

Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit Nummer 4112

„Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“

Bek. des BMA vom 1. August 2001 - IVa 4-45222-2106/4112
BArbBl. 9/2001, S. 37-59

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung - Sektion "Berufskrankheiten" - empfiehlt, unter der Nummer 4112 eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition in die Anlage der Berufskrankheitenverordnung aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

1. Aktueller Erkenntnisstand

1.1. Physikalisch-chemische Charakteristik der ursächlich schädigenden Einwirkung

Die kristallinen Modifikationen des Siliziumdioxids (SiO₂) sind vorrangig unter den Bezeichnungen Quarz, Cristobalit und Tridymit bekannt, wengleich darüber hinaus eine Vielzahl weiterer Modifikationen existiert (Abbildung 1, Weiss et al. 1982).

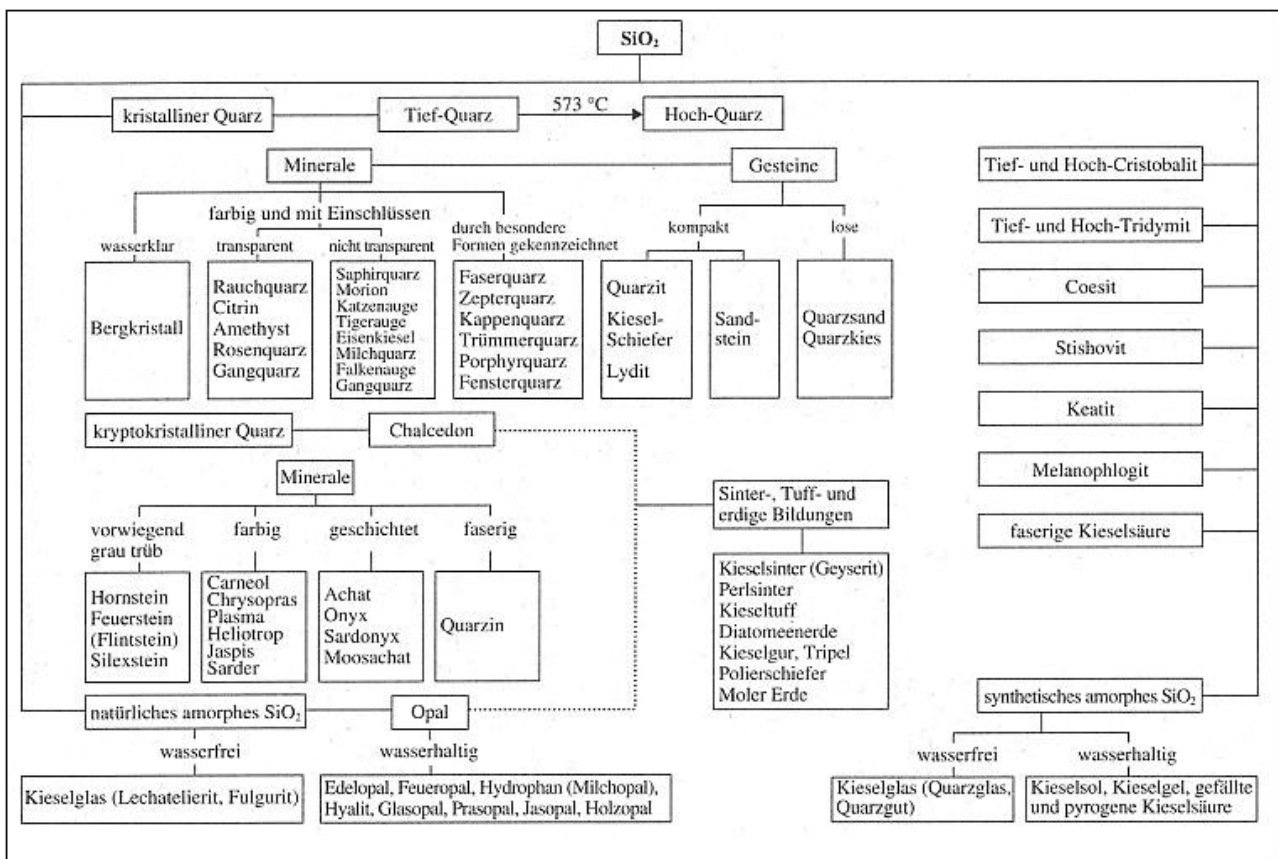


Abbildung 1: Ausbildungsformen und Modifikationen des SiO₂ (nach Weiss et al. 1982)

Es handelt sich meist um glasklare, evtl. auch unterschiedlich gefärbte oder eingetrübte Kristalle mit großer Härte und piezoelektrischen Eigenschaften. Sie sind gegenüber Säuren, mit Ausnahme von Fluorwasserstoff, beständig, können aber von alkalischen Lösungen angegriffen werden.

1.2. Vorkommen und Gefahrenquellen

Quarz ist das zweithäufigste Mineral in der Erdkruste. Es kommt in vielen Gesteinen zu nicht unerheblichen Anteilen und demzufolge auch in den daraus durch Verwitterung entstandenen Böden vor.

Arbeitsbedingte Gefahrenquellen bestehen durch Staubentwicklung bei der Gewinnung, Bearbeitung oder Verarbeitung insbesondere von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselerde (Kieselkreide), Kieselschiefer, Quarzitschiefer, Granit, Gneis, Porphyry, Bimsstein, Kieselgur und keramischen Massen¹.

Im Detail sind insbesondere die Natursteinindustrie (Gewinnung, Verarbeitung und Anwendung von Festgesteinen, Schotter, Splitten, Kiesen, Sanden), das Gießereiwesen (Gießform- und Kernformsande), die Glasindustrie (Glasschmelzsande), die Email- und keramische Industrie (Glasuren und Fritten, Feinkeramik), die Herstellung feuerfester Steine und die Schmucksteinverarbeitung zu nennen. Weiterhin wird Quarzsand bzw. Quarzmehl als Füllstoff (Gießharze, Gummi, Farben, Dekorputz, Waschpasten), als Filtermaterial (Wasseraufbereitung) und als Rohstoff - z. B. für die Herstellung von Schwingquarzen, Siliziumcarbid, Silikagel, Silikonen bei der Kristallzüchtung - eingesetzt. Die Verwendung als Schleif- und Abrasivmittel (Polier- und Scheuerpasten) oder gar als Strahlmittel ist eher aus historischer Sicht zu erwähnen.

Cristobalit und Tridymit kommen ebenfalls in einigen Gesteinen vor. Sie sind nachzuweisen, wenn Diatomeenerden, Sande oder Tone einer hohen Temperatur ausgesetzt wurden, so z. B. in feuerfesten Steinen und gebrannter Kieselgur.

Synthetische Cristobalitsande und -mehle werden als Füllstoffe in Farben und Lacken, in keramischen Fließmassen, in Scheuermitteln sowie als Bestandteil von Einbettmassen für den Präzisionsguss verwendet.

Als potentiell besonders durch lungengängige Quarzstäube exponierte Berufsgruppen sind Erz- (einschließlich Uranerz-)bergleute, Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie zu nennen, weiterhin Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind.

1.3. Kenntnisse zur Wirkung am Menschen

1.3.1. Pathomechanismen

Bezüglich der Wirkung von einatembarem kristallinen Siliziumdioxid sind zwei pathogenetische Mechanismen zu unterscheiden:

- a. die nach Alveolardeposition von Fibroblasten ausgehende fibrogene Wirkung, deren Kenntnis im Jahre 1929 zur Aufnahme der Silikose in die Liste der Berufskrankheiten führte und
- b. eine primär die Epithelzellen der mittleren und tiefen Atemwege betreffende kanzerogene Wirkung.

Die allgemeinen Wirkungen von kristallinen SiO₂-Partikeln beruhen auf einer direkten Wechselwir-

¹ Zu Gefahrenquellen durch Quarzstaubexposition im Steinkohlenbergbau s. Abschnitt 1.3.4

kung der Kristalloberfläche mit Zellmembranen oder Zellflüssigkeiten. Bis heute sind erhebliche Fortschritte in der Aufklärung der genauen Mechanismen für die beiden "Wirklinien" zu verzeichnen. Allerdings besteht noch keine Klarheit darüber, ob die quarzstaubbedingte Lungenfibrose (Silikose) eine Vorbedingung für die Entstehung von Lungenkrebs ist. Gut und seit langem bekannt sind dagegen die Zytotoxizität in Form einer makrophagenzerstörenden Wirkung und der "Lymphotropismus" von Quarzstaub (Woitowitz in: Valentin et al. 1985).

Quarzstaubpartikel, die im Alveolarraum deponiert werden, können von Alveolarmakrophagen phagozytiert werden. In Körperflüssigkeiten ist Quarzstaub kaum löslich. Die mit Partikeln beladenen Makrophagen werden durch die physiologischen Reinigungsmechanismen z.T. mukoziliar entfernt, z.T. aber in das Lungeninterstitium weitertransportiert und u.a. in den Lymphknoten deponiert (Rom et al. 1991, Becklake 1994). Diese Clearance kann durch Zigarettenrauchen, ebenso durch die unmittelbar zytotoxische Wirkung von SiO₂ behindert werden. Phagozytierte Quarzpartikel aktivieren die Alveolarmakrophagen. Es kommt zu deren Proliferation und zur erhöhten Bildung von Sauerstoffradikalen und reaktiven Stickstoffoxidspezies. Zusätzlich werden z.T. zelltoxische Zytokine, bioaktive Lipide, Wachstumsfaktoren und Proteasen frei. Sie können eine chronische entzündliche Reaktion bewirken, in deren Rahmen eine direkte Parenchymschädigung ausgelöst, die Kollagensynthese stimuliert (Begin 1987, Ghio et al. 1990, Rom et al. 1987, Lapp et al. 1993, Becklake 1994, Vanhee et al. 1995) werden oder - vorrangig durch den "oxidativen Stress" - Mutationen in Epithelzellen, z.B. durch Inaktivierung von Tumor-Suppressorgenen oder Aktivierung von Protoonkogenen, erfolgen können. In vitro kann Quarz in zellfreien Systemen DNA-Schäden, in Säugerzellen auch Mikronuklei und Zelltransformationen induzieren. Ob diese experimentell nachgewiesenen DNA-Schäden auch in vivo vorkommen, ist fraglich.

In Tierversuchen konnte die Entwicklung von Tumoren nach Applikation von Quarzstaub induziert werden, für deren Entstehung in Abbildung 2 der heutige Wissensstand über den Pathomechanismus dargestellt ist (Donaldson und Borm 1998; Driscoll et al. 1998; IARC 1997; Shi et al. 1998; Vallyathan et al. 1998).

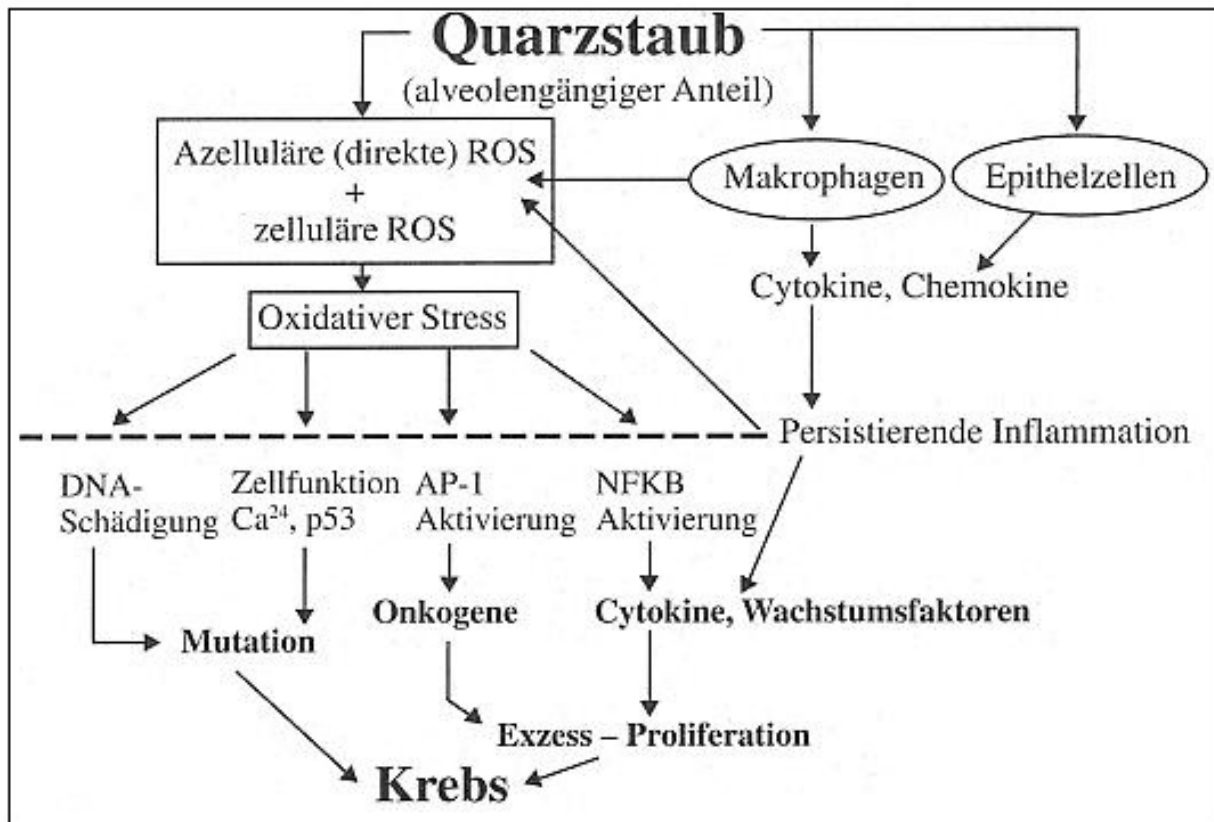


Abbildung 2: Mechanismus der quarzstaubbedingten Tumorgenese (Donaldson und Borm, 1998, Driscoll et al. 1998; IARC 1997; Shi et al. 1998; Vallyathan et al. 1998 und Voitowitz 1999)

Als Indiz für eine Genotoxizität beim Menschen werden trotz eingeräumter Schwächen die Ergebnisse zytogenetischer Untersuchungen an peripheren Lymphozyten zitiert (Sobti und Bhardwaj 1991). Bei 50 gegenüber Sandsteinstaub exponierten indischen Arbeitern war die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch auch nach Ausschluss des Einflusses der Rauch- und Trinkgewohnheiten signifikant höher als bei 25 Kontrollpersonen.

Die vorliegenden Erkenntnisse über den allgemeinen Wirkungscharakter und die Kinetik des Quarzstaubes im Organismus sowie die nachstehend referierten Ergebnisse epidemiologischer Studien veranlassten die IARC (International Agency for Research on Cancer), im Jahre 1997 Quarz als "krebserregend für den Menschen" einzustufen.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft nahm 1999 eine Neubewertung von Quarz vor. Dabei wurde die krebserzeugende Wirkung von Siliziumdioxid (kristallin) - Quarz-, Cristobalit-, Tridymitstaub (alveolengängiger Anteil - identisch mit der älteren Definition "Feinstaub" - Formel SiO_2) nach "Kategorie 1" eingestuft. Diese Kategorie bezeichnet "Stoffe, die beim Menschen krebserzeugend wirken und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten". In der MAK- und BAT-Werte-Liste 1999 wird demzufolge die Einstufung von kristallinem Siliziumdioxid (Quarz, Cristobalit, Tridymit) in Kategorie 1 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe ausgewiesen. Die ausführliche wissenschaftliche Begründung dafür findet sich bei Greim (Hrsg., 1999).

1.3.2. Krankheitsbilder und Diagnosen

Bezüglich der aus der fibrogenen Wirkung von Quarzstaub resultierenden Erkrankungen (Silikose und Siliko-Tuberkulose) kann auf die zu den Berufskrankheiten Nr. 4101 und 4102 existierende und in den jeweiligen Merkblättern zitierte Literatur verwiesen werden (Bek. des BMA vom 3. Februar 1998 - IVa 4-45206-4101/4102; BArbBI 4/1998, S. 61 ff).

Für die neu zu begründende Berufskrankheit ist die höhere Häufigkeit von Lungenkrebs (Synonym: Bronchialkarzinom) bei gegenüber kristallinem Siliziumdioxid Exponierten im Vergleich zur "übrigen Bevölkerung" relevant.

In einer Reihe von Industrie- und Wirtschaftszweigen wurde epidemiologisch eine Überhäufigkeit von Lungenkrebs beobachtet. Dies gilt vorrangig für den Erzbergbau, die Gewinnung und Bearbeitung von Naturstein, die keramische Industrie, Silikat- und Tonsteinindustrie, die Aufbereitung und den Umschlag von Diatomeenprodukten und die Gießereiindustrie.

Die dabei makroskopisch und röntgenologisch fassbaren Tumorlokalisationen, ebenso die histomorphologischen Eigenschaften lassen keine spezifischen Merkmale in Abhängigkeit von der Staubexposition erkennen. Als führende histologische Wachstumsmuster werden sowohl plattenepithelial und drüsig als auch kleinzellig differenzierte Tumoren diagnostiziert (Müller 1999).

Die anzuwendende Diagnostik und Therapie unterscheidet sich nicht vom Vorgehen bei Lungenkrebs anderer oder unbekannter Genese.

1.3.3. Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien

Ausführliche Darstellungen und Bewertungen epidemiologischer Studien sind in der Monographie der IARC (1997), durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Greim - Hrsg., 1999) und von Heuchert (1999) vorgenommen worden.

Für die systematische arbeitsmedizinisch-epidemiologische Übersicht wurden

- 48 Kohortenstudien, einschließlich eingebetteter Fall-Kontroll-Studien, zur Analyse der Beziehung zwischen silikoseinduzierender Staubexposition und Lungenkrebs,
- 9 Fall-Kontroll-Studien zur Beziehung zwischen silikoseinduzierender Staubexposition und Lungenkrebs,
- 23 Kohortenstudien zur Analyse der Beziehungen zwischen quarzstaubinduzierten Pneumokoniosen und Lungenkrebs und
- 2 Metaanalysen von Studien zu Beziehungen zwischen Pneumokoniose und Lungenkrebs berücksichtigt.

Eine Übersicht dazu vermitteln die Tabellen 1 bis 4:

Tabelle 1:
Kohortenstudien (mit eingebetteten Fall-Kontroll-Studien) zur Beziehung zwischen silikoseinduzierender Staubexposition und Lungenkrebs

Herkunft	Autoren	Jahr
Goldminenarbeiter in South Dakota / USA	McDONALD et al.	(1978)
	STEENLAND & BROWN	(1995)
Goldminenarbeiter / Südafrika	HNIZDO & SLUIS-CREMER	(1991)
	HNIZDO et al.	(1997)
	REID & SLUIS-CREMER	(1996)
Goldminenarbeiter in Ontario / Canada	KUSIAK et al.	(1991)
Goldminenarbeiter in Westaustralien	DE KLERK & MUSK	(1998)
Bergleute aus den Haematiterzgruben von Longyan und Taochong / China	CHEN et al.	(1990)
Bergleute aus Zinnerzgruben der Region Cornwall/Großbritannien	HODGSON & JONES	(1990)
Bergleute aus Kupfer- oder Zinkerzminen / Ostfinnland	AHLMAN et al.	(1991)
Bergleute aus verschiedenen Erzbergwerken ohne Exposition im Uranbergbau und ohne Exposition gegenüber Dieselrußpartikel / USA	AMANDUS & COSTELLO	(1991)
Erzbergleute und Keramikarbeiter / Süd-Zentralchina	CHEN et al.	(1992)
	McLAUGHLIN et al.	(1992)
Übertagebergleute aus Taconit (Eisenjaspiliterz)minen / Minnesota, USA	COOPER et al.	(1992)
Bergleute aus Blei- und Zinkminen auf Sardinien / Italien	COCCO et al.	(1994a)
	CARTA et al.	(1994)
	COCCO et al.	(1994b)
Granitsteinarbeiter in Vermont/USA	COSTELLO & GRAHAM	(1988)
Steingewinner und -bearbeiter / Dänemark	GUÉNEL et al.	(1989)
Steinmetze / Japan	EBIHARA & KAWAMI	(1998)
Schiefergrubenarbeiter / Deutschland	MEHNERT et al.	(1990)
Steinbrucharbeiter / USA	COSTELLO et al.	(1995)
Beschäftigte in der Stein-, Steinbruch- und Keramikindustrie / Deutschland	ULM & WASCHULZIK	(1998)
	ULM et al.	(1999)
Beschäftigte in der Keramikindustrie / USA	THOMAS	(1982)
Sanitärkeramikarbeiter / USA	THOMAS & STEWART	(1987)
	THOMAS	(1990)
Beschäftigte in der Keramikindustrie / Niederlande	MEIJERS et al.	(1996)
Keramikhersteller (Pottery Workers) / Süd-Zentralchina	CHEN et al.	(1992)
	McLAUGHLIN et al.	(1992)
Keramikhersteller (Pottery Workers) / Großbritannien	WINTER et al.	(1990)
	McDonald et al.	(1995)
	CHERRY et al.	(1995)
	BURGESS et al.	(1997)

Herkunft	Autoren	Jahr	
Beschäftigte in der Herstellung feuerfester Silikasteine / Italien	CHERRY et al.	(1997)	
	McDonald et al.	(1997)	
	CHERRY et al.	(1998)	
	MERLO et al.	(1991)	
	PUNTONI et al.	(1988)	
	Beschäftigte in der Herstellung feuerfester Silika- und Tonsteine / China	DONG et al.	(1995)
		Diatomeenerdegewinner und -aufbereiter (Kieselgur) in Südkalifornien / USA	CHECKOWAY et al.
		CHECKOWAY et al.	(1996)
		CHECKOWAY et al.	(1997)
		CHECKOWAY et al.	(1999)
	Diatomeenarbeiter (Gewinnung, Aufbereitung, Transport) / Nordisland	RAFNSSON & GUNNARS-DOTTIR	(1997)
Gießereiarbeiter / Dänemark	SHERSON et al.	(1991)	
Gießereiarbeiter in Michigan / USA	ANDJELKOVICH et al.	(1990, 1992)	
	ANDJELKOVICH et al.	(1994)	

Tabelle 2:

Fall-Kontroll-Studien zur Beziehung zwischen silikoseinduzierender Staubexposition und Lungenkrebs

Herkunft	Autoren	Jahr
Norditalien, Region Belluno (klinikbasiert)	MASTRANGELO et al.	(1988)
Südafrika (autopsieregister- und industriebasiert, Goldminenarbeiter)	HESSEL et al.	(1990)
Provinz Guangxi / China (industriebasiert, Zinnbergleute)	FU et al.	(1994)
New Mexico / USA (industriebasiert, Uranbergleute)	SAMET et al.	(1994)
Westaustralien (industriebasiert, Goldminenarbeiter)	de KLERK et al.	(1995)
Zentralitalien (populationsbasiert in einer Region mit traditioneller Bodenständigkeit von keramischen Betrieben)	FORASTIERE et al.	(1986)
	LAGORIE et al.	(1990)
Niederlande (klinik- bzw. autopsieregisterbasiert mit regionalem Bezug zur feinkeramischen Industrie)	MEIJERS et al.	(1990)
	China (industriebasierte eingebettete Fall-Kontroll-Studie, Eisen- und Stahlindustrie)	XU et al.
Deutschland (bevölkerungsbasiert)	BOLM-AUDORFF et al.	(1998)

Tabelle 3:

Kohortenstudien zur Analyse der Beziehungen zwischen quarzstaubinduzierten Pneumokoniosen und Lungenkrebs

Herkunft	Autoren	Jahr
Schwedisches Silikoseregister	WESTERHOLM	(1980)
Als Berufskrankheit entschädigte Silikosen in der Region Piemont / Italien	RUBINO et al.	(1985)
Als Berufskrankheit bestätigte entschädigte Silikosen / Schweiz	SCHÜLER & RÜTTNER	(1986)
An Silikose Erkrankte aus dem Nationalen Pneumokonioseregister / Schweden	WESTERHOLM et al.	(1986)
Als Berufskrankheit entschädigte Silikosen in Ontario / Canada	FINKELSTEIN et al.	(1987)
Als Berufskrankheit entschädigte Silikosen in Veneto / Italien	ZAMBON et al.	(1987)
Als Berufskrankheit entschädigte Silikosen/Siliko-Tuberkulosen / Österreich	NEUBERGER et al.	(1986, 1988)
Als Berufskrankheit entschädigte Silikosen in der Region Latium / Italien	FORASTIERE et al.	(1989)
Als Berufskrankheit entschädigte Silikosen in Québec / Canada	INFANTE-RIVARD et al.	(1989)
Stationär behandelte Silikosepatienten / Japan	CHIYOTANI et al.	(1990)
Silikosen der Keramikarbeiter im Schwedischen Pneumokonioseregister	TORNLING et al.	(1990)
Im Rahmen der Überwachung von staubexponierten Arbeitern diagnostizierte Silikosen / North Carolina	AMANDUS et al.	(1991,1995)
Entschädigte Silikosen aus der Datei des Instituts für Arbeitsmedizin Cagliari / Italien	AMANDUS et al.	(1992)
Entschädigte Silikosen aus der Datei des Instituts für Arbeitsmedizin Cagliari / Italien	CARTA et al.	(1991)
Silikosen aus Granitsteinbrüchen des Nationalen Silikoseregisters / Singapur	CHIA et al.	(1991)
Entschädigte und nicht entschädigte Silikosen des Nationalen Berufskrankheitenregisters / Finnland	PARTANEN et al.	(1994)
Im Rahmen der Überwachung von staubexponierten Bergleuten diagnostizierte Silikosen / Ontario Canada	FINKELSTEIN	(1995)
Antragsteller auf Entschädigung einer Silikose / USA	FINKELSTEIN	(1998)
In einer Berufskrankheitenklinik diagnostizierte Silikosen /Italien	GOLDSMITH et al.	(1995)
Silikosen aus 47 Bergbau- und Industriebetrieben der Metallurgie / China	MERLO et al.	(1995)
Silikosen aus 47 Bergbau- und Industriebetrieben der Metallurgie / China	WANG et al.	(1996)
Als Berufskrankheit entschädigte Pneumokoniosen / Japan	EBIHARA & KAWAMI	(1998)

Tabelle 4: Metaanalysen

Herkunft	Autoren	Jahr
Metaanalyse von Studien zum Lungenkrebs unter an Silikose Erkrankten	SMITH et al.	(1995)
Metaanalyse zu den Beziehungen zwischen Pneumokoniose und Lungenkrebs	TSUDA et al.	(1997)

Zur besseren Differenzierung und in Anbetracht unterschiedlicher Expositionsverhältnisse wird die Bewertung der **Kohortenstudien** zu Beziehungen zwischen silikoseinduzierender Staubexposition und Lungenkrebs für unterschiedliche Wirtschaftsbereiche gesondert vorgenommen.

- Die Studien aus dem **Erzbergbau** (Tabelle 5) lassen folgende Schlussfolgerungen zu:
 - (1) Für quarzstaubexponierte Personen kann keine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos nachgewiesen werden, wenn sich die Effektmaße auf den Vergleich mit nicht an Silikose Erkrankten oder mit einer nach dem Silikosestatus undifferenzierten Gesamt- oder Subkohorte beziehen. Sofern sich das Lungenkrebsrisiko von Beschäftigten mit einer hohen Quarzstaubexposition verdoppelt und das Risiko für an Silikose Erkrankte nicht kontrolliert werden kann, muss in Anbetracht des in vielen Studien gefundenen hohen silikoseassoziierten Lungenkrebsrisikos angenommen werden, dass auch in der betrachteten Kohorte nicht diagnostizierte Silikosen vorliegen. Demzufolge ist es nach dieser Datenlage nicht möglich, wissenschaftlich begründete Kriterien anzugeben, aus denen unabhängig vom Vorliegen einer Silikose eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos abgeleitet werden kann.
 - (2) Es ist mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit ableitbar, dass im Verlauf der medizinischen Überwachung radiologisch diagnostizierte Silikosen/Siliko-Tuberkulosen mit einem mehr als verdoppelten Lungenkrebsrisiko korrelieren. Im Vergleich mit silikoseregister-basierten Kohorten- oder mit Fall-Kontroll-Studien sind die belegschaftsbasierten Kohortenstudien überwiegend nicht durch "Selektion Bias" belastet. Das Lungenkrebsrisiko der an Silikose Erkrankten wird meistens durch drei Faktoren mehr oder weniger stark unterschätzt. Der erste Faktor betrifft den Vergleich der an Silikose Erkrankten mit nicht an Silikose Erkrankten, deren radiologischer Status sich auf den zurückliegenden Zeitraum der periodischen Überwachungsuntersuchungen bezieht und sich in der Periode zwischen dem Ende der Quarzexposition und dem Auftreten von Lungenkrebs ändern kann, aber unkontrolliert bleibt. Der zweite betrifft den Healthy-Worker-Effekt, der - wie mehrere Studien zeigen - insbesondere bei Untertagebergleuten auch hinsichtlich des Lungenkrebsrisikos wirksam werden kann und in SMR-Studien ohne zusätzlichen internen Vergleich potentiell zu einer Unterschätzung kanzerogener Effekte führt. Der dritte betrifft Kohorten mit einem sehr hohen Silikoserisiko mit der Folge, dass unter den Todesursachen nichtmaligne quarzstaubinduzierte Krankheiten mit dem Lungenkrebs konkurrieren (bias from competing risk).
 - (3) Die Verdopplung des Lungenkrebsrisikos unter den an Silikose Erkrankten tritt unabhängig vom Rauchen auf, sie betrifft sowohl Raucher als auch Nichtraucher.
- Für **Natursteingewinner und -bearbeiter** (Tabelle 6) ist insgesamt eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos ohne Vorliegen einer Silikose nicht beweisbar. Verdoppelte oder mehr als verdoppelte relative Risiken sind mit hoher Wahrscheinlichkeit silikoseassoziiert. Die in den Studien gefundenen erhöhten relativen Risiken für Lungenkrebs korrelieren stark mit

der Intensität und Dauer der Quarzstaubexposition sowie dem Vorliegen einer Silikose. Trotz der z.T. unvollständigen Kontrolle des Rauchens ist es deshalb unwahrscheinlich, dass diese enge Beziehung durch ein raucherbedingtes Confounding hervorgerufen wird. Die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Assoziation wird durch die mit der Intensität der Quarzstaubexposition konsistent einhergehende Kombination erhöhter Risiken für Lungenkrebs, Silikose, Siliko-Tuberkulose und andere quarzstaubassoziierte nichtmaligne Krankheiten des Atmungssystems gestützt.

- Aus allen betrachteten relevanten Studien der **keramischen Industrie** (Tabelle 7) resultieren Hinweise auf eine Assoziation zwischen Quarzstaubexpositionen und Lungenkrebs. Wurden Dosis-Häufigkeits-Beziehungen analysiert, so sind sie in der Tendenz positiv, insbesondere auch in raucheradjustierten Studien. Eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos bzw. ein Trend dahin zeigt sich für die Erkrankung an Silikose, für hohe kumulative Quarzstaubexpositionen und hohe mittlere Quarzstaubkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz wie bei Tätigkeiten in Feuerungs- und Postfeuerungsprozessen.
- Aus den drei Studien der **Silikat- und Tonsteinindustrie** (Tabelle 8) kann abgeleitet werden, dass eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos von quarzstaubexponierten Beschäftigten mit einem hohen Silikoserisiko in erster Linie beim Vorliegen einer Silikose evident wird. Mit dem starken Einfluss von konkurrierenden Todesursachen wird das Lungenkrebsrisiko der an Silikose Erkrankten eher unterschätzt. Für die nichtrauchenden an Silikose Erkrankten in der DONG-Studie wird das Lungenkrebsrisiko (SRR = 2,13) allerdings nicht unterschätzt, da nicht die Bevölkerung, sondern eine Industriearbeiterkohorte die Vergleichsbasis bildet.
- Unter Exposition gegenüber geglühten **Diatomeen** (Tabelle 9) kann eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos ab einer kumulativen Quarzfeinstaubexposition von ≥ 5 [(mg/m³) x Jahre] veranschlagt werden, die aber mit hoher Wahrscheinlichkeit mit silikotischen Veränderungen assoziiert ist.

Tabelle 5:

Zusammenfassung der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs im Erzbergbau

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle bzw. Fälle/Kontrollen	Effektmaß	CI _{95%}
Mc Donald	1978	Goldminenarbeiter/USA	6	SMR 1,76	
Steenland & Brown	1995	Goldminenarbeiter/USA	115	SMR† 1,07	0,88-1,28
		≥ 2 [(mg/m ³) x Jahre]*	28	1,31	0,87-1,89
		10-20 Expositionsjahre	35	1,55	1,08-2,16
		> 30 Jahre nach Expositionsbeginn	90	1,27	1,02-1,55
Reid & Sluis-Cremer	1996	Goldminenarbeiter/Südafrika	143	SMR 1,40	1,18-1,65
		Kumulative Feinstaubexposition bis 5 Jahre vor dem Tod pro [(mg/m ³)xJahre]		OR† 1,12	0,97-1,30

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle bzw. Fälle/ Kontrollen	Effektmaß	CI _{95%}	
Hnizdo et al.	1997	Goldminenarbeiter/Südafrika	78/386	OR† 1,0		
		<0,81 [(mg/m ³)×Jahre]**		1,83	(0,8-4,1)	
		0,81-1,29 [(mg/m ³)×Jahre]		1,85	(0,8-4,3)	
		1,32-1,89[(mg/m ³)×Jahre]		3,19	(1,3-7,6)	
Kusiak et al.	1991	Goldminenarbeiter/Kanada	98	SMR 1,29	1,15-1,45	
		Expositionsbeginn nach 1945		0,95	0,77-1,16	
de Klerk & Musk	1998	Goldminenarbeiter/Westaustralien	138	SMR 1,49	1,26-1,76	
		Silikotiker		OR† 1,59	1,10-2,28	
Chen et al.	1990	Haematiterzgruben/China	29	SMR 3,7	2,5-5,3	
		Untertagearbeiter				
		Nach der Staubexposition				
		-nicht exponiert		2	1,2	0,1-4,2
		-niedrig exponiert		3	2,6	0,5-7,6
		-mittel exponiert		4	2,6	0,7-6,6
		-stark exponiert		22	4,2	2,7-6,4
		Silikotiker		14	5,3	2,9-8,8
Nicht-Silikotiker	15	2,9	1,6-4,7			
Hodgson & Jones	1990	Zinnerzbergleute/Großbritannien	105	SMR 1,58	1,29-1,91	
		Nach Jahren der Untertagearbeit				
		0		8	0,83	
		< 5		15	0,91	0,51-1,50
		5-10		14	1,72	0,94-2,88
		10-20		21	1,76	1,09-2,70
		20-30		17	3,55	2,07-5,69
		> 30		15	4,47	2,50-7,37
Ahlmann et al.	1991	Kupfer- und Zinnerzbergleute/ Finnland	10	SMR 1,45	0,7-2,7	
Amandus & Costello	1991	Nicht-Uran-Erzbergleute/USA	118	SMR 1,18	0,98-2,90	
		Nicht-Silikotiker		14	1,73	0,94-2,90
		Silikotiker				
		Silikotiker vs. Nicht-Silikotiker (im internen Vergleich)			RR‡ 2,59	1,44-4,68

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle bzw. Fälle/ Kontrollen	Effektmaß	CI _{95%}
Chen et al.	1992	Erzminen- und Keramikarbeiter/China <i>Im internen Vergleich:</i> -keine/niedrige Staubexposition -mittlere Staubexposition -hohe Staubexposition -Silikotiker vs. Nicht-Silikotiker	330	SMR 0,79 RR 1,0 1,38 1,10 RR 1,22	0,71-0,88 1,0-1,9 0,9-1,4 0,9-1,6
McLaughlin et al. (eingebettete Fall- Kontroll- Studie)	1992	Eisen- und Kupferminenarbeiter (Teil der Kohorte von Chen et al. 1992) Quarzfeinstaub, kumulativ [(mg/m ³)×Jahre] Keine (0) 0,1-8,69 8,7-26,2 ≥ 26,3	117/113 31/138 21/68 5/25	OR† 1,0 1,3 1,3 0,7	
Cooper et al.	1992	Taconitminen- Übertagearbeiter/USA	62	SMR 0,67	0,52-0,86
Cocco et al. und Carta et al.	1994(a) 1994	Blei- und Zinkminenarbeiter/Italien ≥ 26 Jahre unter Tage Bleimine Zinkmine	5 1	SMR 2,04 1,35	
Cocco et al.	1994(b)	Belt Pickers (nur Frauen)	5	2,83	0,91-6,60

† adjustiert für Rauchen, bzw. Rauchen indirekt kontrolliert

‡ adjustiert für Rauchen, Ausschluss von hoher Radonexposition

* Konversion aus ≥48.000 Staubtagen mit 1 mppcf; Berechnungsgrundlage: 1 mppcf=0,01 mg/m³ pro Staubtag bei 240 Schichten pro Jahr

** Originaldaten (*respirable dust*) × 30% (Quarzgehalt) = *respirable silica*

Tabelle 6:

Zusammenfassung der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs in der Natursteingewinnung und -bearbeitung

Autoren	Jahr	Bereich/Variable		Effektmaß	CI _{95%} / p-Wert
Costello & Graham	1988	Granitarbeiter/USA	118	SMR 1,16	0,96-1,39
		Shed Worker	98	1,27	p<0,05
		>25 Jahre Latenz, ≥10 Expositionsjahre	17	1,73	1,01-2,77
		Quarry Worker	20	0,82	

Autoren	Jahr	Bereich/Variable		Effektmaß	CI _{95%} / p-Wert
Guénel et al.	1989	Steingewinner/-bearbeiter/Dänemark			
		Facharbeiter	44	SIR 2,00	1,49-2,69
		- Bornholm	8	1,19	0,51-2,69
		- Kopenhagen	18	3,06*	1,81-4,82
		Sandsteinarbeiter	7	8,08*	3,23-16,6
		Granitarbeiter	11	4,04*	2,02-7,23
		- übrige Regionen	18	1,92	1,67-3,03
		Ungelernte Arbeiter (nur Bornholmer)	24	1,81	1,16-2,70
		- Hersteller von Straßen- und Baumaterial	17	2,46	1,43-3,94
Koskela et al.	1994	Granitarbeiter/Finnland	36	1,40	0,98-1,93
		- Schwarzer Granit	1		
		- Roter Granit	18	1,17	0,69-1,85
		- Grauer Granit	17	1,75	1,02-2,81
		≥ 10 Expositionsjahre	13	2,32	p<0,01
		- ≥ 10 Jahre Latenz			
		Roter Granit		SIR 2,03	1,32-3,00
Grauer Granit		2,18	1,27-3,49		
Costello et al.	1995	Steinbrucharbeiter/USA			
		- weiße Arbeiter	51	SMR 1,29	0,96-1,70
		- nicht-weiße Arbeiter	40	1,19	0,88-1,62
		- Granitarbeiter (≥ 10 Expositionsjahre und ≥ 20 Jahre Latenz)	7	3,54	1,42-7,29
		- Kalksteinarbeiter (≥ 20 Jahre nach Expositionsbeginn)	23	1,50	0,95-2,25
Ulm & Waschulzik	1998	Steinbrucharbeiter/Deutschland			
		Nach kumulativer Quarzfeinstaubexposition			
		< 2,04 [(mg/m ³) × Jahre]		OR† 1,00	
		2,04-3,87 [(mg/m ³) × Jahre]		1,76	0,85-3,65
> 3,87 [(mg/m ³) × Jahre]		1,73	0,83-3,60		
Ebihara & Kawami	1998	Steinmetze/Japan	13	SMR 2,07	p<0,05
		Nach Pneumokoniosekategorie			
		0	1		2,44
		1	3		3,49
		0 und 1 zusammen	4	3,15	p<0,05
		2	4	6,87	p<0,01
		3	2	6,25	
		4	3	1,95	

Autoren	Jahr	Bereich/Variable		Effektmaß	CI _{95%} / p-Wert
Mehnert et al.	1990	Schiefergrubenarbeiter/Deutschland	27	1,09	0,72-1,59
		- Nicht-Silikotiker	18	0,91	0,54-1,44
		- Silikotiker	9	1,83	0,84-3,48
		- ≥ 20 Jahre beschäftigt			
		Nicht-Silikotiker	11	1,32	0,66-2,36
Silikotiker	6	2,40	0,88-5,22		

† adjustiert für Rauchen, Silikose als Berufskrankheit, Asbestexposition, PAH's, Dieselruß und Schweißrauche

* adjustiert für regionale Unterschiede und Rauchgewohnheiten

Tabelle 7:

Zusammenfassung der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs in der keramischen Industrie

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} / p-Wert
Thomas	1982	Keramikarbeiter/USA	178	PMR 1,21	p<0,01
		- Sanitärkeramiker	62	1,80	p<0,01
Thomas	1990	Sanitärkeramiker/USA	52	SMR 1,43	1,07-1,88
		< 15 Expositionsjahre	19	1,62	1,0-2,5
		15-20 Expositionsjahre	19	1,68	1,0-2,6
Meijers et al.	1996	Keramikarbeiter/Niederlande	30	0,88	
		Quarzfeinstaubexposition			
		- gering	9	SMR 0,82	
		- mittel	10	0,75	
		- hoch	11	1,15	
		- Nicht-Pneumokoniotiker	20	0,68	
- Pneumokoniotiker	10	2,20	p<0,05		
Chen et al.	1992	Keramikarbeiter/China		SMR 0,58	p<0,05
		<i>Relatives Lungenkrebsrisiko im internen Vergleich Silikotiker vs. Nicht-Silikotiker</i>		RR 1,63	0,8-3,4
McLaughlin et al.	1992	<i>Eingebettete Fall-Kontroll-Studie (dieselbe Kohorte wie bei Chen et al. 1992 !)</i> Nach Quarzfeinstaub (respirable silica), kumulativ [(mg/m ³) × Jahre]			

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} / p-Wert
Winter et al.	1990	Keine (0)	11	OR	1,0
		0,1-8,69	17	1,8†	1,04-2,87*
		8,7-26,2	27	1,5†	0,99-2,18
		≥ 26,3	7	2,1†	0,80-4,12
		Keramikarbeiter/Großbritannien Nach kumulativer Quarzfeinstaub- exposition [(mg/m ³) × Jahre]	60	SMR 1,32	1,00-1,69
McDonald et al.	1995	0-0,14	5	1,08†	0,35-2,54
		0,15-0,49	8	0,99†	0,43-1,95
		0,50-1,49	25	1,62†	1,05-2,39
		≥ 1,50	21	1,51†	0,93-2,31
		Keramikarbeiter/Großbritannien Pneumokoniotiker (laut Totenschein)	112	PMR 1,04	CI _{90%} : 0,86-1,25
Cherry et al.	1995	<i>Eingebettete Fall-Kontroll-Studie (Fälle und Kontrollen sind Raucher)</i> ≥ 10jährige Quarzexposition	7	1,75	CI _{90%} : 0,70-3,60
				OR 2,8	CI _{90%} : 1,1-7,5
		Keramikarbeiter/Großbritannien	68	<i>lokale</i> SMR 1,28 <i>nationale</i> SMR 1,91	CI _{90%} : 1,04-1,57 CI _{90%} : 1,62-2,55
Cherry et al.	1997	<i>Eingebettete Fall-Kontroll-Studie</i> Kumulative Quarzfeinstaubexposition ≥ 4 [(mg/m ³) × Jahre]		OR 0,60‡	CI _{90%} : 0,26-1,41
		≥ 20 Expositionsjahre		0,48‡	CI _{90%} : 0,21-1,09
		Mittlere Quarzfeinstaubexposition ≥ 0,2 mg/m ³		1,68‡	CI _{90%} : 0,93-3,03
		Max. Quarzfeinstaubexposition ≥ 0,4 mg/m ³		2,07‡	CI _{90%} : 1,04-4,14
		Feuerungs- und Postfeuerungs- prozesse (1000 - 1400°C)		2,17‡	CI _{90%} : 1,16-4,07
Cherry et al.	1998	<i>(Reanalyse der Subkohorte der Staffordshire-Potteries)</i> Mittlere Quarzfeinstaubkonzentration 0,1 (mg/m ³)		1,66‡	1,14-2,31

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} /p-Wert
Ulm & Waschulzik	1998	Beschäftigte der keramischen und Glasindustrie/Deutschland Nach kumulativer Quarzfeinstaubexposition < 2,04 [(mg/m ³) × Jahre] 2,04-3,87 [(mg/m ³) × Jahre] > 3,87 [(mg/m ³) × Jahre]		OR 1,0**	
				0,92**	0,50-1,71
				1,40**	0,71-2,77
		Nach durchschnittlicher Quarzfeinstaubexposition < 0,075 mg/m ³ 0,075-0,15 mg/m ³ > 0,15 mg/m ³		1,0**	
				1,29**	0,83-1,98
				1,25**	0,51-3,06

† adjustiert für Rauchen

* nach Angaben der IARC-Arbeitsgruppe Silica/1997

‡ adjustiert nach Rauchen und radiologischen Veränderungen und unter Berücksichtigung einer 10jährigen Latenz

** adjustiert für Rauchen, Silikose als Berufskrankheit, Asbestexposition, PAHs, Dieselruß und Schweißrauche

Tabelle 8:

Zusammenfassung der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs in der Silikat- und Tonsteinindustrie

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} /p-Wert
Puntoni et al.	1988	Silikatsteinindustrie/Italien	11	SMR 1,83	0,91-3,27
		Nicht-Silikotiker	5	2,08	0,67-4,84
		Silikotiker*	6	1,67	0,61-3,64
Merlo et al.	1991	Silikatsteinindustrie/Italien > 19 Jahre beschäftigt und > 19 Jahre seit Beschäftigungsbeginn	28	1,51	1,00-2,18
			13	2,01	1,07-3,44
Dong et al.	1995	Silikat- und Tonsteinhersteller Nach Zeit seit Expositionsbeginn	65	SSR ‡1,49	1,15-1,90†
		0-9 Jahre	2	0,88	
		10-19 Jahre	11	0,76	
		20-29 Jahre	35	1,77	p<0,01
		≥ 30 Jahre	17	2,39	p<0,01
		Nicht-Silikotiker	30	1,11	0,75-1,58†
		Silikotiker	35	2,10	1,46-2,92†
		Raucher	21	2,34	p<0,01
		Nichtraucher	12	2,13	p<0,05

	Silikotiker nach radiologischer Kategorie			
	I	21	1,97	p<0,01
	II	10	2,34	p<0,05
	III	4	2,55	

* als Berufskrankheit entschädigt

† CI_{95%} berechnet von der IARC-Arbeitsgruppe Silica/1997

‡ Standardized Rate Ratios berechnet im Vergleich mit der Mortalität einer Kohorte von Stahlarbeitern

Tabelle 9:

Zusammenfassung der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs in der Diatomeengewinnung und -aufbereitung

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} /p-Wert
Checkoway et al.	1993	Diatomeenarbeiter/Südkalifornien	59	SMR 1,43	1,09-1,84
		Nach 15jährigem Latenzintervall in Abhängigkeit von der kumulativen Quarzexposition (Intensitätsscore × Jahre)			
		< 50 (Referenz im internen Vergleich)		RR 1,0	
		50-99		1,19	0,52-2,73
		100-199		1,37	0,61-3,06
Checkoway et al.	1996	Reanalyse unter Kontrolle von Asbest	31		
		Nicht-Asbestexponierte nach kumulativer Quarzexposition (Intensitätsscore × Jahre)			
		< 50	15	SMR 1,13	0,63-1,86
		50-99	3	0,87	0,18-2,53
		100-199	7	2,14	0,86-4,41
Checkoway et al.	1997	Verlängerte Follow-up-Periode	77	1,44	1,14-1,80
		Nach kumulativer Quarzfeinstaubexposition [(mg/m ³) × Jahre]*			
		0,5 (Referenz im internen Vergleich)	22	RR** 1,0	
		0,5 - < 1,1	12	0,96	0,47-1,98
		1,1 - < 2,1	9	0,77	0,35-1,72
2,1 - < 5,0	14	1,26	0,62-2,57		
≥ 5,0	20	2,15	1,08-4,28		

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} / p-Wert
Checkoway et al.	1999	Reanalyse der Lungenkrebsmortalität nach radiologischem Silikosestatus und kumulativer Quarzfeinstaubexposition [(mg/m³) × Jahre]			
		ILO < 1/0 (n=1798)			
		< 0,5 [(mg/m ³) × Jahre]	13	SMR 1,05	0,56-1,79
		0,5-1,9 [(mg/m ³) × Jahre]	13	0,86	0,46-1,48
		2,0-4,9 [(mg/m ³) × Jahre]	10	1,25	0,60-2,29
		≥ 5,0 [(mg/m ³) × Jahre]	12	2,40	1,24-4,20
Rafnsson & Gunnarsdóttir	1997	Gewinnung, Aufbereitung und Hafenumschlag von Diatomeen/Nordisland†	5	SIR 1,14	0,37-2,65
		- männliche Hafenumschlagarbeiter	5	1,62	0,53-3,79
		≥ 300 h Beschäftigung	3	4,48	0,92-13,1

* bezogen auf kristallinen Quarz im Feinstaub

** bezogen auf 15 Jahre *Exposure Lag*

† Silikosen wurden bei jährlichen Vorsorgeuntersuchungen nicht beobachtet

In einer Reanalyse zur Studie von Checkoway et al. (1997) bestätigen Rice et al. (2001) das signifikant ansteigende Lungenkrebsrisiko der Diatomeearbeiter in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition gegen kristallines Siliziumdioxid (hauptsächlich Cristobalit) in alveolengängiger Form.

Für Beschäftigte in **Gießereien** (Tabelle 10) mit einer hohen Quarzfeinstaubexposition und einem hohen Silikoserisiko deutet sich eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos an, ein epidemiologischer Beweis ist anhand der vorliegenden Studien aber nicht möglich.

Tabelle 10:

Zusammenfassung der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs in Gießereibetrieben

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} / p-Wert
Sherson et al.	1991	Gießereiarbeiter/Dänemark			
		Nicht-Survey-Teilnehmer	5	SIR 2,66	0,86-6,21
		Teilnehmer am freiwilligen Survey	161	1,28	1,10-1,49
		Nach Beschäftigungsdauer (Jahre)			
		< 10	41	0,99	0,73-1,34
		10-19	34	1,19	0,85-1,67
		20-29	38	1,28	0,93-1,76
		≥ 30	48	1,85	1,39-2,45
Ohne radiologischen Silikosebefund	150	1,25	1,07-1,47		

Autoren	Jahr	Bereich/Variable	Beobachtete Fälle	Effektmaß	CI _{95%} p-Wert	
Andjelkovich et al.	1992	Mit radiologischem Silikosebefund	11	1,71	0,85-3,06	
		0‰	23	0,95	0,60-1,42	
		1-39‰	47	1,19	0,89-1,58	
		40-250‰	75	1,40	1,16-1,76	
		Nur Metallgießer	15	2,13	1,19-3,52	
		Gießereiarbeiter/USA				
		Alle Männer	139	SMR 1,27	p<0,01	
		Kernmacher	19	1,01		
		Schmelzer	6	0,64		
		Former	36	1,32		
Putzer	29	1,51	p<0,05			
Service-/Instandhaltungspersonal	43	1,42	p<0,05			
Musterbau	6	1,38				
Andjelkovich et al.	1994	<i>Eingebettete Fall-Kontrollstudie</i> Kernmacher (≥ 5 Jahre beschäftigt und 10jährige Latenzperiode) Nach kumulativer Quarzfeinstaubexposition bei 15jähriger Latenzperiode		OR† 2,52	1,06-5,97	
		1. Quantil (Referenz)		1,0		
		2. vs. 1. Quantil		1,74	p<0,05	
		3. vs. 1. Quantil		1,20		
		4. vs. 1. Quantil		1,26		

† im konditionalen logistischen Regressionsmodell unter Adjustierung für Rauchen

Aus den **Fall-Kontroll-Studien** zur Beziehung zwischen silikoseinduzierender Quarzstaubexposition und Lungenkrebs ist abzuleiten:

- Sowohl die **bevölkerungs-** als auch die **klinikbasierten Fall-Kontroll-Studien** (Tabelle 11) weisen signifikante, vom Rauchen unabhängige, zweifach und mehr erhöhte Lungenkrebsrisiken in Beziehung zu einer Quarzstaubexposition auf. In der deutschen Studie (Bolm-Audorff et al. 1998) wurde zusätzlich für eine potentielle Asbestexposition adjustiert. Keine der vier Studien konnte die Beziehungen zwischen radiologischem Silikosestatus und Lungenkrebs untersuchen. Beim Vorliegen einer entschädigten Silikose zeigt sich ein bedeutend höheres Lungenkrebsrisiko als unter quarzstaubexponierten Personen ohne entschädigte Silikose. Die zweifach und mehr erhöhten relativen Lungenkrebsrisiken in Abhängigkeit von einer hohen kumulativen Quarzstaubexposition in den Studien von Meijers et al. (1990) und Bolm-Audorff et al. (1998) sind wahrscheinlich mit silikotischen Veränderungen assoziiert. Zumindest ist nach dem Studiendesign nicht auszuschließen, dass silikotische Veränderungen vorlagen.

Tabelle 11:

Zusammenfassung der Ergebnisse von bevölkerungs- und klinikbasierten Fall-Kontroll-Studien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs

Autoren	Jahr	Bereich/Variable zur Exposition	Fälle	Kontrollen	Effektmaß	CI _{95%}		
Forastiere et al.	1986	Bevölkerungsbasiert mit hohem regionalem Anteil von Exponierten/Italien	72	314				
		Nicht-Quarzexponierte	34	191	OR 1,0†			
		Steinbrucharbeiter	5	24	1,0†	0,4-2,4		
		Keramikarbeiter	33	104	2,0†	1,1-3,5		
		- ohne entschädigte Silikose	18	79	1,4†	0,7-2,8		
		- mit entschädigter Silikose	15	25	3,9†	1,8-8,3		
Mastrangelo et al.	1988	Klinikbasiert/Italien	309	309				
		Nichtraucher	6	44	RR 1,0			
		- ohne Quarzexposition	3	32	1,0			
		- Quarzexposition, ohne Silikose	1	8	1,3	0,0-13,8		
		- Quarzexposition, mit Silikose	2	4	5,3	0,5-43,5		
		Raucher	303	265	8,4	3,9-20,4		
		- ohne Quarzexposition	170	152	11,9	4,2-46,5		
		- Quarzexposition ohne Silikose	85	87	10,4	2,9-44,4		
		- Quarzexposition mit Silikose	48	26	19,7	5,1-89,7		
		<i>Logistische Regressionsanalyse für matched pairs unter Kontrolle des Rauchens:</i>						
		- Ohne Quarzexposition	173	184	OR 1,0			
		- Quarzexposition, ohne Silikose	86	95	0,9	0,7-1,6		
		- Quarzexposition, mit Silikose	50	30	1,9	1,1-3,2		
		Nach Zeit der Quarzexposition						
		1-4 Jahre	56	53	1,1			
		5-9 Jahre	21	19	1,0			
		10-14 Jahre	17	13	1,4			
≥ 15 Jahre	27	16	1,6					
- Steinbrucharbeiter	5	8	0,7					
- Tunnelbauer	65	50	1,3					
Meijers et al.	1990	Klinikbasiert/Niederlande (Männer)	381	381				
Nach Index der kumulativen Quarzexposition in der Feinkeramikindustrie‡								

Autoren	Jahr	Bereich/Variable zur Exposition	Fälle	Kontrollen	Effektmaß	CI _{95%}	
Bolm-Audorff et al.	1998	< 1 (Vergleichslevel)	17	28	OR 1,0		
		1-9	32	25	2,11	0,95-4,68	
		10-39	16	14	1,88	0,74-4,79	
		40-79	8	5	2,64	0,74-9,40	
		≥ 80	6	1	9,88	1,09-89,3	
		Bevölkerungsbasiert/ Deutschland					
		Männer nach Quarzexposition					
		Nicht exponiert	2.679	2.990	OR† 1,0		
		Exponiert	819	551	1,41	1,22-1,62	
		Männer nach Expositionsjahren					
		[0, 3]	272	207	1,34	1,08-1,68	
		[3, 10]	220	154	1,33	1,04-1,70	
		[10, 20]	126	77	1,45	1,04-2,02	
		[20, 30]	100	45	2,28	1,50-3,47	
		> 30	101	68	1,21	0,84-1,73	
		Männer nach Silikoserisiko					
		Niedrig	316	237	1,28	1,04-1,58	
		Mittel	111	80	1,18	0,85-1,65	
		Hoch	392	234	1,62	1,32-1,98	
		Männer in Silikoserisiko berufen nach kumulativer Quarzfeinstaubexposition					
		[0, 1] [(mg/m ³) × Jahre]	168	126	1,21	0,92-1,60	
		[1, 5] [(mg/m ³) × Jahre]	179	115	1,39	1,05-1,84	
		[5, ∞] [(mg/m ³) × Jahre]	166	80	1,91	1,39-2,63	
		Männer nach Silikosestatus					
		Negativ	3.368	3.491	1,0		
		Positiv	52	27	1,46	0,87-2,46	
		keine Angaben	78	23	3,45	2,00-5,95	
Frauen nach Quarzexposition							
Nicht exponiert	643	649	1,0				
Exponiert	43	18	2,13	1,12-4,05			
Frauen nach Expositionsjahren							
[0, 3]	24	10	2,06	0,87-4,88			
[3, 10]	12	3	2,78	0,69-11,27			
Frauen nach Silikoserisiko							
Niedrig	28	15	1,71	0,83-3,50			
Mittel	15	2	5,39	1,12-26,03			

† adjustiert für Rauchen

‡ alle ORs dieser Studie adjustiert für Rauchen und potentielle Asbestexposition

- Aus den ermittelten relativen Risiken der fünf **industriebasierten Fall-Kontroll-Studien** (Tabelle 12) ergibt sich im Vergleich mit den bevölkerungs- und klinikbasierten Fall-Kontroll-Studien eine schwächere Assoziation zwischen Quarzstaubexposition und Lungenkrebs. Signifikant verdoppelte bzw. annähernd verdoppelte Lungenkrebsrisiken zeigten nur die Studien von Fu et al. (1994) und Xu et al. (1996), bei denen hohe Quarzstaubexpositionen betrachtet bzw. radiologisch positive mit radiologisch negativen Befunden verglichen werden. In beiden Studien gibt es methodische Aspekte, die eher auf eine Unterschätzung als auf eine Überschätzung des Lungenkrebsrisikos hinweisen. Die durch methodische Probleme belasteten Studien von Hessel et al. (1990) und Samet et al. (1994) zeigen die schwächste und statistisch nichtsignifikante Beziehung zwischen Silikose und Lungenkrebs. In diesen Studien kommt es zu einer Unterschätzung des Lungenkrebsrisikos der an Silikose Erkrankten, weil sie keinen Bezug zu Nicht-Quarzstaubexponierten berücksichtigen. In der Studie von de Klerk et al. (1995) werden weder der Einfluss von silikotischen Befunden noch der Einfluss von quantitativen Daten der Quarzfeinstaubexposition auf das Lungenkrebsrisiko betrachtet. Die ausschließliche Verwendung der Dauer der Untertagearbeit als Expositionsvariable erweist sich in der Studie möglicherweise als weniger geeignetes Surrogat für die quantitative Expositionsbewertung.

Tabelle 12:

Zusammenfassung der Ergebnisse von industriebasierten Fall-Kontroll-Studien zur Beziehung zwischen Quarzfeinstaubexposition und Lungenkrebs

Autoren	Jahr	Bereich/Variable zur Exposition	Fälle	Kontrollen	Effektmaß	CI _{95%}
Hessel et al.	1990	Industriebasiert/Südafrika Goldminenarbeiter	231	318		
		- parenchymatöse Silikose	124	163	OR* 1,10	0,77-1,58
		- hiloglanduläre Silikose	192	252	1,31	0,83-2,08
		- pleurale Silikose	51	83	0,79	0,52-1,19
Fu et al.	1994	Industriebasiert/China Zinnbergleute	79		188	
		Nach Zeit der Staubexposition unter Tage (Jahre)				
		0	21	82***	OR 1,0	
		< 10	24	55	1,69	1,08-2,50
		10-	22	37	2,18	1,31-3,17
		20-	12	15	3,21	1,70-5,60
		Staubexposition gesamt	58	106	2,13	1,27-3,60
		Nach radiologischem Silikosebefund				
Negativ	42	132	1,0			
Positiv	37	56	2,03	1,25-3,29		
Samet et al.	1994	Industriebasiert/USA Uranbergleute	65	216		

Autoren	Jahr	Bereich/Variable zur Exposition	Fälle	Kontrollen	Effektmaß	CI _{95%}		
de Klerk et al.	1995	Erster radiologischer Befund zu Beschäftigungsbeginn ($\geq 1/0$)	98	744	OR** 1,33	0,31-5,72		
		Zweites Röntgenbild ($\geq 1/0$), Median des Intervalls 12 Jahre			1,16	0,35-3,84		
		Industriebasiert/Westaustralien Goldminenarbeiter						
		Nach Zeit der Untertagearbeit						
		Keine Untertagearbeit				OR† 1,0		
		0-4 Jahre				0,9	0,4-2,1	
		5-9 Jahre				0,9	0,4-2,3	
		10-19 Jahre				1,1	0,6-2,3	
		20-29 Jahre				0,9	0,4-1,7	
		30-39 Jahre				1,1	0,6-2,3	
≥ 40 Jahre		2,3	0,8-6,5					
nicht für Rauchen adjustiert:		5	0,9-7,0					
Xu et al.	1996	Industriebasiert/China Beschäftigte in der Eisen- und Stahlindustrie	610	952				
		Nach kumulativer Exposition Quarzstaub****) [(mg/m ³) × Jahre]						
		< 3,7			82	101	OR‡ 1,7	1,2-2,4
		3,7-10,39			74	104	1,5	1,0-2,1
		10,4-27,71			92	102	1,5	1,0-2,1
		$\geq 27,72$			108	104	1,8	1,2-2,5
		Gesamtstaub [(mg/m ³) × Jahre]						
		<69			102	136	1,4	1,2-1,9
		69-279			86	136	1,2	1,0-1,9
		280-882			109	138	1,4	1,0-2,0
≥ 883	139	136	1,9	1,3-2,5				

* Im logistischen Regressionsmodell, adjustiert nach Alter, Rauchen und kumulativer Exposition; bei Ausschluss von geringer Exposition (<1.000 Schichten)

** adjustiert für Strahlenexposition durch Radon und Radonzerfallsprodukte

† adjustiert für Rauchen

‡ bezogen auf nicht oder geringfügig Exponierte, adjustiert für Rauchen

*** nach Prüfung der Summe der Kontrollen sind in der Originalarbeit 189 statt 188 Kontrollen angegeben

**** In Originalarbeit der chinesischen und amerikanischen Autoren beziehen sich die Angaben zur Staubexposition auf *total dust* und auf *silica dust*, der Terminus *respirable silica* wird an keiner Stelle erwähnt. *Silica dust* ist hier der Quarzgehalt im Gesamtstaub [$E_{SiO_2} = (E_{cum-tot-dust}) \times (\% SiO_2)$]

In den zur Auswertung gelangten zwei **Metaanalysen** sind die seit 1980 zu den Beziehungen zwischen Silikose / Pneumokoniose und Lungenkrebs veröffentlichten epidemiologischen Untersuchungsergebnisse nach methodischen Qualitätskriterien ausgewählt und zusammengefasst.

Smith et al. (1995) bezog 23 Studien in die Metaanalyse ein. Für alle Studien ergab sich ein erhöh-

tes Risiko für an Silikose Erkrankte. Die Ergebnisse sind in den nachstehenden Tabellen 13 bis 19 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 13:

Zusammenfassung der in die Metaanalyse von Smith et al. (1995) einbezogenen Studien zur Beziehung zwischen Silikose und Lungenkrebs mit Effektmaßen, Konfidenzintervallen und Wichtungen (W)

Studientyp/ Autoren	Datenquelle/ Branche	Lungen- krebsfälle	Effektmaß	CI _{95%}	W
			SMR		
<i>Kohortenstudien</i>					
Amandus/ Costello 1991	ME† / Bergbau	14	1,7	0,9-2,9	11,2
Amandus et al. 1991	ME / Gemischt	33	3,0	2,2-4,2	27,9
Armstrong et al. 1979	ME / Bergbau	21	1,1	0,6-2,0	10,6
Carta et al. 1991	ME / Gemischt	22	1,3	0,8-2,0	18,3
Chen et al. 1992	Silikoseregister / Gemischt	?	1,2	0,9-1,6	46,9
Finkelstein et al. 1987	CR‡ / Unter-/ Übertagebergbau	78	2,4	1,8-3,2	46,4
Infante-Rivard et al. 1989	CR / Gemischt	83	3,5	2,8-4,3*	83,5
Mehnert et al. 1990	CR / Schiefer- bergbau	9	1,8	0,8-3,5	7,1
Neuberger et al. 1986	CR / Gemischt	42	1,4	1,0-1,9	37,3
Ng et al. 1990	CR / Gemischt	28	2,0	1,4-2,9	29,0
Puntoni et al. 1988	CR / Feuerfest- steinindustrie	6	1,7	0,7-3,6	5,7
Tornling et al. 1990	Pneumokoniose- register/Gemischt	9	1,9	0,8-3,6	6,8
Westerholm et al. 1986	Pneumokoniose- register/Gemischt	17	4,4	2,0-8,3	7,6
Zambon et al. 1986	CR / Gemischt	49	2,3	1,7-3,0	47,6
			OR		
<i>Fall-Kontroll- Studien</i>					
Cocco et al. 1990	ME / Gemischt	15	2,4	1,0-6,2	4,6
Lagorio et al. 1990	CR / Gemischt	15	3,9	1,8-8,3	6,6
Mastrangelo et al. 1988	CR / Gemischt	50	1,8	1,1-2,8	17,6
Steenland/ Beaumont 1986	Silikose auf Totenschein/ Granit	26	3,2	1,6-6,3**	8,2

Studientyp/ Autoren	Datenquelle/ Branche	Lungen- krebsfälle	Effektmaß	CI _{95%}	W
Standardisierte Inzidenzratios			SIR		
Chia et al.1991	Silikoseregister / Gemischt	9	2,0	0,9-3,9	7,1
Partanen et al. 1994	Silikoseregister / Gemischt	101	2,9	2,4-3,5	107,9
Sherson et al. 1991	ME / Gießereien	11	1,7	0,9-3,1	10,0
Mortalitäts Odds Ratios			MOR		
Forastiere et al. 1989	CR / Keramik	64	1,5	1,1-1,9	51,4
Schüler/Rüttner 1986	CR / Gemischt	180	2,2	1,8-2,7**	93,5

* berechnet nach Byar's Approximation

** testbasiertes Konfidenzintervall nach Miettinen (1976)

† ME=Medizinische Untersuchung (Survey/Surveillance)

‡ CR=Silikose-Kompensations-Register

Tabelle 14:

Von der Metaanalyse (von Smith et al. 1995) ausgeschlossene Studien zur Beziehung zwischen Silikose und Lungenkrebs mit Effektmaßen, Konfidenzintervallen und adjustierten Odds Ratios

Autoren	Datenquelle/Branche	Lungen- krebsfälle	Effektmaß	CI _{95%}	OR _{adj}
Studien mit einer Un- terschätzung des Lun- genkrebsrisikos					
Rubino et al. 1990	Silikose-Kompensations- register / Gemischt	81	PMR=1,4 MOR=2,1**	1,1-1,7*	
Hessel/Sluis-Cremer 1986	Bergbau – radiologische Silikose – autoptische Silikose	22	OR=1,1		1,8
		96	OR=1,2		1,9
Hessel et al. 1990	Autopsieregister/Bergbau – parenchymatöse Silikose – pleurale Silikose – hiloglanduläre Silikose	124	OR=1,1	0,8-1,5	1,8
		51	OR=0,8	0,5-1,2	1,3
		192	OR=1,3	0,8-2,0	2,1
Hnizdo/ Sluis-Cremer† 1991	Bergbau – parenchymatöse Silikose – pleurale Silikose – hiloglanduläre Silikose	?	OR=0,9	0,5-1,6	1,4
		?	OR=1,2	0,7-2,0	1,9
		69	OR=3,9	1,2-12,7	6,2

Autoren	Datenquelle/Branche	Lungenkrebsfälle	Effektmaß	CI _{95%}	OR _{adj}
Studien mit einer Überschätzung des Lungenkrebsrisikos					
Chiyotani et al. 1990	Klinikbasiert/Gemischt	44	OR=6,0	4,4-8,1	
Merlo et al. 1990	Klinikbasiert/Gemischt	26	SMR=5,0	3,3-7,4	

* berechnet nach Byar's Approximation

** MOR berechnet unter Berücksichtigung nicht lungenkrebsbedingter Todesfälle, die der Silikose zuzurechnen sind

† die Studie kontrolliert das Rauchen und die kumulative Quarzfeinstaubexposition

Tabelle 15:

Proportion der aus 11 Studien (mit angegebenen zur Silikose attributablen Todesfällen) berechneten Lungenkrebstodesfälle [Smith et al. 1995]

Autoren / Jahr	Nicht adjustiert*	Adjustiert†	Ratio
Infante-Rivard et al. 1989	0,17	0,31	1,8
Amandus et al. 1991	0,07	0,12	1,7
Carta et al. 1991	0,05	0,11	2,2
Finkelstein et al. 1987	0,08	0,13	1,6
Forastiere et al. 1989	0,12	0,17	1,4
Kurpa et al. 1986	0,14	0,23	1,6
Mehnert et al. 1990	0,10	0,16	1,6
Merlo et al. 1990	0,13	0,25	1,9
Ng et al. 1990	0,09	0,15	1,7
Puntoni et al. 1988	0,12	0,16	1,3
Zambon et al. 1986	0,08	0,10	1,3
			Durchschnitt: 1,6
			Range 1,3-2,2

* nicht adjustierte Proportion = alle Todesfälle durch Lungenkrebs dividiert durch alle Todesfälle ohne Lungenkrebs

† adjustierte Proportion = alle Todesfälle durch Lungenkrebs dividiert durch alle Todesfälle ohne Lungenkrebs minus attributable Todesfälle

Tabelle 16:

Ergebnisse der Metaanalyse zu Studien über die Beziehungen zwischen Silikose und Lungenkrebs: Analyse für alle Studien zusammen und nach Studiendesign [Smith et al. 1995]

	Alle Studien	Kohorten	Fall-Kontroll-Studien	MOR	SIR
RR	2,2	2,0	2,5	2,0	2,7
CI _{95%} für RR	2,1-2,4	1,8-2,3	1,8-3,3	1,7-2,4	2,3-3,2
Homogenität Chi-Quadrat (FG=a-1)	89,1**	57,7**	4,0	5,6**	4,2
Anzahl der Studien (a)	23	14	4	2	3

** signifikante Inhomogenität p<0,05

Tabelle 17:

Ergebnisse der Metaanalyse zu Studien über die Beziehungen zwischen Silikose und Lungenkrebs: Analyse für alle Studien nach den Quellen der Erhebung von an Silikose Erkrankten [Smith et al. 1995]

	Kompensationsregister	Silikoseregister	Freiwillige medizinische Untersuchungen
RR	2,2	2,2	2,6
CI _{95%} für RR	2,0-2,5	1,9-2,6	1,8-3,4
Homogenität Chi-Quadrat (FG=a-1)	35,5**	30,5**	2,7
Anzahl der Studien (a)	10	5	2

** signifikante Inhomogenität p<0,05

Tabelle 18:

Nach dem Rauchen adjustiertes Lungenkrebsrisiko von in die Metaanalyse einbezogenen Studien (Smith et al. 1995)

Autoren / Jahr	Effektmaße und CI _{95%} Nicht adjustiert		Effektmaße und CI _{95%} Für Rauchen adjustiert	
	Amandus/Costello 1991	SMR	= 1,6 (0,9-2,7)	SMR
Amandus et al. 1991	SMR	= 2,4 (1,5-3,9)	SMR	= 3,9 (2,4-6,4)
Cocco et al. 1990	OR	= 1,9 (0,9-3,9)*	OR	= 2,4 (1,0-6,2)
Lagorio et al. 1990	OR	= 3,4 (1,7-7,0)	OR	= 3,9 (1,8-8,3)

* Testbasiertes Konfidenzintervall berechnet nach Miettinen (1976)

Tabelle 19:

Lungenkrebsrisiko in Studien mit Daten für nichtrauchende an Silikose Erkrankte (Smith et al. 1995)

Autoren / Jahr	Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	Effektmaße	CI _{95%}
<i>Studien, in denen die erwarteten Fälle von Nichtrauchern berechnet wurden</i>				
Amandus et al. 1991	4	0,5	SMR = 8,6	(3,6-20,5)
Mastrangelo et al. 1988	2	0,4	OR = 5,3	(0,5-43,5)
<i>Studien, in denen die erwarteten Fälle in der Bevölkerung berechnet wurden (Raucher und Nichtraucher kombiniert)</i>				
Amandus/Costello 1991	1	1,9	SMR = 0,5	
Carta et al. 1991	4	5,9	SMR = 0,7	
Chia et al. 1991	1	0,7	SIR = 1,3	
Infante-Rivard et al. 1989	0	1,5	SMR = 0	
Partanen et al. 1994	1	2,3	SIR = 0,4	
Zambon et al. 1986	3	2,8	SMR = 1,1	
	=10	=15,1	Gepoolte SMR = 0,7	
		Adjustiert* =3,0*	Adjustierte SMR = 3,3	

* Insgesamt erwartete Todesfälle durch Lungenkrebs dividiert durch 5 unter der Annahme, dass annähernd 80% der Lungenkrebsfälle in der Bevölkerung dem Rauchen anzurechnen sind

Nach Ausschluss aller Studien mit einem potentiellen Bias durch Selektion ergab sich ein gepooltes RR = 2,2 (CI_{95%} 2,1 - 2,4). In den vier für das Rauchen adjustierten Studien war das rauchenadjustierte Effektmaß für das Lungenkrebsrisiko bei den an Silikose Erkrankten höher als die nichtadjustierten Resultate.

Aus der Metaanalyse ist zu folgern, dass

(1) die gefundene Verdopplung des Lungenkrebsrisikos bei den an Silikose Erkrankten nicht durch ein Confounding vom Rauchen oder Bias aus anderen Quellen erklärt werden kann

und dass

(2) die Ergebnisse die Annahme einer kausalen Assoziation zwischen Silikose und Lungenkrebs stützen.

Die Metaanalyse von Tsuda et al. (1997) basiert auf Mortalitätsstudien der Erscheinungsjahre 1980 bis 1994, von denen nach Ausschluss bias-belasteter oder anderweitig ungeeigneter Studien 30 in die weitere Auswertung einbezogen wurden.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 20 und 21 dargestellt.

Tabelle 20:

Liste der Studien zu den Beziehungen zwischen Pneumokoniose und Lungenkrebs mit Angabe der Effektmaße (Tsuda et al. 1997)

Autoren	Jahr	Studiendesign	Ermittelte Rate	CI _{95%}
Westerholm	1980	PMR. AB	4,46	(3,21-6,21)
Ames	1983*	CC. OR. AB	0,99	(0,57-1,73)
Nakagawa et al.	1985	CHT. CRR. B	5,50	(2,73-10,58)
Hessel et al.	1986*	CC. OR. AB	1,08	(0,64-1,83)
Forastiere et al.	1986	CC. MHRR. AB CD	3,9	(1,8-8,3)
Schüler & Rüttner	1986	CHT. SMR. AB	2,41	(2,06-2,82)
Kurpa et al.	1986	CHT. SMR. AB	3,12	(2,51-3,89)
Westerholm et al.	1986	CHT. SMR. AB	4,36	(2,64-7,01)
Steenland & Beaumont	1986	CC. OR. B	3,16	(1,47-6,87)
Zambon et al.	1987	CHT. SMR. AB	2,39	(1,86-3,02)
Finkelstein et al.	1987	CHT. SMR. AB	2,30	(1,87-2,97)
Finkelstein et al.	1987	CHT. SMR. AB	3,02	(1,73-4,89)
Mastrangelo et al.	1988	CC. LROR. AB CD	1,9	(1,1-3,2)
Puntoni et al.	1988	CHT. SMR. AB	1,67	(0,61-3,64)
Neuberger et al.	1988*	CC. MOR. AB	1,41	(1,21-1,64)
Infante-Rivard et al.	1989	CHT. SMR. AB	3,47	(2,8-4,3)
Forastiere et al.	1989	PMR. MOR. AB	1,5	(1,1-1,9)
Chiyotani et al.	1990	CHT. SMR. AB	4,80	(3,73-6,17)

Autoren	Jahr	Studiendesign	Ermittelte Rate	CI _{95%}
Mehnert et al.	1990	CHT. SMR. AB	1,83	(0,84-3,48)
Tornling et al.	1990	CHT. SMR. AB	1,88	(0,85-3,56)
Chen et al.	1990	CHT. SMR. AB	5,3	(2,9-8,8)
Ng et al.	1990	CHT. SMR. AB	2,3	(1,35-2,93)
Merlo et al.	1990	CHT. SMR. AB	6,85	(4,47-10,0)
Hnizdo et al.	1991*	CC. MOR. AB	0,9	(0,5-1,6)
Amandus et al.	1991	CHT. MHRR. AB CD	3,9	(2,4-6,4)
Amandus et al.	1991	CHT. MHRR. AB C	1,96	(0,98-3,67)
Sherson et al.	1991	CHT. SMR. AB	1,71	(0,85-3,06)
Carta et al.	1991	CHT. SMR. AB	1,29	(0,85-1,93)
Meijers et al.	1991	CHT. SMR. AB	1,31	(0,81-2,06)
Hua et al.	1994	CC. OR. AB	2,03	(1,25-3,29)

Adjustierte Confounder:

A = Alter, C = Rauchen, D = Andere. B = nur Männer. CC = Fall-Kontroll-Studie. CHT = Kohortenstudie.

PMR = Proportionale Mortalitätsstudie. SMR = Standardisierte Mortalitäts (Inzidenz) Ratio. OR = Odds Ratio. MHRR= Mantel-Haenszel Rate Ratio. CRR= Crude Rate Ratio. LROR= Odds Ratio nach logistischer Regressionsanalyse.

* = ausgeschlossene Studien

Tabelle 21:

Liste der 10 japanischen Studien zu den Beziehungen zwischen Pneumokoniose und Lungenkrebs mit Angabe der Effektmaße (Tsuda et al. 1997)

Autoren	Jahr	Studiendesign	Ermittelte Rate	CI _{95%}
Tashiro et al.	1986	PMR. B	2,49	(1,14-5,45)
Ebihara et al.	1990	CHT. SMR. AB	3,18	(2,77-3,65)
Ebihara et al.	1990	CHT. SMR. AB	3,09	(2,19-4,38)
Shima et al.	1991	CHT. SMR. AB	2,14	(1,06-4,12)
Morinaga et al.	1991	CHT. SMR. AB	3,70	(1,78-6,81)

Autoren	Jahr	Studiendesign	Ermittelte Rate	CI _{95%}
JISHA	1993	PMR. AB	1,77	(1,03-3,03)
JISHA	1993	CHT. SMR. AB	2,14	(1,84-2,47)
JISHA	1993	PMR. AB	3,55	(2,16-5,83)
Yamamoto	1993	CC. MOR. AB	3,84	(2,64-5,60)
Ugaki	1994	PMR. B	4,17	(1,30-14,88)

Adjustierte Confounder:

A = Alter, B = nur Männer. CC = Fall-Kontroll-Studie. CHT = Kohortenstudie. PMR = Proportionale Mortalitätsstudie (diese Studien wurden nicht einbezogen). SMR = Standardisierte Mortalitäts Ratio. JISHA = Japan Industrial Safety and Health Association

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Metaanalyse von Tsuda et al. (1997) hinsichtlich der Beziehungen zwischen Silikose / Pneumokoniose und Lungenkrebs übereinstimmend mit der Metaanalyse von Smith et al. (1995) auf einen ursächlichen Zusammenhang hin. Dies kann beinhalten, dass Lungenkrebs als eine wichtige Komplikation bzw. Begleiterkrankung der Silikose auftritt oder dass damit eine direkte Kanzerogenität von Quarz ausgewiesen wird.

1.3.4. Zusammenfassende Bewertung der epidemiologischen Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse aus den vorstehend referierten Studien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die Mehrheit der berücksichtigten Kohortenstudien aus den Bereichen Erzbergbau, Gewinnung und Umschlag von Diatomeenprodukten und Gießereiindustrie zeigt eine enge Assoziation zwischen silikoseinduzierenden Staubexpositionen einerseits und dem vermehrten Auftreten von Lungenkrebs andererseits.
- Das Lungenkrebsrisiko von Steinkohlenbergleuten ist umstritten und im Rahmen der Beratungen zu dieser Empfehlung noch nicht hinreichend geprüft. Teilweise positiven Studien (Morfeld et al. 1998, Bolm-Audorff et al. 1998) stehen negative Studien gegenüber. Übersichten dazu bieten die Monographie der IARC (1997) und Greim (Hrsg.; 1999). Ergebnisse laufender Untersuchungen stehen noch aus. Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei Steinkohlenbergleuten ist beim gegenwärtigen Wissensstand daher von der o.g. Empfehlung einer neuen Berufskrankheit zunächst ausgenommen (Greim - Hrsg. 1998).
- Fernerhin wird aus den Studien deutlich, dass das Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von einer ansteigenden Intensität der Exposition gegenüber alveolengängigen Stäuben, die kristallines Siliziumdioxid enthalten, sowie beim Vorliegen einer Silikose - bzw. mit steigendem Silikoserisiko - tendenziell deutlich zunimmt.
- Diese Zusammenhänge bestätigen sich in der Mehrzahl der bevölkerungs- und klinikbasierten wie auch der industriebasierten Fall-Kontroll-Studien sowie in den unabhängig voneinander

durchgeführten Metaanalysen zum Lungenkrebsrisiko von an Silikose erkrankten Beschäftigten.

- Die stärkste Assoziation besteht zwischen dem Vorhandensein silikotischer Veränderungen und dem vermehrten Auftreten von Lungenkrebs. Hier kann ein z.T. mehr als verdoppeltes Lungenkrebsrisiko auch unter Ausschluss des Einflusses des Rauchens und anderer Confounder angenommen werden.
- Eine Differenzierung von einzelnen Berufsgruppen nach Maßgabe der aus Studien der Metaanalyse von Tsuda et al. (1997) entnommenen Rate Ratios (RR's) ergibt:

	RR	Studien
Erzbergleute	2,68	Ebihara et al. 1990; Zambon et al. 1987; Finkelstein et al. 1987; Infante-Rivard et al. 1989; Forastiere et al. 1989; Hua et al. 1994; Kupra et al. 1986
Steinbruch- arbeiter	2,65	Ebihara et al. 1990; Westerholm et al. 1986; Steenland und Beaumont 1986; Zambon et al. 1987; Finkelstein et al. 1987; Puntoni et al. 1988; Infante-Rivard et al. 1989; Forastiere et al. 1989; Amandus et al. 1991; Kupra et al. 1986; Mehnert et al. 1990
Gießereiarbeiter	2,61	Westerholm et al. 1986; Infante-Rivard et al. 1989; Forastiere et al. 1989; Sherson et al. 1991; Kupra et al. 1986
Keramikarbeiter	2,60	Shima et al. 1991; Forastiere et al. 1989; Finkelstein et al. 1987; Infante-Rivard et al. 1989; Chen et al. 1990

- Aus einigen Studien resultiert eine Dosis-Risiko-Beziehung zwischen der kumulativen Exposition gegenüber der alveolengängigen Masse an kristallinem SiO₂ und Lungenkrebs. Danach ist bei Expositionen gegenüber einer alveolengängigen Masse an kristallinem SiO₂ von kumulativ $\geq 1,9 [(mg/m^3) \times \text{Jahre}]$ in einer Studie mit einer Verdreifachung des Lungenkrebsrisikos zu rechnen.
- Auch dazu ist eine Differenzierung nach einzelnen Berufsgruppen möglich:

	$[(mg/m^3) \times \text{Jahre}]$	OR	CI _{95%}	Studie
Diatomeenarbeiter	$\geq 5,0$	2,15	1,1 - 4,3	Checkoway et al. 1997
Goldminenarbeiter	$\geq 1,9$	3,19	1,3 - 7,6	Hnizdo et al. 1997
Keramikarbeiter	$< 8,7$	1,8	1,04 - 2,87	McLaughlin et al. 1992
Versicherte der Stein- bruch- BG	2,04 - 3,87	1,76	0,9 - 3,7	Ulm und Waschulzik 1998
Exponierte (alle Branchen)	$\geq 5,0$	1,9	1,4 - 2,6	Bolm-Audorff et al. 1998

- Kumulative Expositionen der genannten Größenordnung korrelieren gleichzeitig mit einem hohen Silikoserisiko, insbesondere wenn dieser Dosisbereich bereits in relativ kurzen Expositionszeiten, z.B. innerhalb von 10 Jahren, erreicht wird. Dennoch ist die kumulative Dosis allein wohl kein Indikator, der unter allen Expositionsverhältnissen zuverlässig mit dem Auftreten von Silikose und Lungenkrebs korreliert.
- In Studien, in denen kumulative Expositionen gegen eine alveolengängige Masse an kristallinem SiO₂ von ≥ 5 [(mg/m³) x Jahre] mit einer annähernden Verdopplung des Lungenkrebsrisikos korrelieren, ließ sich der Effekt von silikotischen Veränderungen nicht immer bzw. nicht vollständig kontrollieren (Checkoway et al. 1997, 1999 und Bolm-Audorff et al. 1998).
- Studien mit kontrolliertem Einschluss der Silikose zeigen, dass die Silikose ($\geq 1/1$) eine stärkere Assoziation zum Lungenkrebsrisiko aufweist als die kumulative Feinstaubexposition. Bei wieder anderen Untersuchern war das Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition unter Kontrolle der Silikose ($\geq 1/0$) nicht erhöht, wohl aber in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Konzentration des kristallinen SiO₂ (Hnizdo et al. 1997; Cherry et al. 1998).
- Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand ist zu folgern, dass eine durch kristallines SiO₂ induzierte Verdopplung des Lungenkrebsrisikos nur in Verbindung mit dem Nachweis einer Silikose ($\geq 1/1$ nach der ILO- Röntgenklassifikation) als eine wissenschaftlich gesicherte Assoziation betrachtet werden kann.
- Die gegenwärtigen Kenntnisse rechtfertigen es nicht, eine hohe kumulative Dosis von eingeatmetem kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) allein und ohne Zeichen einer Lungenfibrose als ursächlich für den Lungenkrebs anzusehen.

2. Validität und Reliabilität der vorliegenden Erkenntnisse

Die Sichtung und Bewertung aller verfügbaren Studien erfolgte unter Beachtung des für Confounding, Effektmodifikation und Bias existierenden Potentials wie

Confounder

- Rauchen
- Konkurrierende Kanzerogene am Arbeitsplatz (z.B. Radonzerfallsprodukte, Asbestfasern, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Dieselmotorenemission),

Effektmodifikatoren

- Unterschiedliche Effekte von
 - * Art und Zusammensetzung des quarzhaltigen Feinstaubes
 - * Intensität und Dauer der Quarzfeinstaubexposition
- Einfluss physischer Belastung auf die alveolare Feinstaubdeposition
- Potentielle Interaktionen durch feinstaubinduzierte, mit dem Lungenkrebs als Todesursache konkurrierende Krankheiten
- Potentieller Einfluss unterschiedlicher Silikoseformen auf das Lungenkrebsrisiko

und

Verzerrende Faktoren

- Bias durch unvollständige Confounder- und Effektmodifikatorenkontrolle
- Bias durch geringe Sensitivität der Diagnostik zur Differenzierung von Gruppen

- Unvollständige Silikoseregister
- Fehlklassifikation bei der retrospektiven Schätzung der Exposition
- Unkontrollierter Healthy-Worker-Effekt

In Anbetracht der Bedeutung des Zigarettenrauchens für die Entstehung des Lungenkrebses ist es erforderlich, die Rolle dieses Confounders genauer zu betrachten, zumal in neueren Publikationen das durch epidemiologische Studien belegte erhöhte Lungenkrebsrisiko auch bei Silikosepatienten auf den Einfluss des Rauchens zurückgeführt und ein direkter Zusammenhang zwischen Quarzstaubexposition und Lungenkrebs eher bezweifelt wird (BIA-Report 2/2001 - Vorabveröffentlichung). Die relevanten Ergebnisse der betrachteten epidemiologischen Studien, in denen zu den Rauchgewohnheiten verlässliche und verwertbare Angaben enthalten sind, werden in den Abbildungen 3 bis 11 nochmals synoptisch dargestellt:

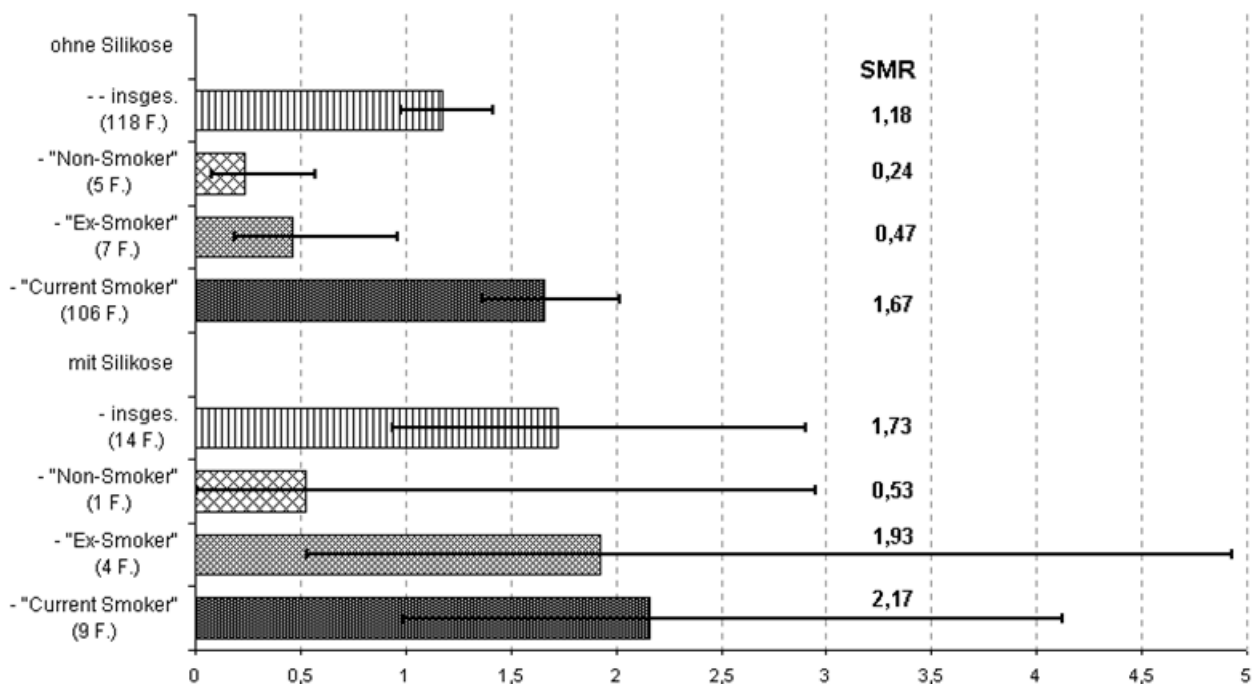


Abbildung 3: Lungenkrebsmortalität unter Erzbergleuten (SMR und CI 95 %)
Amandus & Costello 1991; N=9.912; 1959 - 1975, USA

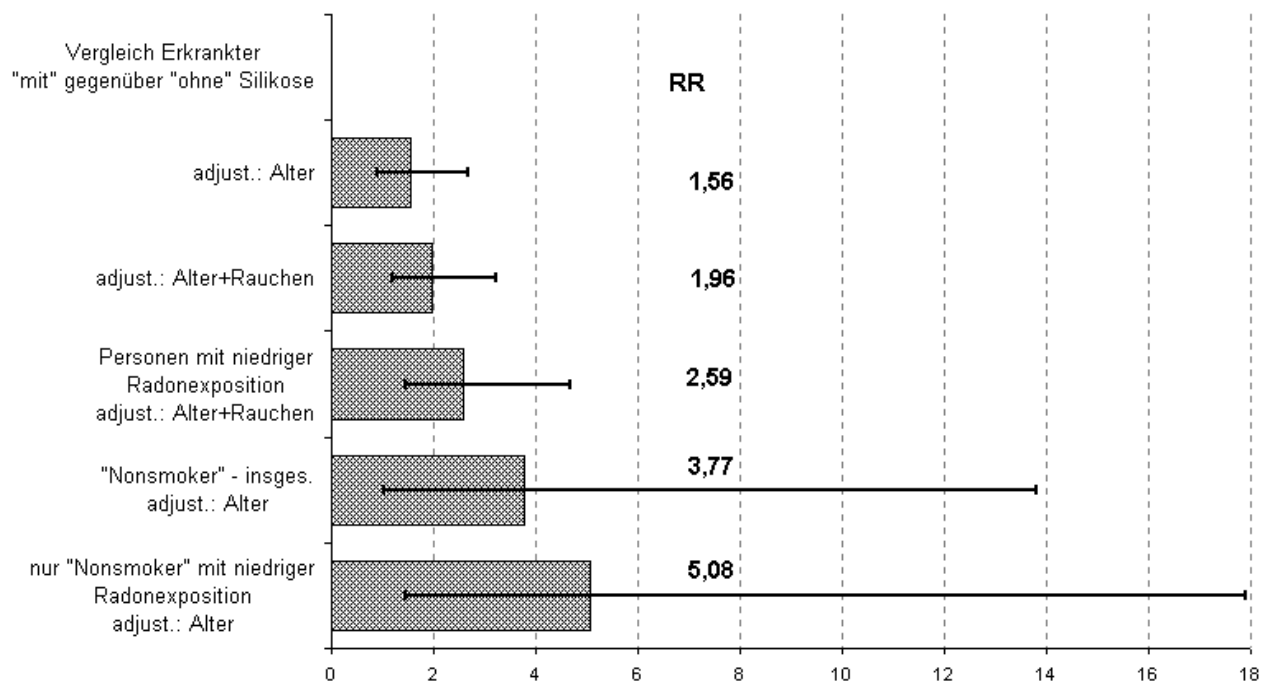


Abbildung 4: Lungenkrebsmortalität unter Erzbergleuten; Interner Vergleich Erkrankter (mit/ohne Silikose) (RR Mantel-Haenszel und CI 95 %; Amandus & Costello 1991; N=9.912; 1959 - 1975, USA)

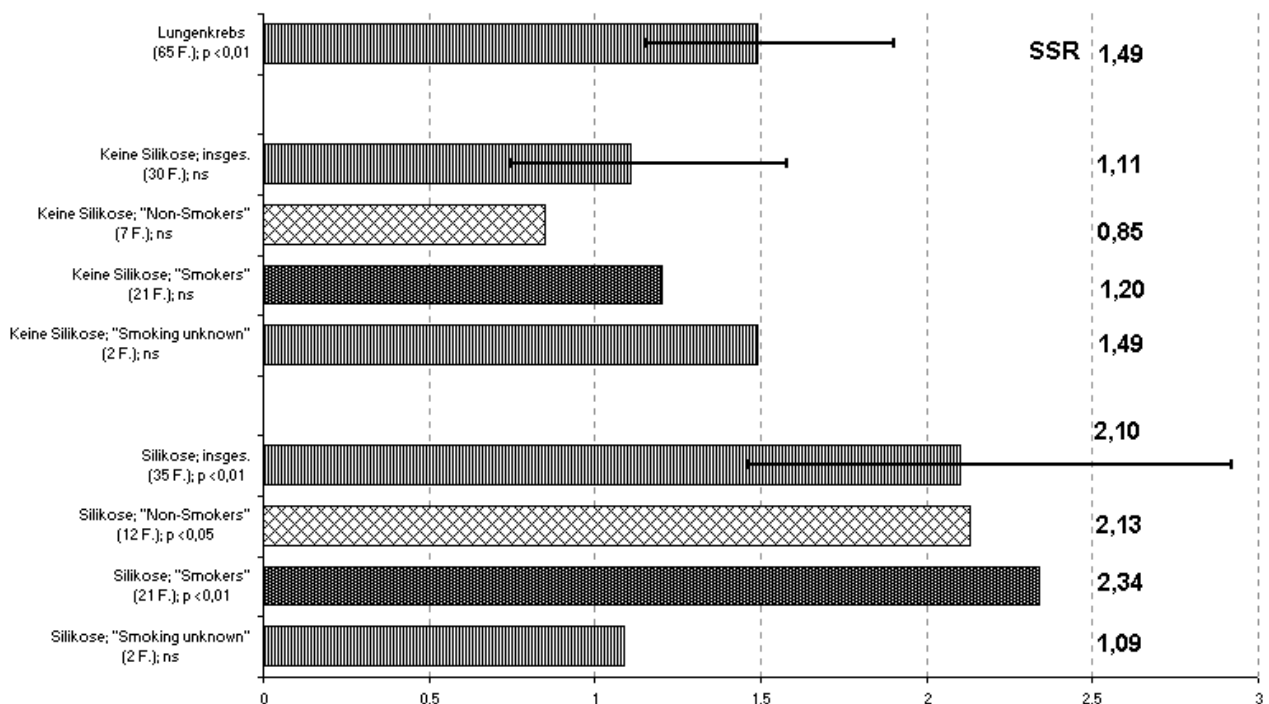


Abbildung 5: Lungenkrebsmortalität unter Silikat- und Tonsteinherstellern (SRR) Dong et al. 1995; N=6.266 Männer; 1963 - 1985, China

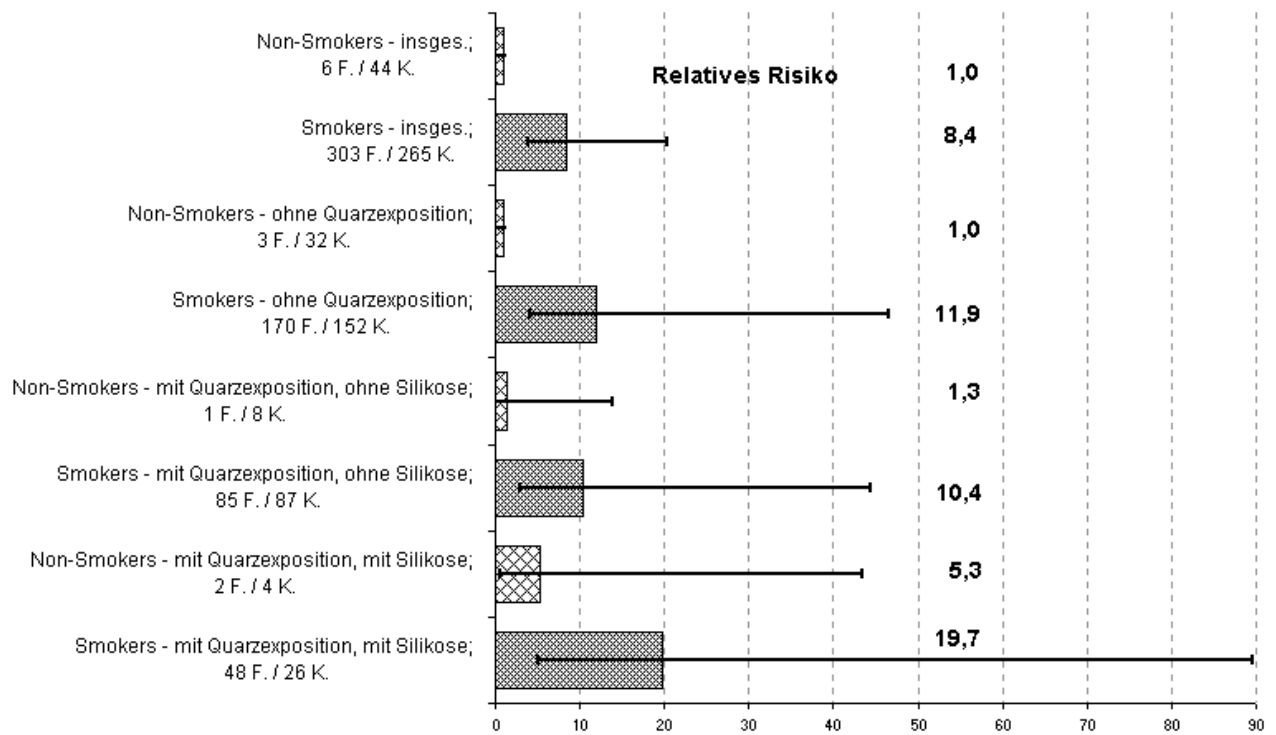


Abbildung 6: Lungenkrebsrisiko in Relation zu Quarzexposition, Silikose und Rauchen; klinikbasierte Fall-Kontroll-Studie - (Relatives Risiko und CI 95 %) Mastrangelo et al. 1988

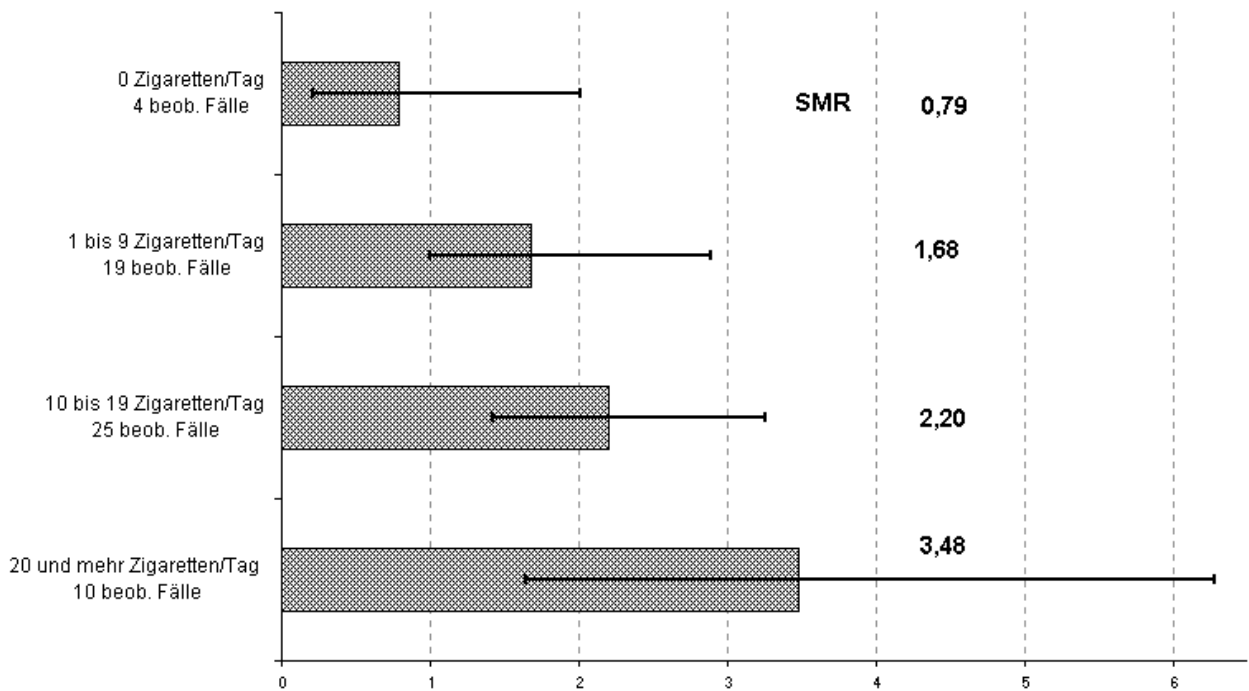


Abbildung 7: Lungenkrebsmortalität von an Silikose Erkrankten in Relation zum Zigarettenkonsum (SMR und CI 95 %; bezogen auf lokale Raten) Zambon et al. 1987

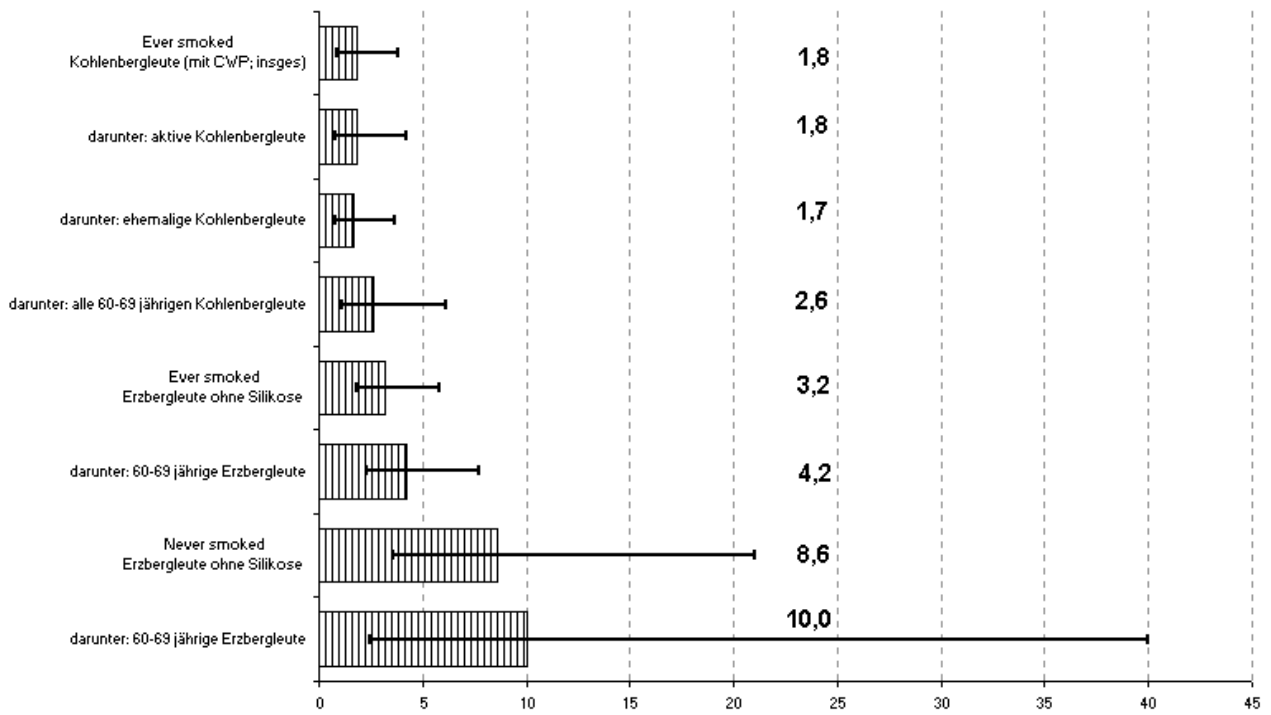


Abbildung 8: Lungenkrebsrisiko bei an Silikose Erkrankten (NC); Einfluß der Rauchgewohnheiten; Vergleich unterschiedlicher Industriearbeiter (RR und CI 95 %) Amandus et al. 1991, 1995

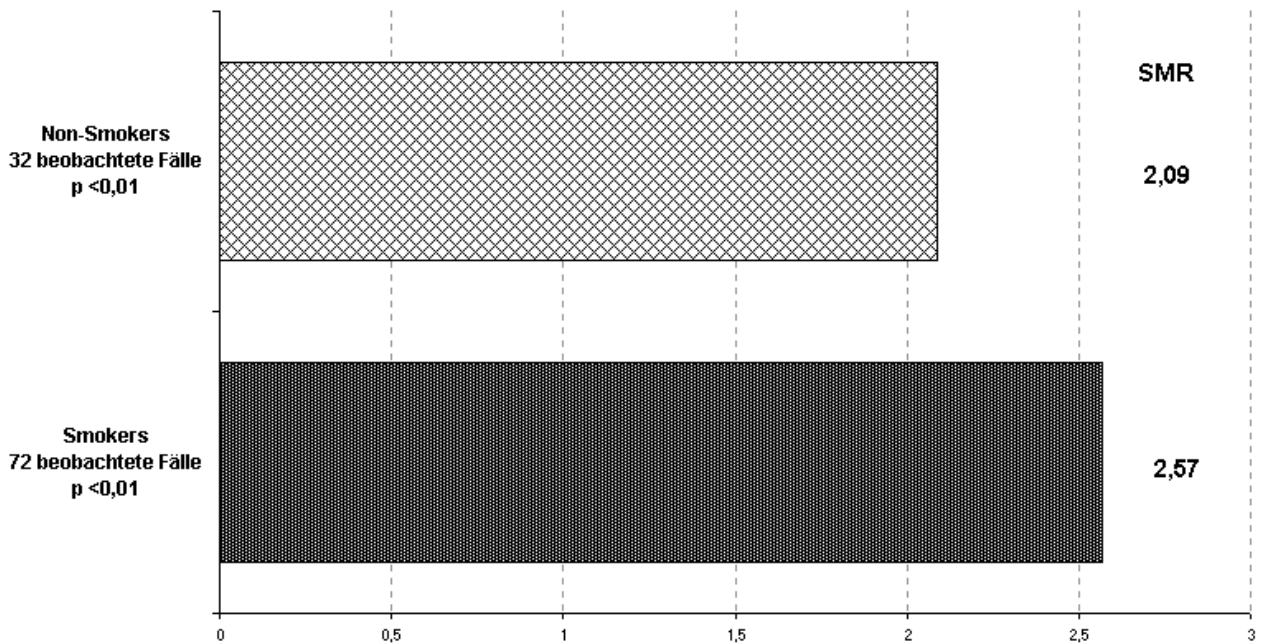


Abbildung 9: Lungenkrebsmortalität unter Erkrankten an Silikose in Beziehung zum Rauchen (SMR) Wang et al. 1996

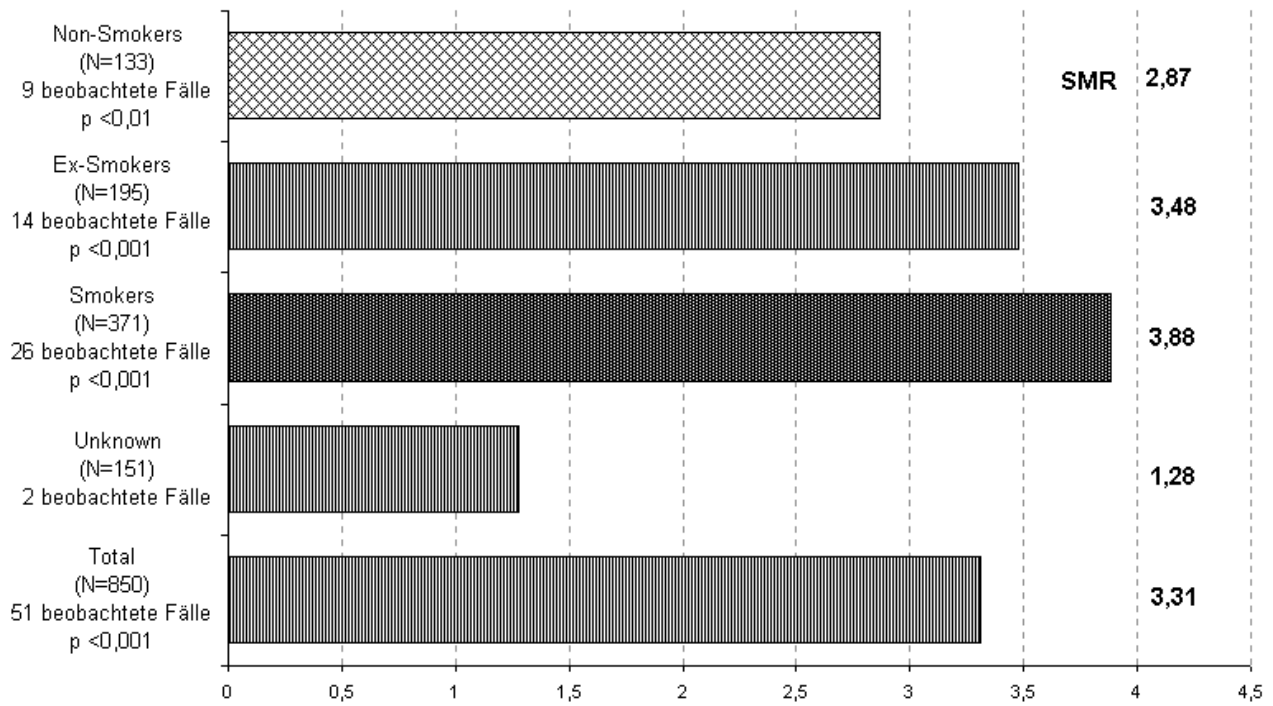


Abbildung 10: Mortalität durch Lungenkrebs bei Pneumokoniose-Erkrankten in Abhängigkeit vom Raucherstatus (SMR) Ebihara & Kawami 1998

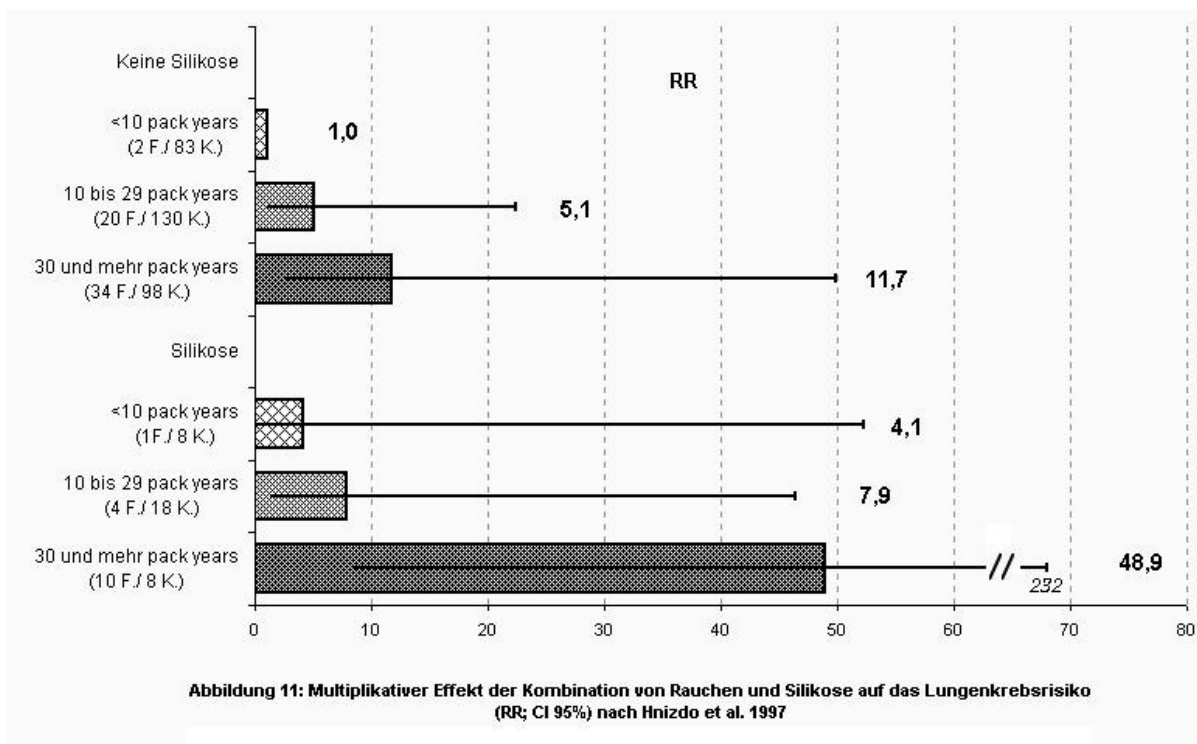


Abbildung 11: Multiplikativer Effekt der Kombination von Rauchen und Silikose auf das Lungenkrebsrisiko (RR; CI 95%) nach Hnizdo et al. 1997

Datenbasis: N=2.660 weiße Goldminenarbeiter, 351 Silikosen, 78 Lungenkrebsfälle; eingebettete Fall-Kontroll-Studie

In allen Studien mit quantifizierenden Angaben zu den Rauchgewohnheiten kommt - wie erwartet - der Effekt des Rauchens für die Erhöhung des Lungenkrebsrisikos zur Darstellung (Amandus und Costello 1991, 1995; Dong et al. 1995; Wang et al 1996; Ebihara und Kawami 1998; Mastrangelo et al. 1988). In den Studien von Zambon et al. 1987 und von Hnizdo et al. 1997 wird zusätzlich eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung des Zigarettenkonsums deutlich.

Des Weiteren liefern die zitierten Studien den Beleg, dass das z.T. erheblich über den Faktor 2 hinaus erhöhte Lungenkrebsrisiko bei Quarzstaubexposition, insbesondere bei Vorliegen einer Silikose, nicht durch das Confounding "Rauchen" bedingt ist, wohl aber in seiner Höhe modifiziert wird:

- Bei den Nichtrauchern bzw. Nie-Rauchern unter den an Silikose Erkrankten gibt es deutliche Hinweise auf eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos (Erzbergleute: Amandus und Costello 1991, verschiedene Berufsgruppen Nord-Carolina 1995; Silikat- und Tonsteinindustrie: Dong 1995; Bergbau und Metallurgie: Wang et al 1996; verschiedene Industriezweige: Ebihara und Kawami 1998).
- Bei Adjustierung auf den Raucherstatus und das Alter zeigen Erzbergleute mit Silikose im internen Vergleich mit der Gruppe "ohne Silikose" etwa eine Verdopplung der Lungenkrebsmortalität (Amandus und Costello 1991). Die Subgruppen der Nichtraucher dieser Studie zeigen nach Alters-Adjustierung relative Risiken von 3,77 bzw. 5,08 (bei Ausschluss von Personen mit hoher Radon-Exposition).
- Beim Zusammentreffen von Rauchen und Silikose erhöht sich das Lungenkrebsrisiko multiplikativ: Aus der Studie von Hnizdo et al. (1997) ist zu entnehmen, dass sich bei Personen mit einem Tabakkonsum von <10 pack years unter den erfassten quarzstaubexponierten Goldminenarbeitern beim Vorhandensein einer Silikose das Lungenkrebsrisiko um den Faktor 4,1 und bei starken Rauchern (>30 pack years) multiplikativ von 11,7 auf 48,9 erhöht.

Somit kann auch unter Beachtung des Confounders „Rauchen“ die Annahme eines Kausalzusammenhanges zwischen Quarzstaubexposition und Lungenfibrose einerseits und der Entstehung eines Lungenkrebses andererseits beibehalten werden. Die arbeitsbedingte Einwirkung ist aufgrund der Studienergebnisse als eigenständiger Effekt qualifiziert. Demzufolge sind im Einzelfall bei der gutachterlichen Beurteilung die Rauchgewohnheiten nicht relevant, da sich das Lungenkrebsrisiko beim Vorliegen einer Silikose sowohl für Nichtraucher als auch für Raucher um den Faktor 4 erhöht. Nach dieser Sachlage halten die in der Vorabveröffentlichung des BIA-Reports 2/2001 getroffenen Schlussfolgerungen einer wissenschaftlichen Überprüfung nicht stand.

3. Zusammenfassung

Die bewerteten Untersuchungsergebnisse entsprechen den Kriterien, welche als Beleg der Kausalität eines statistischen Zusammenhanges zwischen Einwirkung und Effekt zu erfüllen sind:

- | | |
|-------------------------|---|
| Konsistenz: | Wiederholte Beurteilungen unterschiedlicher Populationen führen zu Ergebnissen mit ähnlicher Tendenz. |
| Stärke der Assoziation: | Beziehungen zwischen Höhe der kumulativen Exposition und Erkrankungsrisiko sind vorhanden. |

Spezifität:	Die beobachteten Effekte können als spezifisch aufgefasst werden, da konkurrierende Ursachen teils ausgeschlossen, teils durch Adjustierung berücksichtigt oder anderweitig transparent gemacht wurden.
Zeitabfolge:	Die zeitlichen Zusammenhänge zwischen Einwirkung und Effekt sind plausibel.
Dosis-Wirkungs- Beziehungen:	Dosisabhängige Effekte werden sichtbar.
Plausibilität, Kohärenz, experimentelle Evidenz:	Die beobachteten Effekte ergänzen andere wissenschaftliche Daten bis hin zum tier- und zellexperimentellen Nachweis der Krebsentstehung durch die angeschuldigte Einwirkung; sie sind aufgrund der aus allgemeinen Kenntnissen zur Karzinogenese herleitbaren Erwägungen biologisch plausibel und bezüglich "voraussagbarer Effekte" hypothesenkonform.

Aufgrund des vorhandenen Kenntnisstandes ist eine arbeitsbedingte Exposition gegenüber kristallinem Siliziumdioxid in Form des alveolengängigen Staubes generell geeignet, bei Vorliegen einer Silikose Lungenkrebs zu verursachen.

Als "bestimmte Personengruppe" gemäß § 9 (Abs. 1) des SGB VII gelten Versicherte, die aufgrund ihrer Exposition gegenüber alveolengängigem Staub mit kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) - insbesondere in den im Kapitel 1.3.3 genannten Branchen - an einer Lungenfibrose (Silikose, Siliko-Tuberkulose) erkrankt sind.

Eine Berufskrankheit im Sinne dieser Begründung liegt vor, wenn ein Versicherter nach Tätigkeiten mit einer Exposition gegenüber alveolengängigem Staub mit kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) an Silikose (radiologisch festgestellte Silikose der ILO-Kategorie $\geq 1/1$) bzw. Siliko-Tuberkulose und außerdem an Lungenkrebs erkrankt ist.

4. Literaturverzeichnis

- Ahlmann, K.; Koskela, R.-S.; Kuikka, P.; Koponen, M.; Annanmäki, M.: Mortality among sulfide ore miners. Am. J. Ind. Med. 19 (1991), 603-617
- Amandus, H.; Costello, J.: Silicosis and lung cancer in U. S. metal miners. Arch. Environ. Health 46 (1991), 82-89
- Amandus, H. E.; Castellan, R. M.; Shy, C.; Heinemann, E. F.; Blair, A.: Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. Am. J. Ind. Med. 22 (1992), 147-153
- Amandus, H. E.; Shy, C.; Castellan, R. M.; Blair, A.; Heinemann, E. F.: Silicosis and lung cancer among workers in North Carolina dusty trades. Scand. J. Work Environ. Health 21 (1995), Suppl. 2, 81-83
- Amandus; H. E.; Shy, C.; Wing, S.; Blair, A.; Heineman, E. F.: Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. Am. J. Ind. Med. 20 (1991), 57-70

- Andjelkovich, D. A.; Mathew, R. M.; Richardson, R. B.; Levm, R. J.: Mortality of iron foundry workers. I. Overall findings. *J. Occup. Med.* 32 (1990), 529-540
- Andjelkovich, D. A.; Mathew, R. M.; Yu, R. C.; Richardson, R. B.; Levine, R. J.: Mortality of iron foundry workers. II. Analysis by work area. *J. Occup. Med.* 34 (1992), 391-401
- Andjelkovich, D. A.; Shy, C. M.; Brown, M. H.; Janszen, D. B.; Levine, R. J.; Richardson, R. B.: Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *J. Occup. Med.* 36 (1994), 1301-1309
- Axelson, O.: Aspects of confounding in occupational health epidemiology. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (1978), 85-88
- Balaan, M., Weber, S., Banks, D.: Clinical aspects of coal workers' pneumoconiosis and silicosis *Occupational Medicine: State of the Art Reviews* 8 (1993): 1, 19-34.
- Becklake, M.: Pneumoconioses In: Murray, J.; Nadel, J. (Hrsg.) *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd edition, W. B. Saunders, 1955-1966.
- Bochmann, F.; Nold, A.; Arndt, V.; Möhring, D.: Quarz und Lungenkrebs: Zusammenfassung epidemiologischer Studien. In: *BIA-Report 2/2001 (Vorabveröffentlichung)*, Hrsg.: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin 2001
- Bolm-Audorff, U.; Möhner, M.; Morfeld, P.; Ahrens, W.; Brüske-Holfeld, I; Jöckel, K.-H.; Pohlabeln, H.; Wichmann, H. E.: Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition - Quarzstäube. In: Jöckel, K. -H.; Brüske-Holfeld, L; Wichmann, H. E. (Hrsg.): *Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition*. Landsberg: ecomed 1998; 186-209
- Burgess, G. L.; Turner, S.; McDonald, J. C.; Cherry, M.: Cohort mortality study of Staffordshire pottery workers: (I) Radiographic validation of an exposure matrix for respirable crystalline silica. *Ann. Occup. Hyg.* 41 (1997) Suppl. 1, 403-407
- Carta, P.; Cocco, P.; Picchiri, G.: Lung cancer mortality and airways obstruction among metal miners exposed to silica and low levels of radon daughters. *Am. J. Ind. Med.* 25 (1994), 489-506
- Carta, P.; Cocco, P. L.; Casula, D.: Mortality from lung cancer among Sardinian patients with silicosis. *Br. J. Ind. Med.* 48 (1991), 122-129
- Checkoway, H.; Heyer, N. J.; Seixas, N. S.; Welp, E. A. E.; Demers, P. A.; Hughes, J. M.; Weill, H.: Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory diseases and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry. *Am. J. Ind. Med.* 145 (1997), 8, 680-688
- Checkoway, H.; Heyer, N. J.; Demers, P. A.; Breslow, N. E.: Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br. J. Ind. Med.* 50 (1993), 586-597
- Checkoway, H.; Heyer, N. J.; Demers, P. A.; Gibbs, G. W.: Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure. *Occup. Environ. Med.* 53 (1996), 645-647
- Checkoway, H.; Hughes, J. M.; Weill, H.; Seixas, N. S.; Demers, P. A.: Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 54 (1999), 56-59

- Chen, L; McLaughlin, J. K.; Zhang, J.-Y.; Stone, B. J.; Luo, L; Chen, R.; Dosemeci, M.; Rexing, S.; Wu, Z; Hearl, F. J.; McCawley, M. A.; Blot, W. J.: Mortality among dust exposed Chinese mine and pottery workers. *J Occup. Med.* 34 (1992), 311-316
- Chen, S.-Y.; Hayes, R. B.; Wang, L.-M.; Liang, S. R.; Blair, A.: Nonmalignant respiratory disease among hematite mine workers in China. *Scand. J. Work Environ. Health* 15 (1989), 319-322
- Chen, S.-Y.; Hayes, R. B.; Liang, Li, Q. G.; Stewart, P. A.; Blair, A.: Mortality experience of haematite mine workers in China. *Br. J. Ind. Med.* 47 (1990), 175-181
- Cherry, N.; Burgess, G. L.; Turner, S.; McDonald, J. C.: Cohort study of Staffordshire pottery workers: (II) Nested case referent analysis of lung cancer. *Ann. Occup. Hyg.* 41 (1997), Suppl. 1, 408-411
- Cherry, N.; Burgess, G.; McNamee, R.; Turner, S.; McDonald, C.: Initial findings from a cohort mortality study of British pottery workers. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 10 (1995), 12, 1042-1045
- Cherry, N. M.; Burgess, G. L.; Turner, S.; McDonald, J. C.: Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), 779-785
- Chia, S.-E.; Chia, K.-S.; Phoon, W.-H.; Lee, H.-P.: Silicosis and lung cancer among Chinese granite workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 17 (1991), 170-174
- Chiyotani, K.; Saito, K.; Okubo, T.; Takahashi, K.: Lung cancer risk among pneumoconiosis patients in Japan, with special reference to silicotics. In: Simonato, L.; Fletcher, A. C.; Saracci, R.; Thomas, T. L. (eds.) *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk (IARC scientific publications, 97)*. Lyon: IARC 1990, 95-104
- Cocco, P. L.; Carta, P.; Belli, S.; Picchiri, G. F.; Flore, M. V.: Mortality of Sardinian lead and zinc miners: 1960-1988. *Occup. Environ. Med.* 51 (1994a), 674-682
- Cocco, P. L.; Carta, P.; Flore, V.; Picchiri, G. F.; Zucca, C.: Lung cancer mortality among female mine workers exposed to silica. *J. Occup. Med.* 36 (1994b), 894-898
- Cooper, W. C.; Wong, O.; Trent, L. S.; Harris, E: An updated study of taconite miners and millers exposed to silica and non-asbestiform amphiboles. *J. Occup. Med.* 34 (1992), 1173-1180
- Costello, L; Castellan, R. M.; Swecker, G. S.; Kullman, G. J.: Mortality of a cohort of U. S. workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980. *Am. J. Ind. Med.* 27 (1995), 625-640
- Costello, L; Graham, W. G. B.: Vermont granite workers' mortality study. *Am. J. Ind. Med.* 13 (1988), 483-497
- De Klerk, N. H.; Musk, A. W.: Silica compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian goldminers. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), 243-248
- De Klerk, N. H.; Musk, A. W.; Teltow, S.; Hansen, L; Eccles, J. L.: Preliminary lung cancer mortality among Western Australian gold miners exposed to silica. *Scand. J. Work Environ. Health* 21 (1995), Suppl. 2, 66-68
- Dong, D.; Xu, G.; Sun, Y.; Hu, P.: Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. *Scand. J. Work Environ. Health* 21 (1995), Suppl. 2, 69-72
- Ebihara, I; Kawami, M.: Lung cancer and immunopathologic diseases among copper miners in a small copper mine, stone masons and pneumoconiotic patients in Japan. *J. Science of Labour* 74 (1998), 3, Part II, 1-14

- Finkelstein, M.: Silicosis Surveillance in Ontario: Detection Rates, Modifying Factors, and Screening Intervals *Am J Ind Med* 25 (1994) 257-266.
- Finkelstein, M.: Radiographic silicosis and lung cancer risk among workers in Ontario. *Am. J. Ind. Med.* 34 (1998), 244-251
- Finkelstein, M.; Liss, G. M.; Kraner, F; Kusiak, R. A.: Mortality among workers receiving compensation awards for silicosis in Ontario, 1940-85. *Br. J. Ind. Med.* 44 (1987), 588-594
- Finkelstein, M. M.: Silicosis, radon and lung cancer risk in Ontario miners. *Health Phys.* 69 (1995), 396-399
- Forastiere, E; Lagorio, S.; Michellozzi, P.; Cavariani, F; Arca, M.; Borgia, P.; Perucci, C.; Axelson, O.: Silica, silicosis and lung cancer among ceramic workers: A case-referent study. *Am. J. Ind. Med.* 10 (1986), 363-370
- Forastiere, F.; Lagorio, S.; Michelozzi, P.; Perucci, C. A.; Axelson, O.: Mortality pattern of silicotic subjects in the Latium region. Italy. *Br. J. Ind. Med.* 46 (1989), 877-880
- Fu, Hua; Gu, X.-Q.; Jin, X.-P.; Yu, S.-Z.; Wu, K.-G.; Goudotti, T. L.: Lung cancer among tin miners in Southeast China: Silica exposure, silicosis, and cigarette smoking. *Am. J. Ind. Med.* 26 (1994), 373-381
- Ghio, A., Kennedy, P., Schapira, R., Crurnbliss, A., Hoidal, J.: Hypothesis: is lung disease after silica inhalation caused by oxidant generation, *Lancet* 336 (1990) 967-969.
- Goldsmith, D. F.; Beaumont, J. J.; Morrin, L. A.; Schenker, M. B.: Respiratory cancer and other chronic disease mortality among silicotics in California. *Am. J. Ind. Med.* 28 (1995), 459-467
- Greenland, S.; Pearl, J; Robins, J. M.: Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 10 (1999), 37-48
- Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - Toxikologische Begründung von MAK-Werten (Sonderdruck) 29. Lieferung*, München: WILWEY-VCH 1999
- Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - Toxikologische Begründung von MAK-Werten (Sonderdruck) 27. Lieferung*, München: WILWEY-VCH 1998
- Guénel, P.; Hojberg, G.; Lynge, E.: Cancer incidence among Danish stone workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 15 (1989), 265-270
- Hessel, P. A.; Sluis-Cremmer, G. K.; Hnizdo, E.: Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a necropsy study. *Br. J. Ind. Med.* 47 (1990), 4-9
- Heuchert, G.: *Bewertung epidemiologischer Studien zur Analyse der Beziehungen zwischen silikoseinduzierenden Feinstaubexpositionen und Lungenkrebs. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Sonderheft S. 57*, Dortmund Berlin: Wirtschaftsverlag 1999
- Hnizdo, E; Sluis-Cremmer, G. K.: Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. *Br. J. Ind. Med.* 48 (1991), 53-60
- Hnizdo, E.; Murray, J.: Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), 496-502
- Hnizdo, E.; Murray, J.; Klepman, S.: Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners. *Thorax* 52 (1997), 271-275

- Hnizdo, E.; Murray, L; Sluis-Cremer, G. K.; Thomas, R. G.: Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: An autopsy population based study. *Am. J. Ind. Med.* 24 (1993),427-445
- Hodgson, J. T.; Jones, R. D.: Mortality of a cohort of tin miners 1941-86. *Br. J. Ind. Med.* 47 (1990), 665-676
- Hua et al. (1994): siehe FU et al. (1994)
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Vol. 68, Lyon: IARC 1997, 41-242
- Infante-Rivard, C.; Armstrong, B.; Petitiitclerk, M.; Cloutier, L.; Theriault, G.: Lung cancer mortality and silicosis in Québec. 1938-85. *Lancet* 23 (1989), 1504-1507
- Katsnelson, B. A.; Mokronosova, K. A.: Non-fibrous mineral dusts and malignant tumors. An epidemiological study of mortality. *J. Occup. Med.* 21 (1979), 15-20
- Koskela, R. S.; Klockars, M.; Laurent, H.; Holopainen, M.: Silica dust exposure and lung cancer. *Scand. J. Work. Environ. Health* 21 (1994), 407-416
- Kusiak, R. A.; Springer, L; Ritchie, A. C.; Muller, J.: Carcinoma of the lung in Ontario gold miners: possible aetiological factors. *Br. J. Ind. Med.* 48 (1991), 808-817
- Lagorio, S.; Forastiere, E; Michelozzi, P.; Cavariani, F; Perucci, C. A.; Axelson O.: A case-referent study on lung cancer mortality among ceramic workers. In: Simonato, L.; Fletcher, A. C.; Saracci, R.; Thomas, T. L. (eds.): *Occupational exposure to silica and cancer risk*. Lyon: IARC 1990, 21-28. (IARC scientific publications, 97)
- Lapp, L., Castranoa, V. 1993: How silicosis and coal workers' pneumoconiosis develop - a cellular assessment *Occupational Medicine: State of the Art Review* 8 (1): 35-56.
- Mastrangelo, G.; Zambon, P.; Simonato, L.; Rizzi, P.: A case referent study investigating the relationship between exposure to silica dust and lung cancer. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60 (1988), 299-302
- McDonald, J. C.; Cherry, N.; McNamee, R.; Burgess, G.; Turner, S.: Preliminary analysis of proportional mortality in a cohort of British pottery workers exposed to crystalline silica. *Scand. J. Work Environ. Health* 21 (1995), Suppl. 2, 63-65
- McDonald, J. C.; Gibbs, G.; Liddell, W.; McDonald, A.: Mortality after long exposure to cummingtonite-grunerite. *Am. Rev. Respir. Dis* 118 (1978), 271-277
- McDonald; J. C.; Burgess, G. I.; Turner, S.; Cherry, N. M.: Cohort study of Staffordshire pottery workers: (III) lung cancer, radiographic changes, silica exposure and smoking habit. *Ann. Occup. Hyg.* 41 (1997), Suppl. 1, 412-414
- McLaughlin, J. K.; Jing-Qiong, Ch.; Dosemeci, M.; Rong-An, Ch.; Rexing, S. H.; Zhien, W.; Jearl, F. J.; McCawley, M. A.; Blot, W. J.: A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. *Br. J. Ind. Med.* 49 (1992), 167-171
- Mehnert, W. H.; Staneczak, W.; Möhner, M.; Konetzke, G.; Müller, W.; Ahlendorf, W.; Beck, B.; Winkelmann, R.; Simonato, L.: A mortality study of a cohort of slate quarry workers in the German Democratic Republic. In: Simonato, L.; Fletcher, A. C.; Saracci, R.; Thomas, T. L. (eds.) *Occupational Exposure to Silica an Cancer Risk*. Lyon: IARC 1990, pp. 55-64 (IARC scientific publications, 97)

- Meijers, J. M. M.; Swaen, G. M. H.; Swaen, G. M. H.: Mortality and lung cancer in ceramic workers in the Netherlands: Preliminary results. *Am. J. Ind. Med.* 30 (1996), 26-30
- Meijers, J. M. M.; Swaen, G. M. H.; Volovics, A.; Slagen, J. J. M.; Van Vliet, K.: Silica exposure and lung cancer in ceramic workers: A case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 19 (1990), 19-25
- Merlo, F.; Doria, M.; Fontana, L.; Ceppi, M.; Chesi, E.; Santi, L.: Mortality from specific causes among silicotic subjects: A historical prospective study. In: Simonato, L.; Fletcher, A. C.; Saracci, R.; Thomas, T. L. (eds.) *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. Lyon: IARC 1990, 105-111. (IARC scientific publications, 97)
- Merlo, F.; Costanini, M.; Reggiardo, G.; Ceppi, M.; Puntoni, R.: Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: A retrospective cohort study. *Epidemiology* 2 (1991), 299-305
- Merlo, F.; Fontana, L.; Reggiardo, G.; Ceppi, M.; Barisione, G.; Garrone, E.; Doria, M.: Mortality among silicotics in Genoa, Italy, from 1961 to 1987. *Scand. J. Work Environ. Health* 21 (1995), Suppl. 2, 77-80
- Miettinen, O.: Estimability and estimation in case-referent studies. *Am. J. Epidemiol.* 103 (1976), 226-235
- Miettinen, O.; Wang, J.-D.: An alternative to the proportionate mortality ratio. *Am. J. Epidemiol.* 114 (1981), 144-148
- Morfeld, P., Piekarski, C.: Epidemiologische Erkenntnisse zur kanzerogenen Wirkung von Steinkohlengrubenstäuben. Ergebnisse von Untersuchungen auf dem Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd. 20. Hrsg.: Ministerium für Wirtschaft und Mittelstand, Technologie und Verkehr des Landes Nordrhein-Westfalen, (1998), 281-324
- Müller, K.-M., Meile, A.: Morphologie fibrosierender Lungenerkrankungen In: W. Domschke: "Bindegewebe und innere Erkrankungen", Urban und Schwarzenberg 1996, 11-37
- Müller, K.-M.: Welchen Beitrag kann der Pathologe und Gutachter zum Thema "Quarz und Lungenkrebs" leisten? In: *Berufskrankheiten in der keramischen und Glas-Industrie*, Heft 40, Würzburg: Berufsgenossenschaft der keramischen und Glas-Industrie 1999
- Neuberger, M.; Kundi, M.; Westphal, G.; Gründorfer, W.: The Viennese dusty worker study. In: Goldsmith, D. M.; Shy, C. M. (eds.) *Silica, Silicosis and Cancer. Controversy in Occupational Medicine*. New York. Praeger 1986, 415-422
- Neuberger, M.; Westphal, G.; Bauer, P.: Long-term effect of occupational dust exposure. *Jpn. J. Ind. Health* 30 (1988), 362-370
- Ng, T.-P.; Chan, S.-L.; Lee, J.: Mortality of a cohort of men in a silicosis register: Further evidence of an association with lung cancer. *Am. J. Ind. Med.* 17 (1990), 163-171
- Official statement of the American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* 155: 761-765
Begin, RO., Cantin, AM., Boileau, RD., Bisson, BY., 1987: Spectrum of alveolitis in quartz-exposed human subjects *Chest* 92: 1061-1067
- Partanen, T.; Pukkala, E.; Vainio, H.; Kurppa, K.; Koskinen, H.: Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. *J. Occup. Med.* 36 (1994), 616-622

- Puntoni, R.; Goldsmith, D. F.; Valerio, E; Vercelli, M.; Bonassi, S.; Di Giorgio, E; Ceppi, M.; Stagnaro, E.; Filiberti, R.; Santi, L.; Merlo, F.: A cohort study of workers employed in a refractory brick plant. *Tumori* 74 (1988), 27-33
- Rafnsson, V.; Gunnarsdottir, H.: Lung cancer incidence among an Icelandic cohort exposed to diatomaceous earth and cristobalite. *Scand. J. Work Environ. Health* 23 (1997), 187-192
- Reid, P. L.; Sluis-Cremer, G. K.: Mortality of white South African gold miners. *Occup. Environ. Med.* 53 (1996), 11-16
- Rice, F. L.; Park, R.; Stayner, L.; Smith, R.; Gilbert, S.; Checkoway, H.: Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occup. Environ. Med.* 58 (2001), 38-45
- Rom, W., Crystal, R. G.: Consequences of chronic inorganic dust exposure In: Crystal, R. G.; West, J. B.: *The Lung Scientific Foundation*; Raven Press, New York 1991: 1885-1897.
- Rubino, G. F.; Scansetti, G.; Coggiola, M.; Pira, E.; Piolatto, G.; Coscia, G. C.: Studio epidemiologico di mortalita in una coorte di silicotici nella regione Piemonte. In: DEUTSCH & MARCATO (eds.) *Silice, Silicosi e Cancero*. Padua: University of Padua 1985, 121-132
- Samet, J. M.; Pathak, D. R.; Morgan, M. V.; Coultas, D. B.; James, D. S.; Hunt, W. C.: Silicosis and lung cancer risk in underground uranium miners. *Health Phys.* 66 (1994), 450-453
- Schüler, G.; Rüttner, J. R.: Silicosis and lung cancer in Switzerland. In: GOLDSMITH, D. F.; WINN, D. M.; SHY, C. M. (eds.): *Silica, Silicosis and Cancer. Controversy in Occupational Medicine*. New York: Praeger 1986, 357-366
- Sherson, D.; Svane, O.; Lynge, E.: Cancer incidence among foundry workers in Denmark. *Arch. Environ. Health* 46 (1991), 75-81
- Smith, A. H.; Lopipero, P.; Barroga, V. R.: Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 6 (1995), 617-624
- Steenland, K.; Beaumont, J.: A proportionate mortality study of granite cutters. *Am. J. Ind. Med.* 9 (1986), 189-201
- Steenland, K.; Brown, D.: Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: An update with 14 more years of follow-up. *Am. J. Ind. Med.* 27 (1995), 217-229
- Thomas, T. L.: A preliminary investigation of mortality among workers in the pottery industrie. *J. Epidemiol.* 11 (1982), 175-180
- Thomas, T. L.: Lung cancer mortality among pottery workers in the United States. In: Simonato, L.; Fletcher, A. C.; Saracci, R.; Thomas, T. L. (eds.) *Occup. Exposure to Silica and Cancer Risk* Lyon: LARC 1990, 75-81. (IARC scientific publications, 97)
- Thomas, T. L.; Stewart, P. A.: Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talk. *Am. J. Epidemiol.* 125 (1987), 35-43
- Tornling, G.; Hogstedt, C.; Westerholm, P.: Lung cancer incidence among Swedish ceramic workers with silicosis. In: Simonato, L.; Fletcher, A. C.; Saracci, R.; Thomas, T. L. (eds.) *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. Lyon: IARC 1990, 113-119. (IARC scientific publications, 97)

- Tsuda, T.; Babazono, A.; Yamamoto, E.; Mino, Y.; Matsuoka, H.: A meta-analysis on the relationship between pneumoconiosis and lung cancer. *J Occup. Health* 39 (1997), 285-294
- Ulm, K. & Waschulzik, B.: Quarzfeinstaub und Lungenkarzinom - Ergebnisse einer Fallkontrollstudie zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen einer Exposition gegenüber langjährigem Quarzfeinstaub und dem Auftreten von Lungenkarzinomen. Hrsg. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Meckenheim: DCM 1998
- Ulm, K.; Waschulzik, B.; Ehnes, H.; Guldner, K.; Thomasson, B.; Schwebig, A.; Nu, H.: Silica dust and lung cancer in the German Stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax* 54 (1999), 347-351
- Vanhee, D.; Gosset, P.; Boitelle, A.; Wallaert, B.; Tonnel, A. B.: Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Eur Respir J* 8 (1995) 5, 834-842.
- Wang, Z.; Dong, D.; Liang, X; Qu, G.; Wa. L; Xu, X.: Cancer mortality among silicotics in China's metallurgical industry. *Int. J. Epidemiol.* 25 (1996), 913-917
- Weiss, R.; Paschen, S.; Schober, P.; Merz, G.; Schlimper, H.-U.; Ferch, H.; Kreher, A.; Habersang, S.: Siliciumdioxid. In: Bartholomé E (Hrsg) *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Korrosion bis Lacke.* Band 21, 4. Aufl., Weinheim: Verlag Chemie 1982, 439-476
- Westerholm, P.: Silicosis: observations on a cancer register. *Scand. J. Work Environ. Health* 6 (1980), Suppl. 2, 26-37
- Westerholm, P.; Ahlmark, A.; Maasing, R.; Segelberg, I.: Silicosis and lung cancer-a cohort study. In: GOLDSMITH, D. F.; WINN, D. M.; SHY, C. M. (eds.): *Silica, Silicosis and Cancer. Controversy in Occupational Medicine.* New York: Praeger 1986, pp. 327-333
- Winter, P. D.; Gardner, M. J.; Fletcher, A. C.; Jones, R. D.: A mortality follow-up study of pottery workers: preliminary findings on lung cancer. In: Simonato, L.; Fletcher, A. C.; Saracci, R.; Thomas, T. L. (eds.) *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk* Lyon: IARC 1990; 83-94 (IARC scientific publications, 97)
- Weitowitz, H.-J. In: Valentin, H. et al.: *Die gesetzlichen Berufskrankheiten; Erkrankungen der Atemwege* In: *Arbeitsmedizin, Band 2: Berufskrankheiten*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1985: 184-228.
- Weitowitz, H.-J.: Kanzerogenität des alveolengängigen Anteils von Quarzstaub. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 34 (1999) 524 - 532
- Xu, Z; Brown, L. M.; Pan, G. W. et al.: Cancer risk among iron and steel workers in Anshan, China, Part II: Case-control studies of lung cancer and stomach cancer. *Am. J. Ind. Med.* 30 (1996), 7-15
- Zambon, P.; Simonato, L.; Mastrangelo, G.; Wikelmann, R.; Sala, B.; Crepet, M.: Mortality of workers compensated for silicosis during the period 1959-1963 in the Veneto region of Italy. *Scand. J. Work Environ. Health* 13 (1987), 118-123