

Informationen zur neuen Berufskrankheit (BK 4112): „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“

D. Nowak
V. Bäuerle

New Occupational Disease (BK 4112): Lung Cancer due to Silicium Dioxide

Einführung

In unserer Serie über neue Berufskrankheiten auf dem Gebiet der Pneumologie hatten wir bereits über die Erweiterung der Definition der Berufskrankheit (BK) 4104 um die Diagnose „Kehlkopfkrebs“ [1] sowie über die neue BK 4111 (Chronische obstruktive Bronchitis oder Emphysem bei untertäglich exponierten Steinkohlebergleuten ... [2]) berichtet. Der Vorschlag des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung [3], in Erweiterung der BK 4110 eine Lungenkrebserkrankung infolge beruflicher Exposition gegenüber einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren in die Liste der Berufskrankheiten aufzunehmen, wurde bislang nicht umgesetzt, Anerkennungen und Entschädigungen erfolgen derzeit im Einzelfall ggfs. über §9(2) SGBVII (Öffnungsklausel).

Eine neuerlich vorgenommene Erweiterung der Liste der Berufskrankheiten ist Anlass für die vorliegende Zusammenfassung, die direkt auf der im Bundesarbeitsblatt [4] veröffentlichten Empfehlung basiert.

Erkenntnisse über den allgemeinen Wirkungsgrad und die Kinetik des Quarzstaubes im Organismus veranlassten die IARC (International Agency for Research on Cancer) im Jahre 1997, Quarz als krebserzeugend einzustufen [5]. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft nahm 1999 eine Neubewertung von Quarz vor. Dabei wurde die krebserzeugende Wirkung von Siliziumdioxid (kristalliner Staub, Quarz-, Cristobalit-, Tridymitstaub;

alveolengängiger Anteil – identisch mit der älteren Definition „Feinstaub“; Formel: SiO₂) nach „Kategorie 1“ eingestuft [6].

Der Nachweis eines erhöhten Lungenkrebsrisikos durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose) führte zur Aufnahme der BK 4112 in die Liste der Berufskrankheiten.

Vorkommen und Gefahrenquellen

Die kristallinen Modifikationen des Siliziumdioxid (SiO₂) sind vorrangig unter den Bezeichnungen Quarz Cristobalit und Tridymit bekannt, wenngleich eine Vielzahl weiterer Modifikationen existiert.

Aufgrund physikalischer und chemischer Eigenschaften sowie der Formbeständigkeit eignet sich Quarz als Formengrundstoff für die Gießereiindustrie. Bevorzugt werden Sande mit kantengerundeten mineralischen Körnern verwendet. In der chemischen Industrie findet Quarz als Rohstoff zur Herstellung von Silikonen, Silikagel, Wasserglas zur Gewinnung des Elements Silicium und zur Züchtung von Siliciumkristallen für die Halbleiterindustrie Anwendung. In der Emaille- und keramischen Industrie werden Quarzmehle bei der Herstellung keramischer Massen, Glasuren und Flicker eingesetzt; im Bereich der Feinkeramik u. a. auch bei der Herstellung von Elektroporzellan, säurefester Keramik, Wand- und Bodenfliesen, keramischen Dentalkörpern und Dentalmassen verwendet. Weiterhin wird Quarzsand

Institutsangaben

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. D. Nowak)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dennis Nowak · Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin · Klinikum der Universität München · Ziemssenstraße 1 · 80336 München · E-mail: Dennis.Nowak@med.uni-muenchen.de

Bibliografie

Pneumologie 2006; 60: 86–88 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-919123
ISSN 0934-8387

bzw. Quarzmehl als Füllstoff für Gießharze, Press- und Gießmassen, Porzellan, Dispersionsfarben, Porenbeton, Zementschlämme für Tiefbohrungen und Dekorputz eingesetzt.

Die kristallinen Modifikationen des Siliciumdioxid werden in der Natursteinindustrie bei der Gewinnung, Verarbeitung und Anwendung von Festgesteinen, Schotter, Splitter, Kiesen und Sanden verwendet.

Weitere Anwendungsgebiete liegen im Bereich der Schmucksteinverarbeitung. Eine Reihe von Varietäten des Quarzes und kryptokristallinen Quarzes finden als Schmuck- und Halbedelsteine (Amethyst, Rauchquarz, Citrin, Chrysopas und Onyx) und fanden vor allem früher als Schleif-, Polier- und Abrasivmittel Anwendung, hier dominieren jetzt Siliciumcarbid oder -corund. Als Strahlmittel wurden bis zum 2. Weltkrieg fast ausschließlich Quarzsande verwendet. Aufgrund des hohen Silikoserisikos der Strahlarbeiter wurden dann zunehmend Ersatzstoffe für die silikogenen Strahlmittel eingesetzt, wobei die Verwendung silikogener Strahlmittel heute bis auf wenige Ausnahmen untersagt ist.

Mit dem Vorkommen von Cristobalit und Tridymit ist zu rechnen, wenn Diatomenerden, Sande oder Tone einer hohen Temperatur ausgesetzt wurden, z.B. in feuerfesten Steinen und in gebranntem Kieselgur [7].

Tierversuche

Tierkanzerogenese-Studien mit inhalativer Exposition an Ratten fanden einen signifikanten Anstieg der Lungentumorinzidenzen bei Konzentrationen von 0,7 bis 52 mg AQS/m³ (AQS = alveolargängiger Quarzstaub) im Vergleich zu Tieren, die mit Reinluft oder Titandioxid exponiert wurden oder unbehandelt waren [8–10].

Nach Exposition gegenüber quarzhaltigem extrahierten Ölschiefer, der 12 mg Quarz/m³ enthielt, wurden bei 11 von 59 histologisch untersuchten Ratten ebenfalls Lungentumoren beobachtet [11]. In den Untersuchungen an F344-Ratten zeigte sich, dass weibliche Tiere mit einer deutlich höheren Lungentumorinzidenz reagierten als männliche Tiere [10]. In einer Studie an weiblichen Wistar-Ratten wurden bereits nach 29-tägiger Exposition und bis zu 33-monatiger Nachbeobachtung in beiden Konzentrationsgruppen Tumorinzidenzen um 50% beobachtet [10]. Nach einer licht- und elektronenmikroskopischen Analyse der Lungentumoren der Quarzstaub-exponierten Tiere [11] wurde festgestellt, dass die Adenokarzinome in der Peripherie der Lunge lokalisiert waren und überwiegend Differenzierungsmerkmale von Typ II-Pneumozyten aufwiesen [12,10]. In der Regel fanden sich in der Nähe der Tumoren fibrotische Knötchen [12]. Muhle u. Mitarb. [9] gaben an, dass die Adenokarzinome häufig eine ausgeprägte Fibosierung zeigten.

Auch die intratracheale Instillation von Quarz führte bei Ratten zu einer signifikanten Erhöhung der Lungentumorraten [11,13,14].

Pathophysiologie

Die allgemeinen Wirkungen von kristallinem Siliciumdioxidpartikeln beruhen auf einer direkten Wechselwirkung der Kristalloberfläche mit Zellmembranen oder Zellflüssigkeiten. Quarzstaubpartikel, die im Alveolarraum deponiert werden, können von Alveolarmakrophagen phagozytiert werden. Phagozytierte Quarzpartikel aktivieren die Alveolarmakrophagen. Es kommt zu deren Proliferation und zur erhöhten Bildung von Sauerstoffradikalen und reaktiven Stickstoffoxidspezies. Zusätzlich werden z.T. zytotoxische Zytokine, bioaktive Lipide, Wachstumsfaktoren und Proteasen frei. Sie können eine chronisch-entzündliche Reaktion bewirken, in deren Rahmen eine direkte Parenchymschädigung ausgelöst und die Kollagensynthese stimuliert werden können [15–17]. Vorrangig durch den oxidativen Stress können Mutationen von Epithelzellen, z.B. durch Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen oder Aktivierung von Protoonkogenen erfolgen.

Bezüglich der Wirkung von einatembarem kristallinen Siliciumdioxid sind – etwas formal-final betrachtet – zwei pathogenetische Mechanismen zu unterscheiden:

- Die nach Alveolardisposition von Fibroblasten ausgehende fibrogene Wirkung, deren Kenntnis zur Aufnahme der Silikose und Silikotuberkulose in die Liste der Berufskrankheiten führte (BK Nr. 4101 und 4102) und
- eine primär die Epithelzellen der mittleren und tiefen Atemwege betreffende kanzerogene Wirkung (neue BK Nr. 4112).

Epidemiologische Studien bei beruflich Exponierten

Die Mehrheit der berücksichtigten Kohortenstudien aus den verschiedenen Industriezweigen (Granitindustrie, Gewinnung von Diatomeenprodukten, Keramikindustrie und Goldbergbau) zeigt eine enge Assoziation zwischen Silikose-induzierten Staubexpositionen einerseits und dem vermehrten Auftreten von Lungenkrebs andererseits [5,6]. Unter Exposition gegenüber geglühtem Diatomeen [18,19] kann eine Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos ab einer kumulativen Quarzfeinstaubdosis von mehr oder gleich als 5 mg/m³ × Jahre veranschlagt werden.

Für Natursteingewinner und -bearbeiter [20,21] ist die Verdoppelung des relativen Risikos mit hoher Wahrscheinlichkeit Silikose-assoziiert. Das erhöhte relative Risiko für Lungenkrebs korreliert stark mit Intensität und Dauer der Quarzstaubexposition sowie dem Vorliegen einer Silikose. Die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Assoziation wird durch die mit der Intensität der Quarzstaubexposition konsistent einhergehende Kombination erhöhter Risiken für Lungenkrebs, Silikose, Silikotuberkulose und anderer Quarzstaub-assoziiierter nicht maligner Krankheiten des Atmungssystems gestützt.

Aus Studien der keramischen Industrie [22,23] resultieren Hinweise auf eine Assoziation zwischen Quarzstaubexposition und Lungenkrebs. Wurden Dosis-Häufigkeits-Beziehungen analysiert, so sind sie in der Tendenz positiv, insbesondere auch in Raucher-adjustierten Studien. Eine Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos bzw. ein Trend dahin zeigt sich für die Erkrankung an Silikose, für hohe kumulative Quarzstaubexpositionen und

hohe mittlere Quarzstaubexpositionen in der Luft am Arbeitsplatz, wie bei Tätigkeiten in Feuerungs- und Postfeuerungsprozessen.

Ähnlich ist die Datenlage in der Silikat- und Tonsteinindustrie [24,25]. Hier wird eine Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos von Quarzstaub-exponierten Beschäftigten mit einem hohen Silikoserisiko in erster Linie beim Vorliegen einer Silikose evident.

Besonderheiten der Berufskrankheit 4112

Das Lungenkrebsrisiko von Steinkohlebergleuten ist umstritten und anhand der vorliegenden Studien derzeit nicht als gesichert anzusehen. Der Grund liegt darin, dass die Studien aus dem Steinkohlenbergbau für Quarzstaub-exponierte Personen ohne Silikose keine Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos für die epidemiologische Auswertung gezeigt haben. Teilweise positiven Studien [26,27] stehen negative Studien [Übersichten 5, 6] gegenüber. Ergebnisse laufender Untersuchungen stehen noch aus. Daher ist Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei Steinkohlebergleuten beim gegenwärtigen Wissensstand von der Empfehlung einer neuen Berufskrankheit ausgenommen.

Eine weitere Besonderheit liegt darin, dass nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand zu folgern ist, dass eine durch kristallines Siliciumdioxid induzierte Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos nur in Verbindung mit dem Nachweis einer Silikose ($\geq 1/1$ nach ILO-Klassifikation) als eine wissenschaftlich gesicherte Assoziation betrachtet werden kann. Bei Personen, die eine histopathologisch gesicherte Silikose aufweisen, aber röntgenologisch eine ILO-Klassifikation $< 1/1$ aufweisen, bedarf es einer besonderen Abwägung; im Regelfall wird keine Anerkennung einer Berufserkrankung nach Nr. 4112 begründbar sein.

Literatur

- 1 Nowak D. Informationen zur Erweiterung der Berufskrankheit 4104 um die Diagnose „Kehlkopfkrebs“. *Pneumologie* 1996; 50: 195–196
- 2 Nowak D. Informationen zur neuen Berufskrankheit 4111 „chronisch-obstruktive Bronchitis oder Emphysem von Bergleuten unter Tage im Steinkohlenbergbau bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Feinstaubdosis von in der Regel 100 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$). *Pneumologie* 1996; 50: 652–654
- 3 Praml G, Nowak D. Informationen zu einer neuen Berufskrankheit „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$). *Pneumologie* 1998; 52: 684–686
- 4 Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. Bekanntmachung einer Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats, Sektion „Berufskrankheiten“: „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliciumdioxid (SiO_2) bei nachgewiesener Quarzstaublungenkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“. *Bundesarbeitsblatt*; 11 2002: 64
- 5 IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Silica silicates, coal dust and paraaramid fibrils; Vol. 68 Lyon: IARC, 1997: 241–242
- 6 Greim H. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologische Begründung von MAK-Werten (Sonderdruck) 29. Lieferung. München: WILWEY.VCH, 1999
- 7 BIA Report. Quarz am Arbeitsplatz. Herausgegeben vom berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitssicherheit, BIA-Report 7/1997. St. Augustin: 1997
- 8 Dagle GE, Wehner AP, Clark ML et al. Chronic inhalation exposure of rats to quartz. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Hrsg.). *Silica, silicosis and cancer. Controversy in occupational medicine*. New York: Cancer Research Monographs, Praeger, Vol. 2, 1986: 255–266
- 9 Muhle H, Kittel B, Ernst H et al. Neoplasie lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl. 2: 27–29
- 10 Spiethoff A, Wesch H, Wegener K et al. The effects of thorotrast and quartz on the induction of lung tumors in rats. *Health Phys* 1992; 63: 101–110
- 11 Holland LM, Wilson JS, Tillery MI et al. Lung cancer in rats exposed to fibrinogenic dusts. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Hrsg.). *Silica, silicosis and cancer. Controversy in occupational medicine*. New York: Cancer Research Monographs, Praeger, Vol. 2, 1986: 267–279
- 12 Johnson NF, Smith DM, Sebring R et al. Silica-induced alveolar cell tumors in rats. *Am J Ind Med* 1987; 11: 93–107
- 13 Pott F, Dugworth DL, Heinrich U et al. Lung tumours in rats after intratracheal instillation of dusts. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 357–363
- 14 Saffiotti U. Lung cancer induction by crystalline silica. In: D'Amato R, Slaga TJ, Farland WH, Henry C (Hrsg.). *Relevance of animal studies to the evaluation of human cancer risk*. New York: Wiley-Liss, 1992: 51–69
- 15 Lapp L, Castranova V. How silicosis and coal workers, pneumoconiosis develop – a cellular assessment. *Occup Med: State of the Art Review* 1993; 8 (1): 35–56
- 16 Vanhee D, Gosset P, Buitelle A et al. Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers, pneumoconiosis. *Eur Respir J* 1995; 8 (5): 834–842
- 17 Rimal B, Greenberg AK, Rom WN. Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 169–173
- 18 Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA et al. Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1996; 53: 645–647
- 19 Checkoway H, Hughes JM, Weill H et al. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999; 54: 56–59
- 20 Costello L, Castellan RM, Swecker GS et al. Mortality of a cohort of U. S. workers employed in the crushed stone industry, 1940–1980. *Am J md Med* 1995; 27: 625–640
- 21 Gunel P, Hojberg O, Lynge E. Cancer incidence among Danish stone workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 265–270
- 22 Thomas TL. A preliminary investigation of mortality among workers in the pottery industry. *J Epidemiol* 1982; 1: 175–180
- 23 Thomas TL. Lung cancer mortality among pottery workers in the United States. In: Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (eds.). *Occup. Exposure to Silica and Cancer Risk*. Lyon: IARC (scientific publications), 1990: 75–81
- 24 Dong D, Xu G, Sun Y et al. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21, Suppl. 2: 69–72
- 25 Merlo F, Duria M, Fontana L et al. Mortality from specific causes among silicotic subjects: A historical prospective study. In: Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL (eds.). *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*. Lyon: IARC (scientific publications, 97), 1990: 105–111
- 26 Bolm-Audorff U, Möhner M, Morfeld P et al. Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition – Quarzstäube. In: Jöckel K-H, Brüske-Hohlfeld I, Wichmann HE (Hrsg.). *Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition*. Landsberg: ecomed, 1998: 186–209
- 27 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