

### Krebserkrankungen durch Stäube: Zur Problematik kombinierter Einwirkungen

Staubförmige Belastungen am Arbeitsplatz haben aufgrund der großen Zahl der exponierten Beschäftigten und der erheblichen Erkrankungsrisiken eine herausragende arbeitsmedizinische und sozialrechtliche Relevanz. Der überwiegende Anteil der beruflich verursachten Krebserkrankungen wird durch Stäube verursacht, wobei Asbestfaserstaube diesbezüglich an erster Stelle zu nennen sind. Meistens liegt an den Arbeitsplätzen allerdings keine „Monoexposition“ vor; gerade an den sozialpolitisch und hinsichtlich der Fürsorge besonders wichtigen Arbeitsplätzen mit niedrigem Qualifikationsniveau und niedriger Entlohnung sind Mischexpositionen gegen diverse Staubarten typisch.

Für eine zielgerichtete Prävention und eine sachgerechte Entschädigung arbeitsbedingter Krebserkrankungen durch Stäube ist eine eingehende Kenntnis der Verursachungsmechanismen erforderlich. Diesbezüglich hat sich seit der Inkraftsetzung der Gefahrstoffverordnung im Jahr 1986 und der Erstellung der ersten ausführlichen wissenschaftlichen Begründungen für Berufskrankheiten Anfang der 1990er Jahre in der medizinischen Forschung viel getan, so dass es nunmehr erforderlich sein wird, die Regelungen der Prävention und des Berufskrankheitenrechts an die neuen Erkenntnisse anzupassen.

Bereits in den 1980er Jahren war bekannt, dass der Organismus über zwei Mechanismen verfügt, um eingeatmete Staubpartikel zu eliminieren. In der Luftröhre (Trachea) und den größeren Bronchien sorgen Flimmerhaare (Zilien) und die Schleimbildung als „mukoziliäre Clearance“ für einen raschen Transport der Partikel innerhalb weniger Stunden oder Tage in den Rachenraum, wo sie entweder in die Speiseröhre verschluckt oder abgehustet werden. In den feineren Verästelungen des Bronchialsystems (Bronchioli) und in den Lungenbläschen (Alveolen) gibt es hingegen kein Flimmerepithel, so dass dort gelandete Staubpartikel von spezialisierten Zellen (Phagozyten) aufgenommen und in den Bereich des Flimmerepithels oder in die Lymphbahnen verbracht werden müssen. Diese „alveoläre Clearance“ hat eine Halbwertszeit von mehreren hundert Tagen und ist somit langsamer und wesentlich weniger effizient als die „mukoziliäre Clearance“. Die wichtigsten Phagozyten sind die Makrophagen; ihre Tätigkeit stellt eine physiologische Funktion ohne Krankheitswert dar. Bei einer Überlastung der Clearance durch größere Partikelmengen (sogenannter „Overload“) senden die Makrophagen Botenstoffe (Mediatoren) aus, die bestimmte weie Blutkörperchen, die normalerweise im Blut lokalisierten neutrophilen Granulozyten, anlocken. Die Anwesenheit von Granulozyten im Gewebe außerhalb der Blutbahn ist ein Kennzeichen der Entzündung. Im Jahr 1983 leitete die Arbeitsstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (sogenannte MAK-Kommission) den allgemeinen Staubgrenzwert (A-Fraktion) auf der Basis dieser Erkenntnisse ab. Ziel des allgemeinen Staubgrenzwertes war die Prävention der Entzündung durch „Overload“; die Zunahme an Erkrankungen an chronischer obstruktiver Bronchitis sollte auf weniger als 5 % begrenzt werden.

In den nachfolgenden Jahrzehnten wurde das Wissen um die Bedeutung des „Overload“ erheblich erweitert. Die von den Makrophagen angelockten neutrophilen Granulozyten haben im Rahmen der Entzündung die Funktion, pathogene Mikroorganismen (Bakterien, Viren) zu vernichten und die Reste der zerstorteten Zellen und Gewebsfragmenten abzuräumen. Sie produzieren hierzu ein starkes Zellgift, Hypochlorit, wobei als Nebenprodukte reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies entstehen. Diese reaktiven Verbindungen schädigen die Erbsubstanz (DNA) und können Mutationen bewirken, letztendlich gesunde Zellen in Krebszellen transformieren. Der „Overload“ führt somit nicht nur zur chronischen Entzündung (Bronchitis) sondern über die indirekte Genotoxizität durch ROS zu einem erhöhten Krebsrisiko. Somit erhöhen nicht nur genotoxische Stoffe (z.B. Chromate) sondern auch „untoxische“ Stäube das Krebsrisiko, wenn die Makrophagenfunktion überlastet wird. Der neue allgemeine Staubgrenzwert für granuläre biobeständige Stäube (GBS) ist von der

Entzündungsschwelle abgeleitet worden; durch eine Verhinderung der Entzündung soll eine Erhöhung des Krebsrisikos vermieden werden. Sowohl für die Prävention als auch für die Kompensation von arbeitsbedingten Krebserkrankungen bedeutet dies, dass nicht nur genotoxische Stoffe, sondern prinzipiell alle Stäube, auch Mischstäube, zu berücksichtigen sind.

Neue medizinisch wissenschaftliche Erkenntnisse sind in den letzten drei Jahrzehnten jedoch nicht nur in der Toxikologie sondern auch in der Molekularbiologie gewonnen worden. Vor 30 Jahren wurde die chemische Kanzerogenese als Abfolge von drei Schritten verstanden, nämlich Initiation, Promotion und Progression. Bei der Initiation wird eine vormals gesunde Zelle durch eine äußere Einwirkung (chemisches Kanzerogen, ionisierende Strahlung) durch Mutation in eine Krebszelle umgewandelt, die sich in den folgenden Stadien als Zellklon vermehrt und schließlich zum sichtbaren Tumor wird. Gemäß diesem „one-hit-Modell“ genügt im Extremfall ein einziges Molekül eines genotoxischen Kanzerogens, um eine Initiation und infolgedessen eine Krebserkrankung zu verursachen. Der Tumor wäre somit stoffspezifisch verursacht.

Inzwischen ist erwiesen, dass die maligne Transformation einer gesunden Zelle nicht auf einem Einzelereignis („hit“) beruht. Tagtäglich entstehen durch äußere Einflüsse zahlreiche Mutationen in menschlichen Zellen. Die Zellvermehrung ist aber streng geregelt; mittels spezifischer molekularer Signale wird die Zelle zur Teilung aufgefordert oder eine Zellteilung gestoppt. Als krankhaft erkannte mutierte Zellen werden in der späteren Abfolge durch den programmierten Selbsttod (Apoptose) oder durch das Immunsystem eliminiert. Es liegen also mehrfache Schranken („checkpoints“ für molekulare Signale) vor, die eine natürliche Abwehr gegen die Krebsentwicklung bilden. Es müssen in einer einzigen Zelle mehrere Mutationen erfolgen, bis alle Barrieren ausgeschaltet sind und das Krebsgewebe wachsen kann. Die chemische Kanzerogenese ist somit nach heutigem Verständnis ein „multihit“-Phänomen. Dies bedeutet, dass in einer einzigen Zelle bzw. in einem einzigen Gewebe mehrfache Schadensereignisse (Mutationen) zum Krebs führen, wobei die einzelnen Mutationen durch Moleküle desselben Stoffs oder verschiedener Stoffe hervorgerufen sein können. Die Synkanzerogenese ist somit nicht der Ausnahmefall, sondern die Regel, Krebs ist fast immer multikausal!

Das System der Berufskrankheiten ist hinsichtlich Krebs bislang weitgehend multikausal ausgerichtet. Einzelne definierte Einwirkungen führen spezifisch zur jeweiligen Erkrankung. So lautet etwa die Legaldefinition der BK Nr. 4109 „Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lunge durch Nickel“. Eine Verursachung z.B. durch einen Mischstaub aus Nickel-, Chrom- und Quarzstaub ist nicht vorgesehen. Auch eine Blasenkrebserkrankung durch eine Mischexposition gegen aromatische Amine (2-Naphthylamin) und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), etwa durch Teerprodukte bei der Belegung von Flachdächern fällt durch das Raster der monokausalen Betrachtung. Hier sind innovative rechtliche Lösungsansätze gefragt.

Hingegen ist die Verursachung von Krebsleiden durch chronische Entzündungsvorgänge, hervorgerufen durch nicht genotoxische Stoffe, in einer neuen Berufskrankheit geregelt worden, nämlich der BK Nr. 1319 „Larynxkarzinom durch intensive und mehrjährige Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen“.

Zusammenfassend müssen sowohl die Prävention am Arbeitsplatz als auch das System der Entschädigung von Berufskrankheiten ständig an der Entwicklung des medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritts ausgerichtet werde. Hierzu bedarf es eines engen Erfahrungsaustauschs zwischen Arbeitsmedizinern, Sozialjuristen und den technischen Experten für Arbeitssicherheit.

Autor:

Prof. Dr. med. Ernst Hallier

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Georg-August-Universität Göttingen