



BK-Nr. 4109 – Zur Frage der Verursachung von Kehlkopfkrebs durch kanzerogene Nickelverbindungen

Wolfgang Zschiesche, Dirk Pallapies, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Die BK-Nr. 4109 umfasst neben Lungenkarzinomen auch Karzinome der Atemwege, zu denen auch Kehlkopfkrebs gehört. Allerdings liegen anhand von Humanstudien nur unzureichende Anhaltspunkte für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nach Exposition gegenüber kanzerogenen Nickelverbindungen vor. Die Anerkennungsmöglichkeit von Kehlkopfkrebs im Rahmen der BK-Nr. 4109 ist deshalb wiederholt Gegenstand der Diskussion. Anhand einer Kasuistik wird diese Frage eingehend erörtert.

Kanzerogenität von Nickel

Die Berufskrankheit (BK-Nr. 4109) umfasst in der Legaldefinition „bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen“. Dabei wird weder eine konkretisierende Eingrenzung auf bestimmte Organe im Bereich der Atemwege noch eine zur Anerkennung erforderliche Mindestdosis genannt. In der EU und damit auch in Deutschland werden eine große Zahl an Nickelverbindungen einschließlich Nickeloxiden (nicht aber metallisches Nickel) als humankanzerogen (Carc. 1A) eingestuft (EU 2018).

Epidemiologische Studien zum Auftreten von Malignomen durch Nickel und seine Verbindungen liegen praktisch ausschließlich aus den Bereichen der Nickelraffination und der Nickelreindarstellung mit Mischexpositionen gegenüber verschiedenen Nickelverbindungen und metallischem Nickel vor. Diese Studien belegen konsistent nach hohen Expositionen ein verstärktes Auftreten von Lungenkarzinomen, in zahlreichen Publikationen zudem auch von Karzinomen der Haupt- und Nebenhöhlen der Nase (Grimsrud et al. 2002; IARC 1990 u. 2012; Klein u. Costa 2015; Pesch et al. 2007).

Im Merkblatt zur BK-Nr. 4109 wird darüber hinaus ausgeführt, dass epidemiologische Studien insbesondere in der Nickelraffination „eine erhöhte Prävalenz von Erkrankungen im Bereich des Bronchialsystems, der Nasenhaut- und Nasennebenhöhlen sowie des Kehlkopfes“ aufweisen würden (BMAS 1989).

Die genaue Prüfung der epidemiologischen Studien weist allerdings für den Kehlkopf keine konsistenten Risikoerhöhungen aus, teilweise wird eine Risikoerhöhung explizit verneint. Es liegen nur vereinzelte Studien vor, die eine meist geringe Risikoerhöhung für Kehlkopfkrebs bei überwiegend niedrigen Fallzahlen zeigen (Andersen et al. 1996; Anttila et al. 1998; Magnus et al. 1982; Selikop et al. 2017).

Bei dieser Sachlage stellt sich die Frage, inwieweit Kehlkopfkrebs durch Exposition gegenüber kanzerogenen Nickelverbindungen als Berufskrankheit anerkennungsfähig ist. Dies soll am Beispiel eines am IPA im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens begutachteten Versicherten erörtert werden.

Kurz gefasst

- Nickelverbindungen können Krebs an den Atemwegen und Lungen hervorrufen.
- Berichtet wird über einen Versicherten, der aufgrund seiner Tätigkeit als Schweißer in hohem Maße gegenüber Nickeloxid exponiert war und Kehlkopfkrebs entwickelte.
- Aufgrund einer extrem hohen Exposition, der Tumorkonlokalisierung in der Atemstromseite des Kehlkopfes und des weitgehenden Fehlens außerberuflicher Risiken wurde unter Berücksichtigung der sozialrechtlichen Rahmenbedingungen in diesem besonderen Einzelfall die Anerkennung einer BK-Nr. 4109 empfohlen.

Versicherter mit Exposition gegenüber Nickel beim Schweißen

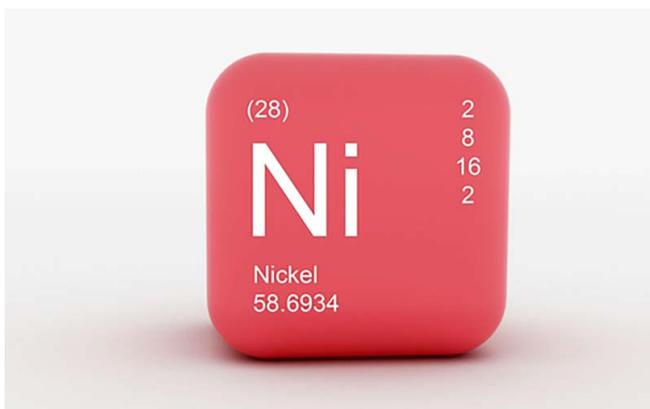
Bei einem 60jährigen Versicherten wurde im Rahmen von Nachsorge-Untersuchungen nach einem hoch sitzenden Ösophagus-Karzinom ein Plattenepithel-Karzinom des Kehlkopfes im Bereich der laryngealen Seite des Kehlkopfes nachgewiesen. Der Kehlkopfkrebs wurde als unabhängiger Zweitumor eingestuft. Der Versicherte führte über 30 Jahre mit 30 Prozent seiner Arbeitszeit Lichtbogenspritzarbeiten an Zieh- und Keilriemenscheiben durch. Hierbei wurden Drähte, die neben Hartmetallen auch bis zu 90 Prozent Nickel enthielten, in einem Lichtbogen aufgeschmolzen und mit einem Trägergas unter hoher Geschwindigkeit auf die Werkstücke aufgebracht. Nach den übereinstimmenden Ermittlungsergebnissen des Präventionsdienstes der Berufsgenossenschaft und den Angaben des Versicherten wurden arbeitsplatzbezogene Absaugungen und persönlicher Atemschutz nicht verwendet. Der Versicherte war den Rückprallnebeln unmittelbar ausgesetzt. Zur Nickelkonzentration am Arbeitsplatz wurde auf Basis von sekundären Messergebnissen der Unfallversicherungsträger bei thermischen Spritzarbeiten ohne Absaugung das 90. Perzentil der gemessenen Nickelkonzentration von $340 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zugrunde gelegt (HVBG 1998 u. 1999). Bezogen auf die gesamte Arbeitszeit wurde von einer kumulativen Nickeldosis von über $5.000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ ausgegangen. Human-Biomonitoring-Untersuchungen während der Dauer der Exposition waren bei dem Versicherten nicht dokumentiert. Expositionen gegenüber Asbestfasern oder Schwefelsäuredämpfen bestanden nicht. Der Versicherte war Nie-Raucher, ein erhöhter Alkoholkonsum bestand allenfalls für den lange zurückliegenden Wehrdienst. Etwa sechs Jahre vor der Diagnose des Kehlkopfkrebsses war bei dem Versicherten ein hoch sitzendes Ösophaguskarzinom diagnostiziert worden, das mit einer kombinierten Chemo-Radio-Therapie ohne nachfolgendes Rezidiv behandelt worden war. Hierbei hatte der Kehlkopf im Strahlenfeld gelegen.

Berufliche Exposition mitverantwortlich für Krebserkrankung

Der Versicherte war gegenüber Nickelverbindungen im Rahmen von Lichtbogenspritzarbeiten, bei denen hoch Nickelhaltige Drähte eingesetzt wurden, exponiert. Das freigesetzte Nickel liegt bei diesem Verfahren in Form von Oxiden vor (Floros 2018). Der Versicherte war somit zweifelsfrei human-karzinogenen Nickelverbindungen ausgesetzt.

Thermische Spritzverfahren einschließlich des vom Versicherten durchgeführten Lichtbogenspritzens haben eine ausgesprochen hohe Partikelemissions-Rate von über 25 mg/Sekunde (BMAS 2020; Spiegel-Ciobanu 2020). In der Regel werden wegen der hohen Partikel- und auch Lärmemissionen derartige Verfahren in gekapselten oder eingehausten Systemen durchgeführt. Dies war aber am Arbeitsplatz des Versicherten nicht der Fall. Auf Grund der Rückprallnebel ist von einem hohen Anteil an einatembaren Partikeln im Atembereich des Versicherten auszugehen, die auch zu deutlich höheren Nickelkonzentrationen führen können, als sie in dem hier durchgeführten BK-Verfahren zugrunde gelegt wurden (HVBG 2004; Raithel et al. 1981).

Die Partikelgrößenverteilungen liegen bei thermischen Spritzarbeiten in Laboruntersuchungen überwiegend im ultrafeinen Bereich (Bémer et al. 2010). In Feldstudien wurden bei Lichtbogenspritzarbeiten im Atembereich aber auch Partikel mit aerodynamischen Durchmessern bis über $10 \mu\text{m}$ nachgewiesen (Chadwick et al. 1997). Es ist somit von einem Anteil an Partikeln auszugehen, die auch im Bereich der oberen und unteren Atemwege einschließlich des Kehlkopfes abgeschieden werden (zum zellulären Aufnahmemechanismus vgl. Goodman et al. 2011; Pesch et al. 2007).





Der Versicherte war mit einer Dosis von über 5.000 µg Nickel/m³ x Jahre sehr hoch exponiert. Auch beim Vergleich mit den wenigen in der epidemiologischen Literatur beschriebenen Dosisangaben liegt dieser Wert in der Regel im obersten Wertebereich oder darüber. Bedeutsam ist, dass der Tumor endolaryngeal im Bereich der Atemstromseite des Kehlkopfs (entsprechend ICD-10-Schlüssel C32.1) und nicht im Bereich der Schluckstraße (pharyngeale Seite des Kehlkopfs, entsprechend ICD-10-Schlüsseln C10–C13) entstanden ist. Da der Versicherte nicht geraucht hat, entfällt damit auch der größte außerberufliche Risikofaktor. Ein langfristig erhöhter Alkoholkonsum konnte nicht ermittelt werden, wobei auch zu berücksichtigen ist, dass Alkohol für außerhalb der Schluckstraße gelegene Kehlkopfkrebsarten eine geringe Bedeutung besitzt (Ramroth et al. 2006). Der einzige weitere nachweisbare außerberufliche Risikofaktor für den Kehlkopfkrebs ist die etwa sechs Jahre zuvor erfolgte Strahlentherapie des Ösophagus-Karzinoms, die nach Aktenlage auch den Kehlkopf tangiert hat (vgl. AWMF 2018 u. 2019; Steinberg et al. 2008; Xiu & Langergren 2018). Eine nachträgliche Berechnung der Höhe der Strahlendosis in diesem Bereich war im vorliegenden Fall nicht mehr möglich.

In dem vorliegenden Einzelfall wurde angesichts der ausgesprochen hohen Expositionen gegenüber kanzerogenen Nickelverbindungen empfohlen, die berufliche Nickel-Be-

lastung als wesentlich mit ursächlich für den Kehlkopfkrebs anzusehen und in der Konsequenz eine BK-Nr. 4109 anzuerkennen. Hierbei wurden auch die sozialrechtlichen Rahmenbedingungen berücksichtigt, denen zufolge die Legaldefinition der BK-Nr. 4109 ohne Einschränkungen auch die „Atemwege“ beinhaltet, wobei im Merkblatt trotz der unzureichenden epidemiologischen Evidenz ausdrücklich auch auf Kehlkopfkrebs verwiesen wird. Zu berücksichtigen war auch ein rechtskräftiges Urteil des Landessozialgerichts Baden-Württemberg, demzufolge ein Kehlkopfkrebs bei einem Vorführschweißer nach einer im Vergleich zu der hier geschilderten Kasuistik als wesentlich geringer einzuschätzenden Exposition gegenüber Nickeloxid als BK-Nr. 4109 anzuerkennen war (LSG BW 1993). Auch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung weist Kehlkopfkrebs (ICD 10-Schlüssel C32) in den Hinweisen für Ärzte als Meldekriterien für eine BK-Nr. 4109 aus (<http://www.ipa.ruhr-unibochum.de/l/245>). Zudem ist in der Vergangenheit in Einzelfällen bereits Kehlkopfkrebs im Rahmen der BK-Nr. 4109 anerkannt worden (Mehrtens et al. 2017).

Fazit

Kanzerogene Nickelverbindungen können aufgrund ihres zugrunde liegenden Pathomechanismus Karzinome grundsätzlich im Bereich der Organe der Atemwege verursachen. Die Legaldefinition der BK-Nr. 4109 schließt den Kehlkopf ein, es liegt auch eine entsprechende Rechtsprechung vor. Humanstudien, die Risikoabschätzungen zulassen, liegen nur aus dem Bereich der Nickelraffination und -reindarstellung vor. Für ein erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko gibt es aus diesen Studien inkonsistente Daten mit nur geringen Fallzahlen. Die derzeit in Deutschland am häufigsten zu beruflichen Nickelexpositionen führende Tätigkeit stellen schweißtechnische Arbeiten dar, zu denen auch thermische Spritzverfahren gehören. Diese können beim Fehlen von wirksamen arbeitsplatzbezogenen Schutzmaßnahmen zu sehr hohen Expositionen gegenüber humankanzerogenen Nickel-oxidischen Verbindungen führen. In derartigen besonderen Einzelfällen halten wir die Anerkennung von Kehlkopfkrebs als Berufskrankheit für möglich, allerdings nur, wenn der im Atemstrom liegende Bereich (ICD-10-Schlüssel C32) betroffen ist.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens
Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Dirk Pallapies
PD Dr. Wolfgang Zschiesche
 IPA

Literatur

- Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 708–713
- Anttila A, Pukkala E, Aitio A, Rantanen T, Karjalainen S. Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 245–250
- AWMF. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. AWMF, 2018; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html
- AWMF. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. AWMF, 2019; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-076OL.html
- Bémer D, Régnier R, Subra I, Sutter B, Lecler MT, Morele Y. Ultrafine particles emitted by flame and electric arc guns for thermal spraying of metals. *Ann Occup Hyg* 2010; 54: 607–614
- BMAS. Merkblatt zu BK 4109: Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen. Bekanntmachung des BMA v. 16. August 1989 Bundesarbeitsblatt 11/1989, 62 ff; www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4109.pdf
- BMAS. TRGS (Technische Regel für Gefahrstoffe) 528: Schweißtechnische Arbeiten. GMBI v. 30.03.2020 (Nr. 12–13): 236–276 u. v. 07.08.2020 (Nr. 23): 463; www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-528.html
- Chadwick JK, Wilson HK, White MA. An investigation of occupational metal exposure in thermal spraying processes. *Sci Total Environ* 1997; 199: 115–124
- DGUV. BK –Info für Ärztinnen/Ärzte: BK 4109. www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_02/bk4109/index.jsp
- EU Verordnung 2018/669 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen [...]. Amtsblatt der Europäischen Union L115/1-755, 2018; <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/669/oj>
- Floros N. Welding fume main compounds and structure. *Weld World* 2018; 62: 311–316
- Goodman JE, Prueitt RL, Thakali S, Oller AR. The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Critical Reviews in Toxicology* 2011; 41: 142–174
- Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1123–1132
- HVBG. BGAA-Report 1/99: Altstoffe – Expositionen am Arbeitsplatz. HVBG, St. Augustin, 1999
- HVBG. BIA-Report 2/96: Zur Expositionssituation krebserzeugender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz, 2. Aufl. HVBG, St. Augustin, 1998
- HVBG. BIA-Report 2/2004: Thermisches Spritzen – Gefahrstoffe, Messungen und Schutzmaßnahmen. HVBG, St. Augustin, 2004
- IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 49: Chromium, Nickel and Welding. IARC, Lyon, 1990
- IARC. Nickel and Nickel compounds. in: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100 C: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts, 169–218. IARC, Lyon, 2012
- Klein C, Costa M. Nickel. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (Hrsg.): Handbook on the toxicology of metals, 4. Aufl., Bd. II, 1091–1111. Elsevier, Amsterdam, 2015
- Landessozialgericht Baden-Württemberg. Urteil vom 21.04.1993; Az: L 2 U 926/92
- Magnus K, Andersen A, Hogetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1982; 30: 681–685
- Mehrtens G, Valentin H, Schönberger A. Arbeitsunfall und Berufskrankheit, 9. Aufl., 1178–1181. E. Schmidt, Berlin, 2017
- Pesch B, Balindt P, Groß I, Weiß T, Brüning T. Nickel und seine Verbindungen. In: Letzel S, Nowak D (Hrsg.): Handbuch der Arbeitsmedizin; 4. Erg.-Lieferung, 10/2007: D II – 1.1N-1. Ecomed, Landsberg
- Raithel HJ, Schaller KH, Mayer P, Mohrmann W, Valentin H, Weltle D. Die quantitative Bestimmung von Nickel im biologischen Material als Parameter einer beruflichen Exposition. In: Schäcke G, Stollenz E (Hrsg.): Bericht über die 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., 187–192. Gentner, Stuttgart, 1981
- Ramroth H, Dietz A, Becher H. Rauchen und Alkohol sind Hauptrisikofaktoren für Kehlkopfkrebs. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A 1078–1083
- Selikop SK, Lightfoot NE, Berialt C, Conard BR. Respiratory cancer mortality and incidence in an updated cohort of Canadian nickel production workers. *Arch Environ Occup Health* 2017; 72: 204–219
- Spiegel-Ciobanu VE. Schadstoffe beim Schweißen und verwandten Verfahren – Expositionen, Gefährdungen und Schutzmaßnahmenkonzept. Fachbuchreihe Schweißtechnik Bd. 149. DVS Media, Düsseldorf, 2020
- Steinberg J et al. Koinzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre und Kopf-Hals-Karzinomen: Risiko und Früherkennung. *Tumor Diagn Ther* 2008; 29: 35–39
- Xie SH, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; doi: 10.1016/j.bpg.2018.11.008pg.2018.11.008