinisch und diagnostisch keine wesentlichen Unterscheidungsmerkmale gegenüber Larynxkarzinomen anderer Ätiologie auf. Die Erkrankung beginnt mit Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Fremdkörpergefühl. Später treten Luftnot bzw. Halslymphknotenschwellungen hinzu. Die Diagnosesicherung erfolgt u. a. mittels Kehlkopfspiegelung und bioptischer Verfahren zur histologischen Differenzierung [Müller 1993]. Meist handelt es sich um verhornende Plattenepithelkarzinome, seltener um gering oder undifferenzierte Karzinome [Kleinsasser 1987]. Die gute Zugänglichkeit und die Tatsache, dass Frühstadien an den Stimmbändern durch Heiserkeit auffallen, lässt diese Tumorlokalisation rechtzeitig diagnostizieren und behandeln. Fortgeschrittenere Tumorstadien können oftmals u. a. durch eine komplette Entfernung des Kehlkopfes behandelt werden, wodurch ebenfalls längerfristige tumorfreie Überlebenszeiten erzielt werden. Die Sterblichkeit infolge des Kehlkopfkarzinoms ist stadienabhängig. Sie liegt insgesamt bei 40 bis 50 % [Kleinsasser 1987].

Die Tatsache dieser relativ niedrigen Letalität des Kehlkopfkrebsses ist epidemiologisch von erheblicher Bedeutung. Kohortenstudien, in denen lediglich die Totenscheindiagnose ermittelt wurde, führen dazu, dass die 50-60 % Patienten mit erfolgreicher Therapie nicht erfasst werden.

### **1.3.3 Erkenntnisse aus epidemiologischen Untersuchungen**

Nach Kleinsasser [1987] beträgt die Inzidenz von Larynxkarzinomen in der Allgemeinbevölkerung 4 bis 7 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr. Die Latenzzeit, d. h. die Zeit zwischen Beginn der Einwirkung der Noxe und Krankheitsbeginn beträgt mindestens 10 Jahre [Konetzke 1994]. Ein vielfach bestätigter Risikofaktor für diese Karzinomform ist das Tabakrauchen. In der US-Veteranenstudie [zit. nach Edelman 1989] war das Risiko, an einem Larynxkarzinom zu erkranken, für Raucher 11,5-, für Exraucher immer noch 4,8-fach höher als für Nichtraucher. In einigen Studien konnte darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Larynxkarzinomen und dem Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Für die Bewertung der Studienergebnisse bezüglich der Exposition gegenüber Asbestfaserstäuben ist es daher erforderlich, diese Kofaktoren zu berücksichtigen [Maier et al. 1994].

### **Erkenntnisse aus Kohortenstudien**

Für alle bisher durchgeführten Kohortenstudien gilt, dass die Studien nicht primär gezielt im Hinblick auf die Fragestellung geplant und durchgeführt wurden. In der Regel ist der durch Asbest verursachte Kehlkopfkrebs eine unter vielen beobachteten Tumorlokalisationen. Bei den Kohortenstudien von Navratil et al. 1991, Bittersohl 1977, Botha et al. 1986, Blot et al. 1979 und Graham et al. 1977 lassen sich wegen zu grober Expositionseinstufung keine verbindlichen Aussagen weder für noch gegen eine Assoziation zwischen der Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz und dem Auftreten von Kehlkopfkrebs ableiten. In weiteren 17 Kohortenstudien erscheint dies möglich. Bei einigen Studien mit Quantifizierung der Asbestfaserstaub-Einwirkung [Berry et al. 1983, Gardner et al. 1986, Hughes et al. 1987] sind Standard-Mortalitäts(SMR)-Werte unter 1 beobachtet worden. Enterline et al. 1987 und McDonald et al. 1980 fanden SMR-Werte zwischen 1,0 und 1,5. Bei anderen Studien konnten SMR-Werte zwischen 1,5 und 2,0 festgestellt werden [Szeszina-Dabrowska et al. 1986, Raffin et al. 1989 und Peto et al. 1985]. Bei den Studien von Clemmesen et al. 1981, Newhouse et al. 1985, Selikoff et al. 1979 und Rubino et al. 1979 wurden Werte über 2,0 berechnet. Statistisch signifikant

erhöhte SMR-Werte wiesen die Studien von Raffn et al. 1989, Newhouse et al. 1985, Selikoff et al. 1979 und Rubino et al. 1979 auf. In einer von der Sektion "Berufskrankheiten" beim BMA veranlassten Metaanalyse [Berger et al. 1996] wurden die Risikoschätzungen aller vorgenannten Studien zusammengefasst. Danach liegt das relative Risiko bei 1,5 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,3 bis 1,86.

## Erkenntnisse aus Fall-Kontroll-Studien

Die Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien wurde mit geringem Stichprobenumfang durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit, eine relevante Risikoerhöhung zu identifizieren, ist daher a priori gering. Die geschätzten Odds Ratios (OR) von 15 ausgewerteten Studien liegen zwischen 0,92 [Blot et al. 1980] bis 14,5 [Stell und McGill 1973], in der Mehrzahl zwischen 1 und 2. Werden die berechneten Odds Ratios (OR) über alle Studien gewichtet zusammengefasst, ergibt sich aufgrund der o.a. Metaanalyse von Berger et al. 1996 ein von 1 signifikant erhöhter Schätzer von OR = 1,58 (90%-Konfidenzintervall: 1,36 bis 1,84; 95%-Konfidenzintervall: 1,32 bis 1,90). Werden Studien ohne ausreichende Adjustierung nach den Rauch- und Alkoholkonsum-Gewohnheiten ausgeschlossen, dann entfallen die Studien von Viallat et al. 1986, Morgan et al. 1976 sowie Stell und McGill 1973 mit den hohen Odds Ratio-Werten. Der gewichtete Schätzer von OR = 1,40 (90%-Konfidenzintervall: 1,19 bis 1,66; 95%-Konfidenzintervall: 1,15 bis 1,71) bleibt statistisch signifikant erhöht.

## 2. Validität und Reliabilität der vorliegenden Erkenntnisse

Der Metaanalyse von Berger et al. 1996 ist zu entnehmen, dass detaillierte Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Hinblick auf das Risiko, an einem asbestverursachten Kehlkopfkrebs zu erkranken, in den einzelnen Publikationen nicht aufgeführt werden. Zwei Gründe lassen sich hierfür benennen: In den Kohortenstudien stand diese Tumorlokalisation in der Regel nicht gezielt im Vordergrund des Interesses; in den Fall-Kontroll-Studien zum Kehlkopfkrebs wurden stets zahlreiche berufsbedingte Noxen - neben Asbestfaserstaub - auf ihre ätiologische Bedeutung untersucht. Die Publikationen enthalten dennoch folgende Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung:

- Bei Schichtung nach zunehmender kumulativer Asbestexposition (exposure score) ergibt sich anhand der Fall-Kontroll-Studie von Wortley et al. 1992 ein Anstieg des Odds Ratio für den Kehlkopfkrebs von OR = 1,0 über OR = 1,1 (95%-Konfidenzintervall: 0,6 bis 2,1) bzw. auf OR = 1,4 (95%-Konfidenzintervall: 0,7 bis 2,5).
- Brown et al. 1988 beschreiben in ihrer Fall-Kontroll-Studie einen signifikanten Trend für das relative Risiko (Odds Ratio) einer Erkrankung an Kehlkopfkrebs ( $p = 0,024$ ) in Personengruppen bei Schichtung nach der Höhe der Asbestexposition. Bei niedriger Asbestexposition betrug das OR = 1,2 (95%-Konfidenzintervall: 0,7 bis 2,1). Es stieg bei mittlerer Asbestexposition auf OR = 1,5 (95%-Konfidenzintervall: 0,9 bis 2,5) bzw. bei hoher Intensität auf OR = 2,8 an (95%-Konfidenzintervall: 1,0 bis 7,9). Die Autoren weisen ferner darauf hin, dass das OR der Kehlkopfkrebs-Erkrankung für folgende Berufsgruppen mit potentieller Asbestexposition erhöht ist:
  - Kesselhersteller OR 7,42 (95%-Konfidenzintervall: 0,82 bis 66,93),
  - Installateure/Rohrverleger OR 1,9 (95%-Konfidenzintervall: 0,86 bis 4,19),
  - Zimmerleute OR = 1,67 (95%-Konfidenzintervall: 0,80 bis 3,47).
- Analoge Risikoerhöhungen für den Kehlkopfkrebs finden sich u.a. auch in der o. g. Arbeit von Wortley et al. 1992:
  - Installateure/Rohrverleger OR = 4,1 (95%-Konfidenzintervall: 0,9 bis 17,9),
  - Zimmerleute OR = 1,3 (95%-Konfidenzintervall: 0,6 bis 2,7).

Die Autoren beziffern die statistische Power ihrer Studie, ein zweifach erhöhtes Kehlkopfkrebs-

Risiko feststellen zu können - selbst für Beschäftigte mit 10- oder mehrjähriger Asbestexposition - lediglich auf 50 %. Sie weisen auf die jeder berufsgruppenbezogenen Analyse aufgrund des "Misclassification-Bias" innewohnende Tendenz einer systematischen Annäherung an die Nullhypothese, d.h. eines niedrigen OR, hin.

- Die Arbeit von Ahrens et al. 1991 enthält die Beobachtung, dass unter den an Kehlkopfkrebs Erkrankten häufiger als bei den Kontrollpersonen diejenigen acht Berufsgruppen mit einer 20-fach gegenüber dem Durchschnitt erhöhten Rate asbestverursacht entschädigter Berufskrankheiten (Asbestose, Asbestose in Verbindung mit Lungenkrebs, Mesotheliom) nachweisbar waren. Für diese Berufsgruppen betrug die adjustierte OR = 5,7 (95%-Konfidenzintervall: 1,1 bis 28,7). Vier der neun an Kehlkopfkrebs Erkrankten hatten im gleichen Asbestzementbetrieb gearbeitet, jedoch keine der beiden Kontrollpersonen.
- Olsen und Sabroe 1984 fanden für jede Art der beruflichen Asbestexposition - unter Berücksichtigung des Lebensalters sowie der Rauch- und Trinkgewohnheiten - ein OR = 1,8 (95%-Konfidenzintervall: 1,0 bis 3,4). Für Beschäftigte in der Herstellung von Beton und Zement, einschließlich Asbestzement, ergab sich das beträchtlich höhere Risiko, an Kehlkopfkrebs zu erkranken, von OR = 17,3 (95%-Konfidenzintervall: 3,3 bis 30,6).
- In der Inzidenzstudie von Clemmesen et al. 1981 wird für die gegenüber Asbestzement exponierten Beschäftigten eine standardisierte Inzidenzrate von SIR = 2,08 (95%-Konfidenzintervall: 0,8 bis 4,5) festgestellt.
- Aus der ebenfalls in Dänemark durchgeführten Kohortenstudie von Raffn et al. 1989 ergibt sich für die vor 1941 in die Asbestindustrie eingetretenen und daher stärker gegenüber Asbest exponierten Beschäftigten für den Kehlkopfkrebs ein nicht adjustiertes RR = 5,5 (95%-Konfidenzintervall: 1,8 bis 12,8) gegenüber einem RR = 1,7 (95%-Konfidenzintervall: 0,9 bis 2,8) für die nach 1941 Beschäftigten. Bei Schichtung nach der Expositionsdauer mit einer Grenzziehung unter- bzw. oberhalb von 5 Jahren fanden die Autoren für den Kehlkopfkrebs ein RR = 0,8 (95%-Konfidenzintervall: 0,09 bis 2,9) bzw. RR = 2,27 (95%-Konfidenzintervall: 0,8 bis 4,9).
- In der Arbeit von Szeszenia-Dabrowska et al. 1986 zeigte sich für hoch asbestexponierte Kohortenmitglieder eine nicht adjustierte SMR = 2,16 (95%-Konfidenzintervall: 0,4 bis 6,3) gegenüber einer SMR = 1,8 für den Kehlkopfkrebs bei allen asbestexponierten Beschäftigten.
- Schließt man sich der Argumentation von Smith et al. 1990 an, wonach ein in Kohortenstudien durch Asbestexposition nachgewiesenes relatives Risiko für den Lungenkrebs von mehr als 2,0 einen biologischen Marker für eine besonders hohe Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz darstellt (vgl. Abschnitt 3), so ergeben 4 der 6 Studien standardisierte Mortalitätsverhältnisse für den Kehlkopfkrebs zwischen 1,9 und 3,8. Auch weisen diese Autoren darauf hin, dass in der Fall-Kontroll-Studie von Stell und McGill 1973 die hohe OR = 14,5 für den Kehlkopfkrebs offenbar auf eine sehr starke Asbestexposition als Isolierer oder Kesselreiniger bei 22 der 31 Erkrankten zurückzuführen ist.

Insgesamt belegen die Studienergebnisse nach Ansicht von Berger et al. 1996, dass für den asbestassoziierten Kehlkopfkrebs eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableitbar ist und dass eine massive Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz das Risiko, an einem Kehlkopfkrebs zu erkranken, mindestens verdoppelt.

Bei einem Teil der Studien ist davon auszugehen, dass das Risiko, an einem Larynxkarzinom zu erkranken, unterschätzt wurde. Dies gilt wegen der niedrigen Letalität besonders bei Mortalitätsstudien.

Pleuraplaques mit oder ohne Verkalkungen sowie diffuse Pleuraverdickungen können bei differentialdiagnostischem Ausschluss anderweitiger Ursachen als Marker einer stattgehabten Asbestfaserstaub-Einwirkung dienen. In 3 Studien wurde die Koinzidenz derartiger pleuraler Erkrankungen bei Patienten mit Kehlkopfkrebs untersucht. Hillerdal et al. 1980 überprüften 156 Röntgenbilder von Patienten mit Kehlkopfkrebs. Eine bilaterale pleurale Plaquesbildung wurde bei 14 dieser 156 Erkrankungsfälle diagnostiziert und differentialdiagnostisch auf eine Asbestfaserstaub-Einwirkung zurückgeführt. Die Rate an Pleuraplaques war im Vergleich zu einem Kontroll-Kollektiv signifikant erhöht. Mollo et al. 1984 werteten 1097 konsekutive Autopsien hinsichtlich des Vorliegens pleuraler Veränderungen aus. In 20 % der Sektionsfälle waren pleurale Verdickungen nachweisbar. Der Anteil an Larynxkarzinomen in diesem Kollektiv war signifikant höher als erwartet (OR = 8,79; 95%-Konfidenzintervall: 1,46 bis 52,95). Wain et al. 1984 stellten bei 443 Autopsien 25 mal Pleuraplaques fest. 4 dieser 25 Verstorbenen mit Pleuraplaques litten an einem Bronchialkarzinom, 3 an einem Larynxkarzinom. Sämtliche Patienten waren Raucher. Bei einem der Larynxkarzinom-Patienten war ein erhöhter Alkoholenuss bekannt. Die Überhäufigkeit der Koinzidenz von Kehlkopfkrebs und Pleuraplaques erwies sich als signifikant.

Zusammenfassend sprechen insbesondere die Fall-Kontroll-Studien, bei denen die wichtigsten nicht arbeitsbedingten Risikofaktoren, d.h. die Rauch- und Alkohol-Konsumgewohnheiten, berücksichtigt werden konnten, für die wesentliche Mitverursachung eines Kehlkopfkrebses durch eine langjährige und intensive Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz. Auch die Ergebnisse der Kohortenstudien weisen in die gleiche Richtung.

In Studien, in denen man die Rauchgewohnheiten berücksichtigt hat und die Asbestfaserstaub-Einwirkung objektiv und quantitativ erfassen konnte [Brown et al. 1988, Wortley 1992], finden sich Expositions-Wirkungs-Beziehungen. Hinzu kommt das molekularbiologische Wissen über die lokal krebserzeugende Wirkung von Asbestfasern kritischer Abmessungen, das bevorzugte Depositionsverhalten dieser Fasern im Larynxbereich, einschließlich des Vorkommens nicht maligner asbestfaserbedingter Effekte. Die Evidenzkriterien für den Nachweis eines Kausalzusammenhanges sind damit als hinreichend valide und reliabel anzusehen.

Aufgrund des vorgenannten Kenntnisstandes wird eine langjährige, intensive Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz als generell geeignet bewertet, um nicht nur Lungen-, sondern auch Kehlkopfkrebs zu verursachen oder wesentlich mit zu verursachen.

### **3. Ableitung von Kriterien für eine Verdoppelung des expositionsbedingten Risikos**

Aufgrund der genannten Studien lässt sich eine besonders gefährdete Personengruppe - mit einer Risikoverdoppelung oder mehr - nicht ohne weitere Überlegungen eingrenzen. Entscheidende Hilfestellung bei der Begründung des ursächlichen Zusammenhanges bieten jedoch die von Smith et al. 1990 analysierten Kohortenstudien. Sie beschränken sich ausdrücklich auf Personengruppen mit besonders hoher Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz. Als Maßzahl diente ein mindestens verdoppeltes Lungenkrebsrisiko (SMR bzw. RR > 2,0 für Bronchialkarzinom). Bei 3 Kohortenstudien mit einer SMR oder einem RR oberhalb 2,0 (4,06; 3,28; 2,24) ergaben sich bei einem 90%-Konfidenzintervall signifikant erhöhte SMR bzw. RR für Kehlkopfkrebs (1,91; 3,75; 1,96) [Smith et al. 1990]. Darüber hinaus fanden sich auch in diesen Studien nicht nur eine positive Assoziation zwischen Pleuraplaques und dem Kehlkopfkrebs-Risiko, sondern sowohl Hinweise auf Dosis-Häufigkeits-Beziehungen als auch Konsistenznachweise. Letztere gilt z.T. selbst unter Berücksichtigung der wichtigsten, nicht arbeitsbedingten Risikofaktoren wie den Rauch- und Alkoholkonsum-Gewohnheiten. Hieraus ist zu folgern, dass beim Nachweis der gem. Nr. 4104 Anlage 1 BeKV für die Anerkennung als asbestverursachtem Lungenkrebs bereits bisher geforderten "Brückenbefunde" auch für den Kehlkopfkrebs die Asbestverursachung begründet ist. Zur Charakterisierung der besonders gefährdeten Personengruppe mit einer Risikoerhöhung um mindestens den Faktor 2, d.h. einem der Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz attributablen

Risiko von mindestens 100%, werden daher die Kriterien der Nr. 4104 Anlage 1 BeKV herangezogen. Als "bestimmte Personengruppe", die durch ihre Arbeit der "besonderen Einwirkung" von Asbestfaserstaub am Arbeitsplatz in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung langjährig und intensiv ausgesetzt war, gelten Versicherte, deren Erkrankung an Kehlkopfkrebs vorliegt

- in Verbindung mit einer Asbeststaublungerkrankung (Asbestose) oder
- in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura
- oder bei denen die Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren nachgewiesen werden kann.

## Literaturhinweise

1. Ahrens W, Jöckel K-H, Patzak W, Elsner G (1991): Alcohol, smoking and occupational factors in cancer of the larynx: A case-control study. *Amer J Ind Med* 20: 477-493
2. Berger J, Chang-Claude J, Möhner M, Wichmann HE (1996): Larynxkarzinom und Asbestexposition: eine Bewertung aus epidemiologischer Sicht. *Zbl Arbeitsmed* 46: 166-186
3. Berry G, Newhouse ML (1983): Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos. *Br J Ind Med* 40: 1-7
4. Birmeyer G (1961): Über die Beziehung zwischen Inhalationsnoxen und Lokalisation des Larynxcarcinoms. *Z Krebsforsch* 64: 283-286
5. Bittersohl G (1977): Zum Problem des asbestinduzierten Larynx-Karzinoms. *Z Ges Hyg* 13: 27-30
6. Blot WJ, Stone BJ, Fraumeni JF, Morris LE (1979): Cancer mortality in U.S. counties with shipyard industries during World War II. *Eviron Res* 18: 281-290
7. Blot WJ, Morris LE, Stroube R, Tagnon 1, Fraumeni JF (1980): Lung and laryngeal cancers in relation to shipyard employment in coastal Virginia. *J Nat Inst* 65: 571-575
8. Botha JL, Irwing LM, Strebel PM (1986): Excess mortality from stomach cancer, 41 lung cancer and asbestosis and/or mesothelioma in crocidolite mining districts in South Africa. *Am J Epidem* 123: 30-40
9. Bridger GP, Proctor DF (1971): Laryngeal mucociliary clearance. *Ann Otol* 80: 445-449
10. Brown LM, Mason TJ, Pickle LW, Stewart PA, Buffler PA, Burek K, Ziegler RG, Fraumeni JF (1988): Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf Coast. *Cancer Res* 48: 1960-1964
11. Bundesratdrucksache 772/92: Verordnung der Bundesregierung: Zweite Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung, 12-14
12. Clemmesen J, Hjalgrim-Jensen S (1981): Cancer incidence among 5686 asbestocement workers followed from 1943 through 1976. *Exotoxicology and Environmental Safety* 5: 15-23
13. Deitmer T (1990): Larynxkarzinom und Asbestexposition - Eine kritische Literaturübersicht. *Laryngo-Rhino-Otol* 69: 589-594
14. Edelman DA (1989): Laryngeal cancer and occupational exposure to asbestos. *Int Arch Occup Environ Health* 61: 223-227

15. Enterline PE, Hartley J, Henderson V (1987): Asbestos and cancer: A cohort followed up to death. *Br J Ind Med* 44: 396-401
16. Gardner MJ, Winter PD, Pannett B, Powell CA (1986): Follow-up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products. *Br J Ind Med* 43: 726-732
17. Graham S, Blachet M, Rohrer T (1977): Cancer in asbestos-mining, and other areas of Quebec. *J Nat Cancer Inst* 65: 1139-1145
18. Hillerdal G, Lindholm CE (1980): Laryngeal carcinoma and radiological pleural plaques. In: Hillerdal G (ed.): *Pleural plaques. Acta universitatis Upsaliensis* 363: 193-206
19. Hirsch A, Bignon J, Sebastien P, Gaudichet A (1979): Asbestos fibres in laryngeal tissues - findings in two patients with asbestosis associated with laryngeal tumors. *Chest* 76: 697-699
20. Hughes JM, Weill H, Hammad YY (1987): Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med* 44: 161-174
21. Kambic V, Radsel Z, Gale N (1989): Alterations in the laryngeal mucosa after exposure to asbestos. *Brit J Ind Med* 46: 717-723
22. Kleinsasser O (1987): *Tumoren des Larynx und des Hypopharynx*. Thieme, Stuttgart
23. Konetzke, GW (1994): Das Larynxkarzinom aus arbeitsmedizinischer und onkologischer Sicht unter Berücksichtigung der in der ehemaligen DDR zur Frage des Ursachenzusammenhanges gewonnenen Erkenntnisse. In: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (Hrsg): *BK-Report 2/94*. Sankt Augustin
24. Kühn A, Sartorius Ch, Lamprecht J (1990): Deposition und Clearance inhalierter Stäube im menschlichen Kehlkopf. *Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde, Suppl. II*: 228
25. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD (1991): Berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen und Krebsrisiko im Bereich von Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. *Laryngo-Rhino-Otol* 70: 93-98
26. Maier H, Gewelke U, Dietz A, Thamm H, Heller WD, Weidauer H (1992): Kehlkopfkarcinom und Berufstätigkeit. Ergebnisse der Heidelberger Kehlkopfkrebsstudie. *Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten* 40: 44-51
27. Maier H, Sennewald E, Dietz A, Fischer G, Gewelke U, Heller WD, Kura N, Zöller J (1994): Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. Ergebnisse der Heidelberger Fallkontrollstudien. *Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften Sankt Augustin*
28. McDonald JC, Liddell FDK, Gibbs GW, Eyssen GE, McDonald (1980): Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-75. *Br J Ind Med* 37: 11-24
29. Mollo F, Andrion A, Colombo A, Segnan N, Pira E (1984): Pleural plaques and risk of cancer in Turin, Northwest Italy. An autopsy study. *Cancer* 54: 1418-1422
30. Morgan RW, Shettigara PT (1976): Occupational asbestos exposure, smoking, and laryngeal carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 271: 308-310
31. Müller, KM (1994): Kehlkopfkarcinom - Pathologische Anatomie. In: Hauptverband der

gewerblichen Berufsgenossenschaften (Hrsg): BK-Report 2/94. Sankt Augustin

32. Navratil M, Svandova E, Hruska F, Gafronova M (1991): Inzidenz von Krebserkrankungen im Bereich des Atmungssystems unter spezieller Berücksichtigung des Kehlkopfkarcinoms bei asbestexponierten Erwerbstätigen. *Zbl Arbeitsmed* 41: 223-227
33. Newhouse ML, Berry G, Wagner JC (1985): Mortality of factory workers in east London 1933-80. *Br J Ind Med* 42: 4-11
34. Olsen J, Sabroe S (1984): Occupational causes of laryngeal cancer. *J Epid Comm Health* 38: 117-121
35. Peto J, Doll R, Hermon C, Binns W, Clayton T, Goffe T (1985): Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg* 29: 305-355
36. Raffn E, Lyng E, Juel K, Korsgaard B (1989): Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. *Br J Ind Med* 46: 90-96
37. Roggli VL, Greenberg SD, McLarty JL, Hurst GA, Spivey CG, Hieger LR (1980): Asbestos body content of the larynx in asbestos workers. A study of five cases. *Arch Otolaryngol* 106: 533-535
38. Rubino GF, Piolatto G, Newhouse ML, Scansetti G, Aresini GA, Murray R (1979): Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero mine, Northern Italy. *Br J Ind Med* 36: 187-194
39. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H (1979): Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci* 330: 91-116
40. Smith AH, Handley MA, Wood R (1990): Epidemiological evidence indicates asbestos causes laryngeal cancer. *J Occup Med* 32: 499-507
41. Stahlhofen W, Gebhart J, Heyder J, Scheuch G (1983): Deposition pattern of droplets from medical nebulizers in the human respiratory tract. *Bull Eur Physiopathol Respir* 19: 459-463
42. Stell MP, McGill T (1973): Asbestos and laryngeal carcinoma. *Lancet* II: 416-417
43. Szeszenia-Dabrowska N, Wilczynska U, Szymczak W (1986): The cancer risk in men exposed to asbestos dust (poln.). *Medycyny Pracy* 37: 129-138
44. Viallat JR, Farisse P, Rey F, Boutin C, Henin Y, Jausseran M, Colonna D'Istria J (1986): Amiante et Cancer du Larynx. *Ann Otolaryng* 103: 63-66
45. Wain SL, Roggli VL, Foster WL (1984): Parietal pleural plaques, asbestos bodies and neoplasia. A clinical, pathological and roentgenographic correlation of 25 consecutive cases. *Chest* 88: 707-713
46. Wortley P, Veughan TL, Davis S, Morgan MS, Thomas DB (1992): A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br J Ind Med* 49: 837-844