

Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit „Larynxcarcinom durch intensive und mehrjährige Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen“

**[Bek. des BMAS vom 1.7.2011 – IVa4-45226-2 -
GMBI. 1.8.2011, 502-519]**

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales empfiehlt eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

1. Aktueller Erkenntnisstand

1.1. Chemisch-physikalische und biologische Charakteristik der ursächlich schädigenden Einwirkungen

Schwefelsäure ist eine der wichtigsten und stärksten anorganischen Säuren, großtechnisch wird Schwefelsäure während vielfältiger technologischer Prozesse in verschiedenen Konzentrationen verwendet: Konzentrierte Schwefelsäure gereinigt mit 98,3% und roh mit 94-98%, Gloversäure mit 78-80%, Kammersäure mit 60-70%, verdünnte Schwefelsäure mit etwa 10% und Normalschwefelsäure mit 4,9%.

Konzentrierte Schwefelsäure wirkt zerstörend auf menschliches, tierisches und pflanzliches Gewebe.

1.2. Vorkommen und Gefahrenquellen

In der Luft tritt Schwefelsäure als Aerosol auf, entweder entsteht dieses durch Oxydation von Sulfit zu Sulfat mit nachfolgender Wasseranlagerung (Mechanismus des sauren Regens) oder durch direkten Übergang von Schwefelsäuremolekülen, die in der Luft an Wasserdampf kondensieren und die je nach Teilchengröße unterschiedlich tief in den Atemtrakt gelangen können. Schwefelsäure ist eine wichtige Massenchemikalie. Große Mengen werden zum Herstellen von Ethanol und Isopropanol, zum Beizen von Metallen und als Akkumulatorensäure für Bleiakkumulatoren benötigt. Darüber hinaus findet sie Verwendung in der

Düngemittelindustrie bei der Herstellung mineralischer Düngemittel (Phosphataufschlussverfahren), in der Kunstseidenindustrie, bei der Reinigung von Ölen und Fetten, bei der Papierherstellung, in der Seifenindustrie und für eine Vielzahl von Prozessen in der Farbstoff-, Kunststoff- und Sprengmittelindustrie. Aktuell ist der Luftgrenzwert (8h) für atembares Aerosol bei 0,1 mg/m³ (MAK) festgelegt. Ein Momentanwert von 0,2 mg/m³ darf nicht überschritten werden (Einstufung in Krebskategorie 4 DFG).

Nachfolgend werden Industriezweige und Verfahren betrachtet, für die relevante Angaben für einen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber Schwefelsäure und dem vermehrten Auftreten von Larynxcarinomen existieren.

Übersicht 1: Wichtige Industriezweige/Verfahren und Exposition gegenüber anorganischen Säureaerosolen - Auswahl (Auswahl modifiziert nach Sathiakumar et al. 1997)

Ausschließlich Schwefelsäure

Schwefelsäureproduktion

**Isopropanolproduktion
Seifen- und Lösungsmittel-
Produktion**

Synthetische Ethanolproduktion

Bleiakkumulatorenherstellung

**Aufschließen von Erzen,
Raffinierung von Kupfer und Zink**

**Schwefelsäure und andere
anorganische Säuren (Misch-aerosole)**

Metalloberflächenbehandlung
(z. B. Salpetersäure, Salzsäure,
Phosphorsäure, Oxalsäure, Fluss-Säure)

Salpetersäureproduktion
(Salpetersäure)
Phosphatdüngerproduktion
(Phosphorsäure)

Papierherstellung (Salzsäure)

Die Datenlage bezüglich der Expositionshöhen gegenüber Schwefelsäure bei den verschiedenen technologischen Prozessen ist für die Zeit vor 1970 nicht zuverlässig. Einzelne Studien weisen stochastische Messungen, retrospektive Abschätzungen oder verbale Angaben auf. Technologiebedingt und unter Berücksichtigung der jeweiligen arbeitshygienischen Situation dürften jedoch die Expositionen zumindest nicht niedriger anzusetzen sein, als für die Periode mit vorliegenden Messdaten. Für die Zeiträume nach 1970 lassen sich für Verfahren, die die Verwendung von Schwefelsäure aufweisen oder erfordern, folgende Expositionsbereiche grundsätzlich definieren (Tabelle 1). Dabei handelt es sich um durchschnittliche Werte, die an konkreten Arbeitsplätzen in bestimmten Produktionsstätten abweichen können.

Tabelle 1: Potentielle durchschnittliche Expositionshöhen in Abhängigkeit vom Industrieverfahren (Auswahl modifiziert nach Sathiakumar et al. 1997)

Potentiell hoch ($> 1\text{mg/m}^3$) für 8 h	Potentiell mittel hoch ($0,1\text{-}1\text{mg/m}^3$) für 8h	Potentiell niedrig ($<0,1\text{mg/m}^3$) für 8h
Schwefelsäureproduktion	Seifen- und Lösungsmittelproduktion	Phosphatdüngerproduktion
Isopropanolproduktion	Ethanolproduktion	Raffinierung von Kupfer und Zink
Metalloberflächenbearbeitung (ätzen, beizen etc)	Salpetersäureproduktion	Bleiakkumulatorenherstellung
		Papierherstellung (technologieabhängig)

Die Expositionsangaben nach Sathiakumar et al. 1997 versuchen eine grobe Klassifizierung der Industriezweige und Verfahren, welche Schwefelsäure verwenden. Ein Vergleich der Tabelle 1 mit Tabelle 2 zeigt, dass jedoch in einzelnen Betrieben oder an bestimmten Arbeitsplätzen unter Umständen auch von dieser Einteilung deutlich abweichende Expositionen bestehen können. Deshalb ist für jeden Begutachtungsfall eine möglichst individuelle Expositionsabschätzung zu fordern.

Aus den Jahren vor 1970 existieren keine objektiv verwertbaren Messdaten zur Exposition in ausreichender Anzahl. Viele der nachstehend in dieser Begründung aufgeführten Studien beziehen sich auf Probanden, die in Unternehmen beschäftigt waren, welche überwiegend in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Produktion aufnahmen und wo die Expositionen deshalb auch mehrheitlich bereits vor 1970 bestanden. Aus diesem Grund sind ungünstigere arbeitshygienische Verhältnisse für diesen Personenkreis wahrscheinlich, als sie hier durch Messwerte belegt sind.

Tabelle 2: Beispiele für Expositionsangaben aus der Literatur

Verfahren	Jahr	Exposition mg/m^3	Referenz
Stahlbearbeitung	1975-1979	0,19-0,29	Steenland 1997
Stahlbearbeitung	1970er	0,2	Steenland and Beaumont 1989
Schwefelsäureproduktion	1979/1980	0,1-2,9	Englander et al. 1988
Schwefelsäureproduktion	1977 Mittelwert 1979 Mittelwert 1981 Mittelwert	1,4 0,9 1,2	Pesatori et al. 2006
Seifenherstellung	1974	0,64-1,12	Forastiere et al 1987
Bleiakkumulatorenherstellung Betrieb A Betrieb B	Mitte 1970er 1970-1990	0,1-0,7 0,4-2,0	Coggon et al 1996
Papierherstellung	(1950)-1980-1990 Papierbreibereitung Papiermaschine (Kalander?), Warten der Wasserzeichen-Formen Altpapierverwertung	2,2 0,07-0,77 0	Korhonen et al. 2004 3873 Messwerte aus 12 Ländern

Die Konzentration an Schwefelsäure in verschiedenen Arbeitsbereichen für die deutsche Industrie wurde von Breuer und van Gelder (2008) aus der Expositionsdatenbank MEGA des Instituts für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (BGIA) abgefragt. Im Berufsgenossenschaftlichen Messsystem Gefahrstoffe (BGMG) wurden Schwefelsäuremessungen seit 1981 durchgeführt, die Auswertung wurde daraufhin für den Zeitraum von 1981 bis Mitte 2008 vorgenommen.

Die vorhandenen Messdaten wurden von den Autoren in Tabelle 3 nach Industriezweigen/Arbeitsbereichen und in Tabelle 4 nach Arbeitsverfahren klassifiziert. Erläuterungen zur Datenbank siehe Tabellenanhang.

Tabelle 3: Konzentration an Schwefelsäure in Industriezweigen/Arbeitsbereichen

Bereich	Anzahl der Messdaten ^{1,2}	Zeitraum	50%-Perzentil [mg/m³]	90%-Perzentil [mg/m³]	95%-Perzentil [mg/m³]
Chemie-, Kunststoff-, Gummi-Industrie	103	1981-2008	0,05	0,37	0,63
	18	1981-1990	0,2	0,66	0,77
	51	1991-2000	0,05	0,31	0,96
	34	2001-2008	0,01	0,13	0,22
Keramik- und Glasindustrie	27	1988-2007	< 0,05 ³	0,15	0,21
Walzwerke, Formgebung	62	1981-2008	0,04	0,31	0,43
	11	1981-1990	0,35	0,64	1,35
	34	1991-2000	< 0,05 ³	0,16	0,19
	17	2001-2008	0,01	0,10	0,11
Metallerzeugung	55	1981-2008	0,20	1,02	1,42
	15	1981-1990	0,26	0,63	0,79
	30	1991-2000	0,20	1,20	2,30
	10	2001-2008	-	-	-
Gießereien	215	1981-2008	0,07	0,53	1,30
	12	1981-1990	0,8	1,74	2,08
	99	1991-2000	0,09	0,69	1,71
	104	2001-2008	0,05	0,12	0,19
Galvanik	2745	1981-2008	0,04	0,29	0,56
	123	1981-1990	0,2	0,91	1,09
	1437	1991-2000	< 0,05 ³	0,33	0,57
	1185	2001-2008	0,02	0,17	0,33
Metallbe- und Verarbeitung	413	1981-2008	0,05	0,78	1,33
	121	1981-1990	0,34	1,7	2,7
	154	1991-2000	< 0,05 ³	0,28	0,41
	138	2001-2008	0,01	0,05	0,11

Bereich	Anzahl der Messdaten ^{1,2}	Zeitraum	50%-Perzentil [mg/m ³]	90%-Perzentil [mg/m ³]	95%-Perzentil [mg/m ³]
Stahl-, Leichtmetall-, Maschinen-, Fahrzeug-, Apparate-, Amaturenbau	132	1981-2008	0,05	0,33	0,49
	31	1981-1990	0,11	0,70	1,03
	59	1991-2000	< 0,05 ³	0,35	0,41
	42	2001-2008	0,01	0,06	0,12
Elektrotechnik allgemein	129	1981-2008	< 0,05 ³	0,20	0,53
	13	1981-1990	0,39	1,27	1,51
	56	1991-2000	< 0,05 ³	0,20	0,25
	60	2001-2008	0,01	0,03	0,06
Bleiakkumulator-herstellung	568	1981-2008	0,15	0,80	1,21
	78	1981-1990	0,39	1,24	1,84
	374	1991-2000	0,14	0,68	1,10
	116	2001-2008	0,09	0,61	1,08
Feinmechanik	44	1981-2008	0,03	0,23	0,37
	14	1981-1990	0,10	0,39	0,63
	12	1991-2000	< 0,05 ³	0,21	0,29
	18	2001-2008	0,01	0,02	0,02
Papier- und Pappeherstellung	57	1981-2008	< 0,05 ³	0,27	0,42
	28	1981-1990	< 0,05 ³	0,30	0,45
	25	1991-2000	0,05	0,26	0,30
	4	2001-2008	-	-	-
Leder- und Textilindustrie	14	1991-1999	< 0,05 ³	0,33	0,37
Einzel- und Großhandel	14	1989-2008	0,05	0,28	0,39
Abfall, Recycling und Abwasseraufbreitung	14	1990-2005	< 0,05 ³	0,19	0,30

Daten aus der BGIA-Expositionsdatenbank MEGA

¹ Probenahmedauer ≥ 2 h und Expositionsdauer ≤ 8 h

² Alle Messungen wurden mit den Standardmessverfahren im BGMG durchgeführt

³ Das Messverfahren für Schwefelsäure musste zwischen 1991 und 2000 bedingt durch die Absenkung des Luftgrenzwertes mehrfach überarbeitet werden, die Bestimmungsgrenze lag in diesem Zeitraum bei 0,05 mg/m³.

Tabelle 4: Konzentration an Schwefelsäure in verschiedenen Arbeitsbereichen

Bereich	Anzahl der Messdaten ^{1, 2}	Zeitraum	50-Perzentil [mg/m³]	90-Perzentil [mg/m³]	95-Perzentil [mg/m³]
Allgemeine Arbeitsbereiche <i>Lager</i>	21	1989-2008	0,01	0,12	0,19
Allgemeine Arbeitsbereiche <i>Innerbetrieblicher Transport</i>	25	1987-2006	0,22	2,25	3,08
Allgemeine Arbeitsbereiche <i>Labor</i>	12	1989-2008	< 0,05	0,36	0,45
Allgemeine Arbeitsbereiche Tanklager, Fasslager, Befüllen, Umfüllen <i>Abfüllen</i>	36	1981-2008	0,03	0,25	0,70
	1	1981-1990	-	-	-
	17	1991-2000	0,04	0,88	2,30
	18	2001-2008	0,01	0,04	0,05
Allgemeine Arbeitsbereiche <i>Mischen, Rühren, Reaktionsbehälter</i>	39	1981-2008	0,07	0,28	0,49
	2	1981-1990	-	-	-
	20	1991-2000	0,11	0,31	0,48
	17	2001-2008	0,04	0,13	0,14
Allgemeine Arbeitsbereiche <i>Schleifen, Polieren, Polieranlagen</i>	24	1981-2008	0,04	0,24	0,30
	2	1981-1990	-	-	-
	10	1991-2000	0,05	0,31	0,34
	12	2001-2008	0,12	0,11	0,12
Allgemeine Arbeitsbereiche Oberflächenbehandlung <i>Oberflächenbehandlung allgemein</i>	100	1981-2008	< 0,05	0,29	0,78
	27	1981-1990	0,14	1,56	1,77
	31	1991-2000	< 0,05	0,14	0,20
	42	2001-2008	0,01	0,07	0,11
Allgemeine Arbeitsbereiche Oberflächenbehandlung <i>Oberflächenreinigung</i>	110	1981-2008	0,26	1,40	2,35
	61	1981-1990	0,48	1,68	2,70
	30	1991-2000	0,13	0,54	1,77
	19	2001-2008	0,02	0,21	0,27
Allgemeine Arbeitsbereiche Reparatur, Wartung <i>Kontrolle, Revision, Prüfstand</i>	43	1981-2008	0,08	0,61	0,97
	10	1981-1990	0,39	1,2	1,25
	22	1991-2000	0,10	0,40	0,44
	11	2001-2008	< 0,01	0,03	0,03
Allgemeine Arbeitsbereiche Oberflächenbeschichtung <i>Spritzen</i>	11	1984-1986 2006-2007	< 0,05	1,29	2,47

Bereich	Anzahl der Messdaten ^{1,2}	Zeitraum	50-Perzentil [mg/m ³]	90-Perzentil [mg/m ³]	95-Perzentil [mg/m ³]
Allgemeine Arbeits- bereiche Oberflächen- beschichtung <i>Tauchverfahren (Tauchen, Fluten, etc.)</i>	102	1981-2008	0,11	0,82	1,19
	45	1981-1990	0,21	1,15	1,95
	41	1991-2000	< 0,05	0,35	0,44
	16	2001-2008	0,01	0,03	0,61
Allgemeine Arbeits- bereiche Oberflächen- beschichtung <i>Beizen</i>	172	1981-2008	0,04	0,14	0,24
	4	1981-1990	-	-	-
	84	1991-2000	< 0,05	0,19	0,29
	84	2001-2008	0,02	0,11	0,12
Allgemeine Arbeits- bereiche Oberflächen- beschichtung <i>Galvanische Verfahren</i>	716	1981-2008	0,10	0,56	1,00
	144	1981-1990	0,18	0,73	1,08
	389	1991-2000	0,10	0,64	1,07
	183	2001-2008	0,01	0,16	0,37
Allgemeine Arbeits- bereiche Oberflächen- beschichtung <i>Eloxieren, Bondern</i>	170	1981-2008	0,10	0,52	1,01
	14	1981-1990	0,01	0,39	0,63
	114	1991-2000	0,10	0,72	1,13
	42	2001-2008	0,02	0,15	0,20
Gießereien <i>kunstharzgebundene Formsande, Formerei, Gießbetrieb, Gießen</i>	93	1981-2008	0,07	0,67	1,61
	7	1981-1990	-	-	-
	45	1991-2000	0,09	0,53	1,82
	41	2001-2008	0,06	0,13	0,17
Gießereien <i>Formerei ohne kunstharzgebundene Formsande, Schmelzerei, Gießhalle</i>	85	1981-2008	0,05	0,31	0,57
	2	1981-1990	-	-	-
	31	1991-2000	0,05	0,70	1,23
	52	2001-2008	0,04	0,11	0,26
Galvanik <i>Beizen</i>	194	1991-2008	< 0,05	0,16	0,24
	92	1991-2000	< 0,05	0,15	0,22
	102	2001-2008	0,01	0,15	0,36
Galvanik <i>Entfetten, Dekapieren</i>	174	1991-2008	< 0,05	0,11	0,24
	96	1991-2000	< 0,05	0,17	0,52
	78	2001-2008	0,01	0,06	0,10
Galvanik <i>Verchromen</i>	314	1991-2008	< 0,05	0,08	0,15
	190	1991-2000	< 0,05	0,14	0,23
	124	2001-2008	0,01	0,04	0,05
Galvanik <i>Vernickeln</i>	98	1991-2008	< 0,05	0,07	0,13
	50	1991-2000	< 0,05	0,13	0,16
	48	2001-2008	0,01	0,05	0,07
Galvanik <i>Verzinken</i>	58	1991-2008	< 0,05	0,05	0,05
	35	1991-2000	< 0,05	< 0,05	0,06
	23	2001-2008	< 0,05	0,01	0,02

Bereich	Anzahl der Messdaten ^{1, 2}	Zeitraum	50-Perzentil [mg/m ³]	90-Perzentil [mg/m ³]	95-Perzentil [mg/m ³]
Galvanik <i>Verkupfern</i>	141	1991-2008	0,04	0,18	0,25
	71	1991-2000	< 0,05	0,25	0,28
	70	2001-2008	0,01	0,10	0,16
Galvanik <i>Sonstige Überzüge</i>	106	1991-2008	< 0,05	0,05	0,10
	58	1991-2000	< 0,05	0,08	0,11
	48	2001-2008	0,01	0,05	0,07
Galvanik <i>Eloxieren</i>	548	1991-2008	< 0,05	0,42	0,69
	246	1991-2000	< 0,05	0,36	0,60
	302	2001-2008	0,06	0,47	0,79
Galvanik <i>Abwasserbehandlung</i>	24	1991-2008	< 0,01	0,09	0,31
	6	1991-2000	-	-	-
	18	2001-2008	0,01	0,03	0,09
Bleiakkumulator-herstellung <i>Formation</i>	320	1981-2008	0,16	1,00	1,50
	42	1981-1990	0,43	1,72	2,29
	208	1991-2000	0,16	0,79	1,30
	70	2001-2008	0,09	0,9	1,55
Bleiakkumulator-herstellung <i>Lager, Versand, Reinigung, Füllstation, Ladestelle</i>	209	1981-2008	0,16	0,59	0,85
	36	1981-1990	0,36	0,97	1,24
	139	1991-2000	0,12	0,54	0,71
	34	2001-2008	0,13	0,46	0,56

Daten aus der BGIA-Expositionsdatenbank MEGA

¹ Probenahmedauer ≥ 2 h und Expositionsdauer ≥ 8 h

² Alle Messungen wurden mit den Standardmessverfahren im BGMG durchgeführt.

³ Das Messverfahren für Schwefelsäure musste zwischen 1991 und 2000, bedingt durch die Absenkung des Luftgrenzwertes mehrfach überarbeitet werden, die Bestimmungsgrenze lag in diesem Zeitraum bei 0,05 mg/m³.

Die BGIA-Expositionsdatenbank "Messdaten zur Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz" – MEGA (van Gelder 2008) beinhaltet Daten die bei Luftmessungen und bei Materialproben am Arbeitsplatz ermittelt werden. Es werden u.a. Informationen zum betrieblichen Arbeitsbereich, zu den Schutzmaßnahmen, zur Expositionssituation und zu den Bedingungen der Probenahme und der Analytik erhoben und dokumentiert. Die Datenbank wird für Gefahrstoffe seit 1972 geführt. Die Ermittlung der Daten erfolgt im Rahmen des qualitätsgesicherten Messsystems der UV-Träger zur Gefährdungsermittlung – BGMG (Breuer, van Gelder 2008; Gabriel 2005; Gabriel 2006).

Im BGMG werden Schwefelsäuremessungen seit 1981 vorgenommen. Für den Zeitraum von 1981 bis Mitte 2008 liegen in MEGA 4592 Expositionsmessungen mit Schichtbezug vor, die mit Standardprobenahme- und -analyseverfahren im BGMG durchgeführt wurden. Die Konzentrationen an Schwefelsäure wurden von Breuer und van Gelder (2008) selektiert und statistisch ausgewertet. Die vorhandenen Messdaten wurden von den Autoren in Tabelle 3 nach Industriezweigen und in Tabelle 4 nach Arbeitsbereichen klassifiziert.

Ein Vergleich der Tabellen 2, 3 und 4 zeigt, dass die Einschätzung der Expositionshöhen für die Metallindustrie konsistent ist. Die Schwefelsäureproduktion ist nicht explizit in den Tabellen 3 und 4 genannt. Die Tabellen 3 und 4 besitzen gegenüber den Tabellen 1 und 2 eine höhere Relevanz, da sie sich auf die Expositionen in der deutschen Industrie beziehen und die Wertemenge und die Beziehung zu Messzeiträumen innerhalb der verschiedenen Branchen eine zuverlässigere Bewertung eines möglichen Kausalzusammenhanges ermöglicht. Für die Zeiträume vor 1981 und für Expositionen aus den Industriezweigen der früheren DDR sind derzeit keine Daten verfügbar.

1.3. Kenntnisse der Wirkungen am Menschen

1.3.1. Pathomechanismus

Für den betrachteten Sachverhalt ist die Aufnahme von Schwefelsäureaerosolen über den Atemtrakt relevant. Dabei kommen diese in Kontakt mit der Schleimhaut der oberen Atemwege und gelangen in Abhängigkeit von der Teilchengröße, die von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, unterschiedlich tief, teilweise bis in die Lunge.

Schwefelsäure wirkt in Abhängigkeit von der Konzentration stark irritierend bis ätzend-verkohlend. Wegen der nachfolgend beschriebenen Verdünnungseffekte in den Atemwegen durch das vorherrschende feuchte Milieu ist für nachhaltige gesundheitsschädliche Wirkungen das ursprüngliche Vorhandensein stärkerer bis stark konzentrierter schwefelsäurehaltiger Aerosole zu fordern.

Die Luftfeuchtigkeit hat einen entscheidenden Einfluss auf die Teilchengröße und wegen der dadurch auch stattfindenden Verdünnung ebenso auf die biologischen Effekte.

Unter trockenen Bedingungen haben Schwefelsäure-Aerosolteilchen einen Durchmesser von ca. 1 µm, der sich bei 90% relativer Luftfeuchte auf 2,5 µm erhöht. Bei 99,8% relativer Luftfeuchte beträgt der Durchmesser 4,5 µm. Dabei kann nach Larson (1989) eine erhebliche Verdünnung der Säure bis zum 100fachen einhergehen. Da das Mikroklima des Atemtraktes unter Normalbedingungen durch eine relativ hohe Luftfeuchtigkeit gekennzeichnet ist, muss auf Grund der Hygroskopie der Schwefelsäure noch vor dem Kontakt mit der Schleimhaut von einer Teilchenvergrößerung und damit auch von einer Konzentrationsabschwächung ausgegangen werden.

In Abhängigkeit von der Teilchengröße schlagen sich Schwefelsäuretröpfchen im Atemtrakt an unterschiedlichen Stellen nieder: 10-15 µm vorwiegend in der Nase, 1-10 µm vorwiegend in Larynx, Trachea und Bronchien, unter 1 µm kommen sie in Kontakt mit dem Alveolarepithel (Lippmann et al. 1987).

In der Literatur wird auch auf eine gewisse Neutralisation von Teilchen unter 0,3 µm durch die Exkretion endogenen Ammoniaks hauptsächlich in der Mundhöhle hingewiesen (Larson 1989), eine ausreichende protektive Wirkung kann jedoch für

hohe Expositionen nicht angenommen werden. Gegenwärtig sind zuverlässige und einheitliche Daten über konzentrationsabhängige Effekte beim Menschen nach längerer und höherer Exposition nicht mit ausreichender Sicherheit verfügbar. Hier können die aufgeführten bewertungsrelevanten Studien Anhaltspunkte bieten.

Die tierexperimentellen Studien mit wiederholter Verabreichung von Schwefelsäure (vgl. MAK-Begründung Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG 1999,2000 2006, Kilgour et al. 2002, Osimitz et al. 2007, Renne und Gideon 2006, Swenberg und Beauchamp 1997, Uleckiené und Gričiūtė 1997) zeigen nekrotische Veränderungen bei hoher Konzentration an Ratten; bei niedrigerer Konzentration werden Plattenepithelmetaplasien am Larynx beschrieben. Das Fehlen des angegebenen Effektes in den anderen Studien steht nicht im Widerspruch zu diesen Funden, da diese Studien mit deutlich niedrigeren Luftkonzentrationen durchgeführt wurden. Die Bildung der beschriebenen Plattenepithelmetaplasien wird von der European Society of Toxicologic Pathology (ESTP) nicht als Vorstufe von Tumoren angesehen. Ob diese Aussage auch zutrifft, wenn in höherer Konzentration Nekrosen auftreten, bedarf der Klärung. In der bedingt aussagekräftigen Studie von Uleckiené und Gričiūtė (1997) mit intratrachealer Instillation von Schwefelsäure über die Lebenszeit der Versuchstiere zeigt sich auch bei isolierter Exposition gegenüber Schwefelsäure ein geringer Anstieg an Tumoren im Atemtrakt. Die Aussagekraft dieser Studie ist dadurch eingeschränkt, dass lediglich eine Dosierung getestet wurde.

1.3.2 Krankheitsbild und Diagnose

Für den Larynx besteht ein aus einigen Studien gesicherter Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Schwefelsäureaerosolen oder schwefelsäurehaltigen Aerosolen von starken mineralischen Säuren und dem Auftreten von Larynxcarcinomen. Die in der Literatur noch nicht ausreichend gesicherten möglichen Wirkungen auf Bronchien und Lunge bezüglich der Entstehung maligner Erkrankungen sind nicht Gegenstand dieser Berufskrankheit und werden deshalb nicht betrachtet.

Der Larynx wird in drei Abschnitte eingeteilt (Alverdes 1959):

Oberstock – Das Vestibulum laryngis beginnt am Kehlkopfeingang mit der Epiglottis und endet an der Plica ventricularis, die Epiglottis besitzt auf beiden Seiten mehrschichtiges nicht verhorntes Plattenepithel. Im Vestibulum laryngis vollzieht sich

die Wandlung in das mehrzeilige Flimmerepithel mit Becherzellen der Luftwege. Die Glandulae epiglotticae sind vorwiegend mucoserös.

Mittelstock – Der Ventriculus laryngis ist als schmale horizontale Bucht zwischen der Plica ventricularis (Taschenband oder Taschenfalte) und der Plica vocalis (Stimmband oder Stimmfalte) ausgebildet, das Epithel der Taschenbänder besteht aus Flimmerepithel aber zum Teil auch aus Plattenepithel (Noell 1962). Die Plica vocalis ist wegen der hohen mechanischen Beanspruchung mit mehrschichtigem, unverhornten Plattenepithel überkleidet, welches Ausgangspunkt für etwa 95% aller Kehlkopfkarzinome ist. Das Plattenepithel besteht aus einer einreihigen Basalschicht auf die sich 8-10 Schichten Stachelzellen aufbauen, diese werden in Richtung Oberfläche flacher, bevor sie abschilfern (Kleinsasser 1963). Nach Ghigi-Appino (1940) wird das Epithel des Stimmbandes mit steigendem Alter und durch Inhalationsnoxen dünner und das Flimmerepithel des Taschenbandes wandelt sich unter Zunahme der vorbestehenden Plattenepithelinseln metaplastisch in Plattenepithel um. (Birmeyer 1959, Noell 1962, Straßburg 2004).

Der **Unterstock** geht unterhalb der Stimmbänder mit dem Cavum infraglotticum ohne scharfe Grenze in die Trachea über.

Verantwortlich für die biologischen und zellulären Effekte sind die Wasserstoffionen, die bei der Dissoziation der Schwefelsäure im feuchten Milieu entstehen; für die Sulfationen sind vergleichbare Effekte nicht nachweisbar (Schlesinger und Chen 1994).

Die Wasserstoffionen reagieren in erster Linie mit den hochmolekularen Glycoproteinen, verändern deren Strukturen und erhöhen somit die Viskosität des Schleimes.

Das Vorhandensein aktiver Wasserstoffionen in höheren Konzentrationen führt über die lokale Absenkung des pH-Wertes zu Irritationen des Epithels mit Zellschädigung, die ihrerseits zu einer regenerativen Zellproliferation führt. Bei zunehmender Persistenz der Einwirkung und der dadurch nachfolgend beeinträchtigten Reparaturmechanismen ist die Bildung von Tumoren möglich (European Sulfuric Acid Association 1998, Melnick et al 1996).

Am Plattenepithel des Larynx führen die Wasserstoffionen der dissoziierten Schwefelsäure zu dysplastischen präkanzerösen Epithelläsionen (Blackwell et al. 1995). Nach Gale et al (2006) können bestimmte vorausgehende, mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Plattenepithelcarcinom führende Epithelläsionen definiert werden:

Hyperplasie des Plattenepithels -> geringe Dysplasie -> mäßige Dysplasie -> schwere Dysplasie -> Carcinoma in situ.

Für das auch am Larynx vorkommende Atemtraktepithel stellt die mukoziliare Clearance einen körpereigenen Abwehrmechanismus für schädigende Einwirkungen auf den Atemtrakt dar und ist ein Zweikomponentensystem aus der protektiven Wirkung des Mucus und der ziliaren Clearance. Der Mucus ist ein leistungsfähiges Puffersystem; wird die Pufferkapazität jedoch überschritten, ändert sich seine Viskosität, er wird zäher. In der Folge wird die mukoziliare Clearance verringert, der Atemwegswiderstand steigt, der Gasaustausch wird verringert und die Makrophagenfunktion wird herabgesetzt (Balmes et al. 1989b; Holma 1985,1989; Wyzga und Folinsbee 1995). Für Raucher wurden eine reduzierte Pufferkapazität und eine verlangsamte mukoziliare Clearance festgestellt (Lippmann et al 1982).

Ein Kontakt mit Partikeln führt zunächst zu einer reaktiven Erhöhung der mukoziliaren Clearance, bald jedoch tritt ein Kapazitätsverlust des Systems ein, insbesondere, wenn der Kontakt längerfristig und intensiv ist. Schlesinger (1990 a, b) diskutiert die Verringerung der mukoziliaren Clearance als einen möglich pathogenetischen Faktor bei der Entstehung insbesondere bronchialer Tumoren.

Verlässliche Daten, ab welchen Konzentrationen es beim Menschen bezogen auf die mukoziliare Clearance zu Effekten kommt, liegen nicht vor (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2000).

Genotoxische Effekte lassen sich derzeit nicht mit ausreichender wissenschaftlicher Sicherheit belegen. Studien von Meng und Zang (1990 a, b) und Meng et al. (1989 u. 1990) wiesen Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausch und Mikrokerne für 40 Arbeiter nach, die in einer Schwefelsäurefabrik in Nordchina gegenüber Schwefeldioxid exponiert waren, jedoch fehlen die Angaben zur Schwefelsäureexposition und zu möglichen Mischexpositionen.

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und Gesundheitsprobleme - ICD 10 (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information - DIMDI 1994) führt unter C32 folgende Lokalisationen bösartiger Neubildungen des Larynx auf:

C 32.0 Glottis

- Lig. Vocale (echtes Stimmband) o.n.A.
- Ventriculus laryngis

C32.1 Supraglottis

- Aryepiglottische Falte, laryngeale Seite
- Epiglottis (suprahyoidaler Anteil) o.n.A
- Hintere (laryngeale) Fläche der Epiglottis
- Plica vestibularis
- Taschenband (falsches Stimmband)
- Vestibulum laryngis (mit Exklusionen)

C32.2 Subglottis

C32.3 Larynxknorpel

C32.8 Larynx, mehrer Teilbereiche überlappend

C32.9 Larynx nicht näher bezeichnet

Die Diagnose wird durch Laryngoskopie und histologische Untersuchung gestellt.

2. Validität und Reliabilität der vorliegenden Erkenntnisse

Die unter 1.3.1. genannten Wirkungen des Schwefelsäureaerosols auf das Atemtraktepithel sind abhängig von Teilchengröße und Konzentration. Die Luftfeuchte in der Umgebung und das Mikroklima des Atemtraktes besitzen einen Einfluss auf die effektiv wirksame Konzentration.

Für die Inzidenz von Larynxcarcinomen, deren Mortalität innerhalb der ersten fünf Jahre unter 50% liegt, besitzen Kohortenstudien eine hohe Aussagekraft. Dabei sind als wichtigste außerberufliche Risikofaktoren Tabakrauchen und bestimmte Trinkgewohnheiten, insbesondere Spirituosenkonsum zu berücksichtigen, die sich im hier zu beurteilenden Sachverhalt (berufsbedingtes Risiko) als Störgrößen (Confounder) auswirken können.

Die Zahl der bewertungsrelevanten Studien aus der Vielfalt der Veröffentlichungen ist eingegrenzt. So mussten die Studien neben einer ausreichenden Qualität der Dokumentation auch eine entsprechende Studiengröße mit ausreichender statistischer Aussagekraft ausweisen.

Bei Studien, bei denen eine Koexposition mit anderen anorganischen Säuren bestand, musste eine Aussage zur Exposition gegenüber Schwefelsäure möglich sein. In die Bewertung flossen als weitere wesentliche Kriterien auch Confounder wie Rauchen und Alkoholkonsum sowie technologisch bedingte „Verunreinigungen“ mit anderen möglichen kanzerogenen Substanzen ein. Arsen, als herstellungsbedingte Verunreinigung von 0,3 bis max. 50 ppm, tritt als zusätzlicher Störfaktor auf. Es lässt sich eine Arsenkonzentration in der Luft von 0,05 µg/m³ extrapolieren, wenn für die Arbeitsplatzkonzentration Schwefelsäureaerosol von 1 mg/m³ bei 50 ppm Arsengehalt angenommen wird. Bezogen auf den Atemtrakt wurden bei Exposition gegenüber Arsen Lungentumoren, jedoch keine Larynxcarcinome beobachtet (IARC 1992). Für die meisten der nachstehend aufgeführten Studien gibt es keine zuverlässigen Expositionsangaben oder nur sporadische Messungen, in einigen Fällen wurden die Expositionen auf Grund der vorherrschenden Technologie und unter Wertung anderer bekannter Arbeitsplatzfaktoren geschätzt. Für die Stahloberflächenbehandlung ist wesentlich festzustellen, dass nach 1960 auch kleinere Anteile der eingesetzten Schwefelsäure durch Salz- oder Phosphorsäure substituiert wurden, damit bestanden die Aerosole aus Gemischen verschiedener starker anorganischer Säuren. Je nach Prozess kann zusätzlich eine Exposition gegenüber Chrom auftreten. Die IARC wies 1992 darauf hin, dass in der Batterieherstellung auch Koexpositionen gegenüber Antimon und Blei in Betracht zu ziehen sind.

Die zum Thema vorliegenden Studien und Veröffentlichungen halten einer Prüfung gegenüber heutigen epidemiologischen und statistischen Standards nicht immer uneingeschränkt stand:

Von den Kohortenstudien zu den Effekten einer Schwefelsäureexposition werden nachstehend für die wissenschaftliche Begründung nur solche aufgeführt, die am ehesten geeignet sind, einen möglichen Zusammenhang zwischen Schwefelsäureexposition und Larynxcarcinom herzustellen. (Tabelle 6). Andere Studien und Berichte wiesen von vorn herein bereits so deutliche Schwächen und Unsicherheiten im Design, in der Methodik und in der Auswertung auf, dass sie für den Zweck der wissenschaftlichen Begründung nicht in Betracht kamen. Das betrifft die Studien von Stayner et. al. (1985), Checkoway et al. (1985 a, b und 1996) und Hagmar et al. (1991), die sich auf die Phosphatdüngerindustrie beziehen und die wegen vielfältiger relativ hoher Koexpositionen gegenüber Arsen, Chrom, Quarz, Vanadium und Uran bei insgesamt relativ geringer Schwefelsäurebelastung nicht

betrachtungsrelevant sind. Englander et al. 1988 führten eine retrospektive Kohortenstudie bei 400 Männern durch, die im Zeitraum von 1961-1981 mindestens ein halbes Jahr exponiert waren, wobei die Schwefelsäurekonzentrationen nur gelegentlich gemessen wurden und im Bereich von 0,1-3,1 mg/m³ lagen. Angaben zum Larynxcarcinom werden nicht gemacht. Ebenso wurde die Studie von Block et al. (1988) wegen insgesamt niedriger Exposition gegenüber Schwefelsäureaerosolen bei deutlicher Koexpositionen durch Schwefeldioxid, Fluor, Quarz und Radioaktivität nicht berücksichtigt.

Erläuternde Anmerkungen zu den relevanten Studien:

Lynch et al 1979

Die Ausgangs-Kohorte setzte sich aus 335 Probanden zusammen, die im Zeitraum von 1950-76 mindestens 1 Monat gegenüber Schwefelsäure exponiert waren. Die Studie erfasste zwei Abteilungen, die Isopropanolproduktion mit einem Reaktionsgemisch, das bis 1953 20% Diethylsulfat als Koexposition aufwies und die Ethanolproduktion nach dem Strong-Acid-Verfahren mit 30% Diethylsulfatkoexposition aus dem Reaktionsgemisch bis 1975. Es wurden 4 Larynxcarcinome beobachtet, 3 davon bei Mitarbeitern der Ethanolproduktion, damit ergab sich eine SIR von 5,04 im Vergleich zur weißen männlichen Bevölkerung. Als die Kohorte 1978 um Handwerker und Aufsichtsführende auf 740 erweitert wurde, wurden 7 Larynxcarcinome (SIR 3,20) beobachtet. Im Vergleich mit der männlichen weißen Bevölkerung mit 21% erkrankten 16,3% der Kohortenmitglieder an Tumoren des Atmungssystems.

Für die Studie sind u.a.folgende Schwächen auszumachen: keine Angaben zu Rauch- und Trinkgewohnheiten, unscharfe Erfassung der Beschäftigten in der Ethanolproduktion, Koexposition zu Diethylsulfat. Die Autoren selbst vermuten einen stärkeren Zusammenhang zwischen den beobachteten Fällen von Larynxcarcinom und Diethylsulfatexposition.

Ahlborg et al. (1981)

Die Autoren legten die Ergebnisse einer Kohortenstudie bei 110 Beschäftigten einer Metallbeizanlage in Schweden vor, in der Beizarbeiten mit Schwefelsäure und Salpetersäure durchgeführt wurden. Ferner bestand eine Exposition mit Flusssäure, Oxalsäure und anderen Chemikalien wie Natriumthiosulfat und Natriumhydrosulfit. Mit Hilfe des Krebsregisters fand sich während eines 20-jährigen Zeitraums eine

Inzidenz von 3 beobachteten und 0,06 erwarteten Erkrankungsfällen an Kehlkopfkrebs. Eine Signifikanztestung erfolgte nicht. Alle Krebsfälle waren moderate Aktivraucher (10-15 Zigaretten/Tag). Die Trinkgewohnheiten waren nicht bekannt. Der Zeitraum zwischen erster Exposition und Tumordiagnose lag zwischen 19-21 Jahren. Die Expositionsdauer wurde nicht mitgeteilt. Die Studie ist mit einem erhöhten Risiko für Kehlkopfkrebs bei Metallbeizern vereinbar, ohne dass dieses ausschließlich auf die Einwirkung mit Schwefelsäure-Aerosolen zurückgeführt werden kann, weil auch Umgang mit anderen Säuren bestand.

Beaumont et al. 1987 (Ausgangsstudie)

Die Autoren bezogen 1165 Mitarbeiter in eine Mortalitätsstudie ein, die bei der Stahloberflächenbehandlung gegenüber Schwefelsäure- und auch Salzsäureaerosolen exponiert waren. Sporadische Messungen ergaben eine durchschnittliche Arbeitsplatzkonzentration für Schwefelsäure von $0,2 \text{ mg/m}^3$ in den 1970er Jahren. Für die Gruppe, die gegenüber beiden Säuren exponiert war, ergab sich mit 35 Lungenkrebstodesfällen eine signifikant erhöhte SMR von 1,64. Die ausschließlich gegenüber Schwefelsäure exponierten 722 Personen wurden noch einmal gesondert berechnet bezüglich Lungenkrebstodesfällen und Tod in Folge von Larynxcarinomen. Hier ergaben sich 19 Fälle für Lungenkrebs SMR 1,39 (nicht signifikant erhöht) und 2 Fälle für Larynxcarinom SMR 1,93 (nicht signifikant)

Forastiere et al. 1987

Für die Zeit von 1969-1983 führte Forastiere eine Mortalitätsstudie mit 361 Beschäftigten in einer Seifen herstellenden Fabrik in Italien durch; die Mindestexposition betrug 1 Jahr.

Die Technologie dieses Betriebes wies einige Besonderheiten auf: Es war mit einer Vielzahl von Koexpositionen während des Prozesses zu rechnen, unter anderem auch mit Mutagenen wie Alkylsulfaten, aber es waren auch Expositionen gegenüber Nickel (bis $0,07 \text{ mg/m}^3$) und Mineralölen (bis $1,2 \text{ mg/m}^3$) möglich. Für Larynxcarinome war die SMR von 2,3 wegen eines Todesfalles nicht signifikant erhöht. Im Studienzeitraum traten jedoch noch bei 4 Exrauchern nach einer Latenzzeit von mehr als 10 Jahren Larynxcarinome auf. (erwartet 0,72 -1,44). Von der IARC (1992) wurde für alle 5 Larynxcarinomfälle signifikant erhöhte Inzidenzverhältnisse zwischen 3,47 und 6,94 errechnet.

Die geringen Fallzahlen, die hohe Wahrscheinlichkeit von Koexpositionen und die fehlende konsequente Erfassung des Raucherstatus begrenzen die statistische Aussagekraft der Studie.

Steenland et al. 1988

Steenland bezog 879 Arbeiter aus der Kohortenstudie von Beaumont (N= 1165) in eine Fragebogen basierte Inzidenzstudie zu Larynxcarcinomen ein. Es konnten von 795 Probanden die Rauchgewohnheiten und von 593 die Trinkgewohnheiten berücksichtigt werden. Auf dieser Basis wurden 3,44 Larynxcarcinome erwartet (9 beobachtet). Wegen überdurchschnittlich starker Rauchgewohnheiten wurden die erwarteten Fälle auf 3,93 Fälle erhöht. Die Inzidenz-Ratio für Larynxcarcinom war um das 2,3-fache signifikant erhöht. Die Latenz zwischen erster Exposition und Diagnose des Larynxcarcinoms schwankte zwischen 12-39 Jahren und lag im Mittel bei 26 Jahren. Die Expositionsdauer betrug 0,9-38 Jahre und lag im Mittel bei 12,2 Jahren. Bei 6 von 9 Fällen mit Larynxcarcinom lag die Expositionsdauer über 5 Jahre (Tabelle 5).

Tabelle 5: Expositionsdaten zu den Larynxcarcinomfällen

No.	Source*	Vital Status, date of death	Age (date) of diagnosis	Year first exposed	Years from first exposure to cancer	Years exposed*	Acid type (plant No.)	Smoking status *	Drinking status*
1	MR, DC	Dead, 1980	52 (1977)	1947	30	7.2	Sulphuric (2)	Current	Unknown
2	MR, DC	Dead, 1979	45 (1978)	1962	16	7.6	Mixed (3)	Former	Occasionally
3	NOK, MR	Dead, 1975	63 (1972)	1933	39	38.5	Sulphuric (3)	Current	Never
4	NOK, MR	Dead, 1977	44 (1952)	1940	12	5.3	Other ?(2)	Unknown	Unknown
5	NOK, MR	Dead, 1983	57 (1970)	1945	25	0.9	Other ?(2)	Former	Heavy
6	INT PHY	Live	59 (1981)	1947	34	28.9	Mixed (3)	Current	Occasionally
7	INT PHY	Live	56 (1979)	1951	28	2.2	Sulphuric (3)	Current	Moderate
8	INT PHY	Live	61 (1971)	1939	32	2.0	Sulphuric (3)	Current	Never
9	INT PHY	Live	46 (1976)	1958	18	17.3	Mixed (3)	Current	Moderate
			Average age 53.6 (date range 1952 – 1979)**		Average 26.0 (range 12 – 39)**	Average 12.2 (range 0.9 – 38.5)**			

*MR: Medical Record, DC: Death Certificate, NOK: Next of kin, INT: Interview, PHY: Physician

Years exposed are calculated before diagnosis

Smoking and drinking status are self reported or reported by the next of kin, Smoking status is determined as of the date of diagnosis

For drinkers:

Occasionally: occasional/ less than three or four times a week, consumes six or fewer drinks when drinking;

Moderate: moderate/current drinker (at least three or four times a week or more) consuming three to six drinks when drinking
Heavy: current drinker consuming seven or more drinks when drinking
** Berechnung nicht in Originalarbeit ausgewiesen

Teta et al. 1992

Die Autoren analysierten eine Kohorte mit 1031 Exponierten von 1950-1983, die in zwei Chemiewerken bei der Herstellung von Ethanol bis 1968 und bei der Herstellung von Isopropanol bis 1949 bzw. 1959 eingesetzt waren. Koexpositionen bestanden gegenüber Isopropylol und Isopropylsulfatintermediaten. Die Expositionen werden nur verbal auf Grund von Auskünften der Arbeiter als anfangs sehr hoch angegeben. Aussagen zu Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten werden nicht gemacht. 5 Arbeiter eines Unternehmens verstarben an malignen Lymphomen, damit wurde eine signifikante Erhöhung der SMR von 5,6 erreicht. In der Gesamtkohorte verstarben 3 Personen an Neubildungen der Mundhöhlen (SMR 1,36). Im Gegensatz zu einem erwarteten Fall an Larynxcarcinom traten 2 Fälle nach 10/18 Jahren Exposition und 28/57 Jahren Latenz auf. Auch in dieser Studie war mit $n=22$ und einer SMR von 0,94 die Mortalität für alle Tumoren des Atmungssystems nicht erhöht.

Ein Zusammenhang zwischen Schwefelsäureexposition und den aufgetretenen Larynxcarcinomen lässt sich wegen statistischer Mängel nicht sicher herleiten.

Coggon et al. 1996

Coggon untersuchte die Mortalität an Larynxcarcinomen und Lungencarcinomen bei 2678 Personen, die seit 1950 in 2 Batteriefabriken und 2 Stahlwerken mit Oberflächenbehandlung gegenüber Schwefelsäurenebeln, jedoch auch gegenüber Salzsäurenebeln, exponiert waren. Für die Arbeitsplätze in der Batteriefabrikation wurden für die 1970er Jahre Konzentrationen der Schwefelsäure am Arbeitsplatz von $0,1-0,7\text{mg/m}^3$ bzw. $0,4-2\text{mg/m}^3$ gemessen, für die Zeit davor wird erwähnt, dass die Konzentrationen höher gelegen haben müssen. Für die Stahloberflächenbehandlung werden die Expositionen vor 1960 als „nicht von jedem ertragbar“ beschrieben; Messungen liegen nicht vor. Die Studie wurde bis 1993 geführt und erfasste 93% der Arbeiter, auch 1277 Verstorbene. Es fand sich keine erhöhte Mortalität an Larynxcarcinomen ($n=1$, SMR 0,48) und Lungentumoren ($n=83$, SMR 0,98). Die Studie zeigt eine begrenzte Evidenz für ein Ansteigen der Häufigkeit von Carcinomen des oberen Atemtraktes bei Expositionen gegenüber Mineralsäurenebeln (Schwefelsäure oder Salzsäure) von über 1mg/m^3 , wie sie als wahrscheinlich

angenommen wurde, jedoch war dieser Anstieg nicht signifikant. Unterhalb dieser Exposition war kein Hinweis für eine Häufung von Larynxcarcinomen abzuleiten.

Aus der Studie lassen sich Zusammenhänge zwischen Schwefelsäureexposition und einem vermehrten Lungenkrebsrisiko oder Kehlkopfkrebsrisiko ableiten.

Steenland 1997

Der Autor führte die Studie von Steenland (1988) bis 1994 fort und konnte dann 1031 Arbeiter analysieren. Er identifizierte 14 Fälle von Larynxcarcinom (erwartet 5,6) mit folgenden Charakteristiken: ausschließliche Exposition gegenüber Schwefelsäure 7 von 14, tägliche Exposition 10 von 14, bekannte Raucher 13 von 14, die Zahl der zu erwartenden Fälle wurde auf 6,4 angehoben und ein neues relatives Risiko von 2,2 errechnet (signifikant erhöht); für die Gruppe mit täglicher Exposition wurde ein RR von 2,5 als signifikant erhöht ermittelt. Die Expositionsdauer der Fälle mit Larynxcarcinom lag im Mittel bei 10,6 Jahren mit einer Schwankung zwischen 0,5-38,5 Jahren.

Ein Zusammenhang zwischen Schwefelsäureexposition und Larynxcarcinom erscheint aus dieser Studie schlüssig.

Pesatori et al. 2006

Die Autoren untersuchten im Rahmen einer Mortalitätsstudie eine Kohorte von 1372 männlichen und 37 weiblichen Mitarbeitern einer Schwefelsäurefabrik in Italien, die mindestens ein Jahr im Zeitraum von 1962 bis 1997 beschäftigt waren. 46% der Probanden waren zuvor in einer Pyrit-Mine mit Gestein mit hohem Quarz-Anteil beschäftigt. Für die Zeit nach 1970 werden die Expositionen gegenüber Schwefelsäure als generell unterhalb der zulässigen Grenzwerte angegeben. Die SMR wurden auf die lokalen Referenzwerte adjustiert. Für das Lungencarcinom wurden 27 Fälle beobachtet (32,8 erwartet – SMR 0,82), für das Larynxcarcinom wurden 4 Fälle festgestellt (3,1 erwartet – SMR 1,30). Die frühere Tätigkeit in der Pyrit-Mine hatte nachweislich keinen Einfluss auf die betrachteten Krankheitsbilder. Eine erhöhte Mortalität wegen Larynxcarcinom wurde nicht festgestellt.

Tabelle 6: Kohortenstudien mit mittlerer und hoher Exposition gegenüber Schwefelsäureaerosolen, (Auswahl von Studien mit der höchsten Aussagekraft) modifiziert nach DFG 1999

Autor/ Jahr/ Größe	Branche/ Verfahren/Exposition	Larynxtumoren N Risiko Ist/erwartet	95%CI	Bemerkungen
	Potentiell hohe Exposition			
Lynch et al. 1979 N= 335 Bei Ausdehnung auf N=740	Isopropanol- /Ethanolherstellung (strong acid process) 1950 -1976 min. 1 Monat	4 /0,8 SIR 5,04 7/2,2 SIR 3,20	(1,36-12,9) ¹ (1,28-6,5) ²	Kleine Studie, Confounder nicht berücksichtigt, Diethylsulfat als Koexposition bis 1975 i.d. Ethanolproduktion bis 30%, Diisopropylsulfat i.d. Isopropanolherstellung bis 1953 ca. 20%
Ahlborg et al. 1981 N =110	Metallbeizen Exposition zwischen 1951 und 1979 mind. 1 Jahr	3/0,06 k.A. ³	k.A.	Alle Fälle waren moderate Raucher, Trinkgewohnheiten nicht bekannt, Koexpositionen gegenüber anderen Säuren und Chemikalien
Beaumont 1987 N= 1165 Bis 10/1981	Stahloberflächenbehandlung bis in 60er Jahre nur H ₂ SO ₄ , später auch HCL u. H ₃ PO ₄ , 1940-1964 min.6 Monate	2/k.A. SMR 1,93	(1,10-3,13)	Nur Abschätzung des Einflusses von Rauchgewohnheiten
Steenland et al. 1988 N= 879 aus N=1165 Beaumont 1987	Stahloberflächenbehandlung bis in 60er Jahre nur H ₂ SO ₄ , später auch Verwendung von HCL u. H ₃ PO ₄ , 1940-1964 min.6 Monate	9/3,4 (korr. 3,92) SIR 2,3	(1,05-4,36) ⁴	Fragebogen-Studie für Larynx-Ca, Korrektur der erwarteten Larynx-Ca.-Fälle wegen überdurchschnittlich starker Rauchgewohnheiten auf SIR 3,92
Teta et al. 1992 N= 1031	Isopropanol-(bis 1949/1950)/ Ethanolherstellung (bis 1968) (Strong-Acid-Process) (Exp. 10 u. 18 Jahre, Latenz ≥20 Jahre)	2/1,0 RR 2,0	(0,22-7,22)	Confounder nicht berücksichtigt, Alkylsulfate als Koexposition, Arbeitsplatzwechsel bei einigen Studienteilnehmern können Effekte beeinflussen
Steenland 1997 N= 1031 Fortführung bis 1994 von Steenland et al. 1988	Metalloberflächenbehandlung, bis in 60er Jahre nur H ₂ SO ₄ , später auch Verwendung von HCL u. H ₃ PO ₄ , 1940-1964 min.6 Monate	14/5,6 R 2,2 (bereinigt nach Lebensstilfaktoren)	(1,2-3,7)	Raucherstatus: 13 R; 1 NR, RR 2,5 für Gruppe mit täglicher Exposition

¹ Siehe IARC 1992 S. 81

² ebenda

³ k.A. – keine Angaben

⁴ IARC 1992 S.84

Autor/ Jahr/ Größe	Branche/ Verfahren/Exposition	Larynxtumoren N Risiko Ist/erwartet	95%CI	Bemerkungen
Pesatori et al 2006 N=1409	Retrospektive Studie, min. 1 Jahr von 1962-1997 exponiert Schwefelsäureproduktion Grenzwerteinhaltung	4/3,1 SMR 1,3	(0,35-3,33)	Rauchen und Quarzstaub berücksichtigt
	Potentiell mittlere Exposition			
Coggon et al. 1996, N total = 2678, davon N= 2678 sicher exponiert	Kohorte aus zwei Batteriefabriken (0,1-0,7 mg/m ³ und 0,4-2mg/m ³ in den 70er Jahren) und zwei Stahlwerken mit Oberflächenbehandlung (keine Expositionsangabe, wird für die 60er Jahre als teilw. unerträglich beschrieben)	1/k.A. SMR 0,48 ⁵ 2/4,9 SIR 0,4 ⁶	(0,01-2,70)	Keine Berücksichtigung des Raucherstatus
Forastiere et al. 1987 N= 361	Seifenherstellung, beschäftigt 1964 – 72, min. 1 Jahr, Expositionsmessung erstmals 1974 0,64-1.12 mg/m ³	1/0,6 SMR 2,3 Während Studie (1969-83) 4 weitere Fälle= 5 incl. 1 Todesfall SIR 3,47-6,94 Nach IARC signifikant !	(0,09-11,43) (1,13-8,10 – 2,25-16,20) ⁷	Kleine Studie, Nickel-Koexposition, ebenfalls Exposition zu Alkylsulfaten möglich, Raucherstatus nicht berücksichtigt, alle Larynxtumorfälle traten bei Ex-Rauchern auf

Die Aussagekraft der Studien in Tabelle 6 für den ursächlichen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen und bösartigen Neubildungen des Larynx ist in Tabelle 7 dargestellt. Eine eventuelle Relevanz dieser Studien für die Fragestellung eines möglichen Zusammenhanges zwischen einer Schwefelsäureexposition und Lungentumoren wird hier nicht erörtert. Es wird auf die entsprechenden Passagen im IARC-Report und in der MAK Begründung der DFG verwiesen (IARC 1992, DFG 2000).

Bezogen auf die Expositionssituation gibt es insbesondere für längere zurückliegende Beobachtungszeiträume keine zuverlässigen Messdaten. Das bezieht sich sowohl auf die Schwefelsäure als auch auf mögliche und oft vorhandene Koexpositionen. In einigen Fällen wurde die Exposition retrospektiv extrapoliert. Zusätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch durch die zum Teil unterschiedliche Berücksichtigung und Bewertung möglicher Confounder.

⁵ Coggon et al. (1996), S. 448

⁶ DFG MAK-Begründung Schwefelsäure (1999) Kap. 4.8.1., 4. Seite

⁷ IARC 1992 S.85

Auch wenn in den Studien nicht in jedem Fall Angaben zu Confoundern gemacht wurden, führte Steenland (1997) die Prävalenz für diese Faktoren an und nutzte dazu den US Gesundheitsreport von 1965 in der Annahme, dass sich die Lebensgewohnheiten 20-30 Jahre später für das Larynxcarcinom auswirken. Hier finden sich folgende Angaben für die Allgemeinbevölkerung:

75% trinken Alkohol, 32% rauchen, 27% rauchen und trinken Alkohol.

Bei den Exponierten nahmen die Autoren die Störfaktoren auf einem höheren Level an: 80% trinken Alkohol, 70% rauchen, 57% rauchen und trinken Alkohol. Damit ist die Annahme eines bis zu 1,75 fachen Risikos möglich. Roy und Esteve (1998) kalkulierten den Einfluss von Rauchen und Alkoholkonsum auf das Risiko, an Larynxcarcinom zu erkranken, und kamen zu folgenden Ergebnissen: Alkohol 5,7fach, Rauchen 6,5fach und beide Faktoren zusammen 36,6fach. Die Inzidenz für das Larynxcarcinom für Rauchen und Alkoholkonsum liegt bei ca. 1,75. Insofern ist die Ermittlung oder Einbeziehung von Lebensstilfaktoren für die Bewertung von Studienergebnissen entscheidend. In vier Kohortenstudien wird eine Inzidenz von Larynxcarcinomen für die Probanden angegeben, in drei Studien wurden Inzidenzverhältnisse über 2,5 angegeben. (Lynch et al. 1979 SIR 3,20-5,04; Forastiere et al. 1987 SIR 3,5-7,0; Steenland 1997). Unter Einbeziehung der vorstehenden Risikoabschätzungen für Lebensstilfaktoren (Inzidenz 1,75) relativieren sich die Mängel der Studien in dieser Hinsicht und für Inzidenzen über 2,5 erscheint deshalb ein kausaler Zusammenhang Schwefelsäureexposition und Larynxcarcinom sehr wahrscheinlich.

Tabelle 7: Aussagen der Kohortenstudien bezüglich des Zusammenhangs zwischen Schwefelsäureexposition und Larynxtumoren

Studie	Industrielles Verfahren	Zusammenhang mit Larynxtumoren
Ahlborg et al. 1981	Stahloberflächenbehandlung	Wird angenommen, jedoch Koexpositionen gegenüber anderen Säuren und Chemikalien
Lynch et al. 1979	Isopropanol-/Ethanolherstellung (strong-acid-Verfahren)	Wird angenommen, jedoch statistisch nicht sicher wegen Mängeln,
Teta et al. 1992	Isopropanol-/Ethanolherstellung (strong-acid-Verfahren)	Statistisch nicht sicher
Beaumont 1987	Stahloberflächenbehandlung	Nicht sicher, SMR nicht signifikant, Rauchgewohnheiten nur abgeschätzt
Steenland et al. 1988	Stahloberflächenbehandlung	Zusammenhang ableitbar, Unsicherheit durch Methodik, Fragebögen wurden auch durch Angehörige ausgefüllt
Englander et al. 1988	Schwefelsäureproduktion	Keine Aussage
Steenland 1997	Stahloberflächenbehandlung, Akkumulatorenherstellung	Zusammenhang schlüssig durch signifikant erhöhtes RR von 2,5 bei täglicher Exposition
Pesatori et al. 2006	Schwefelsäureproduktion (Grenzwerteinhaltung)	Nein
Coggon et al. 1996	Stahloberflächenbehandlung, Akkumulatorenherstellung	Nicht ableitbar
Forastiere et al. 1987	Seifenproduktion	Signifikant, jedoch statistisch nicht sicher

Fall-Kontroll-Studien haben in der Arbeitsepidemiologie eine weite Verbreitung und einen hohen Stellenwert zur Untersuchung von Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen. Studien dieses Typs wurden daher in die Beurteilung einbezogen, allerdings immer unter kritischer Beurteilung möglicher systematischer Verzerrungen (Bias) und Confounder.

In der Literatur sind Studien zum Sachverhalt nachweisbar, jedoch sind einige für den Zusammenhang aus verschiedenen Gründen (Mängel in der Methodik, geringe Fallzahl, ungenügender Informationsgehalt, deutliche Unsicherheiten in der Exposition gegenüber Schwefelsäure, fragliche Koexposition) nicht bewertungsrelevant: Cookfair et al. (1985), Wende et al.(1986), Zemla et al. (1987), Siemiatycki (1991), Coggon et al. (1996), de Stefani et al. (1998), Gustavsson et al. (1998), Menville et al. (2004) Shangina et al. 2006, Sator et al. (2007)

Jedoch eignen sich die nachfolgenden drei Fall-Kontroll-Studien für die Klärung der Zusammenhangsfrage:

1. Soskolne et al. 1984, auf der Basis von Lynch et al. 1979 (statistisch bearbeitet von Suarez-Almazor et al. 1992).

Aus der Studie von Lynch wurde in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie der Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen des oberen Atemtraktes und Schwefelsäure-Exposition an 50 Fällen untersucht. In diese Fälle waren neben 34 Larynxcarcinomen auch solche der Nase und des Pharynx einbezogen. Die Arbeiter mussten mindestens ein Jahr beschäftigt gewesen sein. Der Vergleich erfolgte mit 175 Kontrollen, die nach Alter, Rasse, Geschlecht, Beschäftigungsdauer und Einstellungsjahr gepaart waren. Expositionsmessungen lagen nicht vor, jedoch wurden sie durch einen Arbeitshygieniker geschätzt. In dieser Studie wurde für Rauchen und Alkohol adjustiert.

Das Odd's Ratio (OR) zeigte folgende Konstellationen für die 43 Krebsfälle des oberen Respirationstraktes: Hohe Exposition OR 5,2 (signifikant erhöht), mäßige Exposition OR 2,9 (nicht signifikant erhöht) bezogen auf keine oder niedrige Exposition. Eine Bereinigung nach Confoundern und Vorerkrankungen im HNO-Bereich erfolgte (Soskolne et al. 1984).

Suarez-Alzamora et al. berechneten 1992 auf Grund verschiedener Expositionsannahmen folgende Odd's Ratios: für hohe Expositionen OR 3,98 (grenzwertig signifikant) -5,41 (signifikant) und für mittlere bis hohe Expositionen OR 4,45 (grenzwertig signifikant). Werden ausschließlich die 30 Larynxcarcinomfälle betrachtet, ergaben sich für mäßige Expositionen eine OR 4,6 (nicht signifikant) und für hohe Expositionen 5,4 (signifikant) nach Soskolne (1992). Die Autoren fanden keine Beziehung zwischen Koexpositionen und Larynxcarcinom.

Damit besitzt die Studie Beweiskraft für einen Zusammenhang zwischen erhöhten Schwefelsäure-Aerosol-Expositionen und erhöhtem Larynxcarcinomrisiko. Da in dieser Studie Lebensstilfaktoren ebenso wie Koexpositionen und andere mögliche Störfaktoren berücksichtigt wurden, ist ihre Wertigkeit in Bezug auf die Zusammenhangsfrage als hoch einzuschätzen.

2. Brown et al. 1988

In einer vergleichenden texanischen Fall-Kontrollstudie untersuchten Brown et al. (1988) 183 Fälle von Plattenepithel-Carcinom des Larynx zwischen 1975 und 1980 bei weißen Männern im Alter von 30-79 Jahren mit 250 häufigkeitsgematchten

Kontrollpersonen (überwiegend Krankenhauskontrollen). Die Autoren konnten jedoch nur 70% der Fälle erfassen, da nahezu ein Drittel der Fälle und Kontrollen bereits verstorben waren. Die Angaben zur Exposition und Confoundern für diese Fälle wurden durch Angehörige gemacht. Die OR wurde für Alkohol und Rauchen adjustiert. Mit einer OR 0,76 stützt sie nicht den Zusammenhang zwischen Schwefelsäureexpositionen und Larynxcarcinom.

3. Soskolne et al.1992

Die Autoren bezogen in Ontario 183 männliche Larynxkrebspatienten in eine Fall-Kontrollstudie ein und paarten sie nach Alter, Geschlecht und Wohnort mit 183 Personen aus der Bevölkerung.

Für die Krebsfälle, von denen 171 Personen Raucher waren, wurde die Schwefelsäureexposition abgeschätzt. Die hoch exponierten Personen wiesen einen höheren Anteil an Rauchern und mehr Alkoholgenuss auf als die Kontrollen. Es ergab sich eine OR von 3,74 (signifikant), wobei tendenziell eine Risikoerhöhung mit zunehmender Expositionshöhe und -dauer bestand. Es wurde aus methodischen Gründen ein zweites Rechenmodell zum Ansatz gebracht, bei dem die Sicherheit der Exposition und die Expositionsdauer einbezogen wurden - dabei ergaben sich folgende Werte:

- fragliche Exposition OR 1,97 (nicht signifikant),
- gesicherte Exposition <10 Jahre OR 3,34,
- gesicherte Exposition > 10 Jahre OR 6,91.

Um bezüglich der Wechselwirkung von Exposition und biologischen Effekten eine möglichst zuverlässige Aussage zu treffen, wurden von den Autoren drei Expositionsmodelle entwickelt, wie sie in Tabelle 8 Zeile 3 dargestellt sind.

Für diese Studie brachten Suarez-Alamzoz et al. (1992) weitere Modelle für die Exposition in Ansatz, da es keine Messdaten gab. Im Rahmen dieser Näherung errechneten die Autoren folgende Werte:

- für geringe Exposition OR 1,94 (grenzwertig signifikant),
- für hohe Exposition OR 4,41 (signifikant),

in einem anderen Ansatz:

- für mittelhohe Exposition OR 2,62 (signifikant),
- für hohe Exposition OR 3,06 (signifikant).

Die aus anderen Studien bekannten technologisch bedingten Koexpositionen wie Chromate und Dialkylsulfate wurden nicht erwähnt; Asbest war kein relevanter Störfaktor.

Confounding durch Rauchen oder Alkoholkonsum wird in der Studie durch Adjustierung berücksichtigt. Rauchmenge und Menge des Alkoholkonsums werden in der Auswertung berücksichtigt; daher erscheint ein relevantes residuelles Confounding eher unwahrscheinlich.

Damit weist die Studie auf einen Zusammenhang zwischen höherer Schwefelsäureexposition und einem erhöhten Larynxcarcinomrisiko hin. Eine zusammenfassende Übersicht über die Fall-Kontroll-Studien und die unterschiedlichen Ansätze zur Klärung der kausalen Zusammenhangsfrage zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Fall-Kontroll-Studien - Übersicht über den Zusammenhang zwischen Expositionshöhe und OR für Larynxcarcinom, die Expositionshöhen sind nicht exakt quantifiziert (modifiziert nach DFG 1999)

Autor/ Jahr/ Fallzahl	Exposition/ Branche/ Verfahren	Odd's Ratio	95%CI	Bemerkungen
Soskolne et al. 1984 Basis: Lynch et al. 1979 N=50 (oberer Respirationstrakt gesamt)	Ethanolproduktion (strong acid Verfahren) „mäßig“ „hoch“	2,9 nicht signifikant 5,2 signifikant Bezogen auf keine oder „niedrige“ Exposition	0,74-11,26 1,23-22,09	Adjustiert für Rauchen, Alkohol und HNO- Erkrankungen Koexposition: Ethanol, Diethylsulfat, Isopropanol Berechnung der OR nach verschiedenen Expositionsmodellen durch Suarez-Almazor et al. 1992
N=30 (nur Larynx-Ca) (1944-1980)	„mäßig“ „hoch“	4,6 nicht signifikant 13,4 signifikant	0,83-25,4 2,08-86,0	

Autor/ Jahr/ Fallzahl	Exposition/ Branche/ Verfahren	Odd's Ratio	95%CI	Bemerkungen
Brown et al. 1988 N=183 (1977-79)	Bevölkerungsbezogene Fall-Kontrollstudie (183 Larynx-Ca.)			Adjustiert für Rauchen und Alkohol, relative geringe Fallzahl, unsichere Angaben durch Einbeziehung von Angehörigen in die Evaluation bei bereits Verstorbenen
	Exposition nicht näher definiert	2,11	1,17-3,78	
	Schwefelsäureexpos. wahrscheinlich	0,76	0,42-1,35	
Soskolne et al. 1992 N=183 (1977-1979)	Expositionsklassen (Def. siehe Quelle Tab 5 S. 230)			Die Autoren nahmen eine Mehr-Stufen Klassifikation der Exposition vor, Koexposition Asbest – kein relevanter Störfaktor, Rauchen/Alkohol berücksichtigt Keine Konzentrationsmessungen. Trend: Zunahme der Risikoerhöhung bei längerer und höherer Exposition
	<u>Model A</u>			
	Exp. fraglich	2,05	1,03-4,08	
	Exposition	3,74	1,94-7,22	
	<u>Model B</u>			
	Exp. fraglich	1,86	0,94-3,66	
	Exp. wahrscheinlich	2,95	1,50-5,83	
	Exp. erheblich	4,32	1,64-11,37	
	<u>Model C</u>			
	Exp. fraglich	1,96	0,97-3,92	
	Kurzzeit ≤10 J.			
	Exp. wahrscheinlich	2,66 P<0,05	1,09-9,24	
	Exp. erheblich	3,34	0,60-18,53	
	Langzeit >10J.			
	Exp. wahrscheinlich.	3,85 P<0,01	1,60-9,24	
	Exp. erheblich	6,91 P<0,001	2,20-21,74	

Zusammenfassende Bewertung aller betrachteten Studien:

Einige Studien, die bereits in der Einstufungsbegründung der IARC und der DFG als statistisch nicht ausreichend für die Herstellung eines Kausalzusammenhanges zwischen schwefelsäurehaltigen Aerosolen und bösartigen Neubildungen des Respirationstraktes evaluiert wurden, wurden in dieser wissenschaftlichen Begründung nicht nochmals diskutiert.

Kohortenstudien, die zur Klärung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Schwefelsäureexposition und Lungencarcinom angelegt waren, jedoch auch eine Betrachtung des Larynxcarcinomrisikos prinzipiell erlauben, wurden aus Gründen einer erweiterten Behandlung der Zusammenhangsfrage in Tabelle 6 aufgelistet.

In den Studien von Lynch et al. (1979), Forastiere et al. (1987) und Steenland 1997 wurden Inzidenzen für das Larynxcarcinom von über 2,5 angegeben. Damit zeichnen 3 der 8 hier betrachteten Kohortenstudien für diese Entität positiv. Auch wenn die beiden relevanten Störfaktoren Rauchen und Trinkgewohnheiten in den Studien nicht berücksichtigt sind, lässt sich die Risikoerhöhung durch beide Faktoren abschätzen und kann mit 1,75-fach angegeben werden (DFG 2000); die ermittelten Inzidenzen liegen jedoch über 2,5 und damit oberhalb eines möglichen Einflusses der beiden Risikofaktoren.

Bei den für die Fragestellung relevanten 3 Fall-Kontroll-Studien (Tabelle 8) wurde in 2 Fällen durch Soskolne et al. (1984 und 1992) erhöhte relative Risiken von 13,4 bzw. 6,91 bei hoher und längerer Exposition gegenüber Schwefelsäure angegeben.

Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Schwefelsäureexposition und Larynxcarcinom können durch außerberufliche Confounder (Störfaktoren), insbesondere durch Rauchverhalten und Alkoholkonsum, verzerrt werden. In den Tabellen 6 und 8 werden diese Angaben für die betrachteten Studien dargestellt.

Aus 3 Kohortenstudien ist das individuumbezogene Rauchverhalten der Kohortenmitglieder bekannt (Ahlborg et al. 1981, Forastiere et al. 1987, Steenland 1997), jedoch werden diese für die wissenschaftliche Begründung wegen zu geringer Kohortengröße und wegen Dokumentationsmängeln nicht berücksichtigt: Unter insgesamt 21 Larynxcarcinom-Patienten (Steenland 1997: 13; Forastiere et al. 1987: 5; Ahlborg_1981: 3) mit bekanntem Rauchverhalten befinden sich zwar keine Personen, die niemals geraucht haben, allerdings ist dieser Befund aufgrund der Seltenheit von Larynxcarcinomen unter Nichtrauchern durchaus mit einem erhöhten Kehlkopfkrebs-Risiko auch von Schwefelsäure exponierten Nichtrauchern vereinbar. Somit gibt es derzeit keine belastbare wissenschaftliche Grundlage dafür, bezüglich der kanzerogenen Wirkung von Schwefelsäure auf das Zielorgan Larynx zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu unterscheiden. In der Gesamtschau lässt sich festhalten, dass sich die erhöhten Kehlkopfkrebsrisiken von Beschäftigten mit Exposition gegenüber konzentrierten schwefelsäurehaltigen Aerosolen nicht durch Confounding erklären.

Damit stützt sich diese wissenschaftliche Begründung derzeit auf 5 Studien: Lynch et al. 1979 (Isopropanolherstellung nach dem Strong-Acid-Verfahren), Forastiere et al. 1987 (Seifenherstellung), Steenland 1997 (Metalloberflächenbehandlung),

Soskolne et al. 1984 (Exponierte von Lynch et. al) und Soskolne et al. 1992, wobei der Studie von Lynch et al. (1979) im Zusammenhang mit der eingebetteten Fall-Kontrollstudie von Soskolne et al. (1984), in der für Rauchen adjustiert wurde, eine besondere Bedeutung zukommt.

3. Abgrenzung der bestimmten Personengruppe

Unter einer intensiven Schwefelsäureeinwirkung im Sinne der Legaldefinition wird eine Expositionshöhe von 0,2 mg/m³ und mehr verstanden. Dies begründet sich mit der mittleren Schwefelsäurekonzentration nach personenbezogener Messung in Höhe von 0,19 mg/m³ in der Studie von Steenland (1997) – siehe auch Tabelle 2 – und der in dieser Studie nachgewiesenen signifikant um den Faktor 2,2 erhöhten Kehlkopfkrebsinzidenz, die für Rauchen und Alkoholkonsum adjustiert war (Tabelle 6). Unter einer mehrjährigen Exposition im Sinne dieser Berufskrankheit wird eine mindestens fünfjährige, vollschichtige Exposition verstanden, weil 6 von 9 Fällen mit Larynxcarcinom in der Studien von Steenland et al. (1988) eine Expositionsdauer von mindestens fünf Jahren aufwiesen.

Intensive Expositionen im Sinne dieser wissenschaftlichen Begründung, die zu einem Larynxcarcinom führen können, treten beispielhaft bei nachstehenden Herstellungs- und Anwendungsprozessen auf (keine Rangfolge innerhalb den Gruppen, siehe auch Tabellen 1, 2 und 3):

Potentiell hohe Exposition:

- Isopropanolproduktion (Lynch et al. 1979)
- Metalloberflächenbehandlung (Steenland 1997)
- Weitere Arbeitsplätze mit intensiver Schwefelsäureexposition sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt

Potentiell mittel hohe Exposition:

- Ethanolproduktion
- Seifenherstellung (Forastiere et al. 1987)
- Salpetersäureproduktion

Da erst seit Mitte der 1970er Jahre beginnend häufigere Expositionsmessungen beispielhaft für die einzelnen Verfahren vorliegen und diese jedoch auf Grund unterschiedlicher arbeitsplatzhygienischer Faktoren (Lüftung, Absaugung, Kontinuität des Prozesses) eine deutliche Schwankungsbreite aufweisen, können für Fälle,

deren Entstehung vor dieser Zeit anzunehmen ist, nur Expositionsabschätzungen auf der Basis dieser Angaben vorgenommen werden. Für Fälle nach dieser Zeit ist eine fallbezogene Evaluation erforderlich.

Ferner sind Koexpositionen zu prüfen, die vielfach auftreten können. Unter Berücksichtigung der Angaben aus den Tabellen 1-4 ist eine Einzelfallprüfung bei kritischer Wertung der vorhandenen Expositionsdaten vorzunehmen. Die Nennung einzelner Tätigkeiten zur Abgrenzung der bestimmten Personengruppe erscheint aus Gründen unsicherer Expositionsangaben und inkonsistenter Klassifikation und Subsummierung der Industriezweige primär als nicht Ziel führend.

Für die Einstufung schwefelsäurehaltiger Aerosole als Karzinogen für den Larynx zeichnen bei seriöser epidemiologischer Betrachtung 3 Kohortenstudien (Lynch et al. 1979, Forastiere et al. 1984 und Steenland 1997), sowie 2 Fall-Kontroll-Studien (Soskolne et al. 1984 und 1992). Die Ergebnisse dieser Studien begründeten auch maßgeblich die Einstufung durch die IARC und die DFG. Damit können die dort enthaltenen Angaben zum Produktionsprozess, zur Expositionshöhe und zur Expositionsdauer zusätzliche Anhaltspunkte für die Beurteilung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung bieten.

4. Literaturhinweise

Ahlborg G, Hogstedt C, Sundell L, Aman G-C (1981) Laryngeal Cancer and pickling house vapors, Scand J Work Environ Health 7: 239-240

Alverdes K Grundlagen der Anatomie, Thieme Leipzig 1959

Balmes JR, Fine JM, Gordon T ; Sheppard D (1989 b) Potential bronchoconstrictor stimuli in acid fog. Environ Health Perspect 79: 163-166

Beaumont JJ, Leveton J, Knox K, Bloom T, McQuiston T, Young M, Goldsmith R, Steenland NK, Brown DP, Halperin WE (1987) Lung cancer mortality in workers exposed to sulfuric acid mist and other acid mists. J Nat Cancer Inst 79: 911-921

Berufsgenossenschaftliches Messsystem Gefahrstoffe (BGMG) Das Messsystem der UV-Träger zur Gefährdungsermittlung. 6. akt. Aufl. Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), BGIA - Institut für Arbeitsschutz, Sankt Augustin 2009

Birmeyer G (1959) Inhalationsnoxen und ortsfremdes Pflasterepithel im Kehlkopf. Arch Gewerbepath Gewerbehyg 17: 294

Blackwell KE, Fu YS, Caltera TC (1995) Laryngeal Dysplasia. A clinicopathological study. Cancer 75: 457-463

Brown LM, Mason TJ, Pickle LW, Stewart LA, Buffler PA, Burau K, Ziegler RG, Fraumeni JF (1988) Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf coast. Cancer Res 48: 1960-1964

Breuer D, van Gelder R (2008) Schwefelsäure BGIA Ringbuch, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung 2008

Coggon D, Pannett B, Wield G (1996) Upper aerodigestive cancer in battery manufacturers and steel workers exposed to mineral acid mists. Occup Environ Med 53: 445-449

Cookfair DL, Wende KE, Michalek AM, Vena JE (1985) A case-control study of laryngeal cancer among workers exposed to sulfuric acid. Am J Epidemiol 122: 521

De Stefani E, Bofetta P, Oreggia F, Ronco A, Kogevinas M, Mendilaharsu M (1998) Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. Am J Ind Med 33: 537-542

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1999, 2000 und 2006) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten - Schwefelsäure, WILEY-VCH, Weinheim 1999, 2000, 2006

Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information – DIMDI 1994 ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest

Englander V, Sjöberg A, Hagmar L, Attewell R, Schütz A, Möller T, Skerfving S (1988) Mortality and cancer morbidity in workers exposed to sulphur dioxide in a sulphuric acid plant. Int Arch Occup Environ Health 61: 157-162

Europäische Kommission (2005) Integrated Pollution Prevention and Control (IPPC) – Reference Document on Best Available Techniques for the Surface Treatment of Metals and Plastics, Chapter 5.1.10 Air emission

European Sulphuric Acid Association (1998) Sulphuric acid aerosol: 5 day inhalation toxicity study in the rat. Report No CTL/L/8531, Central Toxicology Laboratory, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, UK, unveröffentlicht

Forastiere F, Valesini S, Salimei E, Magliola E, Perucci CA (1987) Respiratory cancer among soap production workers. *Scand J Work Environ Health* 13: 258-260

Gabriel S (2005) BGMG: Über 100000 Analysen von Gefahrstoffen und biologischen Stoffen von Arbeitsplätzen im Jahr 2004 im BGIA. *Gefahrstoffe - Reinhalt. Luft* 65 (2005) Nr. 5, S. 209-211

Gabriel, S (2006) The BG Measurement System for Hazardous Substances (BGMG) and the Exposure Database of Hazardous Substances (MEGA). *JOSE* 12 (2006) No. 1, p. 101-104

Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J (2006) Tumors of the hypopharynx, larynx and trachea – Epithelial precursor lesions in: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds.) (2005) *WHO Classification of tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. IARC Press Lyon

van Gelder, R.: BGIA-Expositionsdatenbank MEGA. Aus der Arbeit des BGIA, Nr. 0207. Hrsg.: Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz - BGIA, Sankt Augustin 4/2008

Ghigi-Appino (1940) Beitrag zum Studium der Umwandlung des Aufbaus der Kehlkopfschleimhaut. *Ref Zbl Hals-, Nas.- u. Ohrenheilkunde* 33: 184

Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist L-E (1998) Occupational exposure and squamous cell carcinoma in the oral cavity, pharynx and oesophagus – a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med* 55: 393-400

Holma B (1985) Influence of buffer capacity and pH-dependent rheological properties of respiratory mucus on health effects due to acidic pollution. *Sci Tot Environ* 41: 101-103

Holma B (1989) Effects of inhaled acids on airway mucus and its consequences for health. *Environ Health Perspect* 79: 109-113

IARC (International Agency for Research on Cancer) (1992) Occupational exposures to mists and vapours from sulfuric acid and other strong inorganic acids. In: *Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 54, IARC, Lyon, 41-119*

Kilgour, JD; Foster, J; Soames, A; Farrar, DG; Hext, PM (2002) Responses in the Respiratory Tract of Rats Following Exposure to Sulphuric Acid Aerosols for 5 and 28 Days. *Journal of Applied Toxicology*, 22: 387-395

Kleinsasser O (1963) Die Klassifikation und Differentialdiagnose der Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histomorphologischer Merkmale. *Z Laryngol Rhinol* 42: 339-362

- Korhonen K, Liukkonen T, Ahrens W, Astrakaniakis G, Boffetta P, Burdorf A, Heederik D, Kauppinen T, Kogevinas M, Osvoll P, Rix BA, Saalo A, Sunyer J, Szadkowska-Stanczyk I, Teschke K, Westberg H, Widerkiewicz K (2004) Occupational exposure to chemical agents in the paper industry. *Int Arch Occup Environ Health* 77: 451-460
- Larson TV (1989) The influence of chemical and physical forms of ambient air acids on airway doses. *Environ Health Perspect* 79: 7-13
- Lippmann M, Schlesinger RB, Leikauf G, Spektor D, Albert RE (1982) Effects of sulfuric acids aerosols on respiratory tract airways. *Ann Occup Hyg* 26: 677-690
- Lippmann M, Gearhart JM, Schlesinger RB (1987) Basis for a particle size-selected TLV for sulfuric acid aerosols. *Appl Ind Hyg* 2: 188-199
- Lynch J, Hanis NM, Bird MG, Murray KJ, Walsh JP (1979) An association of upper respiratory cancer with exposure to diethyl sulfate. *J Occup Med* 21: 333-341
- Melnick RL, Kohn MC, Portier CJ (1996) Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 104, Suppl 1: 123-134
- Meng Z, Zang L (1990a) Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to sulphur dioxide. *Mutat Res* 241: 15-20
- Meng Z, Zang L (1990 b) Observation of frequencies of lymphocytes with micronuclei in human peripheral blood cultures from the workers in a sulphuric acid factory. *Environ Mol Mutagen* 15: 218-220
- Meng Z, Zang K, Zang W (1989) Frequencies of lymphocytes with micronuclei in human peripheral blood cultures from the workers of a sulphuric acid factory. *Acta Sci Circumstantiae* 9: 125-128
- Meng Z, Zang K, Zang L (1990) Chromosomal aberrations in sulphur dioxide-exposed workers. *Chin. Environ Sci* 10: 360-363
- Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A (2004) Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *Int J Epidemiol* 33: 799-806
- Noell G (1962) Zur Frage der altersbedingten Veränderungen der Larynxschleimhaut. *Arch Ohren- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk.* 179: 361-365
- Osimitz, TG; Droege, W; Finch, JM (2007) Toxicologic significance of histologic change in the larynx of the rat following inhalation exposure: A critical review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 225: 229-237
- Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Monzini M, Catalano P, Bertazzi PA (2006) Mortality study in a cohort of workers employed in a plant producing sulphuric acid. *Med Lav* 97: 735 -748
- Renne, RA; Gideon, KM (2006) Types and Patterns of Response in the Larynx Following Inhalation. *Toxicologic Pathology*, 34: 281-285

- Roy P, Esteve J (1998) Using relative risk models for estimating synergy between two risk factors. *Stat Med* 17: 1357-1373
- Sartor SG, Eluf-Neto J, Travier N, Filho VW, Arcuri ASA, Kowalski LP, Boffetta P (2007) Riscos ocupacionais para o cancer de laringe: um estudo caso-controle. *Cad Saude Publica*, Rio de Janeiro 23 (6): 1473-81
- Sathiakumar N; Delzell E, Amoateng-Adjepong Y, Larson R, Cole P (1997) Epidemiologic evidence on the relationship between mists containing sulphuric acid and respiratory tract cancer. *Crit Rev Toxicol* 27 (3) 233-251
- Schlesinger RB (1990 a) The interaction of inhaled toxicants with respiratory tract clearance mechanisms. *Crit Rev Toxicol* 20: 257-286
- Schlesinger RB (1990 b) Exposure-response pattern for sulfuric acid-induced effects on particle clearance from the respiratory region of rabbit lungs. *Inhalat Toxicol* 2: 21-27
- Schlesinger RB, Chen LC (1994) Comparative biological potency of acidic sulfate aerosols: Implications for the interpretation of laboratory and field studies. *Environ Res* 65: 69-85
- Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E et al (2006) Occupational exposure and laryngeal and hypolaryngeal cancer risk in Central and Eastern Europe. *Am J Epidemiol* 164 (4): 367-75
- Siemiatycki ed. (1991) Risk factors for cancer in the workplace. CRC Press, Boca Raton, FL, USA
- Soskolne CL, Zeighami EA, Harns NM, Kupper LL, Herrmann N, Amsel J, Mausner JS, Steilmann JM (1984) Laryngeal cancer and occupational exposure to sulphuric acid. *Am J Epidemiol* 120: 358-368
- Soskolne CL, Jhangri GS, Siemiatycki J, Lakhani R, Dewar R, Burch JD, Howe GR, Miller AB (1992) Occupational exposure to sulphuric acid in Southern Ontario, Canada, in association with laryngeal cancer. *Scand J Work Environ Health* 18: 225-232
- Stayner LT, Meinhardt T, Lerner R, Bayliss D, Herrick R, Reeve GR, Smith AB, Halperin W (1985) A retrospective cohort mortality study of phosphate fertilizer production facility. *Arch Environ Health* 40: 133-138
- Steenland K, Beaumont J (1989) Further follow-up and adjustment for smoking in a study of lung cancer and acid mists. *Am J Ind Med* 16: 347-354
- Steenland K, Schnorr T, Beaumont J, Halperin W, Bloom T (1988) Incidence of laryngeal cancer and exposure to acid mists. *Br J Med* 45: 766-776
- Steenland K (1997) Laryngeal cancer incidence among workers exposed to acid mists (United States). *Cancer Causes Control* 8: 34-38
- Straßburg TR (2004) Untersuchung zur Klassifikation von benignen und malignen Larynxepithelläsionen mit Hilfe eines Multiparameteratypieindex. Inaug-Diss. Gießen 2004
URL: <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2005/2084/>

Suarez-Almazor ME, Soskolne CL, Fung K, Jhangri GS (1992) Empirical assessment of the effects of different summary worklife exposure measures on the estimation of risk in case-referent studies of occupational cancer. *Scand J Work Environ Health* 18: 233-241

Swenberg, JA; Beauchamp; RO (1997) A Review of the Chronic Toxicity, Carcinogenicity, and Possible Mechanisms of Action of Inorganic Acid Mists in Animals. *Critical Reviews in Toxicology*, 27(3): 253-257

Teta MJ, Perlman GD, Ott MG (1992) Mortality study of ethanol and isopropanol production workers at two facilities. *Scand J Work Environ Health* 18: 90-96

Uleckiené S; Gričiūtė L (1997) Carcinogenicity of Sulfuric Acid in Rats and Mice. *Pathology Oncology Research*, 3(1): 38-43

Wende KE, Cookfair DL, Vena JE; Michalek AM (1986) A case-control study of the relationship between laryngeal cancer and sulphuric acid In: UICC 14th International Cancer Congress, Budapest, Ungarn, 21-27. August 1986, Abstracts Vol. 3 1077

Wyzga RE, Folinsbee LJ (1995) Health effects of acid aerosols. *Water Air Soil Pollut* 85: 177-188

Zemla B, Day N, Swiatnicka J, Banasik R (1987) Larynx cancer risk factors, *Neoplasma* 34: 223-233