

Faserstäube

MAK

 vgl. Abschn. III A 2
 MAK-Werte-Liste 1993

Datum der letzten Festsetzung 1980 (Künstliche Mineralfasern)

anorganische Faserstäube:

 Aluminiumoxid
 Attapulgit

CAS- Nummer	Formel
1344-28-1	Al_2O_3
68953-57-1	$\text{Mg}_5\text{Si}_8\text{O}_{20} \cdot (\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_4$ $\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

 Calcium-Natrium-
 Metaphosphat

23209-59-8	$x\text{CaO} \cdot x\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$
------------	---

Calciumsulfat (Gips)

7778-18-9	CaSO_4
-----------	-----------------

Dawsonit

12011-76-6	$[\text{Na}(\text{Al}(\text{CO}_3)(\text{OH})_2)]$
------------	--

Erionit (Zeolith)

12510-42-8	$(\text{Ca}, \text{Na}, \text{K})_2[\text{Al}_3\text{Si}_9\text{O}_{24}]$ $\cdot 9\text{H}_2\text{O}$
------------	--

Glasfasern

-

Halloysit

12298-43-0	$\text{Al}_2(\text{Si}_2\text{O}_7) \cdot x\text{H}_2\text{O}$
------------	--

 Kaliumtitanat (Kaliumtitan-
 oxid) versch. CAS-Nr. und
 Formeln, z. B.

12030-97-6	K_2TiO_3
12056-46-1	$\text{K}_2\text{Ti}_2\text{O}_5$
12056-49-4	$\text{K}_2\text{Ti}_4\text{O}_9$
12056-51-8	$\text{K}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$
59766-31-3	$\text{K}_2\text{Ti}_8\text{O}_{17}$

Keramikfasern

-

Künstliche Mineralfasern

-

Magnesium-Oxid-Sulfat

12286-12-3	$\text{MgSO}_4 \cdot 5 \text{MgO} \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$
------------	---

Nemalith (Brucit)

1317-43-7	$\text{Mg}(\text{OH})_2$
-----------	--------------------------

Palygorskit

12174-11-7	$(\text{Mg}, \text{Al})_2[\text{OHSi}_4\text{O}_{10}]$ $\cdot 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$
------------	--

Schlackenwolle

-

 Sepiolith versch. CAS-Nr.
 und Formeln, z. B.

15501-74-3	$\text{Mg}_2\text{H}_2(\text{SiO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
18307-23-8	$(\text{Mg}_9\text{H}_6(\text{SiO}_3)_{12} \cdot 10 \text{H}_2\text{O})$

Siliciumcarbid

409-21-2	SiC
----------	--------------

Steinwolle

-

Wollastonit

13983-17-0	CaSiO_3
------------	------------------

 weitere anorganische
 Faserstäube

-

organische Faserstäube:

p-Aramid

26125-61-1	siehe Seite 9
------------	---------------

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Charakterisierung von Fasern
 - 2.1 Definition von Faserstaub
 - 2.2 Überblick über Fasern
 - 2.3 Beschreibung der Fasern
 - 2.3.1 Kristalline Struktur und chemische Zusammensetzung
 - 2.3.1.1 Strukturprinzipien kristalliner Silikate
 - 2.3.1.2 Strukturprinzipien silikatischer Kieselgläser
 - 2.3.1.3 Chemische Zusammensetzung von Fasern
 - 2.3.2 Oberfläche
 - 2.3.2.1 Spezifische Oberfläche
 - 2.3.2.2 Physikalisch-chemische Charakterisierung der Oberfläche
 - 2.3.2.3 Oberflächeneigenschaften und biologische Wirkungen
 - 2.3.3 Abmessungen von Fasern
 - 2.3.3.1 Fasern in Produkten
 - 2.3.3.2 Fasern am Arbeitsplatz
 - 2.3.4 Konzentrationen am Arbeitsplatz
 - 2.3.4.1 Glasfasern, Glaswolle, Schlackenwolle und Steinwolle
 - 2.3.4.2 Keramikfasern
3. Erfahrungen am Menschen
 - 3.1 Einleitung
 - 3.2 Attapulgit
 - 3.3 Erionit
 - 3.3.1 Untersuchungen in der Türkei
 - 3.3.1.1 Mortalitätsstudien
 - 3.3.1.2 Faserbestimmungen
 - 3.3.2 Untersuchungen in Nordamerika
 - 3.3.3 Bewertung der Kausalität
 - 3.3.3.1 Stärke des Effektes
 - 3.3.3.2 Konsistenz der Ergebnisse
 - 3.3.3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung
 - 3.3.3.4 Zeitliche Folge
 - 3.3.3.5 Ausschluß von Störfaktoren
 - 3.4 Künstliche Mineralfasern (KMF)
 - 3.4.1 Kohortenstudien
 - 3.4.1.1 Übersicht
 - 3.4.1.2 Mortalität durch Lungenkarzinome
 - 3.4.1.3 Mesotheliomerkrankungen
 - 3.4.1.4 Andere Tumoren, unspezifische Atemwegserkrankungen
 - 3.4.1.5 Faserkonzentrationen
 - 3.4.1.6 Lungenfaserstaubanalyse
 - 3.4.1.7 Einwirkung anderer Noxen am Arbeitsplatz
 - 3.4.2 Fall-Kontroll-Studien
 - 3.4.3 Bewertung der epidemiologischen Mortalitätsstudien
 - 3.4.4 Zur negativen Evidenz der Mortalitätsstudien
 - 3.4.5 Zusammenfassung
 - 3.5 Sepiolith

- 3.6 Wollastonit
- 4. Toxikologische Untersuchungen
 - 4.1 Allgemeines
 - 4.2 Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung
 - 4.2.1 Inhalationsversuche
 - 4.2.1.1 Einführung
 - 4.2.1.2 Einflußfaktoren
 - 4.2.1.3 Wirkungsstärke
 - 4.2.1.4 Speziesunterschiede
 - 4.2.1.5 Zusammenfassung
 - 4.2.2 Versuche mit intratrachealer, intraperitonealer und intrapleuraler Verabreichung
 - 4.2.2.1 Einführung
 - 4.2.2.2 Versuche mit intratrachealer Verabreichung
 - 4.2.2.3 Versuche mit intraperitonealer oder intrapleuraler Verabreichung
 - 4.2.2.3.1 Einflußfaktoren
 - 4.2.2.3.2 Wirkungsstärke
 - 4.2.2.4 Zusammenfassung
 - 4.2.3 Zelltransformation
 - 4.3 Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung
 - 4.3.1 *In vitro*
 - 4.3.2 *In vivo*
 - 4.4 Schlußfolgerungen
- 5. Zur Frage eines MAK-Wertes
 - 5.1 Einstufungskriterien
 - 5.2 Bewertung der Untersuchungen zu den verschiedenen Fasern und Einstufung
 - 5.2.1 Anorganische Fasern
 - 5.2.1.1 Aluminiumoxid
 - 5.2.1.2 Attapulgit/Palygorskit
 - 5.2.1.3 Calcium-Natrium-Metaphosphat
 - 5.2.1.4 Calciumsulfat (Gips)
 - 5.2.1.5 Dawsonit
 - 5.2.1.6 Erionit
 - 5.2.1.7 Glasfasern
 - 5.2.1.8 Halloysit
 - 5.2.1.9 Kaliumtitanat
 - 5.2.1.10 Keramikfasern
 - 5.2.1.11 Magnesium-Oxid-Sulfat
 - 5.2.1.12 Nematolith/Brucit
 - 5.2.1.13 Schlackenwolle
 - 5.2.1.14 Sepiolith
 - 5.2.1.15 Siliciumcarbid
 - 5.2.1.16 Steinwolle
 - 5.2.1.17 Wollastonit
 - 5.2.1.18 Weitere anorganische Fasern
 - 5.2.2 Organische Fasern
 - 5.2.2.1 p-Aramid
 - 5.2.2.2 Weitere organische Fasern
- 6. Tabellen und Abbildungen
- 7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Bereits 1981 wurde eine Einstufung künstlicher Mineralfasern in die Gruppe III B der Stoffe mit begründetem Verdacht auf ein krebserzeugendes Potential vorgenommen [Henschler 1981]. Auf der Grundlage weiterer inzwischen veröffentlichter Ergebnisse aus epidemiologischen Untersuchungen und aus Tierversuchen wurde von der Arbeitsgruppe „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft 1990 ein neuer Einstufungsvorschlag veröffentlicht [Pott et al. 1991 c], der eine intensive Fachdiskussion ausgelöst hat. Unter Berücksichtigung dieser Stellungnahmen wurden für die vorliegende Begründung neue Einstufungskriterien für Fasern entwickelt. Diese berücksichtigen Ergebnisse aus epidemiologischen Untersuchungen, Tierversuchen mit inhalativer, intratrachealer, intraperitonealer und intrapleuraler Verabreichung sowie Untersuchungen zur Genotoxizität und Zelltransformation.

Zu den organischen Fasern liegen zur Zeit nur wenige Daten vor. Eine Überprüfung und Bewertung der Daten zu den organischen Fasern ist vorgesehen. Die Kommission hat mit Ausnahme von p-Aramid eine Einstufung der organischen Fasern vorläufig zurückgestellt.

Darüber hinaus wird sich die Kommission in den nächsten Jahren mit der Verteilung und der Beständigkeit von Fasern im Organismus und mit den Wirkungsmechanismen beschäftigen. Es wird angestrebt, eine Einstufung von Fasern auch ohne aufwendige Tierversuche aufgrund von Analogieschlüssen vornehmen zu können.

2. Charakterisierung von Fasern

2.1 Definition von Faserstaub

Der Begriff Faser wird in verschiedenen Zusammenhängen unterschiedlich verwendet (vgl. Tabelle 1, Anhang).

Zur Abgrenzung gegenüber diesen Definitionen dient der Begriff Faserstaub (vgl. Tabelle 2, Anhang). Dabei handelt es sich um Staubpartikel mit einem Verhältnis von Länge (L) zu Durchmesser (D) von 3:1, einer Länge von $> 5 \mu\text{m}$ und einem Durchmesser von $< 3 \mu\text{m}$.

Der Begriff Faserstaub wird hier auf Partikel bezogen, die entweder in diesen Abmessungen aus natürlichem oder industriell hergestelltem Material freigesetzt werden oder aber bereits in diesen Abmessungen im Produkt vorliegen und in die Luft emittiert werden können. Die Faserstaubdefinition ist als empirisch begründete Konvention anzusehen, die zu anderen wirkungsbezogenen Definitionen hinzutritt (vgl. Tabelle 2, Anhang). Sie entspricht der in den 60er Jahren für Asbeststaubmessungen am Arbeitsplatz entwickelten und international angewendeten Konvention für die Faserzählung.

2.2 Überblick über Fasern

Faserförmige Partikel können eingeteilt werden nach

- ihrer chemischen Zusammensetzung (anorganisch bzw. organisch),
- ihrer physikalischen Struktur (amorph bzw. kristallin) und
- ihrer Entstehung (natürlich bzw. künstlich).

Faserförmige Partikel können gewollt oder ungewollt bei technischen Prozessen entstehen.

Eine Einteilung der Fasern nach den vorgenannten Ordnungskriterien zeigt Tabelle 3 (Anhang).

Mineralvarietäten, die wie Asbest primär als Fasern gewachsen sind, werden im folgenden als Faserminerale bezeichnet. Darüber hinaus werden bestimmte Faserminerale „asbestiform“ genannt, wenn sie sich wie die Asbeste durch besondere technisch verwertbare Eigenschaften auszeichnen, z. B. erhöhte Zugfestigkeit oder Hitzebeständigkeit. Von diesen Fasern aus Fasermineralen können faserige Bruchstücke von primär nicht faserig gewachsenen Mineralen (acicular fibres) unterschieden werden [Zoltai 1979]. Es ist anzunehmen, daß Faserstäube der relevanten Abmessungen bei der Bearbeitung von fast allen Mineralen der Erde entstehen.

Eine umfassende und hinreichend spezifische Einteilung von Fasern liegt derzeit nicht vor. Aufstellungen existieren jedoch in Teilbereichen. So werden für Faseranalysen in der Außenluft, im Trinkwasser und im Lungenstaub jeweils Kataloge von

einigen hundert Mineralen verwendet, welche faserförmige Partikel freisetzen können [vgl. Manke et al. 1990, Arhelger et al. 1992]. Allein für die Bundesrepublik Deutschland wurde bei über 100 Mineralen festgestellt, daß sie natürlich als Fasern auftreten [Förster 1983].

Eine detaillierte Übersicht liegt über die Verwendung von „Naturfasern“ und „Chemiefasern“ als textile Faserstoffe vor [DIN 60001 Teil 1 1990, DIN 60001 Teil 3 1988] (vgl. Tabelle 1, Anhang). Diese Aufstellung ist jedoch auf organische Materialien ausgerichtet und benennt als „mineralische Naturfasern“ ausschließlich Asbest sowie als „Chemiefasern aus anorganischen Stoffen“ die Gruppen „Glas, Kohlenstoff und Metall“.

Künstliche anorganische Fasern werden in einem Nomenklaturvorschlag der TIMA [1991] als künstliche glasige Fasern (man-made vitreous fibers, MMVF) bezeichnet (vgl. Tabelle 4, Anhang). Sie sind wegen der technischen Bedeutung und der zahlreichen Befunde aus Tierversuchen von besonderem Interesse. Der Begriff „künstliche Mineralfaser“ (KMF, man-made mineral fibre, MMMF) wird hierbei als in sich widersprüchlich vermieden, da ein Mineral als natürliche kristalline Verbindung definierter chemischer Zusammensetzung und Struktur anzusehen ist¹⁾. Glasige Silikatfasern können je nach Anwendungsbereich als textile Endlosfasern oder als Isolierwollen hergestellt werden. Abhängig von den Ausgangsmaterialien unterscheidet man Glasfasern, Stein- und Schlackenwolle, Keramikfasern sowie Spezialglasfasern (special purpose fibers, SPF) oder Glasmikrofasern mit unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung (vgl. Tabelle 8, Anhang).

2.3 Beschreibung der Fasern

2.3.1 Kristalline Struktur und chemische Zusammensetzung

2.3.1.1 Strukturprinzipien kristalliner Silikate

Die wichtigsten Vertreter natürlicher und künstlicher Mineralfasern sind die Silikatfasern [Klockmann 1978]. Der Grundbaustein der Silikate ist der SiO_4 -Tetraeder. Ein vierwertiges Siliciumion wird von Sauerstoffionen umgeben, die die Eckpunkte eines Tetraeders bilden. Solche SiO_4 -Tetraeder können bei den einfachsten Silikatstrukturen gewissermaßen als Inseln isoliert auftreten (Inselnsilikate). Der Tetraederbaustein kann jedoch auch mit einem oder mehreren anderen Tetraedern eine kovalente Bindung eingehen, bei der jeweils ein Sauerstoffatom gemeinsam beiden verbundenen Tetraedern angehört. Diese Verknüpfungsform führt zu Ring-, Ketten- und Netzstrukturen. Die so entstehenden verschiedenen Silikattypen sind in Tabelle 5 (Anhang) zusammengestellt [Rödelsperger und Gerhard 1991].

¹⁾ Nach anderen Definitionen umfassen Minerale sehr wohl auch den glasigen Zustand.

Neben der sehr festen kovalenten Bindung gehört auch die schwächere ionische Bindung zwischen den Tetraedergruppen, -ketten oder -ebenen zu den Bauprinzipien der Silikatminerale. Die hierdurch entstehenden Verbindungsflächen führen zur Entstehung von Spaltflächen [Leineweber 1980]. Das Si^{4+} -Ion kann durch ein Al^{3+} -Ion und auch durch ein Fe^{3+} -Ion substituiert werden. Dies hat durch die resultierende Ladungsänderung eine Aufnahme von 2-wertigen Ionen (Fe^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+}) zur Folge. Die Komplexizität der Silikatstruktur wird hierdurch wesentlich erhöht.

Nach Tabelle 5 (Anhang) sind Mineralien entweder als Ketten- oder als Schichtsilikate einzuordnen. So bestehen die Amphibole (Definition s. Tabelle 5, Anhang) als Doppelketten oder Bändersilikate aus charakteristisch aneinandergereihten Sechsringen von SiO_4 -Tetraedern (Si_4O_{11} -Bänder). Dieses Bauprinzip führt zu säulig faserigem Wachstum mit vorgezeichneten Spaltflächen, wobei Elementarfäsern mit einem Durchmesser von 60–200 nm entstehen. Auch Wollastonit ist ein Kettensilikat (Si_2O_6 -Kette).

Bei den Phyllosilikaten sind die SiO_4 -Sechsringe so miteinander verbunden, daß ein zweidimensionales Netzwerk gebildet wird [Felix 1990, Pezerat 1990], das durch Oktaederschichten zu 2-, 3- oder 4lagigen Grundstrukturen ergänzt wird. Parallel zu diesen Netzebenen ist die Spaltbarkeit besonders gut ausgebildet.

Bei der Asbestfaser Chrysotil passen die Tetraeder- und Oktaeder-Schichten in ihren Abmessungen nicht exakt aufeinander, so daß eine gekrümmte Kristallstruktur entsteht, die einen spiraligen Querschnitt der Elementarfibrille bewirkt. Bestimmte Tonminerale wie Sepiolith und Halloysit haben im Elektronenmikroskop Ähnlichkeiten mit Chrysotilfasern [Leineweber 1980, Rödelserperger et al. 1987]. Erst in wäßriger Suspension werden individuelle Fasern frei.

Die Zeolithstruktur, die beispielsweise bei Erionit vorliegt, ist durch ein dreidimensionales Netzwerk aus Silicium und Sauerstoffatomen charakterisiert, in dem gelegentliche Substitutionen durch Aluminiumatome auftreten. Wie oben angeführt muß hierbei die negative Ladung durch andere Kationen ausgeglichen werden. Die offene käfigartige Struktur ermöglicht das Eindringen und den Austausch von Ionen aus wäßriger Lösung.

Eine besonders große mechanische Festigkeit (Elastizitätsmodul und Zugfestigkeit) wird für solche kristallinen Fasern erzielt, die wie Siliciumcarbidfasern rein kovalente Bindungen besitzen. Dabei sind gut ausgebildete Einkristalle weitaus stabiler als polykristalline Materialien. Wegen des isotropen Aufbaus solcher Kristalle ist für diese Fasern ebenso wie für Glasfasern eine Längsspaltung nicht zu erwarten (vgl. Kapitel 4.1).

2.3.1.2 Strukturprinzipien silikatischer Kieselgläser

Ebenso wie kristalline Kieselsäuren sind auch nicht-kristalline aus SiO_4 -Tetraedern aufgebaut, die über die für zwei Tetraeder gemeinsamen Sauerstoffatome einer Ecke, einer Kante oder einer Fläche verknüpft sind [Klockmann 1978]. Zwischen kristallinem und nicht-kristallinem Zustand besteht ein fließender Übergang mit abnehmender Ausdehnung mikrokristalliner Bereiche und abnehmender Dichte. Ausgehend von dem kristallinen Zustand bildet sich umgekehrt ein zunächst partikuläres, dann

unendliches dreidimensionales Netzwerk, das bei den eingefrorenen Schmelzen der Kieselgläser eine harte kompakte Struktur besitzt. Ein ähnliches Netzwerk wie für Kieselgläser (reine Kieselsäure, SiO_2) wird auch für Silikatgläser (Salze der Kieselsäure) gebildet. Dabei werden neben den Glasbildnern SiO_2 oder B_2O_3 auch Stabilisatoren, wie Al_2O_3 , TiO_2 und ZnO sowie Flußmittel wie MgO , Li_2O , BaO , CaO , Na_2O und K_2O unterschieden [TIMA 1991]. Insbesondere die Flußmittel öffnen die kompakte Silikatstruktur und führen damit zu einem reduzierten Schmelzpunkt und einer verringerten chemischen Beständigkeit.

An der Masse der Gläser werden ebenfalls Entmischungsvorgänge mit der Bildung von Mikrophasen unterschiedlicher Zusammensetzung beobachtet [Vogel 1992]. Im Gegensatz zu massiven Gläsern kühlen die glasigen Fasern weitaus schneller ab. Auch hierdurch entstehen offene Strukturen, die zu einem schnelleren Eindringen wäßriger Lösungen bzw. einer verringerten Beständigkeit führen [TIMA 1991]. Wegen des Fehlens bevorzugter Spaltflächen führt die mechanische Beanspruchung bei glasigen Fasern nicht zur Längsspaltung, sondern zum Querbruch (vgl. Kapitel 4.1). Beim Mahlen von Glasfasern wird daher nur eine Längen- jedoch nicht eine Durchmesser-Reduzierung beobachtet. Beim Hochtemperatureinsatz können an künstlichen Mineralfasern Rekristallisationseffekte auftreten [Strübel et al. 1986]. Deshalb wird speziell an Ofenauskleidungen aus Keramikfasern die Bildung von Cristobalit beobachtet [Rühl 1987].

2.3.1.3 Chemische Zusammensetzung von Fasern

Eine Zusammenstellung der chemischen Zusammensetzung von Asbestfasern einerseits und kristallinen Silikatfasern sowie künstlichen anorganischen Fasern andererseits zeigen die Tabellen 6–9 (Anhang). In den Tabellen 6 und 8 (Anhang) sind die Oxidanteile in Gewichts-% entsprechend den in der Natur vorkommenden Streubreichen bzw. den Herstellerangaben aufgeführt.

Die Streuung in der Elementzusammensetzung, z. B. der Asbeste (vgl. Tabelle 6, Anhang), wird durch die aufgrund ähnlicher Ionenradien bestehende Austauschbarkeit zwischen Mg^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+} und Ca^{2+} einerseits und zwischen den Si-Ionen der Tetraederschicht und Fe^{3+} bzw. Al^{3+} -Ionen andererseits bewirkt. Die Streuung der chemischen Zusammensetzung der in Tabelle 7 (Anhang) zusammengestellten kristallinen Silikatfasern ist aus den unterschiedlichen Summenformeln ersichtlich. Anders als Asbest enthält keine der Silikatfasern Eisen.

In Tabelle 8 (Anhang) sind beispielhaft Zusammensetzungen künstlicher Mineralfasern mit glasiger Struktur dargestellt [TIMA 1991]. Soweit in den toxikologischen Untersuchungen Angaben über die chemische Zusammensetzung der eingesetzten Fasern gemacht wurden, sind sie ebenfalls in Tabelle 8 (Anhang) enthalten. Schlackenwollen weisen gegenüber Glasfasern höhere Gehalte an CaO und MgO auf, während Steinwollen im allgemeinen höhere Anteile an Fe_2O_3 enthalten. Keramikfasern enthalten, abgesehen von Fasern mit hohen Zirkonoxid-Anteilen, nahezu reines Aluminiumsilikat.

Tabelle 9 (Anhang) zeigt die Summenformeln für anorganische Fasern mit kristalliner Struktur. Kristalline Fasern können entweder einkristallin als Whisker oder aber polykristallin aufgebaut sein (vgl. Tabelle 4, Anhang).

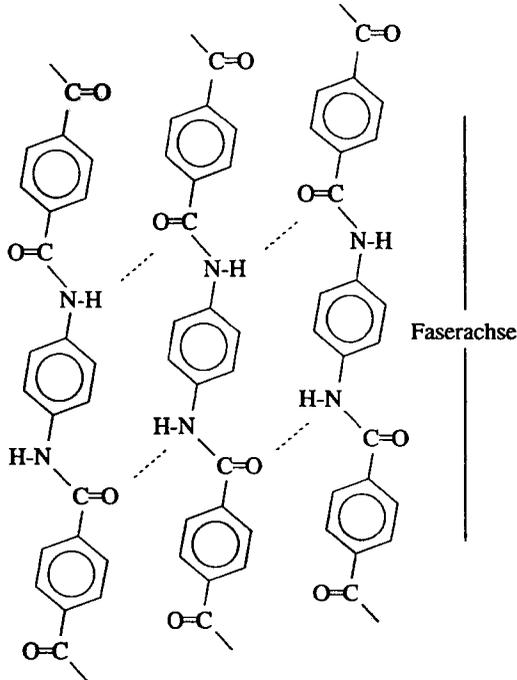


Abb. 1. Struktur von p-Aramid (CAS-Nr. 26125-61-1)

In Abb. 1 ist die Struktur der organischen Faser p-Aramid dargestellt. p-Aramid ist ein Polymer aus Terephthalsäure und p-Phenylendiamin.

2.3.2 Oberfläche

2.3.2.1 Spezifische Oberfläche

Um die Wirkung von Faseroberflächen in Abhängigkeit von der Oberflächenstruktur vergleichen zu können, ist es zweckmäßig, die Wirkungsstärke auf die eingesetzte offene Oberfläche zu beziehen. Diese kann als spezifische Oberfläche durch die Gasadsorption im BET-Verfahren bestimmt werden. Eine Zusammenstellung der spezifischen Oberflächen einiger Minerale zeigt Tabelle 10 (Anhang). Soweit diese spezifische Oberfläche der elektronenmikroskopisch abschätzbaren geometrischen Oberfläche der Fasern entspricht, ist sie bei gleicher Faserlänge proportional zu dem Produkt aus Faserdurchmesser und Faseranzahl pro Masseneinheit. Während die Zahl der Fasern proportional zu L/D^2 ist, kann die spezifische Oberfläche demnach als proportional zu L/D angenommen werden. Fibrotische Gewebsreaktionen in einem definierten Lungenwürfel, die in ihrer Stärke einer quantitativen Skala des

Fibresegrades zugeordnet wurden, korrelierten nicht mit der Zahl oder der Masse, sondern am besten mit der Oberfläche der retinierten Fasern [Timbrell et al. 1988]. Die spezifische Oberfläche von Glasfasern stimmt weitgehend mit der aus Länge und Durchmesser ermittelten Faseroberfläche überein [TIMA 1991]. Dagegen weisen Asbest und Zeolith eine höhere spezifische Oberfläche auf [Leineweber 1980]. Asbestfasern spalten sich in Elementarfibrillen auf, Zeolith besitzt eine offene käfigartige Struktur. Bei einigen künstlichen Mineralfasern kann es in physiologischen Lösungen zu einer Zunahme der spezifischen Oberfläche durch das Auftreten von unregelmäßigen Spaltflächen kommen [Law et al. 1990].

2.3.2.2 Physikalisch-chemische Charakterisierung der Oberfläche

Eine Übersicht zu Methoden der Charakterisierung von Festkörperoberflächen gibt Tabelle 11 (Anhang). Die Bestimmung der kristallinen Oberflächenstruktur erfolgt mit „low energy electron diffraction“ (LEED). Die atomare und molekulare Zusammensetzung der Oberfläche kann mit der Auger-Elektronenspektroskopie (AES), der Photoelektronenspektroskopie (ESCA) oder der Sekundärionenmassenspektroskopie (SIMS) mit einer Nachweisgrenze $< 1/100$ bis $1/10^6$ Atomlage und einer Informationstiefe von weniger als 1 nm bestimmt werden [vgl. Oechsner 1985]. Alle diese Methoden setzen jedoch ebene Oberflächen und Ultrahochvakuum oder wenigstens Hochvakuum voraus. Es ist daher fraglich, inwieweit sie das Verhalten der Kristalle im wässrigen Milieu beschreiben [Kasemo und Lausmaa 1991, Lausmaa et al. 1990].

2.3.2.3 Oberflächeneigenschaften und biologische Wirkungen

Anhand der chemischen Zusammensetzung bzw. der Struktur von Fasern lassen sich bestimmte Oberflächeneigenschaften vorhersagen, die die chemischen Eigenschaften oder die biologische Wirkung beeinflussen können.

pH-Wert

Der pH-Wert hängt von den Säureeigenschaften der Kationen ab. So wird für Phyllosilikate mit an der Außenseite der Oktaederschichten befindlichen OH-Ionen eine basische (Mg in Serpentin) bzw. saure Wirkung vorausgesagt (Al in Kaolinit). Saure Eigenschaften besitzen auch die Silanolgruppen von Tetraederoberflächen, aus denen bei Ionisierung negative Ladungen entstehen [Pezerat 1990].

Wechselwirkungen in biologischem Milieu

Bei Oktaederflächen von Phyllosilikaten wird eine starke Wechselwirkung mit Phosphatgruppen beobachtet. Es wird angenommen, daß die Wechselwirkung dieser Oberflächen mit Proteinen bei der Bildung von „Ferruginous Bodies“ (Fasern, die von einer Ferroproteinhülle umgeben sind) von Bedeutung ist. Die Phyllosilikate Vermiculit und Smektit können in den Schichtzwischenräumen ihrer schwach gebundenen Flächen organische Moleküle aufnehmen und sind quellfähig [Pezerat 1990].

Selektive Löslichkeit

Das Herauslösen von Magnesium aus Chrysotilfasern führt zu einer verminderten zytotoxischen Wirkung [McClellan et al. 1992]. Für Phyllosilikate wird eine fibroge- ne Wirksamkeit aufgrund des Abspaltens der Oktaederschichten und des Zurück- bleibens reiner SiO_4 -Tetraederschichten angenommen [Pezerat 1990].

Silanolgruppen

Quarzoberflächen sind in Wasser stets mit Silanolgruppen bedeckt, die in Abhängig- keit vom pH-Wert teilweise ionisiert sind [Nolan et al. 1981]. Die Protonenfreiset- zung von den Silanolgruppen wird als Ursache der Hämolyse angesehen, die durch den Protonenfänger Polyvinylpyridin-N-oxid (PVNO) blockiert werden kann. Ebenso bestimmen sie das Adsorptionsverhalten für organische Moleküle und die Koordi- nation von Kationen wie Fe^{3+} an den Oberflächen von Quarz und Silikatkristallen [Coffin und Ghio 1991].

Zetapotential (Oberflächenpotential)

Die Oberflächenladung von Kristallen spielt für die Adsorption organischer und anorganischer Ionen und für die zytotoxische Wirkung eine Rolle [Nolan et al. 1981, Coffin und Ghio 1991, Coffin et al. 1992]. Die Oberflächenladung von Quarz und Silikatkristallen hängt vom Ionisierungsgrad der Silanolgruppen ab. Kieselsäure- partikel sind sowohl in kristalliner als auch in nicht-kristalliner Form negativ geladen. Dies gilt auch für Asbeste mit Ausnahme des positiv geladenen Chrysotils [vgl. Rödelesperger und Gerhard 1991].

Kontakt mit Zellstrukturen

Der mechanische Kontakt mit der Mitosespindel und die Adsorption von Chromo- somen an der Faseroberfläche führt möglicherweise zu Chromosomenschäden [Barret et al. 1990, McClellan et al. 1992]. Es wird vermutet, daß oxidierende Ober- flächenbausteine der Silikatfasern durch Oxidation Chromosomenschäden verursa- chen [Pezerat 1990, Zalma et al. 1989] (vgl. Kapitel 4.3).

Radikalbildung an Oberflächen

Die Anwesenheit von Fe^{3+} - bzw. Fe^{2+} -Ionen in den Fasern führt zu oxidierenden bzw. reduzierenden Eigenschaften, insbesondere bei der frischen Faseroberfläche. Darüber hinaus können in Gegenwart von Fasern nach der Fenton- und der Haber- Weiss-Reaktion Hydroxylradikale und in Folge davon weitere reaktive Sauerstoff- spezies gebildet werden [Coffin und Ghio 1991, Coffin et al. 1992, Costa et al. 1990, Leanderson und Tagesson 1992, McClellan et al. 1992, Pezerat 1991]. Reaktive Sauerstoffspezies sind jedoch Bestandteil der normalen zellulären Abwehr z. B. durch Makrophagen und können auch in der Lunge durch körpereigene Enzyme entgiftet werden. Allerdings wird vermutet, daß diese Entgiftung am Mesothel, dem Ursprung der Mesotheliome, weniger wirksam ist, so daß reaktive Sauerstoffspezies dort eher zur Tumorbildung führen könnten [Pezerat 1991]. Als ein möglicher Me- chanismus für die Tumorerzeugung in der Lunge wird eine Radikalbildung unmittel-

bar durch den Kontakt zwischen kristallinen Oberflächen und organischen Molekülen, insbesondere unter Beteiligung von Eisenionen, diskutiert. Wegen der auf Faser-oberflächen mit Silanolgruppen begünstigten Bildung von Fe^{3+} -Koordinationskomplexen wird auch eine Anlagerung von Eisen aus dem biologischen Milieu an die zunächst eisenfreien Silikatoberflächen diskutiert [Coffin und Ghio 1991, Coffin et al. 1992]. Nur so wäre für die nicht eisenhaltige Erionitfaser eine durch Fe-Ionen vermittelte Radikalbildung zu erklären.

Speicherung von Radikalen

Vermutlich beruht die besondere Wirksamkeit von Erionitfasern darauf, daß Kanäle in der porösen Struktur dieser Fasern – mit Durchmessern von 5–7 Angström – als Radikalspeicher dienen können [Coffin et al. 1992]. Darüber hinaus wird angenommen, daß reaktive Sauerstoffspezies in Erionitfasern vor der enzymatischen Entgiftung geschützt sind.

2.3.3 Abmessungen von Fasern

2.3.3.1 Fasern in Produkten

Die Längen- und Durchmesserverteilungen der Fasern in Produkten können sinnvollerweise nur für solche Produkte bestimmt werden, die als Pulver oder Granulat auch ohne weiteres Zerbrechen oder Aufspalten bereits Faserstaub enthalten, so daß z. B. durch Filtration aus einer wäßrigen Suspension reproduzierbare Präparate für die Elektronenmikroskopie zur Verfügung stehen. Ergebnisse solcher Messungen sind für die UICC-Standardproben von Asbest bekannt [Rendall 1970, Timbrell 1970], aber auch für einige natürliche Mineralfaserprodukte [Rödelsperger et al. 1987, 1990a].

Für faserförmige Bruchstücke nicht-faserig gewachsener Mineralvarietäten (acicular fibres) kann gezeigt werden, daß sie – obwohl sonst nicht unterscheidbar – andere Längen- und Durchmesserverteilungen mit weitaus geringeren L:D-Verhältnissen besitzen als Fasern aus den faserig gewachsenen Varietäten dieser Minerale (z. B. Amosit und Tremolit) [Campbell et al. 1979, Walton 1982, Zoltai 1979].

Sowohl bei technisch verwendeten Asbesten wie auch bei künstlichen Mineralfasern oder organischen Fasern liegen im Produkt vielfach Faserlängen von einigen Millimetern bis Zentimetern vor. Nur der Abrieb dieser Produkte weist kürzere Abmessungen auf, d. h. ein gewichtsmäßig kleiner Anteil von Faserbruchstücken kann eingeatmet werden.

Für die Bestimmung der Durchmesserverteilung der Fasern eines Produktes aus Isolierwolle im Licht- oder Elektronenmikroskop ist eine definierte Menge Isolierwolle zu zerkleinern [TIMA 1991]. Da die Fasern lediglich querbrechen, aber keine Längsspaltung stattfindet, verändert sich zwar die Längsverteilung, aber die Durchmesserverteilung wird beibehalten. Isometrische Partikel (Shot), die meist Durchmesser von mehr als 60 μm besitzen, werden durch Siebe abgetrennt. Der

Faserdurchmesser wird als mit der Faserlänge gewichteter Mittelwert bestimmt. Eine Übersicht zu den längengewichteten arithmetischen und geometrischen Durchmessern der spezifischen Oberfläche und dem Gewichtsanteil des „Shot“ (s.o.) nach einer Zusammenstellung der TIMA [1991] gibt Tabelle 12 (Anhang). Da die Einzelproben der normalen Produktion entnommen wurden, werden die gemessenen Durchmesser als zufällige Momentaufnahmen angesehen. Wegen der zufälligen Natur des Produktionsprozesses können sich die Ergebnisse solcher Messungen im Laufe der Zeit selbst für ein definiertes Produkt einer Firma verändern. Die Messung der spezifischen Oberfläche durch die Adsorption von Krypton nach der BET-Methode ergibt annähernd die aus den Durchmesserbestimmungen bei Zylindergeometrie vorhergesagte Oberfläche.

Zwischen den Logarithmen der nominalen (mittleren) Faserdurchmesser einzelner Faserprodukte und den Logarithmen der durchschnittlichen Faserkonzentrationen im Arbeitsbereich entsprechender Produktionsanlagen wird eine enge negative lineare Korrelation beobachtet [Esmen 1984]. Demnach würde ein Absinken des nominalen Durchmessers um den Faktor 4 z. B. von 10 μm auf 2,5 μm einer Zunahme der Faserkonzentration etwa um den Faktor 10 von ca. 10^4 F/m^3 auf ca. 10^5 F/m^3 entsprechen. Offensichtlich wird dieser Anstieg der Faserkonzentration bei Abnahme des nominalen Durchmessers durch den Anstieg der Anzahl dünner Fasern im Produkt verursacht.

2.3.3.3 Fasern am Arbeitsplatz

Nach internationalen Erfahrungen können die Längen- und Durchmesserverteilungen von Mineralfasern sowohl am Arbeitsplatz als auch im Lungenstaub durch logarithmisch normale Häufigkeitsverteilungen beschrieben werden [Bossard et al. 1980, Pooley und Clark 1980, Schneider et al. 1985, Schneider und Skotte 1990, Walton 1982]. Sie können daher näherungsweise durch die geometrischen Mittelwerte (oder Mediane) und Standardabweichungen unter Einbeziehung des Korrelationskoeffizienten zwischen Länge und Durchmesser beschrieben werden [Schneider und Skotte 1990].

Tabelle 13 (Anhang) gibt eine Übersicht zu den von Schneider und Skotte [1990] zusammengestellten Medianwerten der Faserabmessungen von fünf Asbestarten sowie Wollastonit, Glasfasern und Steinwolle, die in Luftproben von Arbeitsplätzen bestimmt wurden. Krokydolith- und Chrysotilfasern sind deutlich kürzer und dünner als Amositfasern. Die Anthophyllit- und Tremolitfasern sind im Median zwar ähnlich lang, aber dicker als Chrysotilfasern. Wollastonitfasern sind in ihren Abmessungen Amositfasern ähnlich. Glasmikrofasern sind im Median länger als die Asbestfasern, aber noch ähnlich dünn. Wesentlich länger und auch dicker als Asbestfasern sind dagegen die bei der Herstellung und Bearbeitung von Stein- und Glaswollen beobachteten Fasern.

Die von Schneider und Skotte [1990] für den Arbeitsplatz zusammengestellten Faserabmessungen wurden in weiteren Veröffentlichungen [Zusammenstellung bei Rödelsperger und Weitowitz 1993] bestätigt.

Ein Vergleich der am Arbeitsplatz gewonnenen Längenverteilungen mit den Längenverteilungen in der Atemluft aus den Inhalationskammern der Tierexperimente erfolgte bei Rödelsperger und Woitowitz [1993]. Bei den Tierexperimenten wurden in den Faseraerosolen in den Inhalationskammern ähnliche Längenverteilungen von Chrysotil-, Amosit- und Krokydolithfasern wie am Arbeitsplatz gefunden. Wesentlich länger als die oben genannten Asbestfasern erwiesen sich auch hier Glasfasern, Steinwolle und Keramikfasern.

2.3.4 Konzentrationen am Arbeitsplatz

2.3.4.1 Glasfasern, Glaswolle, Schlackenwolle und Steinwolle

Produktionsbetriebe

Für Arbeitsplatzkonzentrationen bei der Herstellung von künstlichen Mineralfasern liegen aus zahlreichen Produktionsbetrieben mehr als 5.000 Expositionsmessungen auf der Grundlage der Faserstaubdefinition ($L > 5 \mu\text{m}$, $D < 3 \mu\text{m}$ und $L:D > 3:1$) vor [IARC 1988, WHO 1988]. Anders als für Asbestfasern können für gebräuchliche Isolierwollen aus künstlichen Mineralfasern licht- und elektronenmikroskopische Faserkonzentrationsmessungen für Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$ weitgehend verglichen werden, da der Anteil von dünnen, lichtmikroskopisch nicht sichtbaren, Fasern beschränkt ist [Walton 1984]. So wurden Ende der 60er Jahre in den USA zahlreiche Messungen durchgeführt [Corn und Sansone 1974, Corn et al. 1976, Corn 1979, Dement 1975, Esmen et al. 1978, 1979 a, Esmen und Hammad 1984, Hammad und Esmen 1984, Johnson et al. 1969, Konzen 1976]. Für Europa liegen seit Ende der 70er Jahre Meßergebnisse aus England [HSC 1979], Deutschland [Riediger 1984], Polen [Indulski et al. 1984] und Schweden [Arbetarskyddsstyrelsen 1979] vor. Weiterhin waren für eine multinationale epidemiologische Studie in 13 Produktionsbetrieben systematische Messungen erfolgt [Cherrie et al. 1986]. Beispielhaft zeigt Tabelle 14 (Anhang) die personenbezogen gemessenen Faserstaubkonzentrationsmittelwerte für die Beschäftigten von 12 dieser Betriebe, aufgliedert nach den produzierten Fasertypen. Dabei werden an spezialisierten Arbeitsplätzen der Nachbearbeitung, an denen Dämmstoffe geformt, gesägt und geschnitten werden, erheblich höhere Mittelwerte erreicht.

Die Meßergebnisse von Arbeitsplatzkonzentrationen von Faserstäuben können für Europa und für die USA etwa wie folgt zusammengefaßt werden [WHO 1988]:

- Für die Produktion von Glaswollen liegt die Durchschnittskonzentration zwischen 10^4 und $5 \times 10^4 \text{ F/m}^3$.
- Die Konzentrationsmittelwerte für die Produktion textiler Glasfasern liegen etwa um den Faktor 10 niedriger.
- Die Konzentrationsmittelwerte für die Produktion von Stein- und Schlackenwollen liegen, zumindest für die USA, bei $3,2\text{--}7,2 \times 10^4 \text{ F/m}^3$.
- Bei der Produktion von Glasmikrofasern für spezielle Anwendungen werden Konzentrationsmittelwerte zwischen 10^6 und $2 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ beobachtet.

Arbeitsplätze in der Anwendung und Verarbeitung

Die Arbeitsplatzkonzentrationen bei der Verwendung von Isolierwollen auf Baustellen, in Industrieanlagen und auf Schiffen als Dämmstoffmatten, Stopfmassen oder Spritzisolation sind durch rund 600 Messungen in den USA und Europa dokumentiert [IARC 1988, WHO 1988]. So werden beim Isolieren von Dächern ohne nähere Spezifizierung von mehreren Autoren Konzentrationsmittelwerte für Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$ von $0,1 - 1,1 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ beobachtet. Die höchsten Einzelwerte liegen bei $3,5 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ [Esmen et al. 1982, Hallin 1981, Head und Wagg 1980, Marconi et al. 1987, Schneider 1979 und 1984]. Ähnliche Werte werden von einigen dieser Autoren auch für technische Isolationen sowie im Schiffbau beobachtet. Höhere Faserkonzentrationen werden für das Stopfen mit loser Mineralwolle mit einem Mittelwert von $8 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ [Head und Wagg 1980] und für das Spritzisolieren mit Mittelwerten für den Anwender von $1,8 - 4,2 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ für Glaswolle bzw. Steinwolle [Esmen et al. 1982] beobachtet.

Die Medianwerte der lichtmikroskopisch bestimmten Faserkonzentrationen betragen

ca. 10^5 F/m^3 für die dänischen und

ca. $2,5 \times 10^5 \text{ F/m}^3$ für die schwedischen Messungen [Schneider und Smith 1984].

Aus den dänischen Daten kann ein Medianwert für gut belüftete, offene Räume von ca. $0,6 \times 10^5 \text{ F/m}^3$

und in geschlossenen, schlecht belüfteten Räumen von

ca. $6 \times 10^5 \text{ F/m}^3$

entnommen werden.

Aus der Bundesrepublik Deutschland liegen 22 stationäre und 24 personenbezogene Messungen bei der Verwendung von Dämmstoffmatten auf insgesamt 9 Baustellen vor [Tiesler et al. 1990]. Die rasterelektronenmikroskopisch bestimmten Fasern teilten sich jeweils etwa zu einem Drittel in Produktfasern, Gipsfasern und sonstige Mineralfasern auf. Zwischen Glas- und Steinwolle wurde nicht unterschieden. Bei personenbezogener Probennahme wurden im Mittel in der Faserstaubfraktion ($L > 5 \mu\text{m}$, $D < 3 \mu\text{m}$) $1,6 \times 10^5 \text{ F/m}^3$ insgesamt und davon $0,67 \times 10^5$ Produktfasern/ m^3 beobachtet. Als höchste Meßwerte wurden $7,6 \times 10^5 \text{ F/m}^3$ insgesamt bzw. $4,5 \times 10^5$ Produktfasern/ m^3 gefunden.

Neuere licht- und rasterelektronenmikroskopisch gewonnene Meßergebnisse bei der Isolation von Gebäuden in den USA sind in Tabelle 15 (Anhang) zusammengestellt. Dabei wurden insbesondere die hohen Konzentrationen beim Stopfen loser Isolierwolle mit einem Mittelwert von $13 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ bei rasterelektronenmikroskopischer Auswertung bestätigt [Corn et al. 1992 a]. Hierbei ist zu beachten, daß speziell die Fasern aus bindemittelhaltigen Produkten nur zu 52–66% auf den Filtern abgetrennt werden, da ein Teil der Fasern bereits im Ansaugetubus des Probennahmepkopfes hängen bleibt.

Der zusammenfassenden Einschätzung, daß die Anwendung dieser Mineralwollen für Dämmzwecke vergleichbare oder kleinere Konzentrationen als 10^6 F/m^3 ergäbe als die Produktion dieser Fasern [WHO 1988], kann nicht ohne weiteres gefolgt werden. Vielmehr ist zu fragen, ob die als Ausnahme deklarierten höheren Konzentrationswerte beim Isolieren von Dächern, von Flugzeugen oder beim Spritzisolieren nicht als die Regel für eine große Zahl von Anwendern anzusehen sind. McDonald

[1984] geht in einem Peer-Review unter Hinweis auf die skandinavischen Meßergebnisse davon aus, daß auf den Baustellen im Vergleich zu den Produktionsbetrieben mehrfach höhere Faserkonzentrationen vorhanden waren.

2.3.4.2 Keramikfasern

Messungen bei der Produktion von Keramikfasern werden lediglich aus den USA [Esmen et al. 1979 b, 1984] sowie neuerdings für die Bundesrepublik Deutschland [Krönert 1991, Löffler 1991, Strübel et al. 1991] berichtet.

In den USA wurden in 3 Betrieben, gemittelt über alle Arbeitsplätze, sehr unterschiedliche Faserkonzentrationen (Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$) von 2,6; 0,3 und $0,05 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ beobachtet [Esmen et al. 1979 b]. Bei der Nachbearbeitung durch das Formen von Blöcken und das Zurechtschneiden mit Sägen wurden in einem der Betriebe bei unzureichender Lüftung mit dem Lichtmikroskop bis zu $5,6 \times 10^7 \text{ F/m}^3$ gefunden und 10^7 F/m^3 als „nicht ungewöhnlich“ eingeschätzt [Esmen 1984].

In England ergaben 93 Faserkonzentrationsmessungen (Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$) während der Isolation mit Keramikfasern Mittelwerte von

$0,7 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ für die Isolation von Dachböden mit Matten

$8,2 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ bei einem Maximalwert von $21 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ für das Stopfen mit loser Keramikwolle sowie

$0,1 - 1,9 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ für andere bauliche und industrielle Anwendungen [Head und Wagg 1980].

Für die Bundesrepublik Deutschland wurden in einer Übersicht von 1991 die in Tabelle 16 (Anhang) zusammengefaßten Faserkonzentrationen (Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$) präsentiert [Krönert 1991]. Hierbei sind Meßergebnisse der Phasenkontrastmikroskopie nach der WHO-Methode [WHO 1985] und der Rasterelektronenmikroskopie nach der VDI-Richtlinie 3492 [VDI 1991] zusammengefaßt. Demnach werden selbst in der Herstellung mittlere Faserkonzentrationen von bis zu $8,7 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ speziell bei der Bearbeitung keramischer Faserwerkstoffe beobachtet. Im Median liegen die Faserkonzentrationen zwischen 0,3 und $1,2 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ bei der Herstellung und zwischen 0,7 und $2,2 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ bei der Anwendung. Die höchsten Werte werden hier beim Auskleiden von Haubenöfen mit $16,3 \times 10^6 \text{ F/m}^3$, bei der Demontage alter Öfen mit bis zu $48 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ und beim Spritzen mit $37 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ beobachtet. Bei den Abrißarbeiten wurden neben Keramikfasern auch kristalline Umwandlungsprodukte festgestellt, so daß auch der MAK-Wert für Quarzfeinstaub um das 3,5fache überschritten wurde [Löffler 1991].

Ähnliche Konzentrationswerte wurden auch bei neueren licht- und rasterelektronenmikroskopischen Messungen aus den USA berichtet [Corn et al. 1992 b]. Dabei stellte sich heraus, daß nur 75 % bis 90 % der Keramikfasern auf dem Filter abgeschieden wurden, da ein Teil der Fasern bereits im Ansaugetubus des Probennahmepfifes hängen blieb.

3. Erfahrungen am Menschen

3.1 Einleitung

Nur für einige natürliche und künstliche Mineralfasern wurden epidemiologische Studien durchgeführt. Hierbei handelte es sich in der Regel um Kohortenstudien, in denen entweder die Einwohner von Gemeinden mit hoher Exposition oder die Arbeiter von verschiedenen Tätigkeitsbereichen mit entsprechender Exposition im Hinblick auf ein kanzerogenes Risiko untersucht wurden. In diesen Studien wurde meist die Mortalität analysiert. Aufgrund der Erfahrungen bei Asbest wurden hauptsächlich Mesotheliom- oder Lungenkarzinomrisiken untersucht. Unter Lungenkarzinom werden im folgenden bösartige Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge zusammengefaßt.

3.2 Attapulgit

Aus den USA liegen die Ergebnisse einer Kohortenstudie an 2302 Männern vor, die zwischen 1940–1975 mindestens 1 Monat in einer Attapulgit-Mine in Georgia/Florida beschäftigt waren [Waxweiler et al. 1988]. Bis 1975 waren insgesamt 317 verstorben im Vergleich zu 388,1 erwarteten Fällen. Für die Todesursache Lungenkarzinom wurde unter den weißen Männern eine signifikant erhöhte Standardmortalitätsrate (SMR) von 193 beobachtet (16 beobachtete, 8,3 erwartete Todesfälle). Unter den Nicht-Weißen wurde dagegen eine Untersterblichkeit festgestellt (SMR = 53; 5 beobachtete, 9,4 erwartete Todesfälle). Das erhöhte Lungenkarzinomrisiko war weder mit der kumulativen Dosis noch mit der Latenzzeit oder der Expositionsdauer assoziiert. Allerdings ergab sich für Arbeiter, die wenigstens 5 Jahre an einem Arbeitsplatz mit hoher Exposition beschäftigt waren, ein etwa dreifach erhöhtes Lungenkarzinomrisiko (SMR = 309; 5 beobachtete, 1,6 erwartete Todesfälle). Daten über die Rauchgewohnheiten sind nicht verfügbar.

Aufgrund einer fehlenden Assoziation zur Höhe der Exposition läßt sich das erhöhte Lungenkarzinomrisiko nicht eindeutig auf Attapulgit zurückführen.

3.3 Erionit

3.3.1 Untersuchungen in der Türkei

3.3.1.1 Mortalitätsstudien

Die ersten Beobachtungen stammen Mitte der siebziger Jahre aus dem Dorf Karain in Zentralanatolien [Baris et al. 1975]. In diesem Ort mit ca. 550 Einwohnern starben zwischen 1975 und 1976 insgesamt 11 Einwohner an einem Mesotheliom. Daraufhin

wurden zwischen 1979 und 1985 weitere Untersuchungen durchgeführt [Baris et al. 1987 a, b und c]. In den türkischen Dörfern Karain, Sarihidir, Tuzköy sowie Karlik als Kontrolle wurden alle Todesfälle während dieser Zeit registriert, weiterhin erfolgten mineralogische Analysen und Faserkonzentrationsmessungen. Darüber hinaus wurden auch Mesotheliomerkrankungen bei Personen registriert, die aus Karain ausgewandert waren. Aus Schweden liegt ein Bericht über drei Mesotheliompatienten vor, die in Karain geboren wurden [Boman et al. 1982].

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Anzahl der Bewohner sowie die Anzahl der zwischen 1979 und 1983 im Alter von mehr als 19 Jahren verstorbenen Personen in diesen Dörfern. Speziell ausgewiesen ist die Anzahl der Lungenkarzinom- und Mesotheliomtodesfälle für beide Geschlechter. Unter den 16 Todesfällen des Dorfes Karlik wurde diese Art von Tumoren nicht beobachtet, dagegen für 20% bis 45% der Frauen und für 29% bis 56% der Männer, die in den Dörfern Karain, Sarihidir und Tuzköy verstorben waren. Auch das Mesotheliomrisiko allein ist in diesen drei Dörfern im Vergleich zu dem Kontrolldorf Karlik signifikant erhöht. Nach Gardner und Saracci [1989] liegt dieses Mesotheliomrisiko in einer Größenordnung, die niemals zuvor für die Allgemeinbevölkerung berichtet wurde und die auch das Risiko in den meisten historischen Kohorten mit hoher Asbestkonzentration am Arbeitsplatz überschreitet. So wurden aus Karain zwischen 1970 und 1978 50 Mesotheliomerkrankungen berichtet, von denen 19 histologisch abgesichert sind. Überschlägig ergibt sich demnach eine Rate von 1.000 Erkrankungen je 100.000 Personenjahre. Im Vergleich dazu wird die Inzidenz dieser seltenen Tumoren in den westlichen Industrieländern in diesem Zeitraum auf 1–2 Erkrankungen je 100.000 Personenjahre abgeschätzt [McDonald et al. 1977].

Tab. 17. Gegenüberstellung der Zahl der Todesfälle und der Lungenkarzinome bzw. Mesotheliome bei den Einwohnern der türkischen Dörfer Karain, Sarihidir, Tuzköy und Karlik

Ort	Karain		Sarihidir		Tuzköy		Karlik	
	1979–83		1980–83		1980–83		1979–83	
Geschlecht	m	w	m	w	m	w	m	w
Anzahl der Bewohner	149	178	154	183	1461	1458	107	121
Anzahl der Todesfälle	25	25	14	10	31	20	6	10
Lungenkarzinom	2	0	5	1	9	0	0	0
Pleuramesotheliom	12	9	2	1	0	5	0	0
Peritonealmesotheliom	0	0	0	0	0	4	0	0
Summe dieser Tumoren	14	9	7	2	9	9	0	0
Anteil an den Todesfällen [%]	56	36	50	20	29	45	0	0

Angaben aus: Gardner und Saracci [1989], Baris et al. [1987c]

Sowohl für die türkischen Frauen als auch für die Männer dieser Dörfer wird in den Altersgruppen zwischen 20 und 69 Jahren ein kontinuierlicher Anstieg der Mesotheliominzidenz etwa mit dem Exponenten 2,4 zum Lebensalter beobachtet [Gardner und Saracci 1989, Saracci et al. 1982]. Analog zu der nach Asbeststaubein-

wirkung beobachteten Abhängigkeit von der Dauer seit Gefährdungsbeginn kann demnach auf einen Beginn der Gefährdung mit der Geburt geschlossen werden. Die Analyse der Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom Lebensalter ist in Tabelle 18 zusammengestellt [Simonato et al. 1989].

Tab. 18. Altersspezifische Mortalitätsraten für Pleuramesotheliom- und Lungenkarzinomkrankungen in den türkischen Dörfern Karain und Sarihidir

Lebensalter ¹⁾ [Jahre]	Pleuramesotheliom		Lungenkarzinom		Zusammen	
	Todesfälle ²⁾	Mortalitätsrate ³⁾	Todesfälle ²⁾	Mortalitätsrate ³⁾	Todesfälle ²⁾	Mortalitätsrate ³⁾
20-29	1	175	1	175	2	350
30-39	2	464	0	0	2	464
40-49	4	1000	0	0	4	1000
≥ 50	10	1108	6	665	16	1773
Gesamt	17	738	7	304	24	1041

Angaben aus: Simonato et al. [1989]

¹⁾ Nach Ansicht der Autoren kann das Lebensalter mit der Dauer der Gefährdung gleichgesetzt werden

²⁾ Todesfälle in Karain von Juni 1979–Juni 1983 und in Sarihidir von Juli 1980–Juli 1983

³⁾ Mortalitätsraten je 100.000 Personenjahre bezogen auf die in ²⁾ erfaßten Todesfälle

3.3.1.2 Faserbestimmungen

Mineralogische Untersuchungen in Kappadokien

In mineralogisch-petrographischen Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß sich die drei Dörfer Karain, Sarihidir und Tuzköy mit erhöhtem Mesotheliomrisiko von anderen Orten in der Türkei durch das natürliche Vorkommen von Zeolithen unterscheiden [Baris 1987 a und c, Förster 1982]. Von Förster wurde mit einem Färbetest bei Untersuchungen in insgesamt 37 Ortschaften nur in diesen drei Dörfern Zeolithe festgestellt. In rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der untersuchten Proben wurden zahlreiche feinste Zeolithfasern einer Länge > 50 µm, vielfach mit Durchmesser < 1 µm nachgewiesen. Aufgrund der Elementanalyse werden diese Fasern als „Erionit“ bzw. „Erionit, Mordenit“ angesprochen.

Nach Förster [1982] ist auch das Auftreten von Asbest in der Region nicht unwahrscheinlich. Es wäre jedoch ebenso wie das häufige Auftreten von faserförmigen Partikeln aus vulkanischem Glas nicht auf diese drei Dörfer beschränkt.

Faserkonzentrationsmessungen

Faserkonzentrationsmessungen wurden in den drei Ortschaften mit hoher Mesotheliomhäufigkeit, nämlich in Karain, Sarihidir und Tuzköy, sowie zur Kontrolle in den Dörfern Karlik und Kizilköy durchgeführt. Tabelle 19 zeigt beispielhaft Messungen auf den Straßen. Die Meßergebnisse für die Faserkonzentrationen aller Fasertypen sind mit Maximalwerten von 29×10^3 F/m³ mit einer Länge ≥ 1 µm und mit Mittelwerten von 6×10^3 F/m³ für Karain und 9×10^3 F/m³ für Sarihidir überraschend niedrig. Auch ist der Unterschied im Vergleich zu dem Dorf Karlik – anders als bei Kizilköy – mit lediglich um den Faktor 2 bis 3 erhöhten Mittelwerten nicht allzu deutlich. Für Zeolithfasern beträgt dieser Faktor jedoch 8 bzw. 9.

Erheblich höhere Konzentrationen von mehr als 10^5 bis zu 10^6 F/m³ wurden allerdings auf einem Schulhof sowie in einigen Höhlen und Häusern, etwa beim Abkehren von Böden und Wänden, insbesondere in Karain und Sarihidir gemessen.

Dosis-Häufigkeits-Beziehung

In einer erneuten Analyse der in Karain zwischen 1979 und 1983 und in Sarihidir zwischen 1980 und 1983 aufgetretenen 17 Pleuramesotheliomen und 7 Lungenkarzinomen wurde in einer Teilgruppe von zuvor befragten und untersuchten Einwohnern die Abhängigkeit der Tumorinzidenz von der kumulativen Faserstaubdosis untersucht [Simonato et al. 1989]. Hierzu wurden allerdings lediglich die auch in Tabelle 19 angegebenen Faserkonzentrationsmittelwerte auf den Ortsstraßen von -6×10^3 F/m³ für Karain und -9×10^3 F/m³ für Sarihidir

ohne Berücksichtigung des Zeolithfaseranteils unter den Annahmen verwendet, daß die Exposition mit der Geburt beginnt sowie für alle Dorfbewohner eines jeden der beiden Dörfer gleich ist und über die Jahre konstant bleibt.

Tab. 19. Fasercharakterisierung auf Straßen von Ortschaften mit hoher Mesotheliomhäufigkeit und in den Dörfern Karlik und Kizilköy

Ort	Zahl der Proben	Faserkonzentration [$\times 10^3$ F/m ³]		Faserzusammensetzung	Fasern mit $L \geq 5 \mu\text{m}$		
		Mittelwert	Bereich		Anteil ¹⁾	L_m ¹⁾ [μm]	D_m ¹⁾ [μm]
Karain	36	6	2-10	80% Zeolith 20% Calciumoxid, Sulfat	55	9	0,6
Sarihidir	24	9	1-29	60% Zeolith 40% Calcit	49	8	1,0
Tuzköy	18	k. A.	5-25	85% Zeolith 15% Quarz, Glas, Aluminiumsilikate	75	9	1,3
Karlik	21	3	2-6	20% Zeolith 80% Calciumoxid, Sulfat	52	9	0,9
Kizilköy	12	< 1	< 1	-	-	-	-

Angaben aus: Baris [1987 a und c]

¹⁾ Die Prozentanteile der Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$ sowie L_m (Medianwerte der Länge) und D_m (Medianwerte der Durchmesser) dieser Fasern sind aus der klassierten Darstellung von Tabelle 28 in Baris et al. [1987 a und b] abgeschätzt.

k. A. = keine Angabe

Es wurde eine annähernd lineare Dosis-Häufigkeits-Beziehung im Dosisbereich $\leq 0,5 \times 10^6$ F/m³ \times Jahre am deutlichsten für die Kombination von Mesotheliom- und Lungenkarzinomtodesfällen beobachtet. Nach der Regressionsanalyse würde die Zunahme der Mesotheliominzidenz durch eine Faserstaubdosis von 10^6 F/m³ \times Jahre

Tab. 20. Fasercharakterisierung und Zahl der „Ferruginous Bodies“ im Lungengewebe von Patienten aus Karain, Tuzköy und Sarihidir

Herkunft Diagnose	Geschlecht	Alter [Jahre]	FB-Konz. [FB/g _{TG}] ^{b)}	Faserkonz. [F/g _{TG}] ^{c)}	Faserzusammen- setzung [%]	L _d [µm] ^{f)} x ± s	D _a ^{g)} [µm]
aus Karain							
Pleuramesotheliom	M	25 ^{a)}	0,053 × 10 ⁴	0,2 × 10 ⁸	61% Erionit 18% Tremolit	5,5	0,19
Pleuramesotheliom	M	38 ^{a)}	–	–	75% Erionit 5% Chrysotil 9% Amphibole	–	–
aus Tuzköy							
Pleuramesotheliom	W	42	1,7 × 10 ⁴	1,9 × 10 ⁸ d)	100% Erionit ^{d)}	4,1 ± 2,3	–
Pleuramesotheliom	M	52	1,0 × 10 ⁴	1,7 × 10 ⁸ d)	100% Erionit ^{d)}	3,4 ± 2,0	–
aus Sarihidir							
Pleuramesotheliom	W	50	0,26 × 10 ⁴	0,7 × 10 ⁸	85% Erionit	4,8	0,31
Pleuramesotheliom	W	45	0,18 × 10 ⁴	1,1 × 10 ⁸ 1,7 × 10 ⁸ e)	98% Erionit 98% Erionit	4,0	0,27
Pulmonales Hamartom	W	35	0,19 × 10 ⁴	6,4 × 10 ⁸	92% Erionit	3,7	0,27
Fibrose	M	63	–	2,0 × 10 ⁸ d)	100% Erionit ^{d)}	4,8	0,4

Angaben aus: Baris et al. [1987 a und b], Artvinli et al. [1987]

a) Aufenthalt in Karain nur bis zum Ende der Grundschule

b) Konzentration an „Ferruginous Bodies“ (FB) je g Trockengewicht des Lungengewebes, lichtmikroskopische Auswertung

c) Faserkonzentrationen je g Trockengewicht des Lungengewebes, elektronenmikroskopische Auswertung

d) Konzentrationsangabe nur für Erionitfasern

e) Probe aus tumornahem Gewebe

f) L_d durchschnittliche Länge (arithmetischer Mittelwert)

g) D_a durchschnittlicher Durchmesser (arithmetischer Mittelwert)

1241 Mesotheliom- bzw. 3029 Mesotheliom- und Lungenkrebstodesfälle je 100.000 Personenjahre betragen. Die Autoren rechtfertigen diese Zusammenlegung beider Tumorlokalisationen aufgrund der unzureichenden diagnostischen Möglichkeiten. Nur etwa die Hälfte der Diagnosen ist histologisch abgesichert und zwar meist nur durch Biopsie.

Lungenstaubfaseranalyse

Die Ergebnisse lichtmikroskopischer Zählungen von „Ferruginous Bodies“ (FB), und elektronenmikroskopischer Lungenstaubfaseranalysen am Lungengewebe von 8 Patienten aus Karain, Tuzköy und Sarihidir zeigt Tabelle 20 [Artvinli et al. 1987, Baris 1987 a und b].

Bei 6 der Patienten, d. h. bei 2 aus jedem der Dörfer, lautete die Diagnose Pleuramesotheliom. Die beiden Mesotheliompatienten aus Karain hatten den Ort bereits nach der Grundschule verlassen und waren nach Schweden ausgewandert [Boman et al. 1982]. Bei allen Patienten wurden dominierende Erionitfaseranteile im Lungenstaub bzw. sehr hohe Erionitfaserkonzentrationen von mehr als 10^7 bis zu 6×10^8 F/g_{TG} beobachtet. Die mittlere Länge dieser Fasern lag bei 3,7 bis 5,5 µm und der mittlere Durchmesser zwischen 0,19 und 0,4 µm. Hierbei wurden auch hohe Konzentrationen von „Ferruginous Bodies“ zwischen 530 und 17.000 FB/g_{TG} gefunden.

Auch ohne eine Vergleichspopulation müssen diese Erionitfaserkonzentrationen eindeutig als erhöht angesehen werden. Sie überschreiten deutlich die als 95-Perzentile abgeschätzten „Normwerte“ für Asbestfasern von

- 4×10^6 F/g_{TG} für alle Längen und
- $0,3 \times 10^6$ F/g_{TG} für die Länge $L \geq 5$ µm,

die bei Personen ohne Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz ermittelt wurden [Rödelsperger et al. 1990 b]. Sie liegen stattdessen in dem Bereich der bei den Mesotheliom- und Asbestosepatienten beobachteten Asbestfaserkonzentrationen. Bereits Sebastien [1981, 1984] hatte festgestellt, daß Erionitfasern offenbar besonders gut in der Lunge zurückgehalten werden. Selbst bei Annahme einer lediglich gleich starken Wirkung von Asbest- und Erionitfasern im menschlichen Zielgewebe wird daher aus diesen Ergebnissen eine Kausalität nahe gelegt.

Abweichend von Tabelle 20 wurden von Baris et al. [1987 c] für die Patienten aus Tuzköy etwas niedrigere Erionitfaserkonzentrationen mit einem höheren Anteil an Asbest mitgeteilt (vgl. Tabelle 21). Dennoch bleibt die Einschätzung der eindeutig erhöhten Erionitfaserkonzentration als maßgeblicher Faktor erhalten.

Tab. 21. Konzentrationen verschiedener Fasertypen im Lungengewebe von Pleuramesotheliom-Patienten aus Tuzköy

Patienten		Faserkonzentration [F/g _{TD}] ¹⁾			
Alter [Jahre]	Geschlecht	Erionit	Chrysotil	Aktinolith	Krokydololith
42	w	$39,4 \times 10^6$	$14,9 \times 10^6$	$0,7 \times 10^6$	$0,35 \times 10^6$
52	m	$17,1 \times 10^6$	$2,0 \times 10^6$	$0,2 \times 10^6$	-

Angaben aus: Baris et al. [1987 c]

¹⁾ Faserkonzentrationen je g Trockengewicht des Lungengewebes

Dies wird auch durch Sputumanalysen an Einwohnern der Dörfer bestätigt. In Karain und Tuzköy konnten in 41 % der untersuchten Proben „Ferruginous Bodies“ mit Zeolithfasern als Zentralachse nachgewiesen werden. Die Häufigkeit dieser FB-Funde nahm mit dem Lebensalter zu. Im Vergleich dazu wurden in den Kontrolldörfern Karlik und Kizilköy lediglich 6 % positive Befunde erzielt [Sebastien et al. 1984].

In der Lunge von Schafen aus Tuzköy und Sarihidir wurden mit $0,13 \times 10^6$ F/g_{TG} ebenso wie beim Menschen höhere Erionitfaserkonzentrationen als in den Kontrolldörfern gefunden. Allerdings war mit $4,3 \times 10^6$ F/g_{TG} die Chrysotilfaserkonzentration weit höher. Anders als für Erionit bestanden für die Asbestfaser Chrysotil keine Unterschiede zu den Kontrolldörfern [Baris et al. 1987 a und c].

3.3.2 Untersuchungen in Nordamerika

Eine Fall-Kontroll-Studie in Kanada und den USA ergab ein relatives Risiko von 1,6 für das Auftreten von Mesotheliomkrankungen bei Personen, die mindestens 20 Jahre im Umkreis von 20 Meilen von natürlichen Zeolithvorkommen lebten [McDonald und McDonald 1980]. Die Analyse aller Sterbefälle in den USA mit der Todesursache Pleuramesotheliom zwischen 1968 und 1981 nach geographischen Gesichtspunkten ergab folgendes Resultat [Enterline und Henderson 1987]:

In einer Vielzahl von Gegenden kann die erhöhte Inzidenz von Pleuramesotheliomen durch die Lage von asbestverarbeitenden Betrieben bzw. Werften erklärt werden. Für einige dieser Gebiete ist keine derartige Erklärung möglich. Von besonderem Interesse ist die hohe Todesrate in den Rocky Mountains. Das erhöhte Risiko könnte anstatt durch Zeolithe aber auch durch Uran oder Radon begründet sein [Enterline und Henderson 1987].

3.3.3 Bewertung der Kausalität

3.3.3.1 Stärke des Effektes

Für das um Zehnerpotenzen gegenüber der Erwartung erhöhte Mesotheliomrisiko in den drei türkischen Dörfern Karain, Tuzköy und Sarihidir steht ein hochsignifikanter Effekt außer Frage. Für das ebenfalls signifikant erhöhte Lungenkarzinomrisiko müssen u. a. diagnostische Schwierigkeiten berücksichtigt werden. Trotz dieser Einschränkungen wird auch das Lungenkrebsrisiko von den Autoren als stark erhöht angesehen [Simonato et al. 1989].

Auch nach Baris et al. [1987 c] können die diagnostischen Schwierigkeiten die Überhäufigkeit der Pleura- und Parenchymtumoren der Lunge nicht erklären. Es ist sogar im Hinblick auf die Beobachtung unspezifischer Tumoren, speziell in Tuzköy, nicht unwahrscheinlich, daß die Zahl der Tumoren für beide Lokalisationen unterschätzt wurde.

3.3.3.2 Konsistenz der Ergebnisse

Die ersten Beobachtungen in Karain wurden durch nachfolgende Studien auch in Tuzköy und Sarihidir bestätigt. In Felduntersuchungen [Förster 1982] wurden mit einem Färbetest unter 37 namentlich genannten Ortschaften Zeolithe nur in den drei betroffenen Dörfern festgestellt, nicht jedoch in den 34 anderen. An den Positivproben aus diesen Dörfern wurde darüber hinaus das Auftreten dünner Erionitfasern nachgewiesen. Die Ergebnisse der Untersuchungen in Kanada und den USA [Enterline und Henderson 1987, McDonald und McDonald 1980] sind dagegen als weit weniger aussagekräftig anzusehen.

3.3.3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Simonato et al. [1989] zeigen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Sie stellt jedoch im wesentlichen einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Wirkung (Mortalität an Pleuramesotheliom oder Lungenkarzinom) dar.

3.3.3.4 Zeitliche Folge

Aufgrund der Altersabhängigkeit der Mesotheliominzidenz wird vermutet, daß der Expositionsbeginn bereits in frühester Jugend liegt. Diese Hypothese wird durch die Meßergebnisse in den drei Dörfern qualitativ bestätigt.

3.3.3.5 Ausschluß von Störfaktoren

Das Mesotheliom kann als Signaltumor einer Asbestfaserstaubgefährdung angesehen werden [Woitowitz et al. 1984]. Angesichts der Hinweise aus Tierversuchen auf die Faserform als kanzerogenes Agens konzentrierte sich die Untersuchung auf die Suche nach den entscheidenden Fasern. Das Auftreten von Zeolithfasern ist aus den vorgenannten Gründen eindeutig mit dem Auftreten der Mesotheliomerkrankungen in den drei betroffenen Dörfern korreliert. Vorkommen von Asbest werden für die Region keineswegs als ungewöhnlich angesehen. Anders als Zeolithfasern werden Asbestfasern jedoch in allen drei Dörfern etwa gleich häufig angetroffen [Baris et al. 1987 a und b, Gardner und Saracci 1989]. Bei den Faserkonzentrationsmessungen in den betroffenen Dörfern wurden teilweise geringe Konzentrationen kurzer Chrysotil- und Tremolitfasern festgestellt. Diese können jedoch weder aufgrund der geringen Absoluthöhe dieser Konzentrationen noch aufgrund des geringen numerischen Anteils an der Zahl aller Fasern für die Begründung eines Kausalzusammenhangs zwischen Asbest und den Mesotheliomerkrankungen herangezogen werden. Statt dessen wird das Gewicht des Kausalfaktors „Erionitfasern“ im Vergleich zu den Asbestfasern durch Lungenstaubfaseranalysen durchgängig an mindestens 6 Mesotheliompatienten demonstriert (vgl. Tabelle 20).

Zusammenfassend ergibt sich daher eine überzeugende Evidenz für die krebserzeugende Wirkung von Erionitfasern beim Menschen.

3.4 Künstliche Mineralfasern

3.4.1 Kohortenstudien

3.4.1.1 Übersicht

In den USA, Kanada und Europa wurden umfangreiche Kohortenstudien zur Mortalität der Beschäftigten von Produktionsbetrieben für künstliche Mineralfasern (Glasfasern, Glas-, Stein- und Schlackenwolle) durchgeführt [Enterline et al. 1987, Marsh et al. 1990, Shannon et al. 1987 und 1990, Simonato et al. 1986 a und b, 1987]. Dagegen fehlen, abgesehen von zwei schwedischen Studien an Bauhandwerkern [Engholm et al. 1987] sowie Beschäftigten in der Fertighausindustrie [Gustavsson et al. 1992], aussagekräftige Studien für die Anwendung von Dämmstoffen aus künstlichen Mineralfasern sowie für die Herstellung und Anwendung der sehr viel später eingeführten Keramikfasern. Kritische Bewertungen der Ergebnisse dieser Studien wurden u. a. von Arbeitsgruppen der IARC [IARC 1988] und der WHO [WHO 1988], von Doll [1987] sowie auf einem VDI-Kolloquium in Heidelberg [Frentzel-Beyme 1991, Grimm 1991, Ulm 1991] und von Miettinen und Rossiter [1990] gegeben. Als zentrale Untersuchungen wurden dabei stets die vorgenannten Studien [Enterline et al. 1987, Marsh et al. 1990, Shannon et al. 1987 und 1990, Simonato et al. 1986 a und b, 1987] diskutiert, deren Kohorten in Tabelle 22 beschrieben sind. Diese setzen sich aus mehr als 40.000 Mitgliedern zusammen, die in 31 Produktionsbetrieben in den USA, in Kanada und 7 europäischen Ländern, darunter der Bundesrepublik Deutschland, beschäftigt waren. Die Kohortendefinition umfaßte – soweit ersichtlich – komplette Produktionsbetriebe. Hierbei mußten die Kohortenmitglieder innerhalb eines Rekrutierungszeitraums – z. B. zwischen 1945 und 1963 für die meisten US-Kohorten – über einen von Kohorte zu Kohorte unterschiedlichen Mindestzeitraum von einigen Monaten bis zu einem Jahr in der Firma beschäftigt gewesen sein. Für die Kohortenrekrutierung standen im allgemeinen Firmenunterlagen wie Lohnlisten etc. zur Verfügung. Kennzeichnend ist die lange Beobachtungsdauer. Sie begann in der US-Studie im Jahr 1946, in der kanadischen Studie im Jahr 1955 sowie in der europäischen Studie bei Produktionsbeginn der einzelnen Firmen, der zum Teil bereits vor 1945 lag. Das Beobachtungsende der derzeit vorliegenden Auswertung war 1983 bzw. 1985. Der Vitalstatus konnte bei 95% bis 98% der Kohortenmitglieder ermittelt werden. Für die insgesamt fast 9.000 Todesfälle sind knapp 99% der Todesursachen aus den Totenscheinangaben ersichtlich.

Sowohl in der US-amerikanischen als auch in der europäischen Kohorte war die Gesamtmortalität, bezogen jeweils auf die nationale Mortalitätsstatistik – in den USA nur für die weiße Bevölkerung – signifikant erhöht. In der europäischen Studie geht die erhöhte Standardmortalitätsrate (SMR) von 111 zum Teil auf Todesfälle durch Unfälle, Mord und Selbstmord zurück. Im wesentlichen treten diese Todesfälle in der Gruppe der weniger als 1 Jahr lang beschäftigten Personen auf. Wegen dieser auch in zahlreichen anderen Studien bei Kurzzeitbeschäftigten beobachteten Besonderheit wurde die zusammenfassende Auswertung auf Personen mit einer Expositionsdauer ≥ 1 Jahr beschränkt [Doll 1987]. Hierdurch wird sowohl in der

Tab. 22. Mortalität der Beschäftigten von Produktionsanlagen für künstliche Mineralfasern – Kohortenstudien in den USA, in Kanada und Europa

Land Quelle	Betriebe Anzahl produzierte Fasertypen ¹⁾	Kohortendefinition Zahl der Beschäftigten Beschäftigungs- dauer	Follow-up Anteil [%] Dauer	Mortalität ²⁾ Todesfälle SMR ³⁾
USA	17 Hersteller von Stein-, Glas- und	16.661	98 %	5.806
Marsh et al. 1990	Schlackenwolle sowie textilen und Mikroglas- fasern	Beschäftigung ≥ 1 Jahr zwischen 1945 und 1961 ⁴⁾	1946–1985 oder ⁵⁾ –1985	103 *)
Kanada	Glaswollefabrik in Ontario	2.557	97 %	157
Shannon et al. 1987		Beschäftig. ≥ 90 Tage zwischen 1955 und 1984	1955–1984	84
Europa	13 Hersteller von Stein- und Glaswolle sowie textilen Glasfasern	24.609 davon 21.967 in der Produktion und 3.642 in der Verwaltung	95 % 1933–1961 ⁵⁾ –1981 bzw. 1983	2.719 111 *)

¹⁾ Glas-, Stein- und Schlackenwollen sowie textile Glasfasern und Spezialglasfasern (special purpose fibers)

²⁾ Angaben zur Mortalität für alle Todesursachen

³⁾ ohne Beschäftigte in der Verwaltung, Vergleich mit der nationalen Mortalitätsstatistik, bzw. in Kanada mit der Mortalitätsstatistik von Ontario

⁴⁾ Expositionsdauer in 2 Fabriken > 6 Monate, in einer dritten > 1 Jahr zwischen 1940 und 1963

⁵⁾ jeweils Jahr des Produktionsbeginns

*) p < 0,05

europäischen als auch in der amerikanischen Kohorte für die Mortalität, bezogen auf alle Todesursachen, eine SMR von 102 beobachtet. In Übereinstimmung mit dieser Vorgehensweise beziehen sich alle nachfolgenden Standardmortalitätsraten auf die mehr als 1 Jahr beschäftigten Personen ohne die Büroangestellten.

3.4.1.2 Mortalität durch Lungenkarzinome

Für die Berechnung des Risikos, ausgedrückt als SMR, wurden neben den nationalen Mortalitätsraten auch die lokalen Raten aus den Regionen, in denen die Betriebe angesiedelt sind, verwendet. Je regionaler die Bevölkerung im Bezug zu den Exponierten ist, desto besser ist sie im Hinblick auf soziale, wirtschaftliche, ethnische und kulturelle Faktoren sowie auf evtl. Umwelteinflüsse vergleichbar. Daher wird im folgenden ausschließlich die lokale SMR diskutiert.

Eine Übersicht zur Lungenkarzinommortalität in den drei Kohorten, aufgeteilt nach der Produktion von textilen Glasfasern, Glaswolle, Stein- und Schlackenwolle gibt Tabelle 23.

Hierbei ist eine Übereinstimmung zwischen der Zunahme der SMR und der erwarteten Zunahme in der Faserstaubdosis in der Reihenfolge textile Glasfasern < Glaswolle einschließlich Glasmikrofasern < Stein- und Schlackenwolle zu beobachten (vgl. Kapitel 3.4.1.5) [Doll 1987, IARC 1988, WHO 1988].

Tab. 23. Lungenkrebsmortalität in den Kohortenstudien in den USA, in Kanada und Europa in Abhängigkeit vom produzierten Fasertyp

Kohorte ¹⁾ Land	Produzierter Fasertyp					
	Textile Glasfasern		Glaswolle		Stein- und Schlackenwolle	
	Todesfälle ²⁾	SMR ²⁾	Todesfälle ²⁾	SMR ²⁾	Todesfälle ²⁾	SMR ²⁾
Kanada ¹⁾	–	–	19	174*)	–	–
USA ¹⁾	84	92	340	112	73	136
Europa ¹⁾	15	97	93	103	81	124
Gesamt	99	93	452	112	154	129**)

Angaben aus: Doll [1987], Marsh et al. [1990]

¹⁾ weitere Angaben s. Tabelle 22

²⁾ Mortalität durch Lungentumoren und in den USA und Europa durch Lungentumoren einschließlich Larynxkarzinomen

*) $p < 0,05$

***) $p < 0,01$

Wird die Auswertung auf die Beschäftigten mit einer Risikodauer ≥ 20 Jahre seit Expositionsbeginn beschränkt, so ergeben sich keine wesentlichen Änderungen in dieser Reihenfolge (s. Tabelle 24) [Marsh et al. 1990].

Allerdings fällt auf, daß für Stein- oder Schlackenwolle in den ersten 20 Jahren nach Expositionsbeginn ein tendenziell höheres Lungenkarzinomrisiko zu resultieren scheint als in der Zeit danach.

Wird weiterhin eine Aufteilung der Produktion von Stein- oder Schlackenwolle nach Betrieben vorgenommen, die nur Schlackenwolle (4 Betriebe) oder aber Schlacken- und Steinwolle (2 Betriebe) produziert hatten, so ergibt sich ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko insbesondere für die reine Schlackenwolleproduktion.

Eine Zusammenstellung der Lungenkarzinommortalität nach produktspezifischer Aufteilung unter Berücksichtigung einer Latenzzeit von mindestens 20 Jahren für alle drei Kohorten zeigt Tabelle 25 [Brown et al. 1991].

Neben den drei erwähnten Kohortenstudien liegen noch die Ergebnisse zweier Studien aus Schweden vor [Engholm et al. 1987; Gustavsson et al. 1992].

In die schwedische Untersuchung wurden 2807 Arbeiter von 11 Firmen einbezogen, in denen Fertighäuser vorfabriziert wurden. Alle Arbeiter mußten vor 1972 mindestens ein Jahr in einer der elf Firmen beschäftigt gewesen sein. In diesen Firmen wurden vor 1970 künstliche Mineralfasern für Isolierungszwecke verwendet. Die Mortalität dieser Kohorte zwischen 1969 und 1988 und die Krebsinzidenz zwischen 1969 und 1985 wurde mit der Erwartung für die schwedische Bevölkerung verglichen.

28 Faserstäube

Tab. 24. Standardmortalitätsrate für Atemwegstumoren in der US-amerikanischen Kohorte in Abhängigkeit vom Fasertyp und der Dauer seit Expositionsbeginn

produzierter Fasertyp	Dauer seit Expositionsbeginn			
	< 20 Jahre		≥ 20 Jahre	
	Todesfälle ¹⁾	SMR ²⁾	Todesfälle ¹⁾	SMR ²⁾
Textile Glasfasern	14	61,3	70	111,9
Glaswolle	27	103,3	72	108,0
Textile Glasfasern und Glaswolle	33	105,1	208	115,6*)
Stein- oder Schlackenwolle	15	141,6	58	134,2*)
Summe	89	97,8	408	115,8
nur Schlackenwolle	10	147,7	41	191,5*)
Stein- und Schlackenwolle	5	130,9	17	77,9

Angaben aus: Marsh et al. [1990]
nähere Angaben zur Kohorte s. Tabelle 22

¹⁾ Mortalität an Atemwegstumoren ICD 160–163 bis zum Beobachtungsende 1985
Tumortypen ICD 160–163:

- Bösartige Tumoren der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Mittelohres und der zugehörigen Nebenhöhlen
- Bösartige Tumoren des Kehlkopfes
- Bösartige Tumoren der Luftröhre, Bronchien und Lunge
- Bösartige Tumoren sonstiger Atmungsorgane

²⁾ SMR für Atemwegstumoren ICD 160–163 (s.o.) bis zum Beobachtungsende 1985 bezogen auf die lokale Bevölkerung

*) p < 0,05

Tab. 25. Gesamtmortalität für Lungenkarzinome in den Kohortenstudien in USA und Kanada in Abhängigkeit vom produzierten Fasertyp

produzierter Fasertyp	Todesfälle ¹⁾	SMR ¹⁾	95%-Vertrauensbereich
Stein- oder Schlackenwolle	81	148,9*)	116–183
nur Steinwolle	11	90,9	45–153
Glasmikrofasern	17	106,9	62–164
Glaswolle	321	115,4*)	103–128
Textile Glasfasern	77	108,3	84–133
alle Fasertypen	507	117,1*)	107–128

Angaben aus: Brown et al. [1991]
nähere Angaben zu den Kohorten s. Tabelle 22

¹⁾ Angaben zur Lungenkrebsmortalität für eine Dauer seit Expositionsbeginn ≥ 20 Jahre für die amerikanische Studie bzw. ≥ 15 Jahre für die kanadische Studie

*) p < 0,05

Von den 2.807 Arbeitern sind im genannten Zeitraum 554 verstorben, 137 davon an einem Tumor (SMR = 102) und 14 an einem Lungenkarzinom (SMR = 68). Beobachtet wurden 22 Todesfälle aufgrund eines Magenkarzinoms (SMR = 159), 13 durch ein Pankreaskarzinom (SMR = 134) und 21 durch ein Prostatakarzinom (SMR = 101).

Die Analyse der Krebsinzidenz in der Gesamtkohorte ergab in etwa das gleiche Ergebnis. Es sind insgesamt 194 Krebsfälle aufgetreten im Vergleich zu 205,4 erwarteten Fällen (Standard incidence ratio (SIR) = 094). 11 beobachteten standen 23,3 erwartete Lungenkarzinome gegenüber (SIR = 047). Prostatakarzinom war die häufigste Diagnose (41 Fälle, SIR = 10). Einzig die Inzidenz für Magenkarzinom war statistisch erhöht (25 beobachtete Fälle, SIR = 178).

Bezüglich der Rauchgewohnheiten wird angegeben, daß hierzu nur Angaben bei den kleineren Firmen zu erhalten waren und selbst hier war der Anteil an fehlenden Angaben (27%) relativ hoch.

Aufgrund der niedrigen Lungenkrebsraten vermuten die Autoren, daß die Arbeiter weniger geraucht haben als die lokale Bevölkerung.

Das Fehlen einer Assoziation zur Faserexposition ist aufgrund der niedrigen Faserkonzentrationen von im Mittel $\leq 0,11 \times 10^6$ F/m³ verständlich.

Der mögliche Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern und dem Auftreten von bösartigen Neubildungen der Atmungsorgane (Lungenkarzinom und Pleuramesotheliom) wurde an über 135.000 Beschäftigten aus dem Baugewerbe untersucht [Engholm et al. 1987]. Es wurde sowohl die Mortalität als auch die Morbidität dieser Kohorte mit der der Bevölkerung Schwedens verglichen. Der Beobachtungsbeginn lag zwischen 1971–1974 (erste Untersuchung). Das Beobachtungsende war Ende 1982 für die Morbidität und Ende 1983 für die Mortalität. Insgesamt sind 7.356 Personen verstorben (SMR = 68). Bei 444 Verstorbenen war Lungenkarzinom als Todesursache angegeben (SMR = 86).

Im Beobachtungszeitraum waren 440 Arbeiter an einem Lungenkarzinom erkrankt (SIR = 91). Bei 23 Arbeitern wurde ein Pleuramesotheliom diagnostiziert (SIR = 213). Dieses Risiko war statistisch signifikant erhöht.

Neben der Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern wurde auch nach einer gleichzeitigen Exposition gegenüber Asbest gefragt. Die Höhe der Exposition wurde in 5 Kategorien unterteilt. Zwischen beiden Expositionen bestand eine deutliche Korrelation. Die relativen Risiken bezüglich Lungenkarzinom nach Adjustierung von Asbestexposition und Rauchen betragen 0,96 und 2,12, je nachdem welche Expositions-kategorien betrachtet wurden. Kein Wert war statistisch signifikant erhöht. Das Auftreten von Pleuramesotheliomen war nach Ansicht der Autoren deutlich mit der Asbestexposition korreliert. Die Autoren schließen weiter, daß eher Asbest als künstliche Mineralfasern für die z. T. erhöhten Lungenkrebsrisiken verantwortlich waren. Aufgrund der positiven Korrelation zwischen beiden Expositionen ist eine isolierte Aussage für künstliche Mineralfasern kaum möglich. Zu beachten ist ferner, daß möglicherweise eine Untererfassung der Asbestexposition vorliegt. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß ihre Studie aufgrund der gleichzeitigen Exposition gegenüber Asbest und der relativ kurzen Expositions-dauer gegenüber künstlichen Mineralfasern derzeit noch nicht geeignet ist, das mit künstlichen Mineralfasern assoziierte Risiko abzuschätzen.

3.4.1.3 Mesotheliomerkrankungen

Im Rahmen der drei Kohortenstudien waren bis Ende 1982 in den amerikanischen Firmen drei und in den europäischen Firmen eine Mesotheliomerkrankung beobachtet worden [Doll 1987]. Im weiteren „Follow-up“ war ein weiterer amerikanischer Arbeiter an einem Mesotheliom verstorben [Marsh et al. 1990]. Der Patient der europäischen Studie war 1962 weniger als ein Jahr lang in der Stein- oder Schlackenwolleproduktion beschäftigt und bereits 13 Jahre später an einem Pleuramesotheliom verstorben. Lediglich für einen der vier Patienten aus den USA waren histologische Schnitte vorhanden. Aus diesen konnte jedoch die Diagnose „Mesotheliom“ nicht bestätigt werden [Marsh et al. 1990]. Ein anderer Patient hatte 1940 bis 1941 in einer Schiffswerft gearbeitet. Das vierte Kohortenmitglied, das zwischen 1940 und 1945 als Laborassistent in einer der Glaswolle- und Glasfaserfabriken gearbeitet hatte, starb 1983 an einem „metastasierenden Mesotheliom“. Auch für diesen Patienten war keine Überprüfung histologischer Schnitte möglich. Nur bei zwei dieser vier bis 1985 in der US-Kohorte beobachteten Mesotheliomerkrankungen war diese Diagnose auch als Grundleiden angegeben. Im Vergleich dazu wurde eine Erwartung von 1,45 abgeschätzt [Marsh et al. 1990]. Diese Abschätzung basiert auf einer Untersuchung in den USA, bei der das Mesotheliomrisiko in den Jahren zwischen 1968 und 1981 analysiert wurde [Enterline et al. 1987]. Da ein erheblicher Teil der teilweise vor 1945 beginnenden Beobachtungen in einen Zeitraum fällt, in dem die Todesursache „Mesotheliom“ als Signaltumor einer Faserstaubgefährdung noch unbekannt war, kann die Beobachtung von 4 bzw. 5 dieser Erkrankungen im oberen Bereich der Erwartung bei Abwesenheit einer Asbesteinwirkung eingeordnet werden.

3.4.1.4 Andere Tumoren, unspezifische Atemwegserkrankungen

Innerhalb der drei Gesamtkohorten (vgl. Tabelle 22) wurden bei anderen Tumorlokalisationen keine signifikant erhöhten Standardmortalitätsraten beobachtet [Doll 1987]. Auffälligerweise wurde jedoch für die Teilkohorten der europäischen Studie in Nord-Frankreich und Italien eine erhöhte SMR für Kehlkopf- und Mundhöhlenkrebs festgestellt. Diese Einzelbefunde könnten möglicherweise durch hohen Alkoholkonsum in den beiden Regionen bedingt sein, auch wenn nunmehr gewichtige Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Asbest und Kehlkopfkrebs bestehen [Doll 1987, Smith et al. 1990].

Weiter wurde eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei unspezifischen Lungen- und Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchitis, Emphysem und Asthma in der US-Kohorte beobachtet. Da diese Erkrankungen noch stärker als die Lungenkarzinommortalität von sozioökonomischen Faktoren sowie der allgemeinen Luftverschmutzung abhängen, ist es nicht möglich, diesen Befund auf eine berufliche Ursache zurückzuführen [Doll 1987].

3.4.1.5 Faserkonzentrationen

Schätzungen der Faserkonzentrationen früherer Jahrzehnte sind für epidemiologische Untersuchungen von größter Wichtigkeit. Wegen des Fehlens von Staubekämpfungmaßnahmen werden die höchsten Faserkonzentrationen in der Frühpha-

se der Produktion künstlicher Mineralfasern erwartet [Dodgson et al. 1987]. Diese müssen auf der Grundlage von ausführlichen Beschreibungen der früheren Produktionsverhältnisse, ausgehend von den heutigen Meßergebnissen, abgeschätzt werden [Dodgson et al. 1987, Öhberg 1987].

1. Frühe Phase: Diskontinuierliches Einspritzen der Fasern in eine Kammer. Diese mußte dann von Hand ohne ausreichende Lüftung oder Absaugung ausgeräumt werden.

2. Späte Phase: Moderne Faserbildungsprozesse mit Zugabe von Öl und Bindemitteln, kontinuierliches Aufbringen der Fasern auf ein Fließband. Hoher Luftwechsel und Absaugung bei der Nachbearbeitung.

Für die europäische Kohortenstudie kann die über die Früh-, Zwischen- und Spätphase gemittelte Faserstaubdosis nur mit erheblicher Unsicherheit abgeschätzt werden [Cherrie et al. 1985 und 1987, Dodgson et al. 1987, Ottery et al. 1984]. Individuelle Schätzwerte der kumulativen Faserstaubdosis zur Konstruktion von Dosis-Häufigkeits-Beziehungen für die europäischen Mortalitätsstudien sind nicht verfügbar. Von Doll [1987] wird die kumulative Faserstaubdosis in den europäischen Produktionsbetrieben überschlägig wie folgt charakterisiert.

- Bei der Produktion von Glaswolle ist für eine Beobachtungsdauer von mehr als 20 Jahren seit Expositionsbeginn mit einer Faserstaubdosis von kaum mehr als $10^6 \text{ F/m}^3 \times \text{Jahre}$ zu rechnen.
- Bei der Produktion von Stein- und Schlackenwolle könnte für Beschäftigte der Frühphase durchaus eine Faserstaubdosis von etwa $10^7 \text{ F/m}^3 \times \text{Jahre}$ aufgetreten sein.
- Bei der Produktion von textilen Glasfasern ist von einer geringeren Faserstaubdosis auszugehen.

Auch für die 17 Firmen der US-Studie konnten Faserstaubdosen abgeschätzt werden [Esmen et al. 1979, 1984, Enterline et al. 1987, Marsh et al. 1990]. Für die mittlere Expositionsdauer von 12 bzw. 14 Jahren wurden mittlere Konzentrationen von $0,039 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ in den 11 Glasfaser- und Glaswollebetrieben und $0,35 \times 10^6 \text{ F/m}^3$ in 6 Stein- und Schlackenwollebetrieben bestimmt. Die kumulative Faserstaubdosis ergab sich demnach zu $0,34 \times 10^6 \text{ F/m}^3 \times \text{Jahre}$ für die Glasfaser- und Glaswolleherstellung und $4,47 \times 10^6 \text{ F/m}^3 \times \text{Jahre}$ für die Stein- und Schlackenwolleherstellung.

3.4.1.6 Lungenstaubfaseranalyse

Lungenstaubfaseranalysen wurden an verstorbenen Kohortenmitgliedern der 17 Herstellerfirmen der amerikanischen Kohortenstudie durchgeführt [McDonald et al. 1990]. Bei den insgesamt 4.840 beobachteten Todesfällen dieser Kohorte waren 652 Autopsien durchgeführt worden. Aufgrund einer Krankenhausumfrage war es möglich, Gewebeproben von 131 Patienten aus dieser Kohorte sowie von 112 Kon-

trollpatienten dieser Krankenhäuser mit einem auf ± 1 Jahr übereinstimmenden Geburts- und Todesdatum zu gewinnen. Im Mittel waren diese 131 Patienten 1912 geboren, von 1948 bis 1960 in einem der Betriebe beschäftigt, die künstliche Mineralfasern herstellen, und mit einer mittleren Interimszeit seit Expositionsende von 12 Jahren verstorben.

Mit diesen Gewebeproben wurden licht- und elektronenmikroskopische Lungenstaubfaseranalysen der Fasern mit einer Länge $\geq 5 \mu\text{m}$ durchgeführt. Hierbei ergaben sich bei den Beschäftigten der Mineralfaserindustrie mit beiden Analysemethoden erhöhte Faserkonzentrationen. Bei der Klassifizierung der künstlichen Mineralfasern wurden nicht nur solche Fasern als Glasfasern angesehen, die ein für Gläser typisches Elementspektrum besaßen, sondern auch chemisch veränderte Fasern, die nur einen Siliciumpeak aufwiesen [LeBouffant et al. 1987]. Unter den insgesamt 875 Faserarten, die bei den Beschäftigten der Mineralfaserindustrie gefunden wurden, traten 59 (6,7%) Si-haltige und 2 „Glas“-Fasern hervor. Im Vergleich dazu enthielten 40 von den 748 bei den Kontrollpatienten beobachteten Faserarten (5,3%) ein Si- und 4 Fasern ein „Glas“-Spektrum. Im arithmetischen Mittel ergaben sich bei den Beschäftigten der Mineralfaserindustrie Konzentrationen von $7 \times 10^4 \text{ F/g}_{\text{TG}}$ und von $4 \times 10^4 \text{ F/g}_{\text{TG}}$ bei den Kontrollpatienten. Es wurden mittlere Asbestfaserkonzentrationen von $0,34 \times 10^6 \text{ F/g}_{\text{TG}}$ bzw. $0,24 \times 10^6 \text{ F/g}_{\text{TG}}$ und Gesamtfaserkonzentrationen von 1,07 bzw. $0,65 \times 10^6 \text{ F/g}_{\text{TG}}$ beobachtet. Die erhöhte Asbestfaserkonzentration im Lungenstaub der Beschäftigten einer Schlackenwollefabrik geht mit konkreten Anhaltspunkten für eine Asbestverwendung einher [Enterline 1990].

3.4.1.7 Einwirkung anderer Noxen am Arbeitsplatz

Im Hinblick auf kanzerogene Wirkungen bei der Produktion künstlicher Mineralfasern sind neben der Emission von Faserstaub auch die Einwirkung kanzerogener Stoffe

- aus den eingesetzten Rohstoffen,
- den Aufheizprozessen für die Bereitung der Schmelzen und
- der Verwendung von Bindemitteln sowie
- aus der Asbestverwendung im Ofenbereich und in anderen Produktionsbereichen der Herstellungsbetriebe

als Störfaktoren (confounders) zu diskutieren. So wurden als Rohstoffe speziell für die in den Frühphasen dominierende Herstellung von Schlackenwollen nicht nur Eisen- und Stahl-, sondern auch Chrom-, Blei- und Kupferschlacken verwendet. Letztere konnten Arsen enthalten [Doll 1987, Simonato et al. 1987]. In einem norwegischen Produktionsbetrieb der europäischen Studie wurden Olivine als Rohstoffe verwendet, die krebserzeugende Tremolitfasern enthielten [Doll 1987, Öhberg 1987]. Während für die Produktion von Glasfasern meist Schmelzwannen mit Gas- oder Ölbrennern aufgeheizt wurden, erfolgt der Schmelzprozeß für Stein- und Schlackenwolle in Kupol- und Elektroöfen. Die bei weitem stärkste Luftverunreinigung ist für die mit Kohle und Schlacke bestückten Kupolöfen anzunehmen. Selbst für moderne

Produktionsanlagen werden Konzentrationen polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe von $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einem Benzpyrenanteil von $2,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ berichtet. In den Elektroöfen fanden mit Pech gebundene Kohlenstoffelektroden Verwendung [Öhberg 1987]. Hinzu kommt, daß im Ofen- und Schmelzbereich Asbest als Hitzeschutz oder Dichtungsmaterial eingesetzt wurde [Öhberg 1987].

Weitere Kontaminationen sind für die Imprägnierung der Mineralwollen mit Öl und die Erprobung unterschiedlicher Binder, u. a. auf der Basis von Asphalt, Bitumen und Teer, in der Frühphase zu erwarten [Öhberg 1987, Simonato et al. 1987, WHO 1988]. Mit der Einführung von Phenolharzbindern Ende der 40er Jahre war schließlich ein weiterer Aufheizprozeß zur Polymerisation verbunden, der zur Freisetzung von beträchtlichen Mengen an Formaldehyd führte. Gleichzeitig wurde durch den Abkühlprozeß der Luftaustausch in den Arbeitsräumen wesentlich erhöht [Doll 1987, Öhberg 1987, Simonato et al. 1987]. Schließlich wurden in einigen der Fabriken auch asbesthaltige Produkte wie Hitzeschutzkleidung und Garne sowie chrysothilhaltige Calciumsilikatsteine hergestellt [Simonato et al. 1987].

Eine Abschätzung dieser Kontaminationen aus Messungen zwischen 1962 und 1987 in einem amerikanischen Betrieb ergibt bis zu $7,5 \times 10^6 \text{ F}/\text{m}^3$ für Asbest, bis zu $0,48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Arsen und bis zu $20,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ Formaldehyd [WHO 1987].

3.4.2 Fall-Kontroll-Studien

In einer Kohorte von 4.841 Arbeitern, die in den USA mehr als ein Jahr in einer von 9 Schlackenwolle verarbeitenden Fabriken beschäftigt waren, waren von 1970 bis Ende 1989 insgesamt 504 verstorben, davon 61 an einem Lungenkarzinom. Die Arbeiter von vier dieser Betriebe wurden auch in der Studie von Marsh et al. [1990] erfaßt (vgl. Tabelle 22 und 24).

Zu 54 Verstorbenen mit einem Lungenkarzinom wurden aus der Gruppe der an anderen Todesursachen Verstorbenen 97 entsprechende Kontrollen ausgewählt, die in den Parametern Arbeitgeber, Rasse und Geburtsdatum eine möglichst gute Übereinstimmung ergaben („matched controls“).

Um für alle Fälle und Kontrollen entsprechend ihrer Tätigkeit das Ausmaß der Schlackenwolleexposition abzuschätzen, wurden Arbeitsplatzmessungen des National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) von 1976 [Wong et al. 1991] und der University of Pittsburgh [Esmen et al. 1979 a] herangezogen. Basierend auf den Expositionsdaten des NIOSH bzw. der University of Pittsburgh wurden 90 bzw. 94 der 97 Arbeiter in der Kontrollgruppe als exponiert eingestuft und von den 54 Lungenkarzinomfällen jeweils 50.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Schlackenwolleexposition und einem erhöhten Lungenkarzinomrisiko gefunden werden, auch nicht bei Berücksichtigung der Beschäftigungsdauer und der kumulativen Faserdosis. Als mögliche Ursache wurden von den Autoren die niedrigen Faserkonzentrationen diskutiert. Diese lagen bei den Messungen des NIOSH bei $0-0,25 \times 10^6 \text{ F}/\text{m}^3$ und bei den Messungen der University of Pittsburgh bei $0-0,21 \times 10^6 \text{ F}/\text{m}^3$.

Die Analyse der Rauchgewohnheiten zeigte, daß von den Fällen mit Lungenkarzinom alle Raucher waren im Vergleich zu 80% in der Kontrollgruppe. Das erhöhte

Lungenkarzinomrisiko konnte im vorliegenden Fall auf das Zigarettenrauchen zurückgeführt werden, da sich die Fälle durch eine größere Anzahl und wesentlich stärkere Raucher als die Kontrollen auszeichneten [Wong et al. 1991].

3.4.3 Bewertung der epidemiologischen Mortalitätsstudien

Die drei Kohortenstudien (vgl. Tabelle 22) an mehr als 40.000 Beschäftigten mit knapp 9.000 Todesfällen haben bezüglich der Todesursache „Lungenkrebs“ für die verschiedenen Fasertypen unterschiedliche Risiken erkennen lassen. Für die Beschäftigten in der Produktion textiler Glasfasern ergeben sich keine erhöhten Risiken, wohl aber für die Beschäftigten in der Produktion von Glaswolle (SMR bei mindestens 20jähriger Latenzzeit = 115) und in der Produktion von Stein- oder Schlackenwolle (SMR = 148,9). In den Betrieben, in denen nur Schlackenwolle produziert wurde, steigt das Risiko auf 147,7 (Latenzzeit < 20 Jahre) bzw. auf 191,5 (Latenzzeit ≥ 20 Jahre) an. Übereinstimmend mit dieser Zunahme der Lungenkrebsmortalität ergibt sich ein Anstieg der Faserdosis schätzung in der Reihenfolge textile Glasfasern, Glaswolle, Stein- und Schlackenwolle.

Von Miettinen und Rossiter [1990] wird der Nachweis eines erhöhten Lungenkarzinomrisikos an den Arbeitsplätzen der Herstellungsbetriebe von künstlichen Mineralfasern angesichts der zahlreichen am Arbeitsplatz in Konkurrenz zur Faserexposition angetroffenen Noxen in Frage gestellt. Vielmehr wird aufgezeigt, daß bereits sozioökonomische Faktoren – etwa auch im Hinblick auf das nur unzureichend erfaßte Rauchverhalten – als wesentliche Ursache der gefundenen Ergebnisse angesehen werden könnten. Die Autoren sehen gravierende sozioökonomische Unterschiede zwischen den ungelerten Beschäftigten der Produktionsbetriebe von künstlichen Mineralfasern und den jeweiligen Vergleichspopulationen der lokalen bzw. nationalen Bevölkerungen.

Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Rauchgewohnheiten zwischen den exponierten und den nicht exponierten Gruppen wird die Telefonaktion in der amerikanischen Studie [Marsh et al. 1990] zur Ermittlung der Rauchervorgeschichte – bei den bereits Verstorbenen lediglich durch Familienmitglieder – als unzureichend angesehen.

Bei einer Interpretation der beobachteten Lungenkrebs-SMR alleine aufgrund von sozioökonomischen Faktoren wäre allerdings zu prüfen, warum diese Faktoren in der europäischen und der amerikanischen Studie übereinstimmend zu einem Absinken der Lungenkarzinom mortalität in der Reihenfolge Stein- und Schlackenwolle, Glaswolle und textile Glasfasern führen.

Weit eher dürften die Beschäftigten in den verschiedenen Produktionszweigen hinsichtlich ihrer sozioökonomischen Faktoren vergleichbar sein. Das unterschiedliche Risiko wäre damit entweder auf den Typ der Faser und die Faserdosis oder auf die sonstigen Noxen zurückzuführen. Für die Produktion von Schlackenwolle dürfte letzteres ausschlaggebend sein.

Die Faserkonzentrationen sind sehr gering. Der Schätzwert der kumulativen Faserstaubdosis beträgt selbst für die in der Frühphase der Isolierwolle-Produktion beschäftigten Personen lediglich $1 - 10 \times 10^6 \text{ F/m}^3 \times \text{Jahre}$. Bezogen auf diese maximalen

Dosiswerte würde selbst für die Asbestfaser Chrysotil nur eine Lungenkarzinom-SMR von 101–110 bei Anwendung der von Doll und Peto [1985] für die Asbesttextilindustrie angegebenen Dosis-Häufigkeits-Beziehung resultieren [Doll 1987]. Falls die tatsächlich beobachteten höheren Standardmortalitätsraten ausschließlich auf die Effekte von Fasern zurückzuführen wären, ergäben sich folgende Alternativen:

- die Kanzerogenität einer Glas-, Stein- oder Schlackenwollefaser ist größer als die Kanzerogenität einer Chrysotilfaser,
- oder die Kanzerogenität je Chrysotilfaser wurde bisher unterschätzt,
- oder die bisherige Dosis für die Faserstaubexposition in der Frühphase der Produktion von künstlichen Mineralfasern wurde zu niedrig eingeschätzt.

Angesichts der Vielzahl von anderen kanzerogenen Noxen speziell an den Arbeitsplätzen in der Stein- und Schlackenwolleproduktion kann der Nachweis einer Kanzerogenität künstlicher Mineralfasern für den Menschen auch nach der Einschätzung von Doll [1987] nicht zweifelsfrei erbracht werden. Doll nimmt jedoch an, daß die Fasern zumindest für einen Teil des beobachteten Risikos verantwortlich sind.

3.4.4 Zur negativen Evidenz der Mortalitätsstudien

Für die Einstufung der künstlichen Mineralfasern ist es letztlich unerheblich, ob einerseits das völlige Fehlen von Evidenz [Miettinen und Rossiter 1990] oder aber andererseits eine vermutete (suggestiv), jedoch nicht gesicherte Evidenz [IARC 1988] bescheinigt wird. In beiden Fällen kann eine Einstufung des Stoffes als ein für den Menschen erwiesenes Kanzerogen derzeit nicht vorgenommen werden.

Einerseits wird von Miettinen und Rossiter [1990] das Fehlen einer solchen Evidenz für die Mortalität durch Lungenkarzinome ausdrücklich bescheinigt. Andererseits wird von Rossiter und Kamstrup [1991] ausdrücklich festgestellt, daß es unangemessen sei, die verfügbare Evidenz für den Menschen zu vernachlässigen. Dabei wird mehrfach der Nachweis fehlender Kanzerogenität durch eine „negative“ epidemiologische Studie angesprochen [Brown et al. 1991, Rossiter und Kamstrup 1991], anschließend jedoch lediglich das Fehlen von positiver Evidenz für die Mortalität durch Lungenkarzinome diskutiert. Ein Mesotheliomrisiko werde jedoch aufgrund der geringen Zahl von Mesotheliompatienten, die in der europäischen und in der amerikanischen Studie beobachtet wurden, im Sinne eines „echt negativen Befundes“ ausgeschlossen [Brown et al. 1991].

Eine echt negative arbeitsmedizinische Studie muß groß und sensitiv sein und eine gut dokumentierte Expositionsstärke besitzen. So verbietet es das Gebot der Sensitivität, das Ausbleiben einer Wirkung bei schwacher Exposition auch auf eine stärkere Exposition zu übertragen. Vielmehr kann ein negatives Resultat stets nur im Verhältnis zur geprüften Expositionsstärke oder zu einer geringeren Exposition angewendet werden.

Zweifellos ist die Größe der europäischen und amerikanischen Kohortenstudie ausreichend, um – wie beobachtet – selbst bei einem kleinen Zuwachs der SMR für Lungenkarzinom signifikante positive Abweichungen von der Erwartung aufzuzeigen. Entscheidend sind zunächst die systematischen Störfaktoren, die eine Interpretation

dieser Abweichungen als Folge der Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern in Frage stellen. Auch beim Fehlen solcher Assoziationen wäre jedoch bezüglich der negativen Evidenz zu fragen, welche Kanzerogenitätshäufigkeit pro Faser denn angesichts der bekannten Expositionswerte ausgeschlossen werden kann.

Bei der kumulativen Faserstaubdosis von maximal 1 Faserjahr ($= 10^6 \text{ F/m}^3 \times \text{Jahre}$) für die Glaswolleproduktion bzw. etwa maximal 10 Faserjahren für die Stein- und Schlackenwolleproduktion wird jedoch, selbst unter der Annahme, daß die Kanzerogenität einer künstlichen Mineralfaser der Kanzerogenität einer Chrysotilfaser entspricht, eine so niedrige Erwartung an zusätzlichen Lungenkrebstodesfällen berechnet, daß sie wegen der bekannten Nachweisgrenzen epidemiologischer Studien nicht detektiert ist. Die tatsächlich beobachtete Zahl der Todesfälle durch Lungenkarzinome überschreitet die Erwartung um ein Mehrfaches [Doll 1987, McDonald 1984].

Auch das Auftreten von 4 bzw. 5 Mesotheliomen birgt eine erhebliche statistische Unsicherheit. So würde die Zahl von 5 Mesotheliomen nach der Poisson-Statistik einen 95%-Vertrauensbereich von 1,6–11,7 für die mittlere Zahl der Mesotheliomerkrankungen ergeben. Überschlägig kann diese Zahl mit der erwarteten Zahl von Mesotheliomerkrankungen unter den insgesamt bisher beobachteten fast 9.000 Todesfällen (Tabelle 22) verglichen werden, die sich bei einer mit Asbest vergleichbaren Kanzerogenität ergeben würde. Wird für das Gesamtkollektiv aller Herstellungsbetriebe von künstlichen Mineralfasern eine mittlere kumulative Faserstaubdosis von $1 \times 10^6 \text{ F/m}^3 \times \text{Jahre}$ angenommen, so ergibt sich aber lediglich eine Erwartung von 4 Mesotheliomerkrankungen in 10.000 Todesfällen [Bundesgesundheitsamt 1981]. Demnach kann eine mesotheliomerzeugende Wirkung künstlicher Mineralfasern selbst in der bei Asbestfasern beobachteten Größenordnung nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden.

3.4.5 Zusammenfassung

Aus den epidemiologischen Studien zur Mortalität der Beschäftigten von Produktionsbetrieben für künstliche Mineralfasern ist insbesondere für Schlackenwolle eine Assoziation zwischen der Exposition gegenüber künstlichen Mineralfasern und dem Auftreten von Lungenkarzinomen zu erkennen. Auch bei Exposition gegenüber einigen anderen Faserarten werden geringfügig erhöhte Lungenkarzinomrisiken beobachtet. Sowohl andere Arbeitsplatznoxen als auch sozioökonomische Unterschiede – vor allem der Faktor „Rauchen“ – kommen jedoch neben den Fasern als wichtige Ursachenfaktoren in Frage. Weder für das Mesotheliom noch für das Lungenkarzinom kann daher eine auf die Gefährdung durch künstliche Mineralfasern zurückführbare erhöhte Mortalität nachgewiesen werden. Jedoch ist es andererseits auch nicht möglich, für Faserstaub von künstlichen Mineralfasern ein Lungenkarzinom- und Mesotheliomrisiko epidemiologisch auszuschließen. Selbst die Annahme, daß eine künstliche Mineralfaser die gleiche Wirkungsstärke wie eine Chrysotilfaser besitzen könnte, kann aufgrund der geringen kumulativen Faserstaubdosis und der bereits aus diesem Grunde erwarteten niedrigen Tumorfrequenz nicht widerlegt werden.

Es muß jedoch auf die zum Teil höheren Konzentrationen bei der Anwendung von Isolierwollen hingewiesen werden, auf die dieses Ergebnis nicht extrapoliert werden kann und für die aussagekräftige epidemiologische Untersuchungen nicht verfügbar sind.

Nochmals kritischer ist schließlich die Produktion und Anwendung keramischer Fasern einzuschätzen, da für diese

- seit Beginn der 80er Jahre ein starkes Mengenwachstum zu verzeichnen ist,
- epidemiologische Studien wegen der zeitlich späten Einführung noch nicht möglich waren,
- hohe Faserkonzentrationswerte von mehr als 10^7 F/m³ auftreten können und
- eine wesentliche höhere Biobeständigkeit als für Glasfasern, Stein- oder Schlackenwolle anzunehmen ist.

3.5 Sepiolith

Es liegen Ergebnisse einer epidemiologischen Studie an 218 Arbeitern aus einer Firma in Spanien vor [McConnochie et al. 1988]. Ohne Angabe von genauen Zahlen wird berichtet, daß weder eine erhöhte Sterblichkeit an Lungenkarzinom vorliegt noch ein Fall mit einem Mesotheliom aufgetreten ist.

Wegen der geringen Fallzahl und unzureichenden Angaben zur Exposition läßt sich die kanzerogene Wirkung von Sepiolith für den Menschen nicht bewerten.

3.6 Wollastonit

In einer finnischen Kohortenstudie [Huuskonen et al. 1983] wurden 192 Männer und 46 Frauen erfaßt, die zwischen 1923 und 1980 in einem Sandstein-Wollastonit-Steinbruch beschäftigt waren. Bis Ende 1980 waren insgesamt 79 verstorben im Vergleich zu 96 erwarteten Fällen. Es konnten keine erhöhten Krebsrisiken sowohl insgesamt als auch für Lungenkarzinom beobachtet werden.

Wegen der geringen Fallzahlen und unzureichenden Angaben zur Exposition läßt sich die kanzerogene Wirkung von Wollastonit für den Menschen nicht bewerten.

4. Toxikologische Untersuchungen

4.1 Allgemeines

In toxikologischen Untersuchungen eingesetzte Faserproben können selbst für definierte Fasertypen unterschiedliche chemische Zusammensetzungen (vgl. Kapitel 2.3, s. Tabelle 7–9, Anhang) und Faserabmessungen (s. Tabelle 26, 28–32, Anhang) aufweisen. Dies hat verschiedene Gründe:

Bei den natürlichen Mineralfasern können sich zwischen verschiedenen Lagerstätten oder bereits innerhalb einer Lagerstätte aufgrund von strukturellen Eigenarten und unterschiedlichen Wachstumsbedingungen Unterschiede in den Faserabmessungen und der chemischen Zusammensetzung ergeben (vgl. Tabelle 6 und 7, Anhang). Hinzu kommt, daß sich die Faserlängen und -durchmesser bei der Aufbereitung der Mineralien verändern können (vgl. Kapitel 2.3.1). Auch wurden bei einigen natürlichen Mineralfasern in bestimmten Lagerstätten Verunreinigungen mit anderen Mineralfasern, z. B. Asbest, gefunden.

Künstliche Mineralfasern weisen mit Ausnahme von Stein- und Schlackenwolle in der Regel definierte chemische Zusammensetzungen auf (vgl. Tabelle 8 und 9, Anhang). Häufig werden die Zusammensetzungen bzw. die relevanten Produktbezeichnungen jedoch in Publikationen zur Toxizität von Fasern nicht angegeben. Im Ausgangsmaterial liegen künstliche Mineralfasern oft als zentimeterlange, nicht lungengängige Fasern vor, aus denen am Arbeitsplatz kürzere Bruchstücke freigesetzt werden können. Für toxikologische Prüfungen wird das Ausgangsmaterial im allgemeinen durch Mahlen verkürzt, wobei unterschiedlich lange Fasern und Partikel entstehen. Die Durchmesser bleiben beim Mahlvorgang in der Regel konstant (vgl. Kapitel 2.3.1). Für toxikologische Untersuchungen können Faserfraktionen mit bestimmten Abmessungen, z. B. dünne Fasern durch Sedimentation, angereichert werden.

Um die untersuchten Proben möglichst genau zu charakterisieren, werden von den meisten Autoren neben Fasermassen auch Faserzahlen angegeben. Letztere beziehen sich entweder auf alle Fasern unabhängig von ihren Abmessungen oder auf Faserfraktionen mit bestimmten Abmessungen. In vielen Fällen wird die Anzahl der sogenannten „WHO-Fasern“ angegeben, also derjenigen Fasern, die für Asbestmessungen am Arbeitsplatz zu bestimmen sind und die folgende Abmessungen aufweisen: $L > 5 \mu\text{m}$, $D < 3 \mu\text{m}$, $L:D > 3:1$. Für solche Fasern wurde der Begriff „Faserstaub“ (vgl. Kapitel 2.1) eingeführt.

In den Veröffentlichungen werden häufig Faserzahlen angegeben, die sich nicht auf die Faserstaubdefinition beziehen, z. B. von Stanton et al. [1981] Fasern mit $L > 8 \mu\text{m}$ und $D < 0,25 \mu\text{m}$ oder von Pott et al. [1991] Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$ und $D < 2 \mu\text{m}$. Daher wird die Bezeichnung „kritische Fasern“ eingeführt, die solche Faserfraktionen umfaßt, die im Hinblick auf die in den Publikationen angegebenen Abmessungen die beste Annäherung an die Abmessungen von Faserstaub (s.o.) ergeben. Im Idealfall ist die Fraktion der „kritischen Fasern“ identisch mit der Faserstaubfraktion.

Quantitative Angaben zu nicht-faserförmigen Partikeln oder zu Fasern, deren Abmessungen außerhalb der jeweiligen Abmessungen der kritischen Fasern liegen, lassen sich den Publikationen zur Toxizität von Fasern nur selten entnehmen.

4.2 Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung

4.2.1 Inhalationsversuche

4.2.1.1 Einführung

Mit verschiedenen anorganischen Faserarten sowie einer organischen Faserart wurden Kanzerogenitätsversuche mit inhalativer Exposition durchgeführt. Inhalationsversuche werden von einigen Autoren als die geeignete Untersuchungsmethode zur Abschätzung des kanzerogenen Potentials von Fasern angesehen, weil dieser Expositionsweg demjenigen am Arbeitsplatz entspricht [Bernstein 1993, Hesterberg et al. 1991, McClellan et al. 1992, WHO 1992].

Allerdings war es bisher mit Ausnahme des Versuchs von Wagner et al. [1974] nicht möglich, die beim Menschen beobachtete kanzerogene Wirkung von Krokydolith im Inhalationsversuch nachzuweisen. Erst aus neueren Tierversuchen konnte abgeleitet werden, unter welchen Bedingungen die kanzerogene Wirkung bestimmter Fasern im Inhalationsversuch besser nachgewiesen werden kann [Bernstein et al. 1993, Hesterberg et al. 1993]. Vor allem hat sich gezeigt, daß bei der Durchführung bzw. Interpretation von Inhalationsstudien Durchmesser und Länge der eingesetzten Fasern, die Faserkonzentrationen, die Dauer der Exposition und Nachbeobachtung wichtige Einflußfaktoren sind. Auf dieser Grundlage können auch ältere Inhalationsversuche mit Fasern besser beurteilt werden.

4.2.1.2 Einflußfaktoren

Faserdurchmesser

Ratten weisen eine andere Anatomie der Atemwege auf als der Mensch und sind obligate Nasenatmer. Das hat zur Folge, daß Fasern, die vom Menschen noch eingeatmet werden können, bei Ratten bereits im Nasenraum deponiert werden und nur eingeschränkt in die Lunge gelangen. Der Durchmesser für atembare, d. h. alveolengängige Fasern beträgt beim Menschen $D < 3 \mu\text{m}$, bei der Ratte $D < 1 \mu\text{m}$ [WHO 1988]. Inhalationsversuche mit Menschen sollten daher so angelegt werden, daß die Zahl der Fasern mit einem Durchmesser von $D < 1 \mu\text{m}$ möglichst hoch ist. Dies war in früheren Inhalationsversuchen, speziell mit künstlichen Mineralfasern, nicht der Fall. Angaben zur Zahl alveolengängiger Fasern bezogen sich zumeist nur auf die für den Menschen alveolengängige Fraktion. Die Zahl der Fasern in für Ratten alveolengängige Abmessungen kann daher niedriger sein.

Dies bedeutet, daß die Ergebnisse vieler früherer Untersuchungen wegen unzureichender Fasercharakterisierung nicht interpretierbar sind. Außerdem kann die Kanzerogenität von Fasern mit einem Durchmesser von $D > 1 \mu\text{m}$ in Inhalationsversuchen an Ratten nicht geprüft werden. Insbesondere weisen die künstlichen Mineralfasern solche Faserdurchmesser auf.

Faserlänge

Die in Kanzerogenitätsversuchen mit intraperitonealer und intrapleuraler Verabreichung erkannte Bedeutung der Faserlänge für die kanzerogene Wirkung konnte auch in Inhalationsversuchen bestätigt werden. Von Davis [Davis et al. 1986; Davis und Jones 1988] wurde für die Asbestfasern Amosit und Chrysotil gezeigt, daß Faserfraktionen mit einem hohen Anteil von Fasern mit einer Länge $> 5 \mu\text{m}$ bei gleicher Fasermasse zu höheren Tumorzahlen führen als Faserfraktionen mit überwiegend kurzen Fasern. Dies entspricht der Hypothese, daß diejenigen Fasern, die wegen ihrer Länge von Makrophagen nicht phagozytiert und damit auch nicht mehr aus der Lunge heraustransportiert werden können, für die kanzerogene Wirkung verantwortlich sind. Anhand von statistischen Auswertungen der oben beschriebenen Ergebnisse von Davis kommen Pott und Roller [1992] zu dem Schluß, daß auch Fasern mit einer Länge $< 5 \mu\text{m}$ ein krebserzeugendes Potential aufweisen können und das krebserzeugende Potential wahrscheinlich mit der Faserlänge zunimmt.

Ausgehend von den Untersuchungen von Davis et al. [1986 und 1988] wurde als eine Ursache für die in der Regel negativen Inhalationsversuche mit Krokydolith [Zusammenstellungen in Pott 1991, WHO 1986] die sehr geringe Faserlänge diskutiert [McClellan et al. 1992, WHO 1992]. Zum einen weist die UICC-Krokydolith-Standardprobe, die in den meisten Inhalationsversuchen verwendet wurde, vor allem kurze Fasern auf. Zudem besteht die Möglichkeit, daß die Fasern bei der Erzeugung des Aerosols in der Inhalationskammer verkürzt werden [Bernstein 1993]. Rödelsperger und Woitowitz [1993] konnten jedoch zeigen, daß die in Inhalationsexperimenten in der Atemluft der Tiere gemessenen Längensverteilungen, auch der UICC-Standardproben von Amosit- und Krokydolith-Fasern, weitgehend den Längensverteilungen von Asbestfasern am Arbeitsplatz, etwa in südafrikanischen Krokydolithminen und -mühlen, entsprechen.

Auch die negativen Untersuchungsergebnisse mit einigen Nichtasbestfasern wie Attapulgit traten bei Proben mit sehr kurzen Faserlängen auf [Wagner et al. 1987, vgl. Tabelle 26, Anhang].

Partikelgehalte

In Inhalationsversuchen mit verschiedenen inerten granulären Stäuben wurden ebenfalls Lungentumoren nachgewiesen. Diese traten aber erst bei sehr hohen Partikelkonzentrationen [Lee et al. 1985] oder bei ultrafeinen Partikeln auf [Heinrich 1993 a].

In Untersuchungen mit künstlichen Mineralfasern, in denen Tumoren nachgewiesen wurden, waren im Aerosol die Partikelzahlen nicht höher als die Faserzahlen [Glass et al. 1992, Hesterberg et al. 1993, Mast et al. 1992 a]. Man kann daher davon ausgehen, daß in erster Linie die Fasern und nicht die Partikel für die Tumoren verantwortlich sind.

Faserkonzentrationen

Bei einigen Inhalationsstudien mit Nichtasbestfasern mit negativen Befunden waren die Expositionskonzentrationen mit kritischen Fasern und auch die Zahl der Fasern in der Lunge niedriger als bei den entsprechenden Positivkontrollen mit Asbest [Hesterberg et al. 1993, Le Bouffant et al. 1987, Smith et al. 1987].

Nur wenige Untersuchungen lassen erkennen, ob ausreichend hohe Faserkonzentrationen verwendet worden sind, um eine kanzerogene Wirkung nachzuweisen. So fehlen häufig Angaben zur maximal tolerierbaren Dosis (MTD), z. B. Angaben zur Körpergewichtsentwicklung bzw. Mortalität, und in zahlreichen Studien war die Lebenserwartung nicht beeinträchtigt. Nach McConnell [1989] ist nach wie vor das Konzept der MTD für toxikologische Untersuchungen sinnvoll, um eine schwache Wirkung auch bei möglichst geringen Versuchstierzahlen zu erfassen.

In älteren Untersuchungen sind oftmals die Angaben zu den Faserzahlen im Aerosol unzureichend. Als Indikator für die Höhe der Exposition kann hier die Stärke der Fibrose mitherangezogen werden, da beim Vergleich der Inhalationsstudien auffällt, in der Lungentumoren nur auftreten, wenn gleichzeitig fibrotische Veränderungen in der Lunge beobachtet werden [Lee et al. 1981 und 1987, Mast et al. 1992a und b, Wagner et al. 1985 und 1987]. Dabei bleibt unklar, ob beide Veränderungen unabhängig voneinander auftreten oder ob die Fibrosen, die früher auftreten als die Tumoren, die Voraussetzung für die Tumorentstehung sind. Möglicherweise besteht ein ursächlicher Zusammenhang, da Davis und Cowie [1990] Hinweise darauf fanden, daß bei der Ratte Lungentumoren ihren Ausgang an Stellen mit fibrotischen Läsionen genommen haben.

Auch hohe Faserkonzentrationen könnten die Tumorzinidenzen durch eine Überladung der Lunge beeinflussen [McClellan 1990, Muhle et al. 1990]. Infolge einer gestörten Clearance steigen dann die Konzentrationen in der Lunge bei höheren Dosierungen überproportional an, so daß unspezifische Effekte resultieren könnten; dies kann in Untersuchungen, in denen nur eine Konzentration geprüft wurde, nicht erkannt werden.

Spontaninzidenzen von Tumoren

Sowohl für Lungentumoren als auch für Mesotheliome sind die Inzidenzen für spontan auftretende Tumoren in den vorliegenden Inhalationsversuchen bei der Ratte und beim Hamster sehr niedrig (vgl. Tabelle 26, Anhang) und entsprechen den Angaben zu den historischen Kontrollen. Danach liegen die Inzidenzen für Lungentumoren bei bis zu 3,3% bei F344-Ratten und bei 0,2% bei Wistar-Ratten, für Mesotheliome bei 0,4% bzw. 0,05% [Bomhard et al. 1986, Solleveld et al. 1984].

Tierzahl

In einigen Untersuchungen mit bis zu 50 Tieren pro Dosis traten bei den behandelten Tieren Tumoren auf. Die Tumorraten waren allerdings statistisch nicht signifikant erhöht [Lee et al. 1981, Muhle et al. 1987, Smith et al. 1987, Wagner et al. 1984 b]. Um die Empfindlichkeit generell zu erhöhen, wurden in neueren Untersuchungen 100 Tiere pro Dosis eingesetzt [Glass et al. 1992, Hesterberg et al. 1991 und 1993, Mast et al. 1992a und b, McConnell et al. 1993].

Versuchs- und Expositionsdauer

In den meisten Untersuchungen wurden die Tiere über einen Zeitraum von 24 Monaten exponiert und anschließend über unterschiedliche Zeiträume nachbeobachtet. Da die Lungentumoren zumeist erst ziemlich spät auftreten, ist eine mög-

lichst lange Nachbeobachtungsdauer wichtig. Die Kanzerogenität von Fasern wurde folglich in Versuchen, in denen die Tiere vorzeitig getötet wurden bzw. die bereits nach 24 Monaten abgebrochen wurden, möglicherweise unterschätzt [Lee et al. 1988]. In den meisten neueren Studien wurde daher der Versuch nach Beendigung der Exposition nach 24 Monaten noch solange weitergeführt, bis nur noch 10 oder 20 % der eingesetzten Tiere überlebten.

Die Expositionsdauer scheint dagegen eine geringere Rolle zu spielen. Auch bei Tieren, die nur 12 Monate gegenüber Chrysotil oder Krokydololith exponiert waren, war die Tumorrates erhöht [McConnell et al. 1984 und 1993, Wagner et al. 1984 b].

4.2.1.3 Wirkungsstärke

Unterschiedliche Wirkungsstärken verschiedener Faserarten können bei gleicher Faserzahl und gleichen Versuchsbedingungen auf Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung oder der Faserabmessungen beruhen. Daher kann der Einfluß der Faserzusammensetzung auf die Wirkungsstärke nur bestimmt werden, wenn Faserarten mit ähnlichen Abmessungen miteinander verglichen werden.

In neueren Untersuchungen [Glass et al. 1992, Hesterberg et al. 1993, Mast et al. 1992 a und b] führte eine Keramikfaser (RCF 2, Zirkonkeramikfaser) mit ähnlichen Abmessungen und Faserzahlen im Aerosol zu deutlicheren pathologischen Befunden an der Lunge und zu einer etwa zweifach höheren Tumorrates als eine Glasfaser (MMVF 11, Certainteed® B Glaswolle). Daraus läßt sich folgern, daß die untersuchte Keramikfaser möglicherweise eine höhere kanzerogene Wirkungsstärke aufweist als die untersuchte Glasfaser.

4.2.1.4 Speziesunterschiede

Beim Menschen treten bei Asbestexposition sowohl Lungentumoren als auch Mesotheliome auf, bei Erionitexposition überwiegend Mesotheliome. Ähnlich verhält es sich bei der Ratte. Beim Hamster treten ausschließlich Mesotheliome auf.

Während beim Menschen bei der Exposition am Arbeitsplatz gegenüber Krokydololith Tumoren auftreten, wurden in vielen Inhalationsversuchen mit Krokydololith selbst bei erheblich höheren Faserzahlen im Aerosol und in der Lunge bei der Ratte keine Tumoren gefunden. Als Ursache für die unterschiedlichen Effekte kommen jedoch nicht die Faserabmessungen in Frage, da die Abmessungen der Krokydololithfasern am Arbeitsplatz mit denjenigen in der Expositions-kammer vergleichbar waren [Rödelsperger und Weitowitz 1993]. Möglicherweise reagiert die Ratte im Vergleich zum Menschen weniger empfindlich auf Krokydololithfasern.

Darüber hinaus bestehen Unterschiede in der Tumorlokalisation und im Tumorspektrum zwischen Mensch und Ratte. Beim Menschen entstehen ca. 95% der asbestbedingten Lungentumoren in den zentralen Atemwegen (Bronchien, Bronchiolen) [Greenberg 1987, Noltenius 1987], bei der Ratte dagegen überwiegend in der Peripherie der Lunge. Dies kann auf Unterschiede in der Anatomie der Verzweigungen der Atemwege zurückgeführt werden [Warheit 1989]. In die peripheren Atemwege gelangen nur dünnere Fasern, so daß die bei Ratten und Menschen

krebserzeugenden Fasern unterschiedliche Abmessungen aufweisen könnten. Außerdem unterscheiden sich die bei der Ratte gefundenen Typen von Lungentumoren von denjenigen beim Menschen. Bei der Ratte treten vor allem Adenome und Adenokarzinome sowie verschiedene Typen von Plattenepitheltumoren auf. Beim Menschen werden Adenome sehr selten gefunden [Noltenius 1987], Adenokarzinome seltener als bei Ratten [Mollo et al. 1990]. Von den Plattenepitheltumoren werden beim Menschen nur die nicht keratinisierenden nachgewiesen [Mollo et al. 1990]. Umgekehrt fehlen bei der Ratte die kleinzelligen und großzelligen Lungenkarzinome [Dungworth et al. 1992, Noltenius 1987, Müller und Reichel 1990].

Eine Übertragung der Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen ist für die faserbedingten Lungentumoren auch deshalb schwierig, weil für Asbest eine multiplikative Wirkung zwischen Asbestexposition und Rauchen nachgewiesen ist. Vermutlich gilt das auch für andere Fasern.

4.2.1.5 Zusammenfassung

Die beim Menschen als kanzerogen erkannten Fasern Krokydolith und Erionit haben auch im Inhalationsversuch bei Ratten zu Lungentumoren und Mesotheliomen geführt. Somit sind Inhalationsversuche unter bestimmten Voraussetzungen dazu geeignet, das kanzerogene Potential von Fasern aufzudecken. Die Tumorzinzenzen sind jedoch auch bei Asbestfasern trotz hoher Faserkonzentrationen zum Teil nicht sehr hoch bzw. nur mit hohen Tierzahlen ist eine statistische Signifikanz erkennbar. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß die Empfindlichkeit von Inhalationsversuchen auch bei hohen Tierzahlen nicht ausreicht, ein schwächeres kanzerogenes Potential als das von Krokydolith und Erionit aufzudecken. Daher bedeuten Inhalationsversuche mit negativem Befund nicht, daß eine kanzerogene Wirkung des betreffenden Fasertyps ausgeschlossen werden kann.

4.2.2 Versuche mit intratrachealer, intraperitonealer und intrapleuraler Verabreichung

4.2.2.1 Einführung

Tumorbefunde Asbest- oder Erionit-exponierter Personen haben gezeigt, daß neben der Lunge auch die Pleura und das Peritoneum Zielorgane faserinduzierter neoplastischer Veränderungen sind. Beim Menschen [Dodson et al. 1991, Kohyama und Suzuki 1991, Sebastien 1980] und auch im Tierversuch nach inhalativer und intratrachealer Exposition [Davis et al. 1991 a, Pott et al. 1980] wurden Fasern in der Pleura oder im Peritoneum beobachtet. Es lag daher nahe, Untersuchungen durchzuführen, bei denen Fasern direkt in diese Zielorgane appliziert wurden.

Ein Vorteil der intratrachealen, intraperitonealen oder intrapleuralen Applikation besteht darin, daß höhere Faserdosen als in Inhalationsversuchen an die Zielorgane gelangen und dort über einen längeren Zeitraum vorliegen.

Außerdem ermöglichen diese Applikationswege die Exposition mit hohen Dosen dicker Fasern mit Durchmessern von $D > 1 \mu\text{m}$. Diese können den Nasenfilter der Ratte bei inhalativer Exposition nur begrenzt passieren [Bernstein 1993, Pott und Roller 1992], während sie beim Menschen die zentralen Atemwege erreichen können, wo die asbestbedingten Lungentumoren lokalisiert sind.

Kanzerogenitätsversuche mit intratrachealer, intraperitonealer oder intrapleuraler Applikation liefern eine große Datenbasis mit zahlreichen Fasertypen und Faserabmessungen (s. Tabellen 26–30, Anhang). Jedoch bestehen bei verschiedenen Publikationen auch einer Arbeitsgruppe Unterschiede bei der Probengewinnung und -charakterisierung, der Wahl der Tierart und Tierstämme, dem Alter der Versuchstiere, der Größe der Versuchsgruppen, den applizierten Dosierungen und dem ausgewerteten Tumorspektrum (s. Tabelle 27, Anhang). Im Intrapleuraltest wurden verschiedene Applikationsverfahren angewendet. Außerdem existieren keine allgemein gültigen Bewertungskriterien für negative oder positive Kanzerogenitätsversuche mit diesen Applikationswegen.

4.2.2.2 Versuche mit intratrachealer Verabreichung

Versuche mit intratrachealer Verabreichung sind von den oben genannten Applikationswegen am ehesten der Exposition über die Atemluft vergleichbar. Allerdings ergeben sich dabei andere Verteilungs- und Depositionsmuster in der Lunge als im Inhalationsversuch.

Einflußfaktoren

Faserkonzentrationen

Bei intratrachealer Applikation kann es lokal zur Ansammlung großer Fasermassen und in der Folge zu unspezifischen Reaktionen kommen [Bignon und Brochard 1991]. Im Vergleich zum Inhalationsversuch können daher unspezifische Reaktionen bei diesem Applikationsweg für die Entstehung von Tumoren eine größere Rolle spielen.

Partikelgehalte

Wie im Inhalationsversuch haben auch im Intrapleuraltest hohe Dosierungen feiner nicht-faserförmiger (granulärer) Stäube erhöhte Tumorzinidenzen ergeben [Heinrich et al. 1993 b, Pott et al. 1993]. Soweit in den applizierten Faserproben Partikel vorlagen, waren die Partikelkonzentrationen jedoch weit niedriger als in Versuchen mit granulären Stäuben. Außerdem wurden nach Applikation von Faserstäuben erhöhte Tumorzinidenzen bei weit niedrigeren Dosierungen als mit granulären Stäuben gefunden. Tumoren nach intratrachealer Instillation von Fasern können daher, selbst wenn die untersuchten Proben neben Fasern auch Partikel enthalten, als faserbedingt angesehen werden.

Tierzahl

Bei einer Vielzahl der vorliegenden Untersuchungen mit intratrachealer Instillation, bei denen keine erhöhten Tumorinzidenzen auftraten, ist eine zu geringe Empfindlichkeit der Versuchsanordnung nicht auszuschließen, da gerade im Intratrachealtest häufig kleine Versuchsgruppen mit nur 12–30 Tieren eingesetzt wurden. Negative Befunde aus diesen Studien müssen daher als nicht aussagefähig bewertet werden.

Spontaninzidenzen von Tumoren

Bei Kontrollgruppen mit Ratten und Goldhamstern, denen Kochsalzlösung intratracheal instilliert wurde, wurden weder Lungentumoren noch Mesotheliome beobachtet [Heinrich et al. 1986, 1987 a und b, Pott et al. 1987 und 1993, Smith et al. 1987].

4.2.2.3 Versuche mit intraperitonealer oder intrapleuraler Verabreichung

4.2.2.3.1 Einflußfaktoren

Faserlänge, Faserdurchmesser, Partikelgehalte

Bei zahlreichen Tierexperimenten mit intraperitonealer und intrapleuraler Applikation, die in erster Linie auf Arbeiten von Pott und Stanton zurückgehen, wurden für verschiedene Fasertypen nicht jedoch für nicht-faserförmige Partikel erhöhte Tumorinzidenzen beobachtet (s. Tabellen 29 und 30, Anhang). Diese Untersuchungen haben zu dem Erkenntnis geführt, daß die Fasergestalt eine wesentliche Voraussetzung für die kanzerogene Wirkung von Stäuben bei diesen Applikationswegen ist. Es wurde gezeigt, daß die Verkürzung der Fasern einer Faserprobe zu einer verminderten Tumorinzidenz führt [Pott et al. 1984 b und 1987, Stanton et al. 1981, Wagner et al. 1984 a, Wagner 1990].

Aus der Höhe der beobachteten Tumorinzidenzen wurden Korrelationen zu Fasern bestimmter Abmessungen abgeleitet wie den „Stanton-Fasern“ mit $L > 8 \mu\text{m}$, $D < 0,25 \mu\text{m}$ [Stanton et al. 1981] oder Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$, $D < 2 \mu\text{m}$, $L/D = 5/1$ [Pott et al. 1978, Pott und Roller 1992].

Anders als bei Versuchen mit inhalativer oder intratrachealer Applikation, in denen auch nicht-faserförmige Partikel in hohen Konzentrationen zu Tumoren führen können, wurden in Untersuchungen mit intraperitonealer oder intrapleuraler Verabreichung von nicht-faserförmigen Partikeln keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet. Es ergaben sich vielmehr Hinweise, daß Partikel die kanzerogene Wirkung von Fasern hemmen [Pott et al. 1993 a, Wagner et al. 1984 b]. Darüber hinaus zeigte sich in Untersuchungen mit intrapleuraler Verabreichung, daß bei Proben mit hohen Anteilen von Fasern mit anderen Abmessungen als den kritischen niedrigere Tumorinzidenzen auftraten, als wenn hohe Anteile von „Stanton-Fasern“ ($L > 8 \mu\text{m}$, $D < 0,25 \mu\text{m}$) appliziert wurden [Stanton et al. 1981]. Damit sind Mesotheliombefunde bei intrapleuraler oder intraperitonealer Applikation sehr spezifisch für Fasern mit kritischen Abmessungen.

Faserkonzentrationen

Untersuchungen mit intraperitonealer oder intrapleuraler Verabreichung bieten den Vorteil, daß eine hohe Zahl kritischer Fasern direkt in das Zielorgan appliziert werden kann. In den vorliegenden Untersuchungen wurden maximal 72×10^9 Fasern appliziert. Dabei traten häufig Tumorinzidenzen von mehr als 60% nach einmaliger Applikation auf. Hohe Tumorinzidenzen korrelierten immer mit einer verminderten Lebenserwartung der Tiere (vgl. Tabellen 29 und 30, Anhang).

Anders als bei Inhalationsversuchen wird vor allem bei den Untersuchungen mit intraperitonealer Applikation eine Überschreitung der MTD diskutiert. Anhand der Angaben in den vorliegenden Publikationen läßt sich jedoch nicht bewerten, ob die MTD in Einzelfällen überschritten wurde. Die Dokumentation der Befunde beschränkt sich in der Regel auf die Angabe von Tumorinzidenzen und Überlebenszeiten. Verminderte Lebenserwartungen können jedoch nicht als Kriterium für Überschreitungen der MTD herangezogen werden, da der vorzeitige Tod durch die Tumoren bedingt sein kann.

Bei einigen Kanzerogenitätsversuchen mit intraperitonealer Applikation [Pott et al. 1987] sind auch histopathologische Untersuchungen nicht-neoplastischer Veränderungen durchgeführt worden [Friemann et al. 1988 und 1991]. Anhand dieser Befunde läßt sich jedoch nicht beurteilen, inwieweit unspezifische Entzündungsreaktionen am Applikationsort vorgelegen haben und damit möglicherweise die lokale MTD überschritten war.

Der Hypothese einer Tumorgenese durch unspezifische Effekte hoher Faserdosen, z. B. über akute Entzündungsreaktionen, ist entgegenzustellen, daß die intraperitoneale und intrapleurale Applikation hoher Konzentrationen von Fasern wie Gipsfasern, Sepiolithfasern, Schlackenwolle (vgl. Tabelle 29 und 30, Anhang) oder nicht-faserförmiger Partikel nicht zu Tumoren führte [Pott et al. 1976 und 1987, Stanton et al. 1981]. Außerdem haben sich Dosis-Wirkungs-Beziehungen ergeben, wenn mehrere geeignete Dosierungen einer Faserprobe (Proben von Erionitfasern, Siliciumcarbidfasern und mehrere Proben von Glasfasern) im Intrapitonealtest geprüft wurden. Hier traten signifikant erhöhte Tumorinzidenzen bereits bei kleinen Dosen kritischer Fasern (ab 3×10^6 F/Tier) und innerhalb relativ kurzer Zeit, z. T. schon 30 Wochen nach der Behandlung, auf und erreichten beim 50–500fachen der höchsten Dosis ohne beobachtbare Wirkung (NOEL) eine maximale Tumorinzidenz.

Andererseits fördern hohe Faserdosen die Agglomeration von Fasern und behindern somit den Kontakt zwischen Gewebe und Fasern, was zur Abflachung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen im oberen Dosisbereich führen könnte. Möglicherweise ergeben sich daraus die bei Applikation mehrerer Faserdosen häufig beobachteten Wirkungsplateaus, die teilweise bereits bei Tumorinzidenzen von 50% liegen (s. Tabellen 29 und 30, Anhang).

Spontaninzidenzen von Tumoren

Die Inzidenz spontan auftretender Mesotheliome in der Pleura ist bei unbehandelten Tieren sehr niedrig. In den Untersuchungen von Stanton et al. [1981] wurden 3 Mesotheliome bei 488 unbehandelten Ratten gefunden (0,6%). Diese sogenannten Spontaninzidenzen liegen etwa so hoch wie in anderen Laboratorien [Bomhard et al. 1986, Sollefeld et al. 1984]. Nach intrapleuraler Injektion von NaCl-Lösung wurde

eine Mesotheliominzidenz von bis zu 2,5% beobachtet [Hill et al. 1990, Monchaux et al. 1981, Pigott und Ishmael 1982, Wagner et al. 1973 und 1987]. Bei Kontrollen mit Pleuraimplantaten des Trägermaterials bzw. des mit Partikeln beladenen Trägermaterials war die Tumorzinzenz mit 2,8% ähnlich [Stanton et al. 1981].

Nach intraperitonealer Applikation von Fasern treten in der Bauchhöhle verschiedene Tumoren auf. Aus vielen Veröffentlichungen geht jedoch nicht hervor, ob bei der Befunderhebung zwischen Mesotheliomen, Sarkomen und anderen Tumoren differenziert wurde.

Die Spontaninzidenz für Mesotheliome in der Bauchhöhle beträgt bei Ratten maximal etwa 1% [Solleveld et al. 1984]. Sarkome treten an verschiedenen Organen des Verdauungstraktes, des Urogenitaltraktes und an der Milz auf. Als Spontaninzidenzen bei Ratten werden maximal 1,3% angegeben [Deerberg et al. 1980, Solleveld et al. 1984].

Bei den Negativkontrollen (NaCl-Lösung oder bis zu 160 mg granuläre Partikel) lag die Spontaninzidenz für Tumoren der Bauchhöhle (ohne Uterustumoren) maximal bei etwa 6% [Pott 1991, Pott et al. 1987, 1989, 1991].

Spontaninzidenzen von Uterustumoren können bei weiblichen Ratten bis zu 15% betragen [Pott et al. 1987, 1991]. Dies ist von Bedeutung, da Tumoren des Uterus oder der Testes Metastasen in der Bauchhöhle bilden können, die mitunter histopathologisch nicht leicht von Mesotheliomen zu unterscheiden sind [Pott et al. 1991]. Daher wurde in Studien an weiblichen Ratten von Pott et al. [1987, 1989, 1990a und 1991] einer Fehldiagnose von Metastasen von Spontanumoren der weiblichen Geschlechtsorgane als Mesotheliome vorgebeugt, indem Tiere mit Uterustumoren von der Befunderhebung ausgeschlossen wurden (vgl. Erläuterungen zu Tabelle 30, Anhang). Der generelle Ausschluß der Tiere mit Uterustumoren von der Zahl der tumortragenden Tiere führt daher möglicherweise zu einer Unterschätzung der Mesotheliominzidenz [Pott et al. 1987].

Tierzahl

Bei einigen Versuchen mit intraperitonealer Applikation traten keine erhöhten Tumorzinzenzen auf. Da bei einigen dieser Studien nur kleine Tierzahlen (20–35 Tiere) eingesetzt wurden, könnten die negativen Befunde auf eine zu geringe Empfindlichkeit der Versuchsanordnung zurückzuführen sein.

Mortalität

In zwei umfangreichen Untersuchungen [Pott et al. 1976, 1987 und 1991] trat eine durch Infektionen bedingte, teilweise stark erhöhte Mortalität auf. Bei den vorzeitig gestorbenen Tieren war die Überlebensdauer für die Entwicklung von Tumoren möglicherweise nicht ausreichend, so daß die Tumorzinzenz unterschätzt worden sein könnte. Daher können die Ergebnisse dieser Untersuchungen nur mit Einschränkung für die Bewertung des kanzerogenen Potentials der untersuchten Fasern herangezogen werden.

4.2.2.3.2 Wirkungsstärke

Wie bei den Inhalationsversuchen hat sich auch bei den anderen Applikationswegen gezeigt, daß zwischen verschiedenen Faserarten Unterschiede in der Wirkungsstärke bestehen. Erionit-, Keramik-, Siliciumcarbid- oder Steinfasern weisen bereits bei

geringen Dosen kritischer Fasern ($L > 5 \mu\text{m}$, $D < 2 \mu\text{m}$, $L/D = 5/1$) eine vergleichsweise hohe kanzerogene Potenz auf. Aus den Untersuchungen mit intrapleuraler Applikation ergaben sich aus einer Reevaluierung der Daten von Stanton et al. [1981] Hinweise, daß neben den Faserabmessungen auch der Fasertyp die kanzerogene Wirkung beeinflusst [Oehlert 1991]. In diesem Zusammenhang wurden spezielle Oberflächeneigenschaften und weitere physikalisch-chemische Eigenschaften von Fasern insbesondere von Erionit als Einflußfaktoren angeführt [Coffin und Ghio 1991, Coffin et al. 1992] (vgl. Kapitel 2.3.2). In den Arbeiten von Coffin sind allerdings die der Berechnung von Wirkungsstärken zugrundeliegenden Tierversuche unzureichend dokumentiert. Außerdem erscheint die Methode der Berechnung der Wirkungsstärken verschiedener Fasern fragwürdig.

Auch die Aussagen anderer Autoren über relative Wirkungsstärken verschiedener Fasern, die unter Verwendung der Fasermasse, der Zahl aller Fasern oder der Zahl kritischer Fasern als Bezugsgrößen aufgestellt wurden, sind bei unterschiedlichen Faserabmessungen und Partikelgehalten der Proben verschiedener Fasern in Frage zu stellen.

4.2.2.4 Zusammenfassung

Befunde aus Tierversuchen mit intratrachealer, intrapleuraler und intraperitonealer Applikation stehen für Asbest- und Erionitfasern in Einklang mit Befunden am Menschen und für Asbest-, Erionit- und Keramikfasern in Einklang mit Befunden aus Inhalationsversuchen. Darüber hinaus führten zahlreiche Fasertypen bei intratrachealer, intrapleuraler und intraperitonealer Applikation zu erhöhten Tumorzinzenzen.

Obwohl diese Applikationswege unphysiologisch sind, gewährleiten sie jedoch eine hohe Dosis von Fasern an den Zielgeweben, die auch beim Menschen relevant sind. Darüber hinaus ermöglichen sie Versuchsanordnungen, z. B. die Einwirkung hoher Dosen am Zielorgan über längere Zeiträume, die im Inhalationsversuch nicht möglich sind (vgl. Kapitel 4.2.2.1). Allerdings weisen Untersuchungen mit diesen Applikationswegen auch verschiedene Problempunkte auf, die in den Kapiteln 4.2.2.2 und 4.2.2.3 diskutiert wurden. So kann beispielsweise eine Überladung im Zielgewebe nicht immer ausgeschlossen werden.

Positive Befunde aus Versuchen mit intraperitonealer, intrapleuraler oder intratrachealer Applikation werden als starke Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Fasern beim Menschen gewertet.

4.2.3 Zelltransformation

Zelltransformationsstudien liegen für verschiedene Typen von Glasfasern, für Erionit-, Kaliumtitanat- und Siliciumcarbidfasern vor (s. Tabelle 31, Anhang). Das zelltransformierende Potential wurde außer mit den klassischen Testsystemen mit C3H10T1/2- bzw. SHE-Zellen auch mit Zelllinien bzw. -stämmen untersucht, die aus Zielgeweben der Wirkung der Fasern, nämlich dem Mesothel und dem Lungenepithel, etabliert wurden. Für einige Fasertypen hängt die Ausprägung einer transformierenden Aktivität vom exponierten Zelltyp ab.

Eine Korrelation zwischen der morphologischen Transformation von SHE-Zellen und der Induktion von Chromosomenaberrationen wurde nach Behandlung mit der Glasfaser JM 100 beobachtet [Oshimura et al. 1984].

Auch nicht-faserförmige Partikel wie Quarzstäube (Min-U-Sil, Alpha-Quarz) bewirken Zelltransformationen, allerdings erst bei hohen Konzentrationen [Hesterberg und Barrett 1984, Oshimura et al. 1984].

In mehreren Untersuchungen mit Fasern zeigte sich eine Abhängigkeit zwischen den Faserdimensionen und der transformierenden Aktivität. Durch Mahlen verkürzte Glasfasern JM 100 oder Erionitfasern zeigten keine transformierende Wirkung (s. Tabelle 33, Kapitel 4.3.1) [Brown et al. 1989, Hesterberg und Barrett 1984, Hesterberg et al. 1986, Oshimura et al. 1984, Poole et al. 1983].

Zelltransmutationsstudien mit fünf Fasertypen mit ähnlichen Abmessungen und ähnlichen spezifischen Zahlen kritischer Fasern, nämlich Krokydolith, Erionit, Glasfaser JM 104/475 und B/3K sowie Siliciumcarbid ergaben Hinweise auf unterschiedliche Wirkungsstärken dieser Fasertypen [Mohr et al. 1992]. Daher ist davon auszugehen, daß neben den Faserdimensionen weitere Fasereigenschaften für die Ausprägung der transformierenden Aktivität eine Rolle spielen [Mohr et al. 1992, Poole et al. 1983]. Die Wirkungsstärken in diesen Zelltransmutationsstudien korrelieren jedoch nicht mit den Wirkungsstärken identischer Faserproben in Tierversuchen mit intraperitonealer oder intratrachealer Applikation.

4.3 Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung

4.3.1 *In vitro*

Die Gentoxizität von Fasern ist mit Ausnahme der Asbestfasern nur ansatzweise untersucht. Für Glasfasern und Erionit liegen Untersuchungen in mehreren Testsystemen und für wenige andere Fasern zu einzelnen Endpunkten der Gentoxizität vor (s. Tabelle 32, Anhang).

Bei den meisten Untersuchungen zur Gentoxizität an Säugerzellen ist nicht beschrieben, in welchem Konzentrationsbereich eine zytotoxische Wirkung der Fasern beobachtet wurde (s. Tabelle 32, Anhang). In den wenigen Fällen, in denen Angaben zur Zytotoxizität vorliegen, wurden gentoxische Effekte erst bei zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. Daher ist anzunehmen, daß in Gentoxizitätsstudien mit Säugerzellen, in denen keine Effekte auftraten, häufig nicht bis zu ausreichend hohen, zytotoxischen Konzentrationen getestet wurde.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen an Säugerzellen wurde in Testsystemen mit Bakterienzellen auch in Gegenwart sehr hoher Konzentrationen von Asbest- oder Glasfasern keine Zytotoxizität und auch keine Induktion von Genmutationen beobachtet [Chamberlain und Tarmy 1977]. Es ist fraglich, ob die Fasern von den Bakterien überhaupt aufgenommen werden. Testsysteme mit Bakterienzellen erscheinen daher ungeeignet, um die gentoxische Wirkung faserförmiger Stoffe zu erfassen.

Inwieweit die Anwesenheit kritischer Fasern eine Voraussetzung für die Induktion gentoxischer Effekte ist, kann wegen der in der Regel unzureichenden Charakterisierung der in den vorliegenden Untersuchungen eingesetzten Faserproben (s. Tabelle 32, Anhang) nicht beurteilt werden.

Untersuchungen einer Arbeitsgruppe mit der Glasfaser JM 100 weisen jedoch darauf hin, daß die gentoxische Wirkung dieser Fasern von den Faserdimensionen beeinflusst wird [Hesterberg et al. 1986, Oshimura et al. 1984]. Anhand zweier Proben mit kürzeren bzw. längeren Fasern und unterschiedlichen Faserzahlen wurde die Aufnahme der Fasern in Säugerzellen verfolgt (s. Tabelle 33). Es zeigte sich, daß die längeren Fasern besser aufgenommen wurden als die kürzeren Fasern. Außerdem wurden aus beiden Proben selektiv nur die jeweils längeren und dickeren Fasern in die Zellen aufgenommen. Dies hatte zur Folge, daß in den Zellen ein höherer Anteil längerer Fasern und somit eine höhere mittlere Faserlänge als in den Faserproben vorlag. Obwohl die Faserzahlen der beiden Faserproben in der Zelle bzw. nahe des Zellkernes nahezu gleich waren, induzierten nur die längeren Fasern mit einer mittleren Faserlänge von 25,5 µm eine erhöhte Rate von Mikronuklei, Aneuploidie, Polyploidie und Zelltransformationen [Hesterberg et al. 1986, Oshimura et al. 1984].

Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe mit Asbestfasern [Hesterberg et al. 1987] haben gezeigt, daß auch andere Fasereigenschaften die Aufnahme von Fasern in Säugerzellen und somit das Ausmaß gentoxischer Effekte beeinflussen. So wurden ausgehend von vergleichbaren Abmessungen Chrysotilfasern besser in die Zellen aufgenommen als Krokydolithfasern und induzierten eine höhere Rate von Mikronuklei und Binuklei (s. Tabelle 33). Diese Effekte wurden den unterschiedlichen Oberflächenladungen als Folge verschiedener chemischer Zusammensetzungen zugeschrieben.

Als Einflußfaktoren auf die gentoxische Wirkung von Fasern wurden von verschiedenen Autoren neben den Faserdimensionen und der Oberflächenladung von Fasern auch die Beschaffenheit und die Dimensionen der Faseroberfläche sowie die chemische Zusammensetzung, bei letzterer insbesondere der Eisengehalt, diskutiert [Brown et al. 1979, Hesterberg et al. 1986 und 1987, Leanderson et al. 1988 und 1989, Leanderson und Tagesson 1989, Oshimura et al. 1984, Poole et al. 1986, Sincock und Seabright 1975, Sincock et al. 1982].

Die Untersuchungen zur Gentoxizität von Fasern deuten darauf hin, daß die Induktion von numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen typisch für Fasern ist. Als Mechanismen werden eine Fehlverteilung von Chromosomen als Folge einer Interaktion der Fasern mit dem Spindelapparat bzw. eine mechanische Beschädigung von Chromosomen diskutiert [Barrett et al. 1990]. Andererseits wirken auch nicht-faserige Partikel wie Latex und Zeolithe klastogen [Korkina et al. 1992]. Aus diesen Untersuchungen ergaben sich Hinweise darauf, daß diese Effekte sowohl bei Fasern als auch bei Partikeln durch reaktive Sauerstoffspezies vermittelt werden. Auch die Bildung von 8-Hydroxy-Desoxyguanosin-Addukten (8-OH-dG) in Lösungen in Gegenwart von DNA und zahlreichen Fasertypen (Glas-, Stein-, Schlacke-, Keramik-, Kaliumtitanat-, Calciumsulfat-, Magnesiumsulfat-, Metaphosphat- und Attapulgitfasern) weist auf eine Beteiligung reaktiver Sauerstoffspezies an den gentoxischen Effekten von Fasern hin [Adachi et al. 1992, Leanderson et al. 1988 und 1989, Leanderson und Tagesson 1989].

Tab. 33. Gegenüberstellung der zellulären Verteilungen und Dimensionen von Fasern und der zytotoxischen, genotoxischen und zelltransformierenden Effekte

Fasertyp		Glasfaser JM 100	Glasfaser JM 100 gemahlen	Chrysotil UICC	Krokydolith UICC
Oberflächenladung				positiv	negativ
getesteter Zelltyp ⁷⁾		SHE	SHE	2C5	2C5
Expositionsbedingungen					
Testkonzentration [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]		1	1	1	1
Dauer [h]		48	48	24	24
Faserdimensionen in der Stammlösung [μm] ¹⁾	L_m	15,5 ⁵⁾	2,2 ⁵⁾	7,8	7,2
	D_m	0,18	0,27	0,20	0,22
intrazelluläre Faserdimensionen [μm] ¹⁾	L_m	25,5	7,1	8,4	10,5
	D_m	0,35	0,49	0,42	0,56
Zahl der phagozytierten Fasern/Zelle		13,1 ⁵⁾	15,0 ⁵⁾	34,5	11,9
Zahl der perinukleären ²⁾ Fasern/Zelle		6,7	6,3	18,8	9,8
Zytotoxizität					
Überlebensrate nach 7 d [%]		14	84	25	75
Mikronukleusrate [%]		5,0*	0,7	6,2*	1,4
Binukleusrate ³⁾ [%]		n. b.	n. b.	9,3*	3,1*
Zelltransformationsrate ⁴⁾ [%]			12	0,3	
Quelle ⁶⁾		Hesterberg 1986		Hesterberg 1987	

Erläuterungen:

n. b. = nicht bestimmt

* signifikante Erhöhung relativ zur Kontrolle

¹⁾ L_m , D_m : Medianwerte der gemessenen Faserlängen bzw. -durchmesser²⁾ alle Fasern, die zumindest teilweise weniger als 1 μm vom Zellkern entfernt waren³⁾ quantitative Korrelation zur Tetraploidierate⁴⁾ Anteil morphologisch transformierter Kolonien⁵⁾ Bei der Probe mit den gemahlene Fasern war die Faserzahl in der Stammlösung 6 mal so hoch wie bei der ungemahlene Probe⁶⁾ Erstautor und Jahr der Publikation⁷⁾ SHE-Zellen: Zellen von Embryonen des Syrischen Hamsters

2C5-Zellen: Epithelzellen der Rattentrachea

4.3.2 *In vivo*

Entsprechende Untersuchungen liegen nicht vor, außer für Asbest.

Grundsätzlich ist in Frage zu stellen, ob Fasern bei solchen Untersuchungen das Zielorgan erreichen.

4.4 Schlußfolgerungen

Die Untersuchungen zur Genotoxizität von Fasern zeigen, daß deutliche Effekte erst bei toxischen Konzentrationen auftreten.

Für Asbest- und Erionitfasern stehen die Befunde aus Tierversuchen mit inhalativer Exposition aber auch mit intraperitonealer, intrapleuraler und intratrachealer Applikation in Einklang mit den Erfahrungen am Menschen. Ein kanzerogenes Potential von Keramikfasern konnte im Inhalationsversuch und auch bei den anderen Applikationswegen nachgewiesen werden. Zahlreiche weitere Fasergruppen zeigten im Intraperitoneal- und Intrapleuraltest trotz uneinheitlicher Testverfahren und unterschiedlicher Abmessungen oder chemischer Zusammensetzungen eine kanzerogene Wirkung.

5. Zur Frage eines MAK-Wertes

5.1 Einstufungskriterien

Obwohl es sich um unphysiologische Applikationswege handelt, liefern Kanzerogenitätsversuche mit intratrachealer, intrapleuraler oder intraperitonealer Verabreichung wichtige Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Fasern und werden daher bei der Einstufung von Faserstäuben berücksichtigt.

Für die meisten anorganischen Fasern wurde bei den verschiedenen Applikationsarten eine kanzerogene Wirkung nachgewiesen. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes werden daher zunächst alle anorganischen Faserstäube als krebserdächtig angesehen und in Gruppe IIIB eingestuft, außer es liegen Untersuchungsergebnisse aus Kanzerogenitätsversuchen vor, die zu einer anderen Einstufung führen.

Die Einstufung erfolgt nach folgenden Kriterien:

IIIA1

positive Befunde aus epidemiologischen Untersuchungen

IIIA2

positive Befunde aus Inhalationsversuchen (oft gestützt durch weitere Untersuchungen mit intraperitonealer, intrapleuraler oder intratrachealer Verabreichung)

als ob IIIA2

eindeutig positive Befunde (signifikant erhöhte Tumorraten) aus Versuchen mit intraperitonealer, intrapleuraler oder intratrachealer Verabreichung

IIIB

fragliche Befunde aus Inhalationsversuchen oder aus Versuchen mit intraperitonealer, intrapleuraler oder intratrachealer Verabreichung
oder
keine Daten

MAK-Wert

negative Befunde aus Versuchen mit intraperitonealer Applikation, die auch durch sonstige Befunde wie geringe Beständigkeit gestützt werden.

Da negative Befunde möglicherweise auf die spezifischen Faserabmessungen und die chemische Zusammensetzung der untersuchten Faserprobe zurückzuführen sind, ist eine Entlastung der entsprechenden Faserart bzw. Fasergruppe erst dann möglich, wenn ausreichende Informationen zur Charakterisierung der untersuchten Faserprobe und adäquat durchgeführte Untersuchungen vorliegen.

Im folgenden werden die Befunde zu den verschiedenen Faserarten bewertet und die Einstufung begründet. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in Tabelle 34 (Anhang).

5.2 Bewertung der Untersuchungen zu den verschiedenen Fasern und Einstufung

5.2.1 Anorganische Fasern

5.2.1.1 Aluminiumoxid

In Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit intrapleuraler Applikation (s. Tabelle 29, Anhang) führten vier Proben von Aluminiumoxidfasern (Whisker) bereits bei vergleichsweise geringen Dosierungen kritischer Fasern zu erhöhten Inzidenzen von Pleurasarkomen. Negative Ergebnisse mit zwei weiteren Proben lassen sich auf sehr kleine Zahlen kritischer Fasern bei hohen Anteilen dicker bzw. langer dicker Fasern zurückführen. Eine nicht-faserförmige Probe erbrachte ebenfalls negative Befunde. Die schwach erhöhte Tumorzinzidenz in Versuchen mit einer weiteren Probe, die mit Aluminiumnitrid-Whiskern verunreinigt war, kann nicht bewertet werden, da keine Untersuchungen zum kanzerogenen Potential von Aluminiumnitrid-Whiskern vorliegen [Stanton et al. 1981].

Aus den Tierexperimenten mit intrapleuraler Applikation ergeben sich eindeutige Hinweise auf ein krebserzeugendes Potential von Aluminiumoxidfasern.

Aluminiumoxid (Faserstaub) soll daher so gehandhabt werden wie Fasern, die in Gruppe IIIA2 eingestuft sind (als ob IIIA2).

5.2.1.2 Attapulgit/Palygorskit

In einer epidemiologischen Studie (vgl. Kapitel 3.2) konnten erhöhte Lungenkrebsrisiken nachgewiesen werden [Waxweiler et al. 1987 a, b]. Aufgrund einer fehlenden Assoziation zur Höhe der Exposition läßt sich das Risiko nicht eindeutig auf Attapulgit zurückführen.

In einem Inhalationsversuch von Wagner et al. [1987] mit Ratten wurden je eine Probe von Attapulgitfasern (Lebrija) und Palygorskitfasern (Leicester) untersucht (s. Tabelle 26, Anhang). Die Attapulgitprobe enthielt keine kritischen Fasern (alle Fasern mit $L < 2 \mu\text{m}$). In der Lunge der Tiere wurden nur granuläre Partikel gefunden. Die Tumorräte war gegenüber den Kontrollen nicht signifikant erhöht. Dagegen war mit Palygorskit, das in der Probe etwa 20% alveolengängige Fasern mit einer Länge $> 6 \mu\text{m}$ enthielt, die Tumorräte erhöht. Es traten benigne und maligne Lungentumoren sowie Mesotheliome auf. Die Tumorräte und das Ausmaß der Fibrose in der Lunge war höher als mit UICC Krokydolith.

Im Intraperitonealtest (s. Tabelle 30, Anhang) führten kurzfaserige Attapulgitproben der Lagerstätten Lebrija, Georgia und Mormoiron bei Ratten zu keinen erhöhten Tumorinzidenzen [Pott et al. 1987]. Dagegen erbrachte eine Probe mit der Bezeichnung „Palygorskit“ (keine weiteren Angaben) einen deutlich positiven Befund [Pott et al. 1976]. Ebenfalls positiv war eine Attapulgitprobe der Lagerstätte Torrejon de Rubio Caceres [Pott et al. 1987].

Im Intrapleuraltest (s. Tabelle 29, Anhang) an zwei Rattenstämmen führten drei Attapulgitproben aus Georgia zu negativen Befunden [Stanton et al. 1981]. Die alveolengängigen Fraktionen der im Inhalationsversuch getesteten Faserproben ergaben im Intrapleuraltest an Ratten wie schon im Inhalationstest und im Intraperitonealtest für Attapulgit (Lebrija) keine erhöhte Tumorinzidenz. Für Palygorskit (Leicester) und Attapulgit (Torrejon de Rubio Caceres) wurde eine erhöhte Tumorinzidenz nachgewiesen [Wagner et al. 1987].

In vitro induzierten zwei Attapulgitproben aus Mormoiron und Senegal mit Faserlängen $< 2 \mu\text{m}$ in Kulturen von Rattenpleuramesothelzellen weder DNS-Reparatur (UDS) noch Schwesterchromatidaustausch (SCE) (s. Tabelle 32, Anhang) [Achard et al. 1987, Renier et al. 1989 und 1990]. Zur Zelltransformation liegen keine Untersuchungen vor.

Bei diesen natürlichen Mineralfasern ist unabhängig vom Applikationsmodus eine Abhängigkeit der Befunde von den Lagerstätten zu erkennen.

Mit Attapulgit der Lagerstätte Torrejon und mit Palygorskit wurde bei inhalativer, intraperitonealer oder intrapleuraler Exposition bei Anteilen kritischer Fasern von 1–30% deutlich erhöhte Tumorinzidenzen beobachtet.

Dagegen induzierten Attapulgitproben der Lagerstätten Georgia, Lebrija und Mormoiron keine Tumoren. Diese Proben zeichnen sich durch das Fehlen kritischer Fasern oder durch eine starke Dominanz der unkritischen Fasern gegenüber den kritischen Fasern (Anteile von 0,002–0,5%) aus. Daher können diese Untersuchungen Attapulgitfasern der Lagerstätten Lebrija, Mormoiron und Georgia vom Verdacht der kanzerogenen Wirkung nicht entlasten. Unklar ist, ob die geringen Faserlängen (L_m 0,5–0,9 μm) und somit die geringen Anteile kritischer Fasern typisch für Attapulgit der Lagerstätten Lebrija, Georgia und Mormoiron sind oder ob diese bei der Probenaufbereitung durch den Vertreiber entstanden sind. Aus den vorliegenden Publikationen ergeben sich keine Hinweise darauf, daß Attapulgit mit Asbest verunreinigt waren [Rödelsperger et al. 1987].

In einem positiven Inhalationsversuch mit Palygorskit und in positiven Versuchen mit intraperitonealer oder intrapleuraler Verabreichung sowohl mit Palygorskit als auch mit Attapulgit wurde für diese Fasergruppe ein krebserzeugendes Potential nachgewiesen.

Attapulgit bzw. Palygorskit (Faserstaub) werden daher in Gruppe IIIA2 eingestuft.

5.2.1.3 Calcium-Natrium-Metaphosphat

Tierexperimentelle Befunde mit Calcium-Natrium-Metaphosphatfasern liegen nur für Faserproben mit geringen Anteilen kritischer Fasern vor.

Im Kanzerogenitätstest mit intratrachealer Verabreichung ergab eine außergewöhnlich langfaserige Probe von Calcium-Natrium-Metaphosphatfasern bei Hamstern einen negativen Befund (s. Tabelle 26, Anhang) [Adachi et al. 1991]. Dieser Versuch war jedoch wegen der geringen Versuchstierzahl und der geringen Anzahl applizierter kritischer Fasern möglicherweise nicht geeignet, um ein kanzerogenes Potential von Calcium-Natrium-Metaphosphatfasern zu erkennen.

Eine kurzfaserige Probe von Calcium-Natrium-Metaphosphatfasern erbrachte bei intraperitonealer Applikation bei Ratten schwach positive Befunde (s. Tabelle 30, Anhang) [Pott et al. 1991]. Die hohe Anzahl unkritischer Fasern könnte jedoch die kanzerogene Aktivität der kritischen Faserfraktion stören. Außerdem ist diese Studie wegen hoher vorzeitiger Mortalität durch eine Lungeninfektion nur eingeschränkt bewertbar.

Wegen der unzureichenden Datenlage ist eine Bewertung des kanzerogenen Potentials von Calcium-Natrium-Metaphosphatfasern nicht möglich.

Daher werden Faserstäube aus Calcium-Natrium-Metaphosphat in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.1.4 Calciumsulfat (Gips)

Bei intratrachealer Applikation eines langfaserigen Calciumsulfat-Whiskers zeigte sich keine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren oder Mesotheliomen bei Hamstern (s. Tabelle 28, Anhang) [Adachi et al. 1991]. Dieser Versuchsansatz ist wegen der geringen Zahl der Versuchstiere und fehlender Angaben zur Zahl kritischer Fasern nicht bewertbar.

Auch bei intraperitonealer Verabreichung großer Fasermassen zeigten eine kurzfasrige Gipsprobe und zwei Gipsproben mit relativ langen und dicken Fasern in zwei Untersuchungen, in denen infektionsbedingt hohe Mortalität auftrat, negative Befunde (s. Tabelle 30, Anhang) [Pott et al. 1976 und 1991].

Über die negativen Befunde im Tierversuch hinaus spricht die Eigenschaft der Gipsfasern, sich in wäßrigem Milieu rasch aufzulösen, gegen eine kanzerogene Wirkung dieser Fasern. Folglich besteht für Gipsfasern kein Verdacht einer kanzerogenen Wirkung.

Der bestehende MAK-Wert von 6 mg/m^3 (Feinstaub) kann daher auch auf Gipsfasern angewendet werden.

5.2.1.5 Dawsonit

Im Kanzerogenitätstest an Ratten mit intrapleuraler Applikation (s. Tabelle 29) führten eine natürliche und vier synthetische Dawsonitproben bei teilweise sehr hohen Dosierungen kritischer Fasern zu deutlich erhöhten Tumorinzidenzen. Negative Befunde zweier weiterer Proben korrelierten mit niedrigen Zahlen oder der Abwesenheit kritischer Fasern [Stanton et al. 1981].

Aus den Experimenten mit intrapleuraler Applikation ergeben sich eindeutige Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Dawsonitfasern.

Dawsonit (Faserstaub) soll daher so gehandhabt werden wie Fasern, die in Gruppe IIIA2 eingestuft sind (als ob IIIA2).

5.2.1.6 Erionit

Epidemiologische Untersuchungen an den Einwohnern von drei Dörfern in Zentralanatolien ergaben in Verbindung mit mineralogischen Untersuchungen und begleitenden Lungenstaubfaseranalysen eine überzeugende Evidenz für die mesotheliom- und die lungenkrebserzeugende Wirkung von Erionitfasern.

In Inhalationsversuchen mit Erionit an Ratten traten bei verhältnismäßig niedrigen Konzentrationen kritischer Fasern bei fast allen Tieren Tumoren auf (s. Tabelle 26, Anhang). Anders als mit anderen Fasern wurden ausschließlich Mesotheliome gefunden [Wagner et al. 1985].

Im Intratrachealtest (s. Tabelle 28, Anhang) führte eine Erionitprobe aus Oregon bei Ratten zu dosisabhängig erhöhten Mesotheliominzidenzen, aber zu keiner signifikant erhöhten Lungentumorinzidenz [Coffin et al. 1992]. Eine weitere Studie mit einer Erionitprobe unbekannter Herkunft [Pott et al. 1993] kann wegen unzureichender Dokumentation nicht bewertet werden.

Zahlreiche Erionitproben verschiedener Herkunft, welche teilweise alveolengängige Faserfraktionen enthielten, führten bei verschiedenen Ratten- und Mäusestämmen bei intrapleuraler und intraperitonealer Applikation bereits bei geringen Dosierungen bzw. sehr geringen Zahlen kritischer Fasern zu hohen Mesotheliominzidenzen (s. Tabellen 29 und 30, Anhang) [Carthew et al. 1992, Coffin et al. 1988 und 1992, Davis et al. 1991, Hill et al. 1990, Maltoni und Minardi 1989, Özsesmi et al. 1985, Pott et al. 1987, Suzuki 1982, Suzuki und Kohyama 1984, Wagner et al. 1985 und 1990]. Bei Auswahl geeigneter Dosierungen konnten Dosis-Wirkungs-Beziehungen nachgewiesen werden [Carthew et al. 1992, Davis et al. 1991, Hill et al. 1990]. Da hohe Tumorinzidenzen bereits bei kleinen Zahlen kritischer Fasern auftreten, besitzen Erionitfasern offenbar eine hohe kanzerogene Potenz.

Außerdem wurde bei Swiss-Albino-Mäusen neben den Mesotheliomen gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Inzidenzen von malignen Lymphomen bei intraperitonealer Applikation beobachtet [Özesmi et al. 1985]. Von einer anderen Arbeitsgruppe wurden bei BALB/C-Mäusen nach intraperitonealer Applikation von Erionit vereinzelt Plasmozytome, Histiocytyome und ein Pankreasadenokarzinom beschrieben [Suzuki 1982, Suzuki und Kohyama 1984]. Diese Tumoren treten bei BALB/C-Mäusen nicht spontan auf. Im Pankreastumor wurden Erionitfasern nachgewiesen [Suzuki und Kohyama 1984]. Bei hohen Erionitdosen verstarben zahlreiche Tiere als Folge der starken Fibrose vorzeitig an Darmverschluss [Suzuki 1982, Suzuki und Kohyama 1984].

In vitro wurden verschiedene Erionitproben mit ähnlichen Faserabmessungen untersucht (s. Tabelle 32, Anhang). Eine Probe induzierte in Säugerzellen DNS-Strangbrüche [Poole et al. 1986] und DNS-Reparatursynthese (UDS) [Poole et al. 1983] und zeigte zelltransformierende Aktivität bei Mäusefibroblasten [Brown et al. 1989, Poole et al. 1983]. Zwei weitere Proben führten zu numerischen bzw. strukturellen Chromosomenaberrationen [Linnainmaa et al. 1991, Palekar et al. 1987]. Eine

im Intraperitonealtest positive Probe [Pott et al. 1987] zeigte eine hohe zelltransformierende Aktivität bei Pleurazellen der Ratte und Lungenepithelzellen des Hamsters (s. Tabelle 31, Anhang) [Mohr et al. 1992].

Die am Menschen beobachtete krebserzeugende Wirkung von Erionitfasern wurde in Tierversuchen übereinstimmend bei inhalativer, intrapleuraler und intraperitonealer Applikation bestätigt. Weiterhin zeigten Erionitfasern *in vitro* auch zelltransformierende und gentoxische Aktivität.

Erionitfaserstaub wird daher in Gruppe IIIA1 eingestuft.

5.2.1.7 Glasfasern

Einführung

Unter den künstlichen Mineralfasern sind die Glasfasern am intensivsten untersucht worden. Besonders viele Untersuchungen liegen zu den Glasmikrofasern JM 100 und JM 104 vor. Den Faserbezeichnungen JM 100, JM 104, JM 106 und JM 110 sind bestimmte Faserdurchmesser des Ausgangsmaterials zugeordnet. Mit Ausnahme der Glasfaser JM 100 können diese Fasern aus jeweils mehreren verschiedenen Glastypen mit unterschiedlichen chemischen Zusammensetzungen bestehen, die sich auch in ihrer Beständigkeit unterscheiden [Bellmann et al. 1987, TIMA 1991]. Beispielsweise wird die Glasfaser JM 104 aus den Glastypen 475, 753 oder E hergestellt. Die Glastypen werden jedoch in zahlreichen Publikationen nicht genannt.

Epidemiologische Untersuchungen

In epidemiologischen Studien (vgl. Kapitel 3.4) ergaben sich bei der Produktion textiler Glasfasern keine erhöhten Risiken, wohl aber für die Beschäftigten in der Produktion von Glaswolle (SMR bei mindestens 20jähriger Latenzzeit = 115) [Brown et al 1991]. Der Nachweis eines erhöhten Lungenkrebsrisikos im Zusammenhang mit künstlichen Mineralfasern muß jedoch in Frage gestellt werden, da bereits sozioökonomische Faktoren, speziell das nur unzureichend erfaßte Rauchverhalten, als wesentliche Ursache der gefundenen Risikoerhöhungen angesehen werden können (vgl. Kapitel 3.4).

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß in epidemiologischen Studien an Arbeitern in der Produktion von Glasfasern und Glaswolle weder für das Mesotheliom noch für den Lungenkrebs eindeutig erhöhte Risiken nachgewiesen werden konnten. Allerdings liegen keine geeigneten Studien für Arbeitsplätze der Weiterverarbeitung und Anwendung vor, an denen möglicherweise erheblich höhere Faserkonzentrationen auftreten können.

Inhalationsversuche

Die Glasmikrofasern JM 100 und JM 104 sind zur Untersuchung des krebserzeugenden Potentials von Glasfasern im Inhalationsversuch (s. Tabelle 26, Anhang) beson-

ders geeignet, da sie Durchmesser aufweisen, die für Ratten alveolengängig sind. Mit diesen Faserarten wurden beträchtliche Fasermassen bzw. Faserzahlen in der Lunge der Versuchstiere erzielt, die z. T. über den Positivkontrollen mit Asbestfasern lagen [Le Bouffant et al. 1987, Smith et al. 1987, Wagner et al. 1984 b]. Außer Ansammlungen von Makrophagen, die mit Fasern und Partikeln beladen waren, wurden keine auffälligen pathologischen Befunde an der Lunge erhoben. Lungentumoren wurden nicht gefunden oder waren nicht statistisch signifikant erhöht gegenüber den Kontrollen. Mesotheliome traten in keiner der Untersuchungen auf [Le Bouffant et al. 1987, Lee et al. 1981, Muhle et al. 1987, Wagner et al. 1984 b]. Da nur eine Dosierung geprüft wurde und die MTD vermutlich nicht erreicht wurde, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß bei höheren Dosierungen (signifikant erhöht) Tumoren aufgetreten wären.

In den Inhalationsversuchen von Hesterberg et al. [1993] wurden die von Bernstein [1993] beschriebenen Anforderungen an Inhalationsversuche berücksichtigt. Mit den Glasfasern Manville 901 und Certainteed® B wurde eine erhöhte Rate an Lungenadenomen beobachtet, bei der Faser Manville 901 dosisabhängig. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren jedoch statistisch nicht signifikant, da die Spontaninzidenz an Lungenadenomen ungewöhnlich hoch war. In diesem Versuch war die Spontaninzidenz deutlich höher als diejenige von historischen Kontrollen des US-amerikanischen „National Toxicology Program“ (NTP) (2,4% gegenüber maximal 0,6%) [Solleveld et al. 1984] sowie die der Negativkontrollen aus den anderen vorliegenden Inhalationsstudien (s. Tabelle 26, Anhang). Bei den exponierten Tieren war die Fibrose nicht stark ausgeprägt; Lebenszeit und Körpergewichtsentwicklung blieben unbeeinträchtigt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß bei höheren Faserkonzentrationen stärkere Veränderungen an der Lunge einschließlich höherer Tumorzinidenzen aufgetreten wären. Daher ist auch dieser Versuch nicht dazu geeignet, Glasfasern vom Verdacht einer kanzerogenen Wirkung freizusprechen.

Darüber hinaus liegen zahlreiche negative Inhalationsversuche vor. Diese wurden mit relativ dicken Glasfasern ($D > 1 \mu\text{m}$) durchgeführt [Mitchell et al. 1986, Smith et al. 1987]. Wegen der niedrigen Faserzahlen in der Kammer und in der Lunge können diese Untersuchungen für eine Bewertung der kanzerogenen Wirkung von Glasfasern nicht herangezogen werden.

In mehreren Inhalationsversuchen wurden Glasfasern mit Binder [Smith et al. 1987] bzw. parallel Glasfasern mit und ohne Binder [Gross et al. 1970, Gross 1976, Mitchell et al. 1986, Wagner et al. 1984 b] getestet. Es ergaben sich sowohl für Faserproben mit als auch ohne Binder keine erhöhten Tumorzinidenzen. Da sich die negativen Befunde durch unzureichende Konzentrationen kritischer Fasern erklären lassen, sind diese Versuche nicht dazu geeignet, eine Kombinationswirkung von Fasern und Binder auszuschließen.

Die Untersuchungen von Mitchell et al. [1986] ergaben bei allen Versuchsgruppen, in denen F344-Ratten gegenüber verschiedenen Glasfaserproben exponiert wurden, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte mononukleäre Leukämieraten (bis zu 42/99; Kontrolle 21/99). Diese erhöhte Leukämieinzidenz ist möglicherweise auf eine ungewöhnlich niedrige Inzidenz in der Kontrollgruppe zurückzuführen, da bei F344-Ratten die Inzidenzen für mononukleäre Leukämie bei den historischen Kontrollen des NTP bei etwa 37% liegen [Solleveld et al. 1984].

Versuche mit intratrachealer Verabreichung

Im Intratrachealtest (s. Tabelle 28, Anhang) traten bei Applikation von Glasmikrofaser JM 104 erhöhte Tumorzinidenzen auf. Bei Ratten wurden schwach erhöhte Inzidenzen von Lungentumoren (keine Angaben zu Mesotheliomen) beobachtet [Pott et al. 1987 und 1993]. Bei Hamstern wurden dagegen deutlich erhöhte Mesotheliominzidenzen beschrieben, während sich eine Erhöhung der Lungentumorzinidenz lediglich andeutete [Mohr et al. 1984, Pott et al. 1984 a].

Bei fünf weiteren Studien traten bei intratrachealer Applikation verschiedener Glasfaser- und Glaswolleproben bei Ratten und Hamstern keine gegenüber den Negativkontrollen erhöhten Tumorzinidenzen auf [Adachi et al. 1991, Drew et al. 1987, Feron et al. 1985, Gross 1976, Heinrich et al. 1987 b]. Sämtliche Befunde aus diesen Studien sind wegen unzureichender Fasercharakterisierung nicht dazu geeignet, die Abwesenheit eines kanzerogenen Potentials bestimmiger Typen von Glasfasern nachzuweisen. Darüber hinaus sind die negativen Ergebnisse einer Studie in Frage zu stellen, da die Positivkontrolle Krokydolith zu keiner erhöhten Tumorzinidenz führte [Drew et al. 1987]. Bei zwei weiteren Studien lagen teilweise sehr kleine Versuchsgruppen von 12 bzw. 20 Tieren und somit eine geringe Empfindlichkeit der entsprechenden Untersuchungen vor [Adachi et al. 1991, Gross 1976].

Versuche mit intraperitonealer Verabreichung

Bei intraperitonealer Applikation (s. Tabelle 30, Anhang) zeigten Proben der Glasfasern JM 100, JM 104, JM 106, MN 104 und MN 112, B-3K und B-3L im allgemeinen ab Dosierungen von 2 mg/Tier deutliche tumorogene Aktivität [Friedrichs 1978, Muhle et al. 1987, Pott et al. 1976, 1980, 1987, 1989, 1990 b und 1991, Smith et al. 1987].

Dagegen zeigten unterschiedlich lange Proben der Glasfasertypen B-1 und B-2 (B1-K, B-1M, B-1L, B-1ML, B-2K, B-2L), die eine andere chemische Zusammensetzung als die übrigen Glastypen aufweisen (s. Tabelle 8, Anhang), durchweg negative Befunde [Pott et al. 1990 b und 1991].

Für diese Fasern wurde in Versuchen mit intratrachealer Verabreichung eine relativ geringe Beständigkeit nachgewiesen [Muhle et al. 1991].

Diese Befunde könnten dahingehend interpretiert werden, daß Typen von Glasfasern hergestellt werden können, die im Gegensatz zu den untersuchten, herkömmlichen Typen kein kanzerogenes Potential besitzen. Die vorliegenden Versuchsergebnisse sind jedoch nicht dazu geeignet, diese Glasfasern vom Verdacht einer kanzerogenen Wirkung, der für Glasfasern grundsätzlich besteht, zu entlasten, weil in einigen Untersuchungen mit negativen Befunden kleine Zahlen kritischer Fasern bzw. nicht sehr hohe Dosierungen appliziert wurden. Andere Versuchsansätze mit negativen Befunden, in denen hohe Dosierungen verabreicht wurden, sind wegen hoher vorzeitiger Mortalität durch eine Lungeninfektion nur eingeschränkt bewertbar.

Negative Befunde traten ebenfalls bei intraperitonealer Applikation zweier Proben von Glasfilamenten (Endlostextilfasern mit mittleren Längen von 39 bzw. 46 µm und mittleren Durchmesser von 5,5 bzw. 7,4 µm) auf [Pott et al. 1987]. Diese Befunde stimmen mit der Hypothese überein, daß nur lange, dünne Fasern [$L > 5 \mu\text{m}$, $D < 3 \mu\text{m}$] ein kanzerogenes Potential besitzen.

Versuche mit intrapleuraler Verabreichung

Im Kanzerogenitätstest mit intrapleuraler Verabreichung (s. Tabelle 29, Anhang) wurden 22 Glasfaserproben untersucht, unter denen sich Borsilikatgläser, dicke Glasfasern (Borsilikat) mit Phenol-Formaldehyd-Binder und gelaugte Fasern (100% SiO₂) befanden [Stanton et al. 1981]. Mit 7 Faserproben wurden bei Ratten erhöhte Inzidenzen von Pleurasarkomen beobachtet, wobei die Zahlen kritischer Fasern mindestens $0,097 \times 10^9$ /Tier bzw. die Stanton-Faserzahlen mindestens $0,04 \times 10^9$ /Tier betragen. Auch unter den Faserproben mit negativen oder schwach positiven Befunden gab es einige, deren Zahl kritischer Fasern über dieser Grenze lag. Zum Teil wiesen diese Proben einen hohen Anteil kurzer Fasern (ca. 99%) auf.

Einige negative Befunde traten bei Proben mit niedrigen Zahlen kritischer Fasern auf, möglicherweise bedingt durch einen hohen Anteil langer dicker Fasern.

Proben der Glasmikrofaser JM 100 und JM 104 führten zu erhöhten Mesotheliominzidenzen bei Ratten [Monchaux et al. 1981, Wagner et al. 1976]. Die Abwesenheit von Mesotheliomen nach Applikation der Glasmikrofaser JM 110 [Wagner et al. 1976] und einer weiteren Glasfaserprobe (k.w. A.) [Wagner et al. 1973] an Ratten kann nicht bewertet werden, da für diese Proben mit hohen mittleren Faserlängen keine Angaben zu den Zahlen kritischer Fasern vorliegen.

Negative Befunde mit einer weiteren Probe der Glasfaser JM 100 (Mesotheliominzidenz 4/48) und zwei Glaswolleproben mit bzw. ohne Binder (Mesotheliominzidenzen 1/48) sind in Frage zu stellen, da die Positivkontrolle Chrysotil ebenfalls nur eine schwach erhöhte Mesotheliominzidenz von 6/48 ergab [Wagner et al. 1984b]. Darüber hinaus war die Probe der Glasfaser JM 100 durch einen hohen Anteil unkritischer Fasern und die Glaswolleproben bei einer geringen Dosis kritischer Fasern durch hohe Anteile unkritischer Fasern und nicht-faserförmiger Partikel charakterisiert.

In vitro Versuche

Mehrere Proben der Glasfasern JM 100 und JM 110 induzierten bei SHE-Zellen Zelltransformationen (s. Tabelle 31, Anhang) [Hesterberg und Barrett 1984, Hesterberg et al. 1986, Mikalsen et al. 1988, Oshimura et al. 1984]. Jeweils eine Probe der Glasfasern JM 104 und B-3K zeigten bei Rattenpleuramesothelzellen transformierende Aktivität [Mohr et al. 1992]. Die Glasfaser B-1M mit einer geringeren Biobeständigkeit zeigte bei Rattenpleuramesothelzellen nur eine schwach positive Wirkung [Mohr et al. 1992]. Dagegen traten mit diesen Faserproben im Zelltransformationstest mit Hamsterlungenepithelzellen keine Effekte auf [Mohr et al. 1992]. Die gleichen Proben der Glasfasern JM 104, B-3K und B-1M wurden auch in Tierversuchen mit intraperitonealer Applikation eingesetzt (s.o.).

In vitro (s. Tabelle 32, Anhang) induzierten Proben der Glasmikrofaser JM 100 in bestimmten Zellsystemen erhöhte Raten von DNS-Strangbrüchen [Libbus et al. 1989], von numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen [Oshimura et al. 1984, Sincock und Seabright 1975, Sincock et al. 1982] und von Mikrokernen [Hesterberg et al. 1986, Oshimura et al. 1984]. Mit gleichen Faserproben [Sincock und Seabright 1975, Sincock et al. 1982] oder Proben ähnlicher Vorbehandlung [Casey 1983, Poole et al. 1986] traten negative Befunde bei anderen Zellsystemen auf, so daß die negativen Befunde in erster Linie als zellspezifisch anzusehen sind. Im Gegensatz zur Glasmikrofaser JM 100 führte die Glasmikrofaser JM 110 bei Unter-

suchungen an den gleichen Zellsystemen nicht zu erhöhten Raten numerischer oder struktureller Chromosomenaberrationen [Oshimura et al. 1984, Sincock und Seabright 1975, Sincock et al. 1982] oder von Mikrokernen [Oshimura et al. 1984]. Weitere Befunde zur Induktion von Chromosomenaberrationen in Säugerzellen durch Glaswolleproben [Jantunen et al. 1989, Linnainmaa et al. 1991] können wegen unzureichender Dokumentation nicht bewertet werden.

Zusammenfassung

In Inhalationsversuchen wurde bisher eine krebserzeugende Wirkung von Glasfasern nicht eindeutig nachgewiesen. Da die eingesetzten Faserkonzentrationen nicht hoch genug waren, sind die Untersuchungen mit inhalativer Exposition nicht dazu geeignet, die Unbedenklichkeit von Glasfasern zu demonstrieren. Die Tierversuche mit intratrachealer, intraperitonealer und intrapleuraler Applikation lassen jedoch ein kanzerogenes Potential von Glasfasern erkennen. Glasfasern zeigen in geeigneten Testsystemen auch zelltransformierende und genotoxische Aktivität. Aus der Gesamtheit aller Befunde ergeben sich somit eindeutige Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Glasfasern im Tierversuch. Glasfasern (Faserstaub) sollen daher so gehandhabt werden wie Fasern, die in Gruppe IIIA2 eingestuft sind (als ob IIIA2).

5.2.1.8 Halloysit

Proben alveolengängiger kurzfasriger Halloysitfasern, die aus der Trinkwasserversorgung von Hongkong gewonnen wurden, führten im Intrapleuraltest bei hohen Dosierungen kritischer Fasern zu schwach erhöhten Tumorzinidenzen (s. Tabelle 29, Anhang). Diese Proben enthielten keine Stanton-Fasern [Stanton et al. 1981]. Da keine Angaben zur Reinheit der Faserproben vorliegen, kann die kanzerogene Aktivität nicht eindeutig den Halloysitfasern zugeordnet werden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann das kanzerogene Potential von Halloysit nicht bewertet werden. Daher wird Halloysit (Faserstaub) in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.1.9 Kaliumtitanat

In Inhalationsversuchen wurden an Ratten, Hamstern und Meerschweinchen jeweils 4 Konzentrationen von Kaliumtitanatfasern getestet (s. Tabelle 26, Anhang) [Lee et al. 1981]. Bei Meerschweinchen wurden keine Tumoren beobachtet, bei Ratten Lungentumoren, bei Hamstern Mesotheliome. Die Tumorzinidenzen waren zwar höher als bei den Kontrolltieren, allerdings ohne statistische Signifikanz. Sie müssen dennoch als Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von Kaliumtitanat angesehen werden, weil die Tumorzinidenzen auch gegenüber den von den Autoren angegebenen historischen Kontrollen eindeutig erhöht waren, die Tumoren bei zwei der drei untersuchten Spezies aufgetreten sind und sich Hinweise auf eine Abhängigkeit von der Faserzahl im Aerosol ergaben.

In der gleichen Studie ergaben sich dagegen mit anderen Kaliumtitanatfasern („pigmentary“ Kaliumtitanat) keine erhöhten Tumorinzidenzen. Es wurde aber nur eine Dosierung getestet, die im Vergleich zu den bei Kaliumoktatitanat eingesetzten Dosierungen relativ niedrig war. Daher ist das Auftreten von Tumoren bei höheren Faserkonzentrationen nicht auszuschließen.

Bei intratrachealer Verabreichung induzierte eine Probe eines Kaliumhexatitanatwhiskers in geringer Dosierung zwar eine starke Pleuraverdickung aber keine Tumoren (s. Tabelle 28, Anhang) [Adachi et al. 1991]. Dieser Versuch ist wegen der geringen Zahl der verwendeten Versuchstiere möglicherweise nicht empfindlich genug, um ein kanzerogenes Potential von Kaliumtitanatfasern zu erkennen.

Dagegen wurde im Intrapertonealtest mit einer Probe einer Kaliumtitanatfaser (keine weiteren Angaben) mit einer geringen mittleren Faserlänge bereits bei einer kleinen Dosis kritischer Fasern eine erhöhte Tumorrates beobachtet (s. Tabelle 30, Anhang) [Pott et al. 1991]. Eine starke Erhöhung der Tumorinzidenz trat bei intrapleuraler Applikation zweier Proben von Kaliumoktatitanatfasern bei hohen Dosen kritischer Fasern auf (s. Tabelle 29, Anhang) [Stanton et al. 1981].

In vitro führte eine Probe einer Kaliumoktatitanatfaser bei Mäusefibroblasten nicht zu DNS-Strangbrüchen, aber zu einer schwach erhöhten Zelltransformationsrate (s. Tabellen 31 und 32, Anhang) [Poole et al. 1986].

Bei inhalativer, intraperitonealer und intrapleuraler Applikation wiesen Kaliumtitanatfasern eine krebserzeugende Wirkung im Tierversuch auf.

Kaliumtitanatfasern (Faserstaub) werden daher in Gruppe IIIA2 eingestuft.

5.2.1.10 Keramikfasern

In Inhalationsversuchen (s. Tabelle 26, Anhang) erwiesen sich verschiedene Keramikfasern aus Aluminiumsilikat, Kaolin und Zirkon an Ratten und Hamstern als kanzerogen [Davis et al. 1984, Glass et al. 1992, Hesterberg et al. 1993, Mast et al. 1992a und b]. Es wurden bei Ratten sowohl Lungentumoren als auch Mesotheliome, bei Hamstern Mesotheliome gefunden. In der Untersuchung von Davis et al. [1984] traten zusätzlich zu den obengenannten Tumoren, die im Tierversuch auch bei Asbestexposition auftreten, maligne Histiocytozytome auf.

Im Hinblick auf die Induktion von Lungentumoren ergaben sich für die Keramikfasern RCF 1, RCF 2 und RCF 3 im Vergleich zu Chrysotilfasern höhere Wirkungsstärken pro kritischer Faser im Aerosol oder in der Lunge.

Für „after service-Fasern“ (RCF 4, hitzebehandelte Keramikfasern) ergaben sich geringere Tumorinzidenzen als für die entsprechende unbehandelte Keramikfaser (RCF 1). Die Tumorinzidenzen der „after service-Fasern“ unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Es bleibt zu klären, ob dies auf die geringere Länge der „after service-Fasern“ zurückzuführen ist, oder auf andere, durch die Hitze einwirkung veränderte Eigenschaften der Fasern, wie eine mögliche geringere Beständigkeit [Brown et al. 1992, Rühl 1987].

Negative Befunde nach inhalativer Exposition von Ratten und Hamstern wurden mit den Keramikfasern „Carborundum® Fibrefrax®“ und „Saffil“ beschrieben [Pigott et al. 1981, Pigott und Ishmael 1982, Smith et al. 1987]. In diesen Unter-

suchungen war die Anzahl kritischer Fasern im Aerosol und in der Lunge sehr gering bzw. es wurden nur kurze Fasern in der Lunge nachgewiesen. Anders als in den oben genannten Veröffentlichungen trat in beiden Untersuchungen außerdem nur eine minimale Fibrose auf.

Auch die intratracheale Applikation der Faserprobe „Carborundum® Fibrefrax®“ führte wie schon im Inhalationsversuch zu keiner erhöhten Tumorzinzidenz und nur zu einem geringen Ausmaß von Fibrose bei Hamstern und Ratten (s. Tabelle 28, Anhang) [Smith et al. 1987]. Bei den Ratten wurden bronchioalveoläre Metaplasien beschrieben. Die Empfindlichkeit des Tests war durch die geringe Zahl exponierter Tiere klein. Außerdem enthielt die Probe bei einer großen mittleren Faserlänge nur eine geringe Anzahl kritischer Fasern.

Bei intraperitonealer Applikation (s. Tabelle 30, Anhang) führte die obengenannte Faserprobe dagegen bei allen Tieren zu Fibrose und zu signifikant erhöhten Tumorzinzidenzen bei Ratten und Hamstern [Smith et al. 1987]. Drei weitere Proben von Keramikfasern unterschiedlicher Zusammensetzung mit einem breiten Bereich von Faserabmessungen führten dosisabhängig zu erhöhten Tumorzinzidenzen [Pott et al. 1989 und 1991]. Die bereits bei geringen Dosierungen kritischer Fasern erhöhten Inzidenzen von Peritonealtumoren deuten auf ein starkes kanzerogenes Potential von Keramikfasern hin.

Anders als im Inhalationsversuch ergab eine Probe, die Aluminiumsilikatfasern aus der Inhalationskammer enthielt, im Intraperitonealversuch negative Befunde [Davis et al. 1984]. Diese Probe enthielt eine relativ niedrige Zahl kritischer Fasern sowie einen hohen Anteil von kurzen Fasern (90% mit $L < 3 \mu\text{m}$) und Partikeln.

Negative Befunde von Aluminiumsilikatfaserproben [Wagner et al. 1973] und von Saffil-Fasern im Intrapleuraltest [Pigott und Ishmael 1982] können wegen der unzureichenden Probencharakterisierung nicht bewertet werden (s. Tabelle 29, Anhang). Weitere negative Befunde traten bei sehr niedrigen Dosen kritischer Fasern auf [Stanton et al. 1981].

In Tierversuchen mit inhalativer und intraperitonealer Verabreichung haben sich verschiedene Typen von Keramikfasern als krebserzeugend erwiesen, so daß der gesamten Gruppe der Keramikfasern ein krebserzeugendes Potential zuzuschreiben ist.

Keramikfasern (Faserstaub) werden daher in Gruppe IIIA2 eingestuft.

5.2.1.11 Magnesium-Oxid-Sulfat

Tierexperimentelle Befunde mit Magnesium-Oxid-Sulfatfasern liegen nur für Faserproben mit geringen Anteilen oder geringen Zahlen kritischer Fasern vor.

Bei intratrachealer Applikation einer langfaserigen Probe von Magnesium-Oxid-Sulfatfasern zeigte sich bei Hamstern eine schwach erhöhte Inzidenz von Lungentumoren und Mesotheliomen (s. Tabelle 28, Anhang) [Adachi et al. 1991]. Außerdem wurden bei 2 von 20 Tieren maligne Histiocytozytome der Niere beschrieben. Wegen der kleinen Versuchsgruppen und einer vergleichsweise geringen Anzahl kritischer Fasern kann eine zu geringe Empfindlichkeit der Versuchsanordnung nicht ausgeschlossen werden.

Im Intraperitonealtest führte eine Probe von Magnesium-Oxid-Sulfatfasern mit einem hohen Anteil kurzer Fasern bei Ratten zu keinen erhöhten Tumorinzidenzen (s. Tabelle 30, Anhang) [Pott et al. 1991]. Der hohe Gehalt kurzer Fasern könnte die kanzerogene Wirkung der im vorliegenden Fall sehr hohen Dosierungen kritischer Fasern hemmen. Außerdem ist diese Studie wegen hoher vorzeitiger Mortalität durch eine Lungeninfektion nur eingeschränkt bewertbar.

Wegen der unzureichenden Datenlage ist eine Bewertung des kanzerogenen Potentials von Magnesium-Oxid-Sulfatfasern nicht möglich.

Daher werden Fasern aus Magnesium-Oxid-Sulfat (Faserstaub) in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.1.12 Nemalith/Brucit

In einem Inhalationsversuch mit Brucitfasern, die zu 10% mit Chrysotilfasern verunreinigt waren, wurden bei Ratten gegenüber der Kontrolle erhöhte Inzidenzen an Lungentumoren gefunden (s. Tabelle 26, Anhang) [Davis et al. 1985].

Die alveolengängige Fraktion dieser Brucitprobe führte auch bei intraperitonealer Applikation (s. Tabelle 30, Anhang) bei Ratten zu hohen Tumorinzidenzen [Davis et al. 1985]. Ebenso ergaben zwei sehr kurzfasrige Nemalithproben im Intraperitonealtest mit Ratten stark erhöhte Tumorinzidenzen [Pott et al. 1976 und 1987]. Hier wurde bei einer der getesteten Proben eine Chrysotilverunreinigung vermutet [Pott et al. 1987].

Bei intrapleuraler Applikation zeigte sich mit einer ebenfalls chrysotilverunreinigten Brucitfaser eine deutliche tumorigene Aktivität bei Ratten (s. Tabelle 29, Anhang) [Wagner et al. 1973].

Da die getesteten Nemalith- bzw. Brucitproben häufig mit Chrysotil verunreinigt waren, ist es unklar, ob die beobachteten Effekte den Nemalith- bzw. Brucitfasern selbst zuzuschreiben sind oder ob diese möglicherweise durch Asbestverunreinigungen ausgelöst wurden. Folglich ist eine Bewertung des kanzerogenen Potentials von Nemalith- bzw. Brucitfasern auf der Grundlage der vorliegenden Befunde nicht möglich.

Daher werden Nemalith bzw. Brucit (Faserstaub) in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.1.13 Schlackenwolle

In epidemiologischen Studien ergab sich für Betriebe, in denen nur Schlackenwolle produziert wurde, bzgl. Lungenkarzinom eine SMR von 148 (Latenzzeit < 20 Jahre) bzw. von 191 (Latenzzeit > 20 Jahre) [Brown et al. 1991]. An diesen Arbeitsplätzen wurden jedoch auch erhöhte Konzentrationen an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen mit einem erhöhten Benzopyrenanteil gefunden. Das etwa zweifach höhere Lungenkrebsrisiko ist damit nicht eindeutig auf die Exposition gegenüber Schlackenwolle zurückzuführen (vgl. Kapitel 3.4).

In den Inhalationsversuchen von Smith et al. [1987] an Ratten und Goldhamstern wurden keine Tumoren nachgewiesen (s. Tabelle 26, Anhang). Dieses Ergebnis ist für

eine Entlastung von Schlackenwolle ungeeignet, da die Zahl kritischer Fasern im Aerosol sehr niedrig war, in der Lunge nur niedrige Faserkonzentrationen nachgewiesen wurden und die Fibrose nur sehr schwach ausgeprägt war.

Eine Bewertung der Befunde aus dem Intraperitonealtest (s. Tabelle 30, Anhang) [Pott et al. 1984 b und 1987] ist nicht möglich, da keine Angaben zur Zahl kritischer Fasern vorliegen. Ein anderer Versuchsansatz mit negativem Befund, in dem eine hohe Dosierung kritischer Fasern verabreicht wurde, ist wegen hoher vorzeitiger Mortalität durch eine Lungeninfektion nur eingeschränkt bewertbar [Pott et al. 1991].

Die negativen Befunde mit Proben von Schlackenwolle mit und ohne Binder im Intrapleuraltest (Mesotheliominzidenzen 0/48) sind in Frage zu stellen, da die Positivkontrolle Chrysotil nur eine schwach erhöhte Mesotheliominzidenz von 6/48 ergab (s. Tabelle 29, Anhang) [Wagner et al. 1984 b]. Darüber hinaus ist bei diesen kurzfasrigen Proben unklar, welche Einflüsse die hohen Gehalte an kurzen Fasern und nicht-faserförmigen Partikeln auf die Befunde ausüben.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann das kanzerogene Potential von Schlackenwolle nicht bewertet werden.

Daher wird Schlackenwolle (Faserstaub) in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.1.14 Sepiolith

In einer epidemiologischen Studie konnte kein erhöhtes Lungenkrebs- und Mesotheliomrisiko bei Sepiolithexposition beobachtet werden [McConnochie 1988]. Wegen der geringen Fallzahl und unzureichenden Angaben zur Exposition läßt sich die kanzerogene Wirkung von Sepiolith für den Menschen nicht bewerten (vgl. Kapitel 3.5).

In einem Inhalationsversuch mit einer spanischen Sepiolithprobe ergab sich keine erhöhte Tumorzinzidenz (s. Tabelle 26, Anhang) [Wagner et al. 1987]. Für diese Studie liegen keine Daten zur Zahl kritischer Fasern oder zu den Faserabmessungen in der Expositionskammer vor. Der negative Befund läßt sich mit der Abwesenheit kritischer Fasern im Aerosol erklären, da die Faserprobe keine Fasern mit Längen $> 6 \mu\text{m}$ enthielt und in der Rattenlunge nur sehr kurze Fasern gefunden wurden ($1,2\%$ mit $L > 4 \mu\text{m}$).

Wie schon bei inhalativer Exposition ergaben sich auch bei intraperitonealer [Pott et al. 1990 a und 1991] und intrapleuraler Applikation [Wagner et al. 1987] spanischer Sepiolithproben mit sehr kurzen mittleren Faserlängen keine erhöhten Tumorzinzidenzen bei Ratten, obwohl mit diesen Proben sehr hohe Zahlen kritischer Fasern appliziert wurden (s. Tabellen 29 und 30, Anhang). Unklar ist, inwieweit die zahlenmäßig weit überwiegende Fraktion kurzer Fasern eine mögliche kanzerogene Wirkung weniger kritischer Fasern stören kann. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Faserabmessungen der getesteten Faserproben charakteristisch für Sepiolithproben spanischer Herkunft sind oder ob diese durch die Probenaufbereitung entstanden sind. Eine dieser Studien [Pott et al. 1991], in der hohe Dosierungen verabreicht wurden, ist außerdem wegen hoher vorzeitiger Mortalität durch eine Lungeninfektion nur eingeschränkt bewertbar.

Im Gegensatz zu diesen negativen Befunden führte eine Sepiolithprobe aus Finnland mit einer außergewöhnlich hohen spezifischen Zahl kritischer Fasern im Intraperitonealtest zu einer stark erhöhten Tumorinzidenz bei Ratten [Pott et al. 1991]. Für diese Probe wurde jedoch eine nicht quantifizierte Verunreinigung mit Anthophyllit beschrieben [Rödelsperger et al. 1987]. Angesichts der hohen Dosis kritischer Fasern ist bereits bei einem geringen Verunreinigungsgrad ein Beitrag der Asbestverunreinigung zu den beobachteten Effekten zu erwarten, so daß eine Bewertung des positiven Befundes nicht möglich ist.

Die vorliegenden Ergebnisse aus Tierversuchen mit inhalativer, intraperitonealer oder intrapleuraler Applikation von Sepiolithfasern spanischer und finnischer Herkunft lassen eine Bewertung des kanzerogenen Potentials von Sepiolithfasern nicht zu. Daher wird Sepiolith (Faserstaub) in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.1.15 Siliciumcarbid

Bei intratrachealer und intraperitonealer bzw. intrapleuraler Applikation zeigten zwei Proben von Siliciumcarbid-Whiskern starke dosisabhängige Erhöhungen der Tumorinzidenzen bei Ratten (s. Tabellen 26, 29 und 30, Anhang) [Pott et al. 1991 und 1993, Stanton et al. 1981]. Offenbar besitzen Siliciumcarbidfasern eine hohe kanzerogene Potenz, da erhöhte Tumorinzidenzen bereits in Gegenwart geringer Zahlen kritischer Fasern beobachtet wurden [Pott et al. 1991 und 1993].

Eine dieser Proben [Pott et al. 1991 und 1993] zeigte *in vitro* zelltransformierende Aktivität in Zwerchfellmesothelzellen der Ratte und Lungenepithelzellen des Hamsters (s. Tabelle 31, Anhang) [Mohr et al. 1992].

Aus den Versuchen mit intratrachealer, intraperitonealer und intrapleuraler Applikation ergeben sich eindeutige Hinweise auf eine starke kanzerogene Wirkung von Siliciumcarbidfasern im Tierversuch. Diese Befunde stehen in Einklang mit der *in vitro* nachgewiesenen zelltransformierenden Aktivität.

Faserstäube aus Siliciumcarbid sollen daher so gehandhabt werden wie Faserstäube, die in Gruppe IIIA2 eingestuft sind (als ob IIIA2).

5.2.1.16 Steinwolle

In den Betrieben, in denen nur Steinwolle verarbeitet wurde, konnten keine erhöhten Lungenkrebsrisiken festgestellt werden [Brown et al. 1991]. Allerdings liegen keine geeigneten Studien für Arbeitsplätze der Weiterverarbeitung und Anwendung vor, an denen möglicherweise erheblich höhere Faserkonzentrationen auftreten können. Aus Inhalationsversuchen mit Steinwolle liegen nur negative Befunde vor (s. Tabelle 26, Anhang). Diese sind jedoch zum Ausschluß eines kanzerogenen Potentials von Steinwolle nicht geeignet, da bei höheren Faserkonzentrationen im Aerosol als in den unten beschriebenen Untersuchungen möglicherweise Tumoren aufgetreten wären. In der Untersuchung von Wagner et al. [1984b] wurde trotz hoher Fasergehalte in der Lunge (höher als bei der Positivkontrolle Chrysotil) nur eine geringe Fibrose und keine signifikant erhöhte Tumorraten beobachtet.

In der Untersuchung von Le Bouffant et al. [1987] war die Zahl der alveolengängigen Fasern relativ niedrig, während der Anteil an Partikeln im Aerosol hoch war. Dies

führte zu relativ niedrigen Zahlen kritischer Fasern in der Lunge und in der Folge wurden keine Fibrose und keine Tumoren gefunden. Allerdings wurden verstärkte Schleimsekretion der Nasenschleimhäute, chronische Entzündung und Hyperplasie der Nasenschleimhäute beobachtet. Außerdem traten eine stärker ausgeprägte Nierenschädigung als bei den Kontrollen und Blasensteine auf.

Negative Befunde traten bei zwei Steinwolleproben bei intratrachealer Verabreichung sehr niedriger Zahlen kritischer Fasern an Hamster [Adachi et al. 1991] und Ratten [Pott et al. 1993] auf (s. Tabelle 28, Anhang). Die Studie von Adachi et al. [1991] ist wegen der geringen Zahl exponierter Tiere möglicherweise nicht empfindlich genug, um ein kanzerogenes Potential von Steinwolle zu erkennen.

Bei intraperitonealer Applikation ergaben sechs Steinfaserproben mit unterschiedlichen Abmessungen positive Befunde (s. Tabelle 30, Anhang) [Pott et al. 1984b, 1987, 1989 und 1991, Nikitina et al. 1989]. Bei drei Proben mit langen und dicken Fasern traten bereits bei geringen Zahlen kritischer Fasern stark erhöhte Tumorzinidenzen auf. Zwei weitere Studien mit negativen Befunden können wegen unzureichender Fasercharakterisierung oder Dokumentation nicht bewertet werden [Maltoni und Minardi 1989, Pott et al. 1984b].

Im Intrapleuraltest führten zwei kurzfasrige Steinwolleproben mit bzw. ohne Binder zu keinen Erhöhungen der Mesotheliomzinidenzen (s. Tabelle 29, Anhang) [Wagner et al. 1984b]. Für die negativen Befunde könnten die hohen Anteile von unkritischen Fasern und Partikeln in Gegenwart vergleichsweise geringer Zahlen kritischer Fasern eine Rolle spielen.

In-vitro-Befunde (s. Tabelle 32, Anhang) liegen lediglich aus unzureichend dokumentierten Studien mit einer feinen und einer groben Steinfaserprobe vor [Jantunen et al. 1989, Linnainmaa et al. 1991]. Beide Proben führten in humanen Mesothelzellen zu strukturellen Chromosomenaberrationen. Die Probe mit groben Fasern induzierte in Hamsterozellen jedoch keine Chromosomenaberrationen.

Aus Untersuchungen mit intraperitonealer Applikation ergeben sich deutliche Hinweise, daß Steinwollefasern eine offensichtlich erhebliche kanzerogene Potenz aufweisen können.

Steinwolle (Faserstaub) soll daher so gehandhabt werden wie Fasern, die in Gruppe IIIA2 eingestuft sind (als ob IIIA2).

5.2.1.17 Wollastonit

Die einzige epidemiologische Studie hat keine erhöhten Krebsrisiken bei Wollastonitexposition ergeben (vgl. Kapitel 3.6). Wegen der geringen Fallzahlen und unzureichenden Angaben zur Exposition läßt sich die kanzerogene Wirkung von Wollastonit für den Menschen nicht bewerten.

In einem Inhalationsversuch mit einer amerikanischen Wollastonitprobe wurden nur geringfügige Veränderungen an der Lunge und keine Tumoren gefunden (s. Tabelle 26, Anhang) [McConnell et al. 1991]. Die Zahl kritischer Fasern im Aerosol war niedrig, die Anzahl der Fasern in der Lunge bei Expositionsende wurde nicht ermittelt. Niedrige Faserzahlen in der Lunge, die einen Monat nach Expositionsende ermittelt wurden, können auf die geringe Beständigkeit von Wollastonit zurückgeführt werden. Eine Wollastonitprobe derselben Herkunft wies bei intratrachealer Applikation eine

Halbwertszeit von nur 12 Tagen auf [Muhle et al. 1991]. Wegen der niedrigen Faserzahl im Aerosol kann dieser Versuch von McConnell et al. nur eingeschränkt für eine Bewertung des kanzerogenen Potentials von Wollastonit herangezogen werden.

Die intraperitoneale Applikation einer großen Faserprobe einer indischen Wollastonitprobe führte nicht zu einer erhöhten Tumorinzidenz (s. Tabelle 30, Anhang). Diese Probe zeigte eine geringe Beständigkeit in Wasser [Pott et al. 1989]. Auch eine Wollastonitprobe eines deutschen Lieferanten induzierte keine Tumoren [Muhle et al. 1991, Rittinghausen et al. 1992]. Außerdem wurde für diese und eine weitere Wollastonitprobe in Tierversuchen mit intratrachealer Applikation übereinstimmend eine kurze Halbwertszeit ermittelt (s. o.) [Muhle et al. 1991].

Im Intrapleuraltest wurden vier Wollastonitproben mit hohen Anteilen kritischer Fasern und unterschiedlichen Faserabmessungen, die aus einer kanadischen Mine stammten, untersucht (s. Tabelle 29, Anhang). Teilweise zeigte sich eine schwach erhöhte Inzidenz von Pleurasarkomen [Stanton et al. 1981]. Diese Befunde stehen in Widerspruch zu zahlreichen negativen Befunden mit anderen Wollastonitproben. Wollastonit kann mit anderen Mineralien verunreinigt sein [McConnell et al. 1991]. Aus der vorliegenden Publikation geht nicht hervor, ob die Reinheit der Faserproben überprüft wurde, so daß eine Bewertung nicht möglich ist.

Aus einer unzureichend dokumentierten *in-vitro*-Studie ergeben sich Hinweise auf die Induktion von strukturellen Chromosomenaberrationen durch eine kurzfasrige Wollastonitprobe (s. Tabelle 32, Anhang) [Jantunen et al. 1989, Linnainmaa et al. 1991]. Dieser Befund reicht für eine Bewertung des genotoxischen Potentials von Wollastonitfasern nicht aus.

Zahlreiche negative Befunde in den Tierversuchen mit Wollastonit stehen in Einklang mit der geringen Beständigkeit der Wollastonitfasern. Daher ist es wahrscheinlich, daß Wollastonitfasern kein kanzerogenes Potential aufweisen, sofern sie nicht mit anderen Mineralien verunreinigt sind.

Es muß daher geprüft werden, ob für Wollastonit (Faserstaub) ein MAK-Wert aufgestellt werden kann.

5.2.1.18 Weitere anorganische Fasern

Für die meisten anorganischen Fasern wurde ein kanzerogenes Potential nachgewiesen (Tabelle 26, Tabellen 28–30, Anhang). Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes werden daher alle anorganischen Faserstäube als krebsverdächtig angesehen und in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.2 Organische Fasern

5.2.2.1 p-Aramid

In einem Inhalationsversuch mit p-Aramidfasern wurden von Lee et al. [1988] neben Lungenadenomen dosisabhängig zystisch keratinisierende Plattenepithelkarzinome beschrieben (s. Tabelle 26, Anhang).

Bronchioalveoläre Karzinome, Adenokarzinome und Mesotheliome, die von Asbest und künstlichen Mineralfasern verursacht werden, traten in den Untersuchungen mit p-Aramid nicht auf. Möglicherweise unterscheiden sich die Wirkungsmechanismen von p-Aramid und Asbest bzw. künstlichen Mineralfasern.

Bei intraperitonealer Applikation von p-Aramidfasern traten keine erhöhten Tumorzinzenzen auf (s. Tabelle 30, Anhang) [Maltoni und Minardi 1989, Pott et al. 1987 und 1989]. Diese Befunde können nicht bewertet werden, da bekannt ist [Pott et al. 1989], daß p-Aramidfasern insbesondere in einer hydrophilen Umgebung eine hohe Tendenz zur Aggregation zeigen. Daher ist unklar, in welchem Ausmaß ein Kontakt zwischen einzelnen Fasern und Zellen erfolgen kann. In zwei dieser Studien [Maltoni und Minardi 1989, Pott et al. 1987] war das Probenmaterial darüber hinaus unzureichend charakterisiert.

Wegen der noch nicht abgeschlossenen Diskussion, ob die im Inhalationsversuch von Lee et al. [1988] beschriebenen „Plattenepithelkarzinome“ als Karzinome, als gutartige Tumoren oder als proliferative Zysten anzusehen sind [Dungworth et al. 1992 und 1993, Mohr et al. 1993], kann keine abschließende Bewertung des kanzerogenen Potentials von p-Aramid vorgenommen werden.

p-Aramid (Faserstaub) wird daher in Gruppe IIIB eingestuft.

5.2.2.2 Weitere organische Fasern

Die Datenlage zu den organischen Fasern ist insgesamt unzureichend. Die vorliegenden Untersuchungen bedürfen noch einer eingehenden Überprüfung und Ergänzung. Die Kommission hat daher mit Ausnahme von p-Aramid eine Einstufung der organischen Fasern vorläufig zurückgestellt.

6. Tabellen und Abbildungen

Tab. 1. Faserdefinitionen der Mineralogie und der Textilindustrie

1. Mineralogie: ASTM-Komitee*) D-30 vom 05. 10. 1966.

Eine Faser ist jedes längliche Gebilde, dessen Länge sich zu seiner größten mittleren Querabmessung mindestens wie 10:1 verhält, mit einer Querschnittsfläche kleiner als $0,05 \text{ mm}^2$ und einer Breite von weniger als $0,25 \text{ mm}$.

2. Textilindustrie: Textilinstitut Manchester*) 1986.

Eine Faser ist definiert als ein Material mit hoher Flexibilität und Feinheit sowie mit großem Länge-zu-Durchmesser-Verhältnis. Typische Fasern haben z. B. eine Länge von $1-10 \text{ cm}^{**}$) und eine Feinheit von $1-30 \times 10^{-7} \text{ kg/m}$. Bei einer Dichte von 1 g/cm^3 entspricht dies einem Durchmesser zwischen $11,2$ und $336 \mu\text{m}$. Dünnere Fasern werden als Ultrafein- oder Superfeinfasern oder Whisker, kürzere als zerhackte (chopped), kurze oder Mikrofasern bezeichnet.

3. DIN 60001:

Naturfasern sind natürliche linienförmige Gebilde, die sich textil verarbeiten lassen. Sie können von Pflanzenteilen gewonnen werden oder das Haarkleid von Tieren bilden oder von den Kokons der Seidenspinner gewonnen werden oder mineralischen, natürlichen Ursprungs sein [DIN 60001 1990].

Chemiefasern sind aus natürlichen oder synthetischen, polymeren oder anorganischen Stoffen industriell hergestellte textile Faserstoffe (auch: Textilfasern) [DIN 60001 1988].

*) [Mansmann et al. 1976, Hearle 1987].

***) Künstlich können auch kontinuierliche Fasern hergestellt werden. Ebenso besteht Seide mit einer nutzbaren Länge von bis zu 800 m aus annähernd kontinuierlichen Fasern.

Tab. 2. Wirkungsbezogene Faserdefinitionen

Bezeichnung	Definition	Erläuterung
Lungen-gängige Fasern	$D < 8 \mu\text{m}$	Für Fasern der Dichte der am weitesten verbreiteten Minerale (etwa $2,5 \text{ g/cm}^3$) kann der aerodynamische Durchmesser als das Dreifache des geometrischen Durchmessers angenommen werden [Timbrell 1965, Stöber et al. 1970]. Beim Menschen sind demnach Fasern mit einem geometrischen Durchmesser $D < 8 \mu\text{m}$ lungengängig [Stahlhofen et al. 1989].
Faserstaub	$L:D > 3:1$ $L > 5 \mu\text{m}$ $D < 3 \mu\text{m}$	Auf Fasern dieser Abmessungen bezieht sich der TRK-Wert für Asbest. Fasern mit einem geometrischen Durchmesser $D < 3 \mu\text{m}$ und einer Dichte von ca. $2,5 \text{ g/cm}^3$ können noch als alveolengängig angesehen werden. Fasern bis zu diesem Durchmesser werden auch im menschlichen Lungenstaub gefunden [Walton 1982].
Feinst-faserstaub	$L:D > 5:1$ $L > 5 \mu\text{m}$ $D < 2 \mu\text{m}$	Für die Anzahl der Fasern dieser Abmessungen wurde im intra-peritonealen Injektionsexperiment eine Korrelation mit der Tumorrates nachgewiesen [Pott 1991].
Stanton-Fasern	$L > 8 \mu\text{m}$ $D < 0,25 \mu\text{m}$	Für die Anzahl der Fasern dieser Abmessungen wurde im intra-pleuralen Injektionsexperiment eine besonders enge Korrelation mit der Tumorrates nachgewiesen [Stanton et al. 1981, Oehlert 1991].

Tab. 3. Einteilung organischer und anorganischer Fasern

Organische Fasern:**Natürliche Fasern****Pflanzliche Fasern, z. B.**

- * Baumwolle
- * Flachs
- * Hanf

Tierische Fasern, z. B.

- * Seide
- * Wolle

Synthetische Fasern**aus natürlichen Polymeren, z. B.**

- * Zellulose
- * Alicynat
- * Gummi

aus synthetischen Polymeren, z. B.

- * Acrylfasern
- * Aramide
- * Polyamide
- * Polyester

Anorganische Fasern:**Faserförmige Minerale
bzw. natürliche Fasern****Kristalline Fasern, z. B.***Silikate, z. B.*

- * Asbest (Chrysotil, Amosit, Krokydolith, Tremolit, Anthophyllit, Aktinolith)
- * Attapulgit (Palygorskit)
- * Mullit
- * Sepiolith
- * Wollastonit
- * Faserförmige Zeolithe (Natrolith, Skolezit, Fauyasit, Erionit, Mordenit)
- * Halloysit

Sulfate, z. B.

- * Anhydrit
- * Gips

Carbonate, z. B.

- * Calcit
- * Dawsonit

Hydroxide, z. B.

- * Brucit (feinfaserige Modifikation: Nermalith)

Fasern mit glasiger (amorpher) Struktur

- * Peles Haar

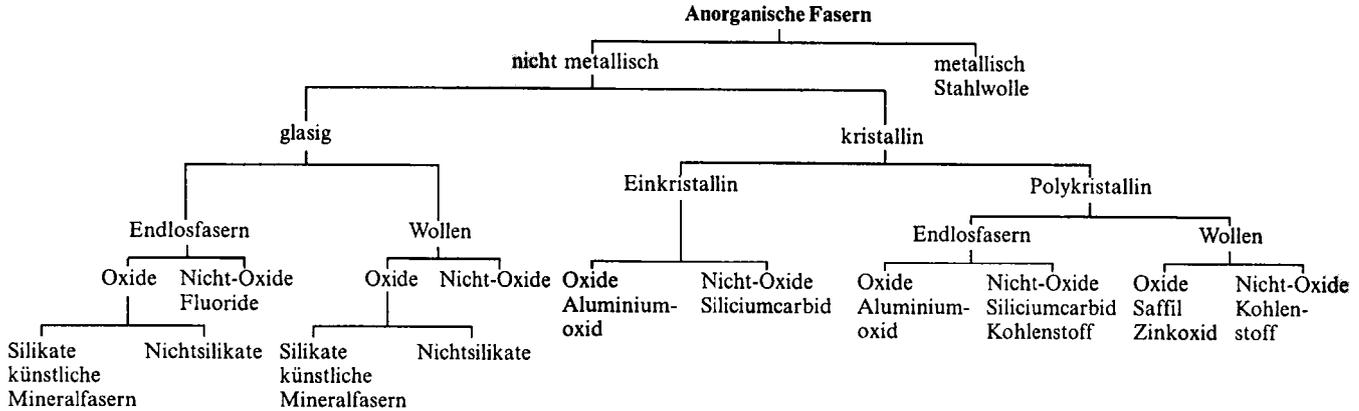
**Künstliche bzw. synthetische
Fasern****Kristalline Fasern, z. B.**

- * Aluminiumoxid
- * Borcarbid
- * Kohlenstoff
- * Siliciumcarbid
- * Siliciumnitrid
- * Kaliumtitanat
- * Calcium-Natrium-Metaphosphat
- * Magnesium-Oxid-Sulfat

Fasern mit glasiger (amorpher) Struktur, z. B.

- * Glasfasern
- * Textile Glasfasern
- * Steinwolle
- * Schlackenwolle
- * Keramikfasern

Tab. 4. Klassifikation künstlicher anorganischer Fasern [TIMA 1991]



Tab. 5. Silikattypen

Bezeichnung	Anion	Erläuterung
Nesosilikate: (Insel-Silikat)	[SiO ₄]	Einzelnes Tetraeder z. B.: Olivine
Sorosilikate: (Gruppen-Silikat)	[Si ₂ O ₇]	[SiO ₄] + [SiO ₄] → [Si ₂ O ₇]-O z. B.: Lawsonit
Cyclosilikate: (Ring-Silikat)	[Si ₃ O ₉]	Dreiring
	[Si ₄ O ₁₂]	Vierring
	[Si ₆ O ₁₈]	Sechsring
	[Si ₁₂ O ₃₀]	Zweifacher Sechsring
Inosilikate: (Ketten-Silikat)	[SiO ₃] _n	Einfachketten: z. B.: Diopsid
	[Si ₂ O ₅] _n	Doppelketten: Doppeleinkette
	[Si ₄ O ₁₁] _n	Doppelketten: Doppelzweierketten Amphibole ¹⁾ ,
	[Si ₂ O ₆] _n	Wollastonit
Phyllosilikate: (Schicht-Silikat)	[Si ₂ O ₅]	Schichten aus Sechsringen Chrysotil, Talk, Glimmer, Vermiculit, Smektit, Chorit, Antigorit, Palygorskit, Sepiolith, Halloysit

¹⁾ Amphibole: zu den Amphibolen zählen die Asbestarten Krokydolith, Amosit, Anthophyllit, Aktinolith und Tremolit

Tab. 6: Chemische Zusammensetzung der Asbeste

	Oxidanteile [Gewichts-%] ¹⁾					
	Chrysotil		Anthophyllit		Krokydolith	
SiO ₂	44,1	(38–54)	61,5	(50–59)	51,35	(44–56)
MgO	43,0	(23–43)	36,2	(18–34)	0	(1–13)
FeO	0	(0–3)	0	(3–21)	23,03	(10–25)
Fe ₂ O ₃	–	(0,1–5)	0	(0–5)	17,07	(10–20)
H ₂ O	12,9	(10–14)	2,3	(2–5)	0	(1–5)
Al ₂ O ₃	0	(0–3)	0	(0–8)	0	(0–1)
Na ₂ O	0	–	0	–	6,62	(6–7)
CaO	0	(0–10)	0	(0–3)	0	(0–3)
Spuren	Ni, Mn, Cr		Mn, Na, K, Ti		Mn	
	Aktinolith		Tremolit		Amosit	
SiO ₂	56,9	(47–56)	59,2	(55–60)	53,9	(48–53)
MgO	19,1	(1–20)	24,8	(22–25)	15,9	(10–21)
FeO	8,5	(5–24)	0	(0–3)	28,2	(17–47)
Fe ₂ O ₃	0	(0–5)	0	(0–5)	0	(0–4)
H ₂ O	2,1	(1–3)	2,2	(0–2,3)	2,0	(1–3)
Al ₂ O ₃	0	(0–4)	0	(0–5)	0	(0–9)
Na ₂ O	0	(0–1)	0	–	0	–
CaO	13,3	(10–13)	13,8	(10–15)	0	(0–2)
Spuren	Ti, Cr, K, Ni		Ti, Na, K		Mn, Ca, Ti	

¹⁾ Idealzusammensetzung und (in Klammern) reale Zusammensetzung

Tab. 7. Strukturformel einiger faseriger Silikatminerale

Mineral (CAS-Nr.)	Formel	mögliche Verunreinigungen
Attapulgit (68953-57-1)	$Mg_5Si_8O_{20}(OH)_2(H_2O)_4 \cdot 4 H_2O$ (WHO 1986)	Sepiolith, Phosphat, Carbonat, Opal, Quarz,
Palygorskit (12174-11-7)	$(Mg, Al)_2[OH/Si_4O_{10}] \cdot 2 H_2O$ + $2 H_2O$ (Klockmann 1978)	Cristobalit, Montmorillonit (WHO 1987)
Dawsonit (12011-76-6)	$NaAl[CO_3/(OH)_2]$ (Klockmann 1978)	
Erionit (12510-42-8, 66733-21-9)	$(Ca, Na, K)_2[Al_3Si_9O_{24}] \cdot 9 H_2O$ (Klockmann 1978) $(Na_2K_2CaMg)_{4,5}[Al_9Si_{27}O_{72}] \cdot 27 H_2O$ (WHO 1986)	
Halloysit (12298-43-0)	$Al_4[(OH)_8/Si_4O_{10}] \cdot 4 H_2O$ (Klockmann 1978)	
Nemalith/Brucit (1317-43-7)	$Mg(OH)_2$ (Klockmann 1978)	Pyraurit, Chrysotil (Davis et al. 1985; Wagner et al. 1973)
Sepiolith (Meerschaum) (18307-23-8, 15501-74-3)	$Mg_4[(OH)_2/Si_6O_{15}] \cdot 2 H_2O + 4 H_2O$ (Klockmann 1978) $Mg_8Si_{12}O_{30}(OH)_4(H_2O)_4 \cdot 8 H_2O$ (WHO 1986)	Montmorillonit, Illit, Calcit, Smectit, Dolomit, Quarz, Cristobalit, Feldspat (WHO 1987), Anthophyllit (WHO 1987, Rödelberger et al. 1987)
Wollastonit (13983-17-0)	$Ca_3[Si_3O_9]$ (Klockmann 1978) $CaSiO_3$ (WHO 1986)	Calcit, Quarz, Garnet, Diopsid (WHO 1987)

Nach Klockmann ist das Wasser in den Kristallen entweder koordinativ $\cdot H_2O$ oder „zeolithartig“ + H_2O gebunden

Tab. 8. Chemische Zusammensetzung künstlicher anorganischer Fasern mit glasiger Struktur
(Gehalte in %, bzw. * wenn keine quantitativen Angaben vorliegen)

Fasertyp	Hauptbestandteile							Nebenbestandteile			Quelle
	SiO ₂	Al ₂ O ₃	B ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	TiO ₂	Fe ₂ O ₃	Sonstige	
GLASFASERN											
Glaswolle											
Glaswolle	55-70	0-7	3-12	13-18	0-2,5	0-5	5-13	0-0,5	0,1-0,5	F ₂ 0-1,5	TIMA 1991
Blaswolle CertainTeed* Insulsafe II* [^])	*	*		*	*		*		*		Smith 1987
Isolierwolle mit Phenol-Formaldehyd-Binder [^]) Manville	*	*		*	*	*	*			S* Cl*	Smith 1987
Hochtemperaturwolle mit Phenol-Formaldehyd-Binder [^]) Owens Corning	*	*		*	*	*	*		*	S* Cl*	Smith 1987
Glaswolle [^]) Saint Gobain	68,3	3,27	4,18	13,3	1,25	0,21	8,5	0,07	0,59		Le Bouffant 1987
Glaswolle Manville 901 (MMVF 10) [^])	57,4	5,17	8,53	15,5	1,07	4,16	7,65	0,03	0,07	F ₂ 0,68	Hesterberg 1993
Glaswolle CertainTeed B* (MMVF 11) [^])	63,5	3,75	4,36	15,7	1,38	2,77	7,27	0,06	0,27	F ₂ < 0,05; ZrO ₂ 0,018 SrO 0,012; BaO 0,04 MnO 0,007; ZnO 0,007 CuO 0,01; Li ₂ O < 0,001 SO ₃ 0,21	Hesterberg 1993

Tab. 8. (Fortsetzung)

Fasertyp	Hauptbestandteile							Nebenbestandteile			Quelle
	SiO ₂	Al ₂ O ₃	B ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	TiO ₂	Fe ₂ O ₃	Sonstige	
GLASFASERN											
Glasfasern											
Glasfaser ohne Binder für Versuchszwecke ^{B)}	63	6	5	15	1	3	6				Drew 1987
„AAA feine Glasfaser“	*	11,0	7,2	1,0		5,4	17,0	0,46	0,6		Stanton 1972
Glasmikrofasern (Spezialglasfasern)											
Borsilikat	57–63	3–7	9–11	9–11	2–3	0–0,5	2–4	0–0,1	0–0,1	F ₂ 0,1; BaO 1–6 ZnO 4	TIMA 1991
JM100, JM104, JM106, JM 110 Glastyp 475 ^{A, B, C, D, E, F)} Manville	57–58	5–6	10–11	10–11	2–3	0–0,5	2–3	0–0,1	0–0,1	BaO 5; ZnO 4	TIMA 1991
JM104, JM106, JM110 Glastyp 753 Manville	62–65	3–5	5–6	14–16	0–1	2–3	5–6	0–0,1	0–0,1	F ₂ 0–1; BaO 0–0,2	TIMA 1991
JM104, JM106 Glastyp E ^{D)} Manville	54–55	14–15	7–8	0–0,6	0–0,2	0,3–3	18–21	0,5–0,6	0,2–0,4	F ₂ 0–1	TIMA 1991
B-1, B-2 Glastyp 3101 ^{D, E)} Bayer AG	60,7		3,3	15,4	0,7	3,2	16,5		0,2		Pott 1990b, 1991
B-3 Glastyp 3102 ^{D, E)} Bayer AG	58,5	5,8	11,0	9,8	2,9		3,0		0,1	BaO 5,0 ZnO 3,9	Pott 1990b, 1991

Tab. 8. (Fortsetzung)

Fasertyp	Hauptbestandteile							Nebenbestandteile			Quelle
	SiO ₂	Al ₂ O ₃	B ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	TiO ₂	Fe ₂ O ₃	Sonstige	
KERAMIKFASERN											
Glasmikrofasern (Spezialglasfasern)											
Aluminiumsilikat „high purity“	48,5–54	45,5–50,5		0,2	< 0,01	< 0,01	< 0,05	0,02	< 0,2	ZrO ₂ 0,2 Cr ₂ O ₃ < 0,03	TIMA 1991
Kaolin	49,5–53,5	43,5–47		0,5	< 0,01	< 0,1	0,1	2	1	ZrO ₂ 0,1 Cr ₂ O ₃ < 0,03	TIMA 1991
Kaolin-Aluminium- silikat (RCF1) ^{A)}	47,7	48,0		0,54	0,16	0,98	0,07	2,05	0,97	ZrO ₂ 0,11	Hesterberg 1993
Zirkon- Aluminiumsilikat	47,5–50	35–36		< 0,3	< 0,01	0,01	< 0,05	0,04	< 0,05	ZrO ₂ 15–17 Cr ₂ O ₃ < 0,01	TIMA 1991
Keramikwolle Manville ^{D)}	49,7–54,7	43,5–45,9					0,4–1,7		1,5		Bellmann 1987, Pott 1989
Carborundum ^{B)} Fibrefrax ^{B)}	*	*						*			Smith 1987
Saffil ^{A,C)} ICI Ltd.	3–4	95								1–2 (k.w.A.)	Pigott 1981, 1982
Aluminiumoxid ^{C)}		> 80								k.w.A.	Stanton 1981
Zirkonoxid ^{C)}										ZrO ₂ > 90 k.w.A.	Stanton 1981

Tab. 8. (Fortsetzung)

Fasertyp	Hauptbestandteile							Nebenbestandteile			Quelle
	SiO ₂	Al ₂ O ₃	B ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	TiO ₂	Fe ₂ O ₃	Sonstige	
SCHLACKENWOLLE											
Schlackenwolle (Kupolofen)	38-52	5-15		0-1	0,3-2	4-14	20-43	0,3-1	0-2 ^b	S 0-2 P ₂ O ₅ 0-0,5	TIMA 1991
US Gypsum ^g JV Spinner Wool ^g ^)	*	*			*	*	*	*	*	MnO* SO ₃ *	Smith 1987
Schlackenwolle ZI Zimmermann	34,2	13,8				8,4	41,6		0,3	MnO 0,4 SO ₃ 1,2	Pott 1991, 1987
STEINWOLLE											
Basaltwolle (Elektroofen)	45-48	12-13,5		2,5-3,3	0,8-2	8-10	10-12	2,5-3	11-12 ^a	S 0-0,2	TIMA 1991
Steinwolle (Kupolofen)	41-53	6-14		1,1-3,5	0,5-2	6-16	10-25	0,9-3,5	3-8 ^b	S 0-0,2	TIMA 1991
Steinwolle Saint Gobain ^)	39,8	10,6	< 0,05	0,13	0,30	3,65	40,1	0,55	0,63		LeBouffant 1987
Steinwolle (Schweden)	41,5	14,3		2,7	0,7	9,7	21,2	1,9	8,1		Bellmann 1987, Pott 1987
Basaltwolle Grünzweig & Hartmann	41,5-45	16,5-18,0		3,5-4,5	4,8-5,2	0,5-0,8	26-28,5	0,4-0,6	1,7-2,1		Pott 1991, 1989
Steinwolle (k.w.A.)	*c	*d			*d	*d	*c	*d			MnAdachi 1991

^a) ca. 50% als FeO; ^b) 85-92% als FeO; ^c) Hauptbestandteile; ^d) in geringen Mengen

Verweise auf durchgeführte toxikologische Prüfungen:

^A) s. Tab. 26; ^B) s. Tab. 28; ^C) s. Tab. 29; ^D) s. Tab. 30; ^E) s. Tab. 31; ^F) s. Tab. 32

Tab. 9. Summenformeln von künstlichen anorganischen Fasern mit kristalliner Struktur

Fasertyp	CAS-Nummer	Summenformel
Calcium-Natrium-Metaphosphat	[23209-59-8]	$x \text{ CaO} \cdot x \text{ Na}_2\text{O} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ $2 \text{ CaO} \cdot \text{Na}_2\text{O} \cdot 3 \text{ P}_2\text{O}_5$
Calciumsulfat	[7778-18-9]	CaSO_4
Kaliumtitanat		
Kaliumhexatitanat	[12056-51-8]	$\text{K}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$
Kaliumoktatitanat	[59766-31-3]	$\text{K}_2\text{Ti}_8\text{O}_{17}$
Magnesium-Oxid-Sulfat (Basisches Magnesiumsulfat)	[12286-12-3]	$\text{MgSO}_4 \cdot 5 \text{ MgO} \cdot 8 \text{ H}_2\text{O}$
Siliciumcarbid	[409-21-2]	SiC

Tab. 10. Offene Oberfläche von Silikatmineralen nach der BET-Adsorptionsmethode

Stoff	Offene Oberfläche [m^2/g]	Quelle
Glaswolle	0,12–0,38	a
Stein- und Schlackenwolle	0,105–0,208	a
Keramikfaser	0,150–0,256	a
Spezialglasfaser	2,187	a
Kaolinit	10,9/16,9	e
Muskovit	4,0–9,44	e
Chrysotil	10–27 (max. 60)	b
Krokydolith	2–15	b
Amosit	1–9	b
Erionit	210	d
Attapulgit	140–310	c
Sepiolith	150–250	c

Angaben aus:

a = TIMA [1991]

b = Rödelsperger und Gerhard [1991]

c = Rödelsperger et al. [1987]

d = Coffin und Ghio [1991]

e = Schyma [1990]

Tab. 11. Beispiele gebräuchlicher Analysemethoden zur Charakterisierung mineralischer Stäube und ihrer Oberflächen

Methode	Information
Polarisationsmikroskopie	Phasenbestand, Gefüge, Kristalloptik
Raster- und Transmissions-Elektronen-Elektronenmikroskopie (REM/TEM)	Gefüge, Schnitt- und Bruchflächen, Kristallographie, Phasenzuordnung von Gefügeelementen
Rastertunnelelektronenmikroskopie	Oberflächenrauigkeit
Pyknometer	Dichte
BET-Oberflächenadsorption	offene Oberfläche
Röntgenbeugung	Phasenbestand, Kristallstruktur, Kristallgröße, Wärmedehnung
Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA)	Elementzusammensetzung, nicht flüchtige Verunreinigungen
Elektronenstrahlinduzierte energiedispersive Röntgenanalyse (EDX)	
Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)	
Thermographie (TG), Coulometrie	Flüchtige Verunreinigungen
Photoelektronenspektroskopie (ESCA)	Elementzusammensetzung, Oxidationsgrad der Oberfläche
Sekundärionenmassenspektroskopie (SIMS)	
Elektronenbeugung (LEED)	Kristallstruktur der Oberfläche
Infrarotspektrographie (IR)	Gitterschwingungen, Netzwerkstruktur, Molekülgruppen
Differentialthermoanalyse (DTA)	Transformationen, Dehydration
Lumineszenz, Elektronenspinresonanz (ESR)	Elektronenzustände, Gitterdefekte
Elektrophorese	Oberflächenladung, Zetapotential

Angaben aus Oechsner [1985]

Tab. 12: Faserdurchmesser und spezifische Oberfläche in Isolierwolle-Produkten

Produkt	Zahl der Proben	Faserdurchmesser [μm] ¹⁾		spezifische Oberfläche [m^2/g]	Anteil des „Shot“ ⁴⁾ [Gewichts-%]
		D_d ²⁾	D_m ³⁾		
Glaswolle	9	von $1,2 \pm 1,0$	0,8	0,378	0
		bis $7,7 \pm 4,2$	6,3	0,122	5
Stein- und Schlackenwolle	9	von $2,4 \pm 2,3$	1,7	0,21	16
		bis $5,3 \pm 3,8$	4,0	0,11	55
Keramikfasern	3	von $2,4 \pm 2,2$	1,7	0,26	43
		bis $8,8 \pm 2,8$	2,8	0,15	20
Spezialglasfaser	1	$0,6 + 0,5$	0,4	2,2	0

Angaben aus: TIMA [1991]

¹⁾ Rasterelektronenmikroskopische Auswertung

²⁾ D_d = durchschnittlicher Durchmesser (arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung)

³⁾ D_m = Median des Durchmessers (geometrischer Mittelwert \pm Standardabweichung)

⁴⁾ Shot: Isometrische Partikel, im Allgemeinen mit $D > 60 \mu\text{m}$

Tab. 13. Faserabmessungen in der Atemluft an 28 Arbeitsplätzen in der Produktion und Anwendung von Fasern

Faserart	Arbeitsplatz	Faserdurchmesser		Faserlänge		τ (DL) ⁵⁾
		D _m ¹⁾ [μ m]	GSD ²⁾	L _m ³⁾ [μ m]	GSL ⁴⁾	
Krokydolith	Abbau, Kuruman Kapprovinz	0,075	2,0	0,90	2,7	0,11
	Abkippen, Kuruman	0,084	1,9	1,03	2,1	0,13
	Absacken, Kuruman	0,086	1,9	1,22	2,6	0,20
	Abbau, Pomfret	0,12	1,8	1,7	2,2	0,49
Chrysotil	Asbestzement	0,060	2,6	0,85	2,9	0,12
	Reibbelag	0,065	2,9	1,1	3,3	0,10
	Reibbelag	0,065	2,9	1,1	3,3	0,11
	Asbestzement	0,077	2,7	1,5	2,7	0,06
	Textil	0,084	3,3	1,6	3,1	0,19
	Textil	0,075	4,1	1,8	3,1	0,19
	Absacken	0,04	3,1	0,38	4,3	0,52
	Reibbelag	0,083	4,1	1,6	3,2	0,26
	Asbestzement	0,11	2,5	1,4	3,1	0,26
	Textil	0,135	3,0	2,1	2,9	0,38
Amosit	Absacken	0,26	2,1	2,5	3,9	0,28
	Abbau	0,23	2,1	2,7	2,4	0,44
	Rohrisolierung	0,40	2,2	4,5	2,4	0,65
	Rohrisolierung	0,36	2,2	3,8	2,3	0,66
	Rohrisolierung	0,45	2,0	4,1	2,0	0,86
Anthophyllit	Talk, Mine und Mühle	0,13	2,6	1,4	2,6	0,11
	Talk, Mine und Mühle	0,16	2,3	1,6	2,4	0,03
Tremolit	Talk, Mine und Mühle	0,19	2,4	1,6	1,9	0 ^{e)}
Wollastonit	Mine und Mühle	0,34	2,3	2,4	2,1	0,84
Glaswolle	Anwendung	0,75	2,8	16	3,5	0,65
Glas-Mikro- fasern	Produktion	0,18	3,3	6,8	2,8	0,40 ^{f)}
Steinwolle	Produktion	0,95	3,1	13	3,4	0,60
	Produktion	1,46	2,8	27	3,3	0,54
	Anwendung	1,20	2,7	22	4,0	0,67

Angaben aus: Schneider und Skotte [1990]

e) $\tau < 0$

f) Postulierter Wert

1) D_m: Median des Durchmessers (geometrischer Mittelwert)

2) GSD: Geometrische Standardabweichung des Durchmessers

3) L_m: Median der Länge (geometrischer Mittelwert)

4) GSL: Geometrische Standardabweichung der Länge

5) τ (DL): Korrelationskoeffizient für den Logarithmus von Länge und Durchmesser

Tab. 14. Faserkonzentrationen an Arbeitsplätzen in der Produktion und Nachbearbeitung von künstlichen Mineralfasern

Produzierter Fasertyp	Zahl der Betriebe ¹⁾	Faserkonzentrationen ⁴⁾ L > 5 µm, D < 3 µm [F/m ³]	
		Produktion ²⁾	Nachbearbeitung ³⁾
Stein- und Schlackenwolle	6	0,05–0,12 × 10 ⁶	0,25–0,40 × 10 ⁶
Glaswolle	4	0,01–0,05 × 10 ⁶	0,07–1,00 × 10 ⁶
textile Glasfasern	2	< 0,01 × 10 ⁶	–

Angaben aus: Doll [1987]

¹⁾ Beschäftigte von 12 europäischen Produktionsanlagen

²⁾ Arbeitsplätze der Faserproduktion

³⁾ Arbeitsplätze der Sekundärproduktion von Dämmstoffprodukten u. a. mit den Arbeitsvorgängen „Formen, Sägen und Schneiden“

⁴⁾ Bereich der personenbezogenen Mittelwerte

Die lichtmikroskopischen Messungen entsprechen der vorgenannten Faserstaubdefinition (vgl. Tabelle 2)

Tab. 15. Faserkonzentrationen an Arbeitsplätzen beim Isolieren von Gebäuden mit Dämmstoffen aus Glas- oder Steinwolle

Exposition	Konzentrationen der Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$ [$\times 10^6 \text{ F/m}^3$]													
	gemittelt über die Tätigkeitsdauer						gemittelt über die Schicht							
	P ¹⁾	T ²⁾	Phako ³⁾			REM ⁴⁾			Phako ³⁾			REM ⁴⁾		
			n	x	$\pm s$	n	x	$\pm s$	n	x	$\pm s$	n	x	$\pm s$
GM	I	24	0,14	0,09	25	0,12	0,08	19	0,06	0,05	21	0,07	0,05	
SM	I	8	0,17	0,11	10	0,14	0,12	6	0,11	0,04	7	0,05	0,03	
Gl ⁺	I	29	0,55	0,50	32	0,35	0,23	8	0,15	0,13	9	0,08	0,04	
	Z	24	0,18	0,13	15	0,13	0,12	7	0,05	0,04	5	0,03	0,02	
Gl ⁻	I	21	7,67	5,10	35	12,70	9,84	4	1,96	1,23	4	2,90	1,46	
	Z	11	1,74	2,73	27	2,06	2,51	1	0,85	—	3	0,80	1,14	
SI	I	9	1,94	2,20	12	1,31	1,16	5	0,97	1,06	5	0,66	0,59	
	Z	10	0,31	0,24	8	0,29	0,16	4	0,18	0,15	4	0,18	0,07	

Angaben aus: Corn et al. [1992a]

1) P = Produkt GM = Glaswollmatten Gl⁻ = Glaswolle lose ohne Binder
 Gl⁺ = Glaswolle lose mit Binder
 SM = Steinwollmatten SI = Steinwolle lose
 2) T = Tätigkeit I = Installieren Z = Zureichen

3) Phako = lichtmikroskopische Auswertung

4) REM = rasterelektronenmikroskopische Auswertung

n = Zahl der Proben

x = arithmetischer Mittelwert der Faserkonzentrationen

s = Standardabweichung

Tab. 16. Faserkonzentrationen an Arbeitsplätzen in der Produktion und Anwendung von Keramikfasern

Arbeitsplatz ^{a)}	Probennahmen Anzahl	Meßpunkte Anzahl	Faserkonzentration ^{b)} je Meßpunkt [$\times 10^6$ F/m ³]	
			Median	Bereich
Herstellung von Keramikfasern				
* Zerfasern, Nadelbrett, Schneidmesser	16	9 ¹⁾	0,3	< 0,1–0,9
* Aufrollen von Matten, Kontrolle, Verpacken, Endbearbeitung	24	12 ²⁾	0,4	< 0,1–0,7
* Aufgabe, Waage, Abnahme, Säge, Verpacken, Bandanfang/ende	39	14 ²⁾	0,3	< 0,1–0,7
* Pressen, Falten, Faltmodulherstellung, Stanzen, Schneiden, Packen, Häckseln	35	16 ⁵⁾	0,5	< 0,1–1,1
* Nachbearbeitung, Sägen, Bohren, Schleifen, Fräsen, Drehen, Packen	39	17	1,2	< 0,1–8,7
* Sägen	21	11 ⁴⁾	1,1	< 0,1–6,3
* Vakuumformanlage, Mischer	26	13	1,1	< 0,1–5,2
Anwendung von Keramikfasern				
* Herdwagen, Modul(ein)bau (Ofen), Vorfertigung (Herde), Muffelisoliation	32	13	0,7	0,1–2,2
* Schneiden, Zustellen	10	10	1,0	0,2–9,9
* Auskleiden von Haubenöfen	11	11	2,2	1,3–16,3
* Reparatur von Herdwagen- öfen, Zuschneiden, Ofenmauer	6	6	0,9	0,2–5,1
* Demontage, Abriß, Spritzisoliation, am Mischer, Spritzen	5	5	32,9	2,9–48,3

Zusammenstellung der Ergebnisse von drei Arbeitsgruppen [Krönert 1991, Löffler 1991, Strübel et al. 1991]

a) Exposition mit Keramikfasern ausgenommen Arbeitsplätze mit Mischexposition – s. hierzu ¹⁾, ²⁾, ⁴⁾ bzw. ⁵⁾

b) Rasterelektronenmikroskopische und lichtmikroskopische Zählung der Fasern einer Länge > 5 µm

¹⁾, ²⁾, ⁴⁾ bzw. ⁵⁾: Mischexposition durch Verwendung von Glas-, Stein- oder Schlackenwolle an einem, zwei, vier bzw. fünf der angegebenen Meßpunkte

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition h/d d/Wo Mo Studiendauer	Tumoren		Tiere Zahl	Quelle Spezies Stamm Geschlecht	weitere Angaben	Bewer- tung	
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen		Lu	Me					
ATTAPULGIT/PALYGORSKIT										
Attapulgit Lebrija (Spanien) L < 2 µm	10		6 12 LZ	5	0/1 1	40	Ratte F344	Wagner 1987	i. Lunge nur granuläre Partikel Fibrose Score 3,2, Krok 4,0, K 1,2 bronchioalveoläre Hyperplasie 3 (40); Krok 3 (40); K 0 (40) Mesotheliome: peritoneales Mesotheliom, möglicherweise nicht behandlungsbedingt Tumoren Krok Lu 0/1 (40); K 0 (40)	?
Palygorskit Leicester (England) 20% L > 6 µm, D < 0,5 µm	10		6 12 LZ	5	2/1 3	40	Ratte F344	Wagner 1987	i. Lunge 28% d. Fasern > 4 µm Fibrose Score 4,0 (12 Mo), Krok 3,1, K 1,0 bronchioalveoläre Hyperplasie 8 (40); Krok 3 (40); K 0 (40) Mesotheliome: 1 peritoneales Mesotheliom, möglicherweise nicht behandlungsbedingt Tumoren Krok Lu 0/1 (40); K 0 (40)	+
ERIONIT										
Erionit Oregon (USA)	10	354 alle D < 1 µm L > 5 µm E < 1 µm	7 12	5	0 27	28	Ratte F344 m/w	Wagner 1985	Mortalität erhöht Tumoren Krok Lu 0/1 (28), nicht faserförmiges Erionit Lu 0/1, Me 1 (28); K Lu 0/1 (28)	+

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

GLASFASERN

Glasfasern unbehandelt	135		6	5	0/0	0	20	Ratte	Gross 1970, 1976	24-30% Partikel im Aerosol einige Tiere vorzeitig an Pneumonie gestorben, k.A. zur Mortalität bei K minimale Fibrose keine Unterschiede zwischen beh. und unbeh. Fasern	?
D _a 1 µm	L _a 10 µm D _a 0,5 µm	70-76% L 5-20 µm	24 LZ								
Glasfasern unbehandelt	135		6	5	0/0	0	20	Ham- ster	Gross 1970, 1976	24-30% Partikel im Aerosol einige Tiere vorzeitig an Pneumonie gestorben, k.A. zur Mortalität bei K keine Fibrose keine Unterschiede zwischen beh. und unbeh. Fasern	?
D _a 1 µm	L _a 10 µm D _a 0,5 µm	70-76% L 5-20 µm	24 LZ								
Glasfasern Phenol- Formaldehyd- Binder	106		6	5	0/0	0	20	Ratte	Gross 1970, 1976	24-30% Partikel im Aerosol einige Tiere vorzeitig an Pneumonie gestorben, k.A. zur Mortalität bei K minimale Fibrose keine Unterschiede zwischen beh. und unbeh. Fasern	?
D _a 1 µm	L _a 10 µm D _a 0,5 µm	70-76% L 5-20 µm	24 LZ								
Glasfasern Phenol- Formaldehyd- Binder	106		6	5	0/0	0	20	Ham- ster	Gross 1970, 1976	24-30% Partikel im Aerosol einige Tiere vorzeitig an Pneumonie gestorben, k.A. zur Mortalität bei K keine Fibrose keine Unterschiede zwischen beh. und unbeh. Fasern	?
D _a 1 µm	L _a 10 µm D _a 0,5 µm	70-76% L 5-20 µm	24 LZ								

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp Abmessungen der Faserprobe	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo Studiendauer	d/Wo	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
Glasfasern Stärke-Binder D _a 1 µm	113 L _d 10 µm D _a 0.5 µm	70-76% L 5-20 µm	6 24 LZ	5	0/0	0	20	Ratte	Gross 1970, 1976	24-30% Partikel im Aerosol einige Tiere vorzeitig an Pneumonie gestorben, k.A. zur Mortalität bei K minimale Fibrose keine Unterschiede zwischen beh. und unbeh. Fasern	?
Glasfasern Stärke-Binder D _a 1 µm	113 L _d 10 µm D _a 0.5 µm	70-76% L 5-20 µm	6 24 LZ	5	0/0	0	20	Hamster	Gross 1970, 1976	24-30% Partikel im Aerosol einige Tiere vorzeitig an Pneumonie gestorben, k.A. zur Mortalität bei K keine Fibrose keine Unterschiede zwischen beh. und unbeh. Fasern	?
Glasfasern roter Binder*) L > 20 µm D 4-6 µm	14 et.w. 10%		7 21,5 LZ	5	0/0	0	100	Ratte F344 m/w	Mitchell 1986	wahrscheinlich geringe Partikel- zahl im Aerosol Mortalität nicht verändert keine Fibrose Pleuraplaques 1 (100), k. A. zu K mononukleäre Leukämie erhöht 37 (100), K 21 (99) keine Positivkontrolle	?

*) kommerzielles Produkt

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Glasfasern gelber Binder*) L > 10 µm D 0,5–3,5 µm	15	> 50%	7 21,5 LZ	5	0/0	0	100	Ratte F344 m/w	Mitchell 1986	wahrscheinlich geringe Partikel- zahl im Aerosol Mortalität nicht verändert keine Fibrose Pleuraplaques 61 (100), keine Angaben zu K mononukleäre Leukämie erhöht 37 (100), K 21 (99) keine Positivkontrolle	?
Glasfasern kein Binder*) L > 10 µm D 3,5 µm	4,9	> 50%	7 21,5 LZ	5	0/0	0	99	Ratte F344 m/w	Mitchell 1986	wahrscheinlich geringe Partikel- zahl im Aerosol Mortalität nicht verändert keine Fibrose Pleuraplaques 71 (99), keine Angaben zu K mononukleäre Leukämie erhöht 35 (99), K 21 (99) keine Positivkontrolle	?
Glasfasern kein Binder*) L < 10 µm D < 3,5 µm	4,8	etwa 20%	7 21,5 LZ	5	0/0	0	99	Ratte F344 m/w	Mitchell 1986	wahrscheinlich geringe Partikelzahl im Aerosol Mortalität nicht verändert keine Fibrose Pleuraplaques 55 (99), keine Angaben zu K mononukleäre Leukämie erhöht keine Positivkontrolle	?

*) kommerzielles Produkt

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere	Quelle	weitere Angaben	Bewer- tung	
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d	d/Wo Mo Studiendauer	Lu	Me b/m	Zahl				Spezies Stamm Geschlecht
Certain Teed ^a	10		6	5	0	0	52	Ratte	Smith		?
Insulsafe II ^a	100	30		24				Os-	1987	Anteil Partikel/ Faser i. Aerosol 6:1	
Blaswolle mit Silikon ^{T)}	L _m 24 µm D _m 1,2 µm	L > 10 µm D < 1 µm	LZ					borne- Mendel		Exposition „nose only“ Lebenszeit wie K	
D _a 3,1 µm								w		Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 2,85 × 10 ⁴ F/mg TG; Krok 3,87 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,3; Krok 3,7; K 2,2 Metaplasie 1 (52); Krok 4 (57); K 5(59) Tumoren Krok Lu 2 (b oder m) Me 1 (57), K 0 (59)	
Certain Teed ^a	10		6	5	0	0	52	Gold-	Smith		?
Insulsafe II ^a	100	30		24				ham-	1987	Anteil Partikel/Faser i. Aerosol 6:1	
Blaswolle mit Silikon ^{T)}	L _m 24 µm D _m 1,2 µm	L > 10 µm D < 1 µm	LZ					ster		Exposition „nose only“ Lebenszeit wie Kontrollen	
D _a 3,1 µm								m		Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 1,15 × 10 ⁴ F/mg TG, Krok 7,31 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,1; Krok 2,8; K 1,8 Metaplasie 3(60), Krok 11(58), K 3(57) Tumoren Krok 0(58), K1(58)	

^{T)} Certain Teed (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

MMVF 11	28,9		6	5	6/3	0	112	Ratte	Hesterberg	Anteil Partikel/ Faser i. Aerosol 1:6	?
Glaswolle	273	246	24					F344	1993	Expos. „nose only“	
Certain Teed® B ^{T)}	L _m 13,7 µm D _m 0,69 µm	L > 5 µm D < 3 µm	LZ					m		kein signifikant veränd. KG, keine erhöhte Mortalität Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 0,6 × 10 ⁶ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ ; L > 5 µm, D < 3 µm: 0,5 × 10 ⁶ F/mg TG, Chrys 2,8 × 10 ⁶ Fibrose Score 2,5; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	
MMVF 11	16		6	5	3/0	0	120	Ratte	Hesterberg	Expos. „nose only“	?
Glaswolle		k. A., wahrsch.	24					F344	1993	kein signifikant veränd. KG, keine erhöhte Mortalität	
Certain Teed® B ^{T)}		ähnlich wie oben	LZ					m		Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 3,46 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ L > 5 µm, D < 3 µm: 2,35 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 2,8 × 10 ⁶ Fibrose Score 2,7; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	

^{T)} Certain Teed (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo	d/Wo Studiendauer	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
MMVF 11 Glaswolle Certain Teed® B ¹⁾	3	k. A., wahrsh. ähnlich wie oben.	6 24 LZ	5	3/1	0	118	Ratte F344 m	Hesterberg 1993	Expos. „nose only“ kein signifikant veränd. KG, keine erhöhte Mortalität Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 6,2 × 10 ⁴ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ L > 5 µm, D < 3 µm: 4,8 × 10 ⁴ F/mg TG, Chrys 2,8 × 10 ⁶ Fibrose Score 2,5; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys. Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	?
Glaswolle mit Binder**) (England)	10 atember	240 L > 5 µm D < 3 µm	7 12 LZ	5	0/1	0	48	Ratte F344	Wagner 1984 b Johnson 1984	Anteil Partikel/ Faser i. Aerosol 9:1 Fasermasse pro Lunge 1,88 mg, Chrys 0,45 mg Fibrose Score 2,6; Chrys 4,1; K 1,1 Hyperplasie 3(48), Chrys 5(48), K 1(48) Tumoren Chrys Lu 1/11 (48), K 0(48)	?

¹⁾ Certain Teed (H)

**) kommerzielles Produkt mit Binder, Fasertyp ohne Binder für Versuchszwecke durch Erhitzen auf 450 °C hergestellt

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Glaswolle** (England)	10		7	5	1/0	0	48	Ratte	Wagner	Anteil Partikel/ Faser i. Aerosol 3:1 Fasermasse pro Lunge 0,94 mg, Chrys 0,45 mg Fibrose Score 2,4; Chrys 4,1; K 1,1 Hyperplasie 1(48), Chrys 5(48), K 1(48) Tumoren Chrys Lu 1/11 (48), K 0(48)	?
	atembare	323	12					F344	1984 b Johnson 1984		
		L > 5 µm D < 3 µm	LZ								
MMVF 10 Glaswolle Manville 901 ^{A)}	29		6	5	6/1	0	119	Ratte	Hestorberg	Anteil Partikel/ Faser i. Aerosol 1:4 Expos. „nose only“ kein signifikant veränd. KG, keine erhöhte Mortalität Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 4,16 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ L > 5 µm, D < 3 µm: 2,88 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 2,8 × 10 ⁶ Fibrose Score 3,0; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	?
	287	232	24					F344	1993		
		L _m 13,1 µm D _m 1,26 µm	L > 5 µm D < 3 µm	LZ				m			

***) kommerzielles Produkt mit Binder, Fasertyp ohne Binder für Versuchszwecke durch Erhitzen auf 450 °C hergestellt

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere	Quelle	weitere Angaben	Bewertung
Abmessungen der Faserprobe	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Atr-essungen	h/d Mo	d/Wo Studiendauer	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht		
MMVF 10 Glaswolle Manville 901^{A)}	16	k. A., wahrsch. ähnlich wie oben	6 24 LZ	5	1/0	0	118	Ratte F344 m Hesterberg 1993	Anteil Partikel/ Faser i. Aerosol k. A. Expos. „nose only“ kein signifikant veränd. KG, keine erhöhte Mortalität Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 2,69 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ L > 5 µm, D < 3 µm: 1,85 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 2,8 × 10 ⁶ , Fibrose Score 2,7 ; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	?
MMVF 10 Glaswolle Manville 901^{A)}	3	k. A., wahrsch. ähnlich wie oben	6 24 LZ	5	0/0	0	117	Ratte F344 m Hesterberg 1993	Anteil Partikel/ Faser i. Aerosol k. A. Expos. „nose only“ kein signifikant veränd. KG, keine erhöhte Mortalität Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 3,7 × 10 ⁴ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ , L > 5 µm, D < 3 µm: 2,4 × 10 ⁴ F/mg TG, Chrys 2,8 × 10 ⁶ , Fibrose Score 2,2 Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	?

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Manville Isolierwolle mit Phenol-Formaldehyd-Binder^{A)} D _d 5,4 µm	12 100 L _m 20 µm D _m 1,1 µm	25 L > 10 µm D < 1 µm	6 24 LZ	5	0	0	57	Ratte Os- borne- Mendel w	Smith 1987	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 38:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie K Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 1 × 10 ³ F/mg TG; Krok 3,87 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,1; Krok 3,7; K 2,2 Metaplasie 1 (57); Krok 4 (57); K 5(59) Tumoren Krok Lu 2(b oder m) Me 1 (57), K 0 (59)	?
Manville Isolierwolle mit Phenol-Formaldehyd-Binder^{A)} D _d 5,4 µm	12 100 L _m 20 µm D _m 1,1 µm	25 L > 10 µm D < 1 µm	6 24 LZ	5	0	0	66	Gold- ham- ster m	Smith 1987	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 38:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie K Faserzahl. i. Lunge (Gesamtf.) 2,35 × 10 ³ F/mg TG, Krok 7,31 × 10 ⁵ Fibrose Score 1,6; Krok 2,8; K 1,8 Metaplasie 1 (66), Krok 11 (58), K 3 (57) Tumoren Krok 0 (58), K 1 (58)	?

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere	Quelle	weitere Angaben	Bewertung
Abmessungen der Faserprobe	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³	kritische F. mg/m ³ F/cm ³	h/d	d/Wo Mo	Lu	Me b/m	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht		
	Abmessungen	Abmessungen		Studiendauer						
Owens-Corning Hochttemperaturwolle mit Phenol-Formaldehyd-Binder^{U)} D _d 6,1 µm	9 25 L _m 83 µm D _m 3 µm	5 L > 10 µm D < 1 µm	6 24 LZ	5	0	0	58	Ratte Smith Os- 1987 borne- Mendel w	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 31:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie Kontrollen Faserzahl i. Lunge (Gesamt f.) 5,72 × 10 ² F/mg TG; Krok 3,87 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,3; Krok 3,7; K 2,2 Metaplasie 1 (58); Krok 4 (57); K 5 (59) Tumoren Krok Lu 2 (b oder m) Me 1 (57), K 0 (59)	?
Owens-Corning Hochttemperaturwolle mit Phenol-Formaldehyd-Binder^{U)} D _d 6,1 µm	9 25 L _m 83 µm D _m 3 µm	5 L > 10 µm D < 1 µm	6 24 LZ	5	0	0	99	Gold- ham- ster Smith 1987 m	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 31:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie Kontrollen Faserzahl. i. Lunge (Gesamt f.) 5,05 × 10 ² F/mg TG, Krok 7,31 × 10 ⁵ Fibrose Score 1,9; Krok 2,8; K 1,8, Metaplasie 4 (99), Krok 11 (58), K 3 (57) Tumoren Krok 0 (58), K 1 (58)	?

^{U)} Owens-Corning (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Saint Gobain Glaswolle^{v)}	21,2-21,9 94	4,96-5,20 48	5 12/24	5 max 28	0/0	0	48	Ratte Wistar m/w	LeBouffant 1987	nicht alle Tiere über Lebenszeit exponiert Hoher Anteil Partikel i. Aerosol geringe Fibrose Entzündung der Nasenschleimhaut m. Hyperplasie, keine Metaplasie Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 8,34 × 10 ⁵ F/mg TG, 5,6% L > 5 µm, Chrys 18 × 10 ⁶ , 17% L > 5 µm Fasermasse i. Lunge 3,19 mg/g TG, Chrys 1,4 mg/g TG Tumoren Chrys Lu 9/0 (47) Tumoren des Verdauungstrakts 4 (45), Chrys 0 (47); K 1 (47)	?
Glasfasern	424 6540	730	6 3	5 27	2/0	0	11	Ratte Lee Charles River m	1981	93% Partikel i. Aerosol KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 2/1 (11), K 0 (22)	?
Glasfasern	424 6540	730	6 3	5 27	2/0	0	7	Meerschw. m	Lee 1981	93% Partikel i. Aerosol KG während Exposition reversibel er- niedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 2/0 (19)	?

^{v)} Saint-Gobain, Frankreich (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp Abmessungen der Faserprobe	Fasern im Aerosol		Exposition h/d d/Wo Mo Studiendauer	Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewer- tung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen		Lu	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
Glasfasern	424 6540 L überw. < 2 µm D _a 1,2 µm	730 L > 5 µm	6 5 3 27	0/0	0	11	Ham- ster	Lee 1981	93 % Partikel i. Aerosol KGW während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 0 (10)	?
GLASMIKRO-FASERN										
Glasmikro- faser	10,3–11,6 14023	5,39–6,34 332	5 5 12/24	0/0	0	48	Ratte Wistar m/w	LeBouffant 1987	nicht alle Tiere über Lebenszeit exponiert Hoher Anteil Partikel i. Aerosol mäßige Fibrose, stärkere Effekte als mit Saint Gobain-Glasw. Entzündung der Nasenschleimhaut Nierenschäden 14 (48), Chrys 7 (47); K 8 (47) Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 29 × 10 ⁶ F/mg TG, 5,6% L > 5 µm: Chrys 18 × 10 ⁶ , 13,7% L > 5 µm Fasermasse i. Lunge 15,32 mg/g TG, Chrys 1,4 mg/g TG Tumoren Chrys Lu 9/0 (47)	?
JM 100^{A)}	Fasern und	L > 5 µm	max 28							
Glastyp 475	Partikel	D: atembar	Mo							

A) Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Glasmikrofaser JM 100^{A)} Glastyp 475	10 atembare	1436 L > 5 µm D < 3 µm	7 12 LZ	5	0/1	0	48	Ratte F344	Wagner 1984 b Johnson 1984	12% Partikel im Aerosol Fasermasse pro Lunge? 4,45 mg, Chrys 0,45 mg Fibrose Score 3,4; Chrys 4,1; K 1,1 Hyperplasie 3 (48), Chrys 5 (48), K 1 (48) Tumoren Chrys Lu 1/11 (48), K 0 (48)	?
Glasmikrofaser JM 100^{A)} Glastyp 475	10 atembare		7 12 LZ	5	0	0	55	Ratte F344 m/w	McConnell 1984	Fibrose Score 2,1; Chrys 3,6; K 1,3 Tumoren Chrys Lu 4/7 (56), K Lu 1/2 (53)	?
Glasmikrofaser JM 100^{A)} Glastyp 475	3 3000	530 L _m 4,7 µm D _m 0,4 µm	6 24 LZ	5	0	0	57	Ratte Os- borne- Mendel w	Smith 1987	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 4:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie Kontrollen Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 1,87 × 10 ⁶ F/mg TG; Krok 3,87 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,3; Krok 3,7; K 2,2 Metaplasie 4 (57); Krok 4 (57); K 5 (59) Tumoren Krok Lu 2 (b oder m) Me 1 (57), K 0 (59)	?

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp Abmessungen der Faserprobe	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewer- tung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo	d/Wo Studiendauer	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
Glasmikrofaser JM 100^{A)} Glastyp 475	3 3000 L _m 4,7 µm D _m 0,4 µm	530 L > 1 µm D = 1 µm	6 24 LZ	5	0	0	70	Gold- ham- ster m	Smith 1987	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 4:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie K Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 0,96 × 10 ⁶ F/mg TG, Krok 7,31 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,3; Krok 3,7; K 2,2 Metaplasie 6 (69), Krok 11 (58), K 3 (57) Tumoren Krok 0 (58), K1 (58)	?
Glasmikrofaser JM 100^{A)} Glastyp 475	3 576 L _m > 4,8 µm D _m < 0,42 µm	252 L > 5 µm	5 24 LZ	4	0/1	0	107	Ratte Wistar w	Muhle 1987 Bellmann 1987	Exposition „nose only“ Lebenszeit wie K Faserzahl pro Lunge 310 × 10 ⁶ F, Chrys 347 × 10 ⁶ , Krok 557 × 10 ⁶ Fasermasse pro Lunge 0,56 mg, Chrys 0,29, Krok 0,67 Fibrose 38%, Chrys 42, Krok 36, K 11 Hyperplasie 11%, Chrys 12, Krok 74, K 7 Metaplasie 1 (107), Chrys 0 (50), Krok 1 (50), K 0 (55) Tumoren Chrys 0 (50), Krok 0/1 (50), K 0 (55)	?

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Glasmikrofaser	3		5	4	1/0	0	108	Ratte	Muhle	Exposition „nose only“	?
JM 100^{A)}	576	252	24					Wistar	1987	Lebenszeit wie K	
Glastyp 475	$L_m > 4,8 \mu m$	$L > 5 \mu m$	LZ					w	Bellmann	Faserzahl pro Lunge 340×10^6 F,	
+ SO₂	$D_m < 0,42 \mu m$								1987	Chrys 347×10^6 , Krok 557×10^6	
(100 ppm)										Fasermasse pro Lunge 0,52 mg,	
										Chrys 0,29, Krok 0,67	
										Fibrose 29%, Chrys 42, Krok 36,	
										K 11	
										Hyperplasie 17%, Chrys 12,	
										Krok 74, K 7	
										Metaplasie 0 (108),	
										Chrys 0 (50), Krok 1 (50), K 0 (55)	
										Tumoren Chrys 0 (50),	
										Krok 0/1 (50), K 0 (55)	

KALIUMTITANATFASERN

Kaliumtitanat	79		6	5	1/0	0	14	Ratte	Lee	KG während Exposition reversibel	?
Fybex^b 1^{Q)}	8530	2910	3					Charles	1981	erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt,	
K₂Ti₅O₁₇	L_4 6,7 μm	$L > 5 \mu m$	27					River		Mortalität nicht erhöht,	
	D_4 0,2 μm							m		Amosit erhöht	
										Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge	
										minimale Veränderungen	
										i. Lunge, Amosit starke Fibrose	
										Tumoren Amosit Lu 2/1 (11),	
										K 0 (22)	

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

^{Q)} Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo	d/Wo Studiendauer	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
Kaliumtitanat Fybex[®] 2^{Q)} K₂Ti₈O₁₇	39 6720 L ₄ 6,7 µm D ₄ 0,2 µm	2940 L > 5 µm	6 3 27	5	0/0 0	0	14	Ratte Lee Charles 1981 River m	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit Lu 2/1 (11), K 0 (22)	?	
Kaliumtitanat Fybex[®] 3^{Q)} K₂Ti₈O₁₇	82 36100 L ₄ 6,7 µm D ₄ 0,2 µm	13490 L > 5 µm	6 3 27	5	2/1 0	0	21	Ratte Lee Charles 1981 River m	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge milde Fibrose, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit Lu 2/1 (11), K 0 (22)	+	

^{Q)} Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Kaliumtitanat	371		6	5	0/1	0	13	Ratte Lee	KG während Exposition reversibel	?
Fybex® 4^{Q)}	101500	41760	3					Charles 1981	erniedrigt,	
K₂Ti₈O₁₇	L _d 6,7 µm D _m 0,2 µm	L > 5 µm	27					River m	Mortalität erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge mäßige Fibrose, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit Lu 2/1 (11), K 0 (22)	
Kaliumtitanat	79		6	5	0/0	0	11	Meerschw. Lee	KG während Exposition reversibel	?
Fybex® 1^{Q)}	8530	2910	3					m 1981	erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht	
K₂Ti₈O₁₇	L _d 6,7 µm D _m 0,2 µm	L > 5 µm	27						Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 2/0 (19)	
Kaliumtitanat	39		6	5	0/0	0	16	Meerschw. Lee	KG während Exposition reversibel	?
Fybex® 2^{Q)}	6720	2940	3					m 1981	erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht	
K₂Ti₈O₁₇	L _d 6,7 µm D _m 0,2 µm	L > 5 µm	27						Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 2/0 (19)	

^{Q)} Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo	d/Wo Studiendauer	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
Kaliumtitanat Fybex® 3^{Q)} K₂Ti₄O₁₇	82 36100 L _d 6,7 µm D _a 0,2 µm	13490 L > 5 µm	6 3 27	5	0/0	0	14	Meersch. m	Lee 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht, Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge, milde Fibrose, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 2/0 (19)	?
Kaliumtitanat Fybex® 4^{Q)} K₂Ti₄O₁₇	371 101500 L _d 6,7 µm D _a 0,2 µm	41760 L > 5 µm	6 3 27	5	0/0	0	14	Meersch. m	Lee 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge, mäßige Fibrose, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 2/0 (19)	?
Kaliumtitanat Fybex® 1^{Q)} K₂Ti₄O₁₇	79 8530 L _d 6,7 µm D _a 0,2 µm	2910 L > 5 µm	6 3 21 bzw. 27	5	0/0	1	12	Hamster	Lee 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 0 (10)	?

^{Q)} Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Kaliumtitanat Fybex[®] 2^{Q1} K₂Ti₈O₁₇	39 6720 L ₄ 6,7 µm D _m 0,2 µm	2940 L > 5 µm	6 3 21 bzw. 27	5	0/0 0	18	Ham- ster	Lee 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 0 (10)	?
Kaliumtitanat Fybex[®] 3^{Q1} K₂Ti₈O₁₇	82 36100 L ₄ 6,7 µm D _m 0,2 µm	13490 L > 5 µm	6 3 21 bzw. 27	5	0/0 1	13	Ham- ster	Lee 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge milde Fibrose, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 0 (10)	?
Kaliumtitanat Fybex[®] 4^{Q1} K₂Ti₈O₁₇	371 101500 L ₄ 6,7 µm D _m 0,2 µm	41760 L > 5 µm	6 3 21 bzw. 27	5	1/0 1	16	Ham- ster	Lee 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht Hinweise auf Fragmentierung der Fasern i. d. Lunge mäßige Fibrose, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 0 (10)	+

^{Q1} Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition	Tumoren		Tiere	Quelle	weitere Angaben	Bewertung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³	kritische F. mg/m ³ F/cm ³		h/d d/Wo Mo	Lu Me b/m				
Abmessungen der Faserprobe	Abmessungen	Abmessungen	Studiendauer						
PKT „pigmentary“ K-Titanat	73 6530 L _d 4,2 µm D _d 0,2 µm	2000 L > 5 µm	6 3 27	5	0/0 0	19	Ratte Lee Charles 1981 River m	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht. Hinweise auf Frag- mentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit Lu 2/1 (11), K 0 (22)	?
PKT „pigmentary“ K-Titanat	73 6530 L _d 4,2 µm D _m 0,2 µm	2000 L > 5 µm	6 3 27	5	0/0 0	6	Meersch. Lee m 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht. Hinweise auf Frag- mentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 2/0 (19)	?
PKT „pigmentary“ K-Titanat	73 6530 L _d 4,2 µm D _d 0,2 µm	2000 L > 5 µm	6 3 21 bzw. 27	5	0/0 0	8	Ham- Lee ster 1981	KG während Exposition reversibel erniedrigt, Amosit stärker erniedrigt, Mortalität nicht erhöht, Amosit erhöht. Hinweise auf Frag- mentierung der Fasern i. d. Lunge minimale Veränderungen i. Lunge, Amosit starke Fibrose Tumoren Amosit 0 (5), K 0 (10)	?

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

KERAMIK-FASERN

Carborundum*	12		6	5	0	0	58	Ratte	Smith	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 33:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie Kontrollen Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 2,18 × 10 ⁴ F/mg TG; Krok 3,87 × 10 ⁵ Fibrose Score 3,0; Krok 3,7; K 2,2 Metaplasie 1 (55); Krok 4 (57); K 5 (59) Tumoren Krok Lu 2 (b oder m) Me 1 (57), K 0 (59)	?
Fibrefrac^{®C)}	200	88	24					Os-	1987		
D _d 1,8 µm	L _m 25 µm D _m 0,9 µm	L > 10 µm D < 1 µm	LZ					borne-	Mendel		
								w			
Carborundum*	12		6	5	0	1	70	Gold-	Smith	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 33:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie Kontrollen Faserzahl. i. Lunge (Gesamtf.) 0,86 × 10 ⁴ F/mg TG, Krok 7,31 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,1; Krok 2,8; K 1,8 Metaplasie 2 (69), Krok 11 (58), K 3 (57) Tumoren Krok 0 (58), K1 (58)	?
Fibrefrac^{®C)}	200	88	24					ham-	1987		
D _d 1,8 µm	L _m 25 µm D _m 0,9 µm	L > 10 µm D < 1 µm	LZ					ster	m		

^{C)} Carborundum (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp Abmessungen der Faserprobe	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung	
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo Studiendauer	d/Wo	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht				
Aluminium- silikat- Keramikfaser	8,4	95 L > 5 µm D < 3 µm	7 12 32	5	1/7	1	40	Ratte Wistar	Davis 1984	90% der Fasern L < 3 µm, D < 0,3 µm, hohe Zahl Partikel keine erhöhte Mortalität Überwiegend Partikel in der Lunge, Fasermasse pro Lunge 4,1 mg, „ferruginous bodies“ schwach ausgeprägte Fibrose anderes Tumorspektrum als mit Asbest: 4 maligne Histiocyto- Tumoren K 0 (40) keine handlungsbedingten Tumoren in anderen Organen	+	
Saffil ^{F)} L 3–5 µm D _a 3,3 µm	20–120	2,5 % atombur	mind. 6 21,5 LZ		5	0/0	0	32	Ratte Alder- ley Park	Pigott 1981 1982	Anteil Partikel im Aerosol wahrsch. niedrig keine erhöhte Mortalität i. d. Lunge überwiegend sehr kurze Fasern (Fragmentierung?) keine Fibrose Tumoren Chrys Lu 5/4 (38), K 0 (34) Nekrose und Degeneration des Riechepithels 2 (32) keine anderen behandlungsbedingten Tumoren	?

F) ICI Ltd. (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Saffil gealtert ^{F)} & ¹	20-120		mind. 6	5	0/0	0	38	Ratte	Pigott	Anteil Partikel im Aerosol wahrsch.	?
L 3-5 µm		2,5%	21,5					Alder-	1981	niedrig	
D _a 3,3 µm		atembar	LZ					ley	1982	keine erhöhte Mortalität	
								Park		i. d. Lunge überwiegend sehr kurze Fasern (Fragmentierung?)	
										keine Fibrose	
										Tumoren Chrys Lu 5/4 (38),	
										K 0 (34), keine anderen behandlungsbedingten Tumoren	
RCF 1	29,1		6	5	8/8	2	123	Ratte	Glass	Verhältnis Partikel/Faser i. Aerosol 1:1	+
Kaolin-	234	187	24					F344	1992	Expos. „nose only“	
Keramikfasern	L _m 15,9 µm	L > 5 µm	LZ					m	Hesterberg	kein signifikant veränd. KG,	
	D _m 0,82 µm	D < 3 µm							1993	keine erhöhte Mortalität	
										Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.)	
										3,7 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶	
										L > 5 µm, D < 3 µm:	
										2,75 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 2,8 × 10 ⁶	
										Fibrose Score 4,0; Chrys 4,0; K 1,0;	
										Tumoren Chrys Lu 7/6 (69);	
										K Lu 3/1 (123)	
RCF 1	16		6	5	2	0	> 100	Ratte	Glass	Expos. „nose only“	?
Kaolin-		115,1	24					F344	1992	Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.)	
Keramikfasern	L _m 20,75 µm	L > 5 µm	LZ					m	Mast	2,7 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶	
	D _m 1,0 µm	D < 3 µm							1992	Fibrose Score 4,0; Chrys 4,0; K 1,0;	
										Tumoren Chrys Lu 7/6 (69);	
										K Lu 3/1 (123)	

F) ICI Ltd. (H)

&) Alterung durch thermische Behandlung bei 1000° C

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition	Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung
Abmessungen der Faserprobe	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³	kritische F. mg/m ³ F/cm ³	h/d d/Wo Mo Studiendauer	Lu	Me b/m	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
	Abmessungen	Aktmessungen								
RCF 1 Kaolin- Keramikfasern	9 L _m 20,7 µm D _m 1,02 µm	73,6 L > 5 µm D < 3 µm	6 24 LZ	5	5	1	> 100 Ratte F344 m	Glass 1992 Mast 1992	Expos. „nose only“ Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 1,8 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ Fibrose Score 4,0; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	?
RCF 1 Kaolin- Keramikfasern	3 L _m 20,75 µm D _m 1,03 µm	26,0 L > 5 µm D < 3 µm	6 24 LZ	5	3	0	> 100 Ratte F344 m	Glass 1992 Mast 1992	Expos. „nose only“ Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 5,5 × 10 ⁴ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ Fibrose Score 3,2; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	?
RCF 1 Kaolin- Keramikfasern	29 L _m 22,1 µm D _m 0,95 µm	2,0 L > 5 µm D < 3 µm	6 24 LZ	5	0	43	> 100 Gold- ham- ster m	Hesterberg 1991	Expos. „nose only“ Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 2,39 × 10 ⁵ F/mg TG, Fibrose Score 4,0	+
RCF 2 Zirkon- Keramikfasern	29 L _m 18,6 µm D _m 1,0 µm	224 L > 5 µm D < 3 µm	6 24 LZ	5	11	3	> 100 Ratte F344 m	Glass 1992 Mast 1992	Expos. „nose only“ Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 9,6 × 10 ⁵ F/mg TG, Chrys 19 × 10 ⁶ , Fibrose Score 4,0; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	+

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

RCF 3 „high purity“ Keramikfasern	29	172	6	5	18	2	>100	Ratte F344 m	Glass 1992 Mast 1992	Expos. „nose only“ Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) $2,7 \times 10^5$ F/mg TG, Chrys 19×10^6 Fibrose Score 4,3; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	+
	L_m 24,2 μ m D_m 1,0 μ m	$L > 5 \mu$ m $D < 3 \mu$ m	LZ								
RCF 4 „after service“ Keramikfasern^{§§)}	30	166	6	5	4	1	>100	Ratte F344 m	Glass 1992 Mast 1992	Expos. „nose only“ Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) $5,9 \times 10^5$ F/mg TG, Chrys 19×10^6 Fibrose Score 3,8; Chrys 4,0; K 1,0; Tumoren Chrys Lu 7/6 (69); K Lu 3/1 (123)	(+)
	L_m 12,7 μ m D_m 1,3 μ m	$L > 5 \mu$ m $D < 3 \mu$ m	LZ								
NEMALITH/BRUCIT											
Brucit mit 10% Chrysotil als Verunreinigung	10	230	7	5	2/2	0	38	Ratte Wistar AF/ Han m	Davis 1985	großer Anteil Partikel im Aerosol geringe Fibrose, Tumoren möglicherweise durch Verunreinigung mit Chrys Tumoren K 0 (36)	?
		ca 20% $L > 5 \mu$ m. 97% $D < 1 \mu$ m.	LZ								
SCHLACKENWOLLE											
US Gypsum^{§)} JV Spinner Wool^{§) w)} D_d 2,7 μ m	10 200	76	6	5	0	0	55	Ratte Os- borne- Mendel w	Smith 1987	Verhältnis Partikel/Faser i. Aerosol 28:1, Exposition „nose only“, Lebenszeit wie Kontrollen Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) $3,08 \times 10^3$ F/mg TG; Krok $3,87 \times 10^5$ Fibrose Score 2,8; Krok 3,7; K 2,2 Metaplasie 0 (55); Krok 4 (57); K 5 (59); Tumoren Krok Lu 2 (b oder m) Me 1 (57), K 0 (59)	?
	L_m 22 μ m D_m 0,9 μ m	$L > 10 \mu$ m $D < 1 \mu$ m	LZ								

§) enthält 27% Cristobalit

w) US Gypsum (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien m.t. inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung
	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo Studiendauer	d/Wo	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
US Gypsum ^b	10		6	5	0	0	69	Gold- ham- ster m	Smith 1987	Verhältnis Partikel/ Faser i. Aerosol 28:1 Exposition „nose only“ Lebenszeit wie K Faserzahl. i. Lunge (Gesamtf.) 3,07 × 10 ³ F/mg TG, Krok 7,31 × 10 ⁵ Fibrose Score 2,4; Krok 2,8; K 1,8 Metaplasie 2 (69), Krok 11 (58), K 3 (57) Tumoren Krok 0 (58), K1 (58)	?
JV Spinner Wool ^{b,w)}	200	76	24								
D _g 2,7 µm	L _m 22 µm D _m 0,9 µm	L > 10 µm D < 1 µm	LZ								
SEPIOLITH											
Sepiolith Madrid (Spanien)	10		6	5	0/2	0	40	Ratte F344	Wagner 1987	Fibrose Score 3,1, Krok 4,0; K 1,2 i. Lunge Fasern nachweisbar, 1,2% > 4 µm bronchioalveoläre Hyperplasie 2 (40), Krok 3 (40), K 0 (40) Tumoren Krok Lu 0/1 (40), K 0 (40)	?
alle L > 6 µm D < 0,5 µm			LZ								

^{w)} US Gypsum (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

STEINWOLLE

Steinwolle ohne Binder (Schweden)	10		7	5	2/0	0	48	Ratte F344	Wagner 1984 b Johnson 1984	Anteil Partikel i. Aerosol <1% Fasermasse pro Lunge 3,11 mg, Chrys 0,42 mg Fibrose Score 3,0; Chrys 4,1; K 1,1 Hyperplasie 1 (48), Chrys 5 (48), K 1 (48) Tumoren Chrys Lu 1/11 (48), K 0 (48)	?
	atembar	227 L > 5 µm D < 3 µm	LZ								
Saint Gobain Steinwolle ^{v)}	24,0–28,2 41	4,14–5,37 11	5	5	0/0	0	48	Ratte Wistar m/w	LeBouffant 1987	nicht alle Tiere über Lebenszeit exponiert Hoher Anteil Partikel i. Aerosol keine Fibrose Entzündung der Nasenschleimhaut Nierenschäden 13 (48), Chrys 7 (47), K 8 (47) Blasensteine 6 (47), Chrys 0 (47), K 2 (47) Faserzahl i. Lunge (Gesamt f.) 5,4 × 10 ⁴ F/mg TG, 5,6% L > 5 µm, Chrys 18 × 10 ⁶ , 19,5% L > 5 µm Fasermasse i. Lunge 2,57 mg/g TG, Chrys 1,4 mg/g TG Tumoren Chrys Lu 9/0 (47)	?
	Fasern und Partikel	L > 5 µm D: atembar	12/24	max 28 Mo							

^{v)} Saint-Gobain, Frankreich (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

Fasertyp	Fasern im Aerosol		Exposition		Tumoren		Tiere		Quelle	weitere Angaben	Bewertung
Abmessungen der Faserprobe	gesamt F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	kritische F. mg/m ³ F/cm ³ Abmessungen	h/d Mo Studiendauer	d/Wo	Lu b/m	Me	Zahl	Spezies Stamm Geschlecht			
WOLLASTONIT											
Wollastonit NYAD-G ^{X)}	10 360	ca. 23% L > 5 µm	6 12 od 24 LZ	5	0	0	117	Ratte F344 m	McConnell 1991	Faserzahl i. Lunge (Gesamtf.) 0,32–0,9 × 10 ⁶ F/g Naßgew. nach 3–5 J. in Formalin (Auflösung?) Fibrose Score 2,0 (12 Mo) 1,6 (24 Mo); Chrys (12 Mo) 4,0; K 1 Tumoren Chrys Lu 20 (52), K 1 (56) in anderen Organen keine behand- lungsbedingten Befunde	?
ORGANISCHE FASERN											
p-ARAMID-FASERN											
p-Aramid Kevlar ^{®Q)}	0,08 ca. 80% L > 5 µm, D meist < 1 µm	2,4 D < 2 µm	6 24 24	5	1/0	0	137	Ratte Lee Charles River m/w	1988	kein veränd. KG, keine erhöhte Mortalität keine Fibrose keine behandlungsbedingten Effekte an anderen Organen/Geweben	?
p-Aramid Kevlar ^{®Q)}	0,32 ca. 80% L > 5 µm, D meist < 1 µm	25,5 D < 2 µm	6 24 24	5	1/0	0	131	Ratte Lee Charles River m/w	1988	kein veränd. KG, keine erhöhte Mortalität minimale Fibrose keine behandlungsbedingten Effekte an anderen Organen/Geweben	?

X) Nyco Inc., Willsboro, New York, USA (H)

Q) Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation (Fortsetzung)

p-Aramid Kevlar[®] ①	0,63		6	5	4/4	0	137	Ratte Lee Charles 1988 River m/w	keine erhöhte Mortalität erhöhtes Lungengewicht bei fast allen Tieren leichte Fibrose bösartige Tumoren: cystisch keratini- sierende Plattenepithelkarzinome, nur bei w, K 1/0 (137) keine behandlungsbedingten Effekte an anderen Organen/Geweben	+
	ca. 80 %	100	24							
	L > 5 µm,	D < 2 µm	24							
	D meist < 1 µm									
p-Aramid Kevlar[®] ①	2,23		6	5	4/7	0	92	Ratte Lee Charles 1988 River m/w	erhöhte Mortalität durch Bronchiolitis wegen Faserakkumulation erhöhtes Lungengewicht bei fast allen Tieren leichte Fibrose bösartige Tumoren: cystisch keratini- sierende Plattenepithelkarzinome, 6 w, 1m, K 1/0 (137) keine behandlungsbedingten Effekte an anderen Organen/Geweben	+
	ca. 80 %	411	24							
	L > 5 µm,	D < 2 µm	24							
	D meist < 1 µm									

① Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Erläuterungen zu Tab. 26. Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer Applikation

Quelle

Autorenname (nur Erstautor) und Jahr

Fasertyp

alle publizierten Angaben, die eine eindeutige Zuordnung des Fasertyps ermöglichen:

bei den natürlichen Mineralfasern

- Bezeichnung des Minerals
- Angaben zur Herkunft wie Lagerstätte, Minenbetreiber, Lieferant
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in Tabelle 7

bei künstlichen Fasern

- Handelsnamen bzw. andere in den Publikationen verwendete Faserbezeichnungen
- Angabe des Herstellers (H) bzw. des Lieferanten der Faserprobe (PL)
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in den Tabellen 8 und 9

Abmessungen der Faserprobe

Angaben zur Charakterisierung des Probenmaterials vor der Aerosolgeneration. Dabei ist zu beachten, daß sich Faserlängen und Durchmesser bei der Generation des Aerosols verändern können.

Fasern im Aerosol

gesamte Fasern Konzentration aller Fasern als Fasermasse (mg/m^3) bzw. Faserzahl (F/cm^3) sowie Angaben zu den **Abmessungen****kritische Fasern** Konzentration der kritischen Fasern (F/cm^3) bezogen auf die jeweils angegebenen **Abmessungen** L_m Median der Länge (mittlere geometrische Länge) D_m Median des Durchmessers (mittlerer geometrischer Durchmesser) L_d durchschnittliche Länge (mittlere arithmetische Länge) D_d durchschnittlicher Durchmesser (mittlerer arithmetischer Durchmesser)

Exposition

Dauer der Exposition

h/d Stunden pro Tag**d/wo** Tage pro Woche**Mo** Monate**Studiendauer** Expositionsdauer und Nachbeobachtungszeit

Tumoren

Tumortypen **Lu** Lungentumoren**b/m** gutartig/bösartig

bei Angabe von nur einer Zahl in der Spalte wurde von den Autoren keine Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren vorgenommen

Me Mesotheliome

Zahl der Tiere mit Lungentumoren bzw. Mesotheliomen

Tiere

Zahl der exponierten Tiere**Spezies, Stamm, Geschlecht**

Quelle

Autorenname (nur Erstautor) und Jahr

weitere Angaben

Abkürzungen: K Kontrolle
 Krok Krokydolith
 Chrys Chrysotil
 TG Trockengewicht

soweit aus den Arbeiten zu entnehmen, werden folgende Angaben gemacht:

Verhältnis Partikelzahl/Faserzahl im Aerosol

Expositionsart: in der Regel Ganzkörperexposition, außer Angabe „nose only“-Exposition

Mortalität und Körpergewichtsentwicklung im Vergleich zu Kontrollen

Faserzahl in der Lunge bei behandelten Tieren und Positivkontrollen (meist liegen nur Daten zu Gesamtfasern und nicht zu kritischen Fasern vor), ggf. Fasermasse in der Lunge

Befunde an der Lunge ausgenommen Tumorbefunde (s. Tumoren)

z. B. Fibrose in „Wagner Scores“ vgl. Hesterberg et al. [1993]

Metaplasie

Tumoren bei den Positiv- und Negativkontrollen

Tumorklassifikation

Zahl der gutartigen/bösartigen Tumoren

Anzahl der exponierten Tiere in Klammern

Bewertung

Bewertung der Befunde, Kriterien siehe Kapitel 4.2.1

Tab. 27. Überblick über die Versuchsbedingungen von Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer, intrapleuraler oder intratrachealer Applikation

	Intraperitonealtest	Intrapleuraltest	Intratrachealtest
Applikationsmodus	i.p. Injektion 1–10 mal in wöchentlichem Abstand	i.pl. Injektion 1 mal; Implantation durch Thorakotomie	i.tr. Instillation 5–20 mal in wöchentlichem Abstand
Gesamtdosis			
Fasermasse [mg/Tier]	0,005–250	20 bzw. 40	2,5–35
Krit. Fasern [F/Tier] ¹⁾	bis zu 55 × 10 ⁹	bis zu 72 × 10 ⁹	bis zu 1,6 × 10 ⁹
Dosierungsschema	in der Regel eine hohe Dosis, teilweise zwei und selten 3 oder mehr Dosierungen	eine einzige Dosis	in der Regel eine Dosis selten 2 Dosierungen
Tierspezies und Tierstämme	Ratte Wistar Sprague-Dawley Osborne-Mendel SIV Maus Swiss-Albino BALB/C Goldhamster Syrischer	Ratte Wistar Sprague-Dawley Osborne-Mendel Fischer 344 Porton	Ratte Wistar Fischer 344 Osborne-Mendel Goldhamster Syrischer
Tierzahl/Dosisgruppe bei der Diagnose erfaßte Tumoren²⁾	15–115 Mesotheliome Sarkome Karzinome	20–50 Mesotheliome „Pleurasarkome“, die Mesotheliomen gleichzusetzen sind	15–138 Lungentumoren Mesotheliome Pleurasarkome Thoraxsarkome

¹⁾ sofern Angabe vorhanden

²⁾ bei verschiedenen Publikationen wurden z. T. nur einzelne dieser Tumortypen erfaßt

Faserstäube

Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien m.t. intratrachealer Applikation

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Be- fund	Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
CALCIUM-NATRIUM-METAPHOSPHAT-FASERN								
Adachi 1991 Ca-Na- Metaphosphat $2\text{CaO}\cdot\text{Na}_2\text{O}\cdot 3\text{P}_2\text{O}_5$	L_m 64 D_m 2,4	< 70% L > 5, D < 3	10 (5 × 2)	< 70% L > 5, D < 3	LT 0/20 ^d 0% ME 1/20 ^d 5%	—	Mortalität und KG o.B. Negativkontrolle ML 0/20 sehr lange und dicke Fasern k.A. zur Zahl krit. Fasern geringe Tierzahl, Befund fraglich	?
CALCIUMSULFATFASERN (GIPS)								
Adachi 1991 Gips (Whisker)	L_m 17,8 D_m 1,0	95% L > 5, D < 3	10 (5 × 2)	95% L > 5, D < 3	ML 0/20 ^d 0%	—	Mortalität und KG o.B. Negativkontrolle ML 0/20 lange Fasern, k.A. zur Zahl krit. Fasern, geringe Tierzahl, Befund fraglich	?
ERIONIT								
Coffin 1992 Erionit „W“ Oregon, USA	L_m 1,6 D_m 0,28	$3,3 \times 10^3$ L > 8, D < 0,25	6	$0,0198 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 38/119 ^a 32% LK 2/119 ^a 1,7%	+	Mortalität erhöht Chrysotil ME 8%, LK 27% Krokydolith ME 7%, LK 4%	
			16	$0,0396 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 73/119 ^a 61% LK 1/119 ^a 0,9%	+	Mortalität erhöht Chrysotil ME 11%, LK 14% Krokydolith ME 5%, LK 1%	
			32	$0,106 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 96/119 ^a 81% LK 5/119 ^a 4,3%	+	Mortalität erhöht Chrysotil ME 10%, LK 2% Krokydolith ME 4%, LK 9% Negativkontrolle ME 1,4% LK 1,4%	+

Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien mit intratrachealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Be- fund	Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
Pott 1993 Erionit (k.w.A.)	k. A.	$13,3 \times 10^3$ L > 5, D < 2	2,5 5 \times 0,5	$0,1 \times 10^9$ L > 5, D < 2	PLT 1/39	?	unvollständige Dokumentation Negativkontrollen PLT 0/39 und 0/40, ALT 5/39 und 2/40 Befunde fraglich	
					3%			
			ALT 7/39	?				
			18%					
PLT 2/40	?							
5%								
ALT 0/40								
			7,5 15 \times 0,5	$0,3 \times 10^9$?
GLASFASERN								
Pott 1993 Glasfaser JM 104 ^{A)} Glastyp 475	k. A.	160×10^3 L > 5, D < 2	5 (10 \times 0,5)	$0,8 \times 10^9$ L > 5, D < 2	PLT 1/55	-	k. A. zur Mortalität	
					2%			
			ALT 8/55	(+)				
			15%					
PLT 5/38	(+)							
13%								
ALT 4/38								
			10 (20 \times 0,5)	$1,6 \times 10^9$ L > 5, D < 2				+
Pott 1984 a Mohr 1984 Glasfaser JM 104 ^{A)}	L _m 7,0 D _m 0,3	k. A.	8 (8 \times 1)	k. A.	LK 5/136 ^d	?	k. A. zur Mortalität Krokydolith (8 mg) LK 9/142, ME 8/142, TS 1/142 Negativkontrolle LK 0/135, ME 0/135, TS 2/135	
					4%			
					ME 37/136 ^d	+		
					27%			
TS 6/136 ^d	-							
4%								

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien mit intratrachealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^{-2})	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Be- fund	Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
Gross 1976 Glasfaser ohne Binder (für Versuchs- zwecke)	L k. A. D _d 1	k. A.	10,5	k. A.	ML 0/15 ^e	—	Befunde fraglich, da unzureichende Faser- charakterisierung	
			(3 × 3,5)	k. A.	0%	—		
			35	k. A.	ML 0/30 ^e	—		
			(10 × 3,5)	k. A.	0%	—		
Gross 1976 Glasfaser mit Phenol- Formaldehyd- Binder (für Versuchs- zwecke)	L k. A. D _d 1	k. A.	10,5	k. A.	ML 0/12 ^e	—	Befunde fraglich, da unzureichende Faser- charakterisierung	?
			(3 × 3,5)	k. A.	0%	—		
			35	k. A.	ML 0/30 ^e	—		
			(10 × 3,5)	k. A.	0%	—		
			3,5	k. A.	ML 0/12 ^e	—		
			(2 × 1,75)	k. A.	0%	—		
10,5	k. A.	ML 0/12 ^e	—					
(3 × 3,5)	k. A.	0%	—					
Gross 1976 Glasfaser mit Stärke- binder (für Versuchs- zwecke)	L k. A. D _d 1	k. A.	10,5	k. A.	ML 0/15 ^e	—	Befunde fraglich, da unzureichende Faser- charakterisierung	?
			(3 × 3,5)	k. A.	0%	—		
			35	k. A.	ML 0/30 ^e	—		
			(10 × 3,5)	k. A.	0%	—		
			10,5	k. A.	ML 0/12 ^e	—		
			(3 × 3,5)	k. A.	0%	—		?

Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien mit intratrachealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ²⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Be- fund	Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
Drew 1987 Glasfaser „lang, 60 \times 1,5 μm “ ohne Binder, (für Versuchs- zwecke) ^{3B)}	L _m 54 D _d 1,59	k. A.	5 (10 \times 0,5)	k. A.	LT 1/21 ^c 5%	–	Negativkontrolle LT 1/21	
			5 (10 \times 0,5)	k. A.	LT 3/31 ^c 10%	–	Negativkontrolle LT 1/36	
			20 (10 \times 0,5)	k. A.	LT 1/44 ^c 2%	–	Negativkontrolle LT 3/44	
			20	k. A.	LT 0/12 ^c 0%	–	Negativkontrolle LT 0/18 Körpergewichtsentwicklung und Mortalität o.B. Befunde fraglich, da Positivkontrolle Kroky- dolith (5 mg) LT 1/46 und k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Drew 1987 Glasfaser „kurz 5 \times 1,5 μm “ ohne Binder, (für Versuchs- zwecke) ^{B)}	L _m 5,1 D _d 1,69	k. A.	5 (10 \times 0,5)	k. A.	LT 0/21 ^c 0%	–	Negativkontrolle LT 1/21	
			5 (10 \times 0,5)	k. A.	LT 0/33 ^c 0%	–	Negativkontrolle LT 1/36	
			20 (10 \times 0,5)	k. A.	LT 0/12 ^c 0%	–	Negativkontrolle LT 0/18	
			2	k. A.	LT 0/23 ^c 0%	–	Negativkontrolle LT 0/18	
			20	k. A.	LT 3/42 ^c 7%	–	Negativkontrolle LT 3/44 Körpergewichtsentwicklung und Mortalität o.B. Befunde fraglich, da Positivkontrolle Kroky- dolith (5 mg) LT 1/46 und k. A. zur Zahl krit. Fasern	?

^{B)} Thermal Insulation Manufacturers' Association (TIMA Inc.) (PL)

Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien mit intratrachealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Be- fund	Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
KALIUMTITANATFASERN								
Adachi 1991 Kaliumhexa- titanat $\text{K}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ (Whisker)	L_m 7,2 D_m 0,36	86% L > 4, D < 3	10 (5 × 2)	86% L > 4, D < 3	ML 0/20 ^d 0%	—	Mortalität und KG o.B. starke Pleuraverdickung Negativkontrolle ML 0/20 k.A. zur Zahl krit. Fasern geringe Tierzahl, Befund fraglich	?
KERAMIKFASERN								
Smith 1987 Carborundum® Fibrefrac® ^{B)} C) ohne Binder	L_m 25 D_m 0,9	16×10^3 L > 5, D < 3	10	$0,16 \times 10^9$ L > 5, D < 3	PT 0/25 ^d 0%	—	Mortalität o.B. 16% Fibrose, 0% bronchio- alveoläre Metaplasie, langfaserige Probe, geringe Zahl krit. Fasern Befund fraglich	?
Smith 1987 Carborundum® Fibrefrac® ^{B)} C) ohne Binder	L_m 25 D_m 0,9	16×10^3 L > 5, D < 3	10	$0,16 \times 10^9$ L > 5, D < 3	PT 0/22 ^b 0%	—	Mortalität o.B. 9% Fibrose, 27% bronchio- alveoläre Metaplasie, langfaserige Probe, geringe Zahl krit. Fasern Befund fraglich	?

^{B)} Thermal Insulation Manufacturers' Association (TIMA Inc.) (PL)

^{C)} Carborundum (H)

Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien mit intratrachealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Be- fund	Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
MAGNESIUM-OXID-SULFAT-FASERN								
Adachi 1991 Magnesium- Oxid-Sulfat „basisches Magnesiumsulfat“ $\text{MgSO}_4 \cdot 5\text{MgO} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	L _m 22 D _m 0,45	99% L > 5, D < 3	10 (5 × 2)	99% L > 5, D < 3	LT 1/20 ^d 5% ME 2/20 ^d 10%	(+)	Mortalität und KG o.B. Pleuraverdickung, maligne Histiocytozytome der Niere 2/20 Negativkontrolle: keine Tumoren k.A. zur Zahl krit. Fasern geringe Tierzahl, Befund fraglich	?
SILICIUMCARBIDFASERN								
Pott 1993 Silicium- carbid	L _m 3,1 D _m 0,31	10C × 10 ³ L > 5, D < 2	5 (10 × 0,5)	0,5 × 10 ⁹ F L > 5, D < 2	PLT 9/37 24% ALT 3/37 8%	+	k.A. zur Mortalität	
			10 (20 × 0,5)	1,0 × 10 ⁹ F L > 5, D < 2	PLT 12/39 39% ALT 8/3 21%	+	k.A. zur Mortalität Negativkontrollen PLT 0/39 und 0/40, ALT 5/39 und 2/40	+
STEINWOLLE								
Adachi 1991 Steinwolle	L _m 296 D _m 6,1	k.A. (D: 11% < 2)	10 (5 × 2)	k.A. (D: 11% < 2)	ML 0/20 ^d 0%	-	Mortalität und KG o.B. Fibrose, Pleuraverdickung sehr lange und dicke Fasern Negativkontrolle ML 0/20 k.A. zur Zahl krit. Fasern geringe Tierzahl Befund fraglich	?

Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien mit intratrachealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Be- fund	Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
Pott 1993 Steinwolle (k.w.A.)	k. A.	0,8 \times 10 ³ L > 5, D < 2	5	0,004 \times 10 ⁹ L > 5, D < 2	PLT 0/59 0% ALT 5/59 8%	—	geringe Zahl krit. Fasern Negativkontrollen PLT 0/39 und 0/40, ALT 5/39 und 2/40 Bewertung fraglich	
			10	0,008 \times 10 ⁹ L > 5, D < 2	PLT 0/40 0% ALT 4/40 10%	—		

?

Erläuterungen zu Tab. 28. Kanzerogenitätsstudien mit intratrachealer Applikation von Fasern

Quelle

Autorenname (nur Erstautor) und Jahr

Fasertyp alle publizierten Angaben, die eine eindeutige Zuordnung des Fasertyps ermöglichen:

bei den natürlichen Mineralfasern

- Bezeichnung des Minerals
- Angaben zur Herkunft wie Lagerstätte, Minenbetreiber, Lieferant
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in Tabelle 7

bei künstlichen Fasern

- Handelsnamen bzw. andere in den Publikationen verwendete Faserbezeichnungen
- Angabe des Herstellers (H) bzw. des Lieferanten der Faserprobe (PL)

Angaben zur chemischen Zusammensetzung in den Tabellen 8 und 9

1) Angaben zu Faserabmessungen

- L** Länge
- D** Durchmesser
- L_m** Median der Länge (mittlere geometrische Länge)
- D_m** Median der Durchmesser (mittlerer geometrischer Durchmesser)
- L_d** durchschnittliche Länge (mittlere arithmetische Länge)
- D_d** durchschnittlicher Durchmesser (mittlerer arithmetischer Durchmesser)

2) krit. Fasern/µg

spezifische Zahl kritischer Fasern mit den jeweils angegebenen **Abmessungen** bzw. Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl aller Fasern; Angaben zu Partikelanteilen unter⁶⁾

3) Dosis

Gesamtdosis

Zahl der in wöchentlichem Abstand applizierten Einzeldosen × Einzeldosis

4) krit. Fasern/Dosis

Zahl der applizierten kritischen Fasern bezogen auf die jeweils angegebenen **Abmessungen**
Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl der applizierten Fasern

5) Tumoren

Tumortypen, die in der Publikation beschrieben wurden

(z. T. Ergänzungen in der Spalte Anmerkungen):

- ME** Mesotheliome
- PS** Pleurasarkome
- TS** Thoraxsarkome
- ML** Mesotheliome der Pleura und Lungentumoren
- LT** Lungentumoren
- LK** Lungenkarzinome
- PT** primäre Tumoren (k.w.A.)
- PLT** primäre Lungentumoren: Adenome, Adenokarzinome, Plattenepitheltumoren und zystisch keratinisierende Plattenepitheltumoren
- ALT** andere Lungentumoren: Fibrosarkome, Lymphosarkome, Mesotheliome und Lungenmetastasen von Tumoren anderer Organe

Tumorzinzidenz: Zahl der Tiere mit Tumoren/Gesamtzahl untersuchter Tiere

Tierspezies: in der Regel

Wistar-Ratten, außer

^a Fischer 344 Ratte

^b Osborne-Mendel Ratte

^c Ratte (k.w.A.)

^d Syrische Goldhamster

^e Hamster (k.w.A.)

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation

Quelle Fasertyp	L [µm] D [µm] ¹⁾	krit. Fasern/µg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
ANORGANISCHE FASERN								
ALUMINIUMOXIDFASERN								
Stanton 1981 Aluminiumoxid Whisker ^{D)}	k. A. L > 4, D < 2,5 4,3 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	6,6 × 10 ³	40	0,26 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,17 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 15/24 ^b 63%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Aluminiumoxid Whisker ^{D)}	k. A. L > 4, D < 2,5 0,89 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	2,4 × 10 ³	40	0,098 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,036 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 8/27 ^b 30%	+	k. A. zur Mortalität	
Stanton 1981 Aluminiumoxid Whisker ^{D)}	k. A. L > 4, D < 2,5 0,30 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	1,2 × 10 ³	40	0,049 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,012 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 9/27 ^b 33%	+	k. A. zur Mortalität Faserprobe tendierte zur Verklumpung	+
Stanton 1981 Aluminiumoxid Whisker ^{D)}	k. A. L > 4, D < 2,5 0,40 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	4,9 × 10 ³	40	0,20 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,016 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 4/25 ^b 16%	(+)	k. A. zur Mortalität Verunreinigung mit Aluminiumnitridwhiskern	?
Stanton 1981 Aluminiumoxid Whisker ^{D)}	k. A. L > 4, D < 2,5 5,37 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	61,7 × 10 ³	40	2,5 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,22 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 4/22 ^b 18%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Aluminiumoxid Whisker ^{D)}	k. A. L > 4, D < 2,5 0,0066 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	0,16 × 10 ³	40	0,006 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,00026 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 2/28 ^b 7%	-	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?

^{D)} General Technologies Corp. oder Thermokinetics Fiber Inc. (H)

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Stanton 1981 Aluminiumoxid Whisker ^{b)}	k. A.	$0,11 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,0044 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 1/25 ^{b)} 4%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
ATTAPULGIT/PALYGORSKIT								
Wagner 1987 Attapulgit Lebrija, Spanien	L < 2	n. v. ⁷⁾ L < 2	20	n. v. ⁷⁾ L < 2	ME 2/40 ^{d)} 5%	—	Probe ohne krit. Fasern Befund fraglich	?
Wagner 1987 Palygorskit Leicester, England	L 45% < 3 D < 0,3	3600×10^3 L > 6, D < 0,3 19%	20	72×10^9 L > 6, D < 0,3 19%	ME 30/32 ^{d)} 94%	+	k. A. zur Mortalität	+
Wagner 1987 Attapulgit Torrejon, Spanien	L 68% < 2 D < 0,2	$3 \cdot 10 \times 10^3$ L > 6, D < 0,2 2%	20	$6,2 \times 10^9$ L > 6, D < 0,2 2%	ME 14/40 ^{d)} 35%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Attapulgit Georgia, USA	L < 4	n. v. ⁷⁾ L > 4, D < 2,5	40	n. v. ⁷⁾ L > 4, D < 2,5	PS 2/29 ^{b)} 7%	—	k. A. zur Mortalität sehr kurzfasrig, 10% Quarzverunreinigung	?
Stanton 1981 Attapulgit Georgia, USA	k. A.	131×10^3 L > 4, D < 2,5 < 0,5% n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$5,2 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 < 0,5% n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 2/29 ^{b)} 7%	—	k. A. zur Mortalität sehr kurzfasrig, 10% Quarzverunreinigung	?

^{b)} General Technologies Corp. oder Thermokinetics Fiber Inc. (H)

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Coffin 1992 Attapulgit Georgia, USA	L 99% < 1 D 99% < 0,1	k. A.	0,5–32	k. A.	ME nicht ^d erhöht	–	Mortalität o.B., k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
DAWSONIT								
Stanton 1981 Dawsonit synth. „5“ [*])	k. A.	147 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 87 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	5,9 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 3,5 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 26/29 ^b 90%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Dawsonit synth. „1“ [*])	k. A.	83 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 46 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	3,3 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 1,8 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 20/25 ^b 80%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Dawsonit synth. „7“ [*])	k. A.	138 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 51 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	5,5 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 2,1 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 16/30 ^b 53%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Dawsonit natürl. Tansania „4“ [*])	k. A.	63 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 10 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	2,5 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,41 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 11/26 ^b 42%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Dawsonit synth. „3“ ^{*)})	k. A.	759 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 537 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	30,4 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 22 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 9/24 ^b 38%	+	k. A. zur Mortalität	+

*) Kommerzielles Produkt

^{s)} Bureau of Mines, U.S. Department of Interior (H)

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewertung
Stanton 1981 Dawsonit synth. „6“*)	k. A.	n. v. ⁷⁾ L > 4, D < 2,5	40	n. v. ⁷⁾ L > 4, D < 2,5	PS 3/30 ^{b)} 10%	–	k. A. zur Mortalität keine krit. Fasern	?
Stanton 1981 Dawsonit synth. „2“*)	k. A.	$0,94 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,037 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 2/27 ^{b)} 7%	–	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
ERIONIT								
Wagner 1985 Erionit Oregon, USA	L 59% < 4 41%	12×10^3 L > 4, D < 1	20	$0,24 \times 10^9$ L > 4, D < 1 41%	ME 40/40 ^{d)} 100%	+	sehr hohe Mortalität	+
Wagner 1990 Erionit Oregon, USA	L 59% < 4 41%	12×10^3 L > 4, D < 1	20	$0,24 \times 10^9$ L > 4, D < 1 41%	ME 30/32 ^{d)} 94%	+	k. A. zur Mortalität	
Carthew 1992 Erionit Oregon, USA	L 59% < 4 41%	12×10^3 L > 4, D < 1	0,01 0,05 0,1 0,5	$0,00012 \times 10^9$ L > 4, D < 1 $0,0006 \times 10^9$ L > 4, D < 1 $0,0012 \times 10^9$ L > 4, D < 1 $0,006 \times 10^9$ L > 4, D < 1	ME 0/27 0% ME 12/40 30% ME 19/40 48% ME 36/40 90%	– + + +	k. A. zur Mortalität	+

*) Kommerzielles Produkt

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Wagner 1985 Erionit Karain, Türkei	L 90% < 4 D < 1	24×10^3 L > 4, D < 1 10%	20	$0,48 \times 10^9$ L > 4, D < 1 10%	ME 38/40 ^d 95%	+	sehr hohe Mortalität	
Maltoni 1989 Erionit „Sedimentary“	k. A.	k. A.	25	k. A.	ME 35/40 ^a 88%	+	unvollständige Dokumentation	+
Hill 1990 Erionit Oregon, USA	k. A.	20×10^3 L > 6, D < 1,6	0,001	$0,00002 \times 10^9$ L > 6, D < 1,6	ME 0/10 ^e 0%	-	Mortalität o.B.	
			0,01	$0,0002 \times 10^9$ L > 6, D < 1,6	ME 0/10 ^e 0%	-	Mortalität o.B.	
			0,1	$0,002 \times 10^9$ L > 6, D < 1,6	ME 5/10 ^e 50%	+	Mortalität o.B.	
			1	$0,02 \times 10^9$ L > 6, D < 1,6	ME 9/10 ^e 90%	+	Mortalität erhöht	
			10	$0,2 \times 10^9$ L > 6, D < 1,6	ME 9/10 ^e 90%	+	Mortalität erhöht	
			20	2×10^9 L > 6, D < 1,6	ME 8/10 ^e 80%	+	Mortalität erhöht	+
Coffin 1988, 1992 Erionit „W“ Oregon, USA	L _m 1,6 D _m 0,28	$3,3 \times 10^3$ L > 8, D < 0,25	0,5	$0,0017 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 50/50 ^d 100%	+	Mortalität erhöht	
			2	$0,0066 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 47/50 ^d 94%	+	Mortalität erhöht	
			4	$0,013 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 50/50 ^d 100%	+	Mortalität erhöht	
			8	$0,026 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 46/50 ^d 93%	+	Mortalität erhöht	
			16	$0,052 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 48/50 ^d 96%	+	Mortalität erhöht	
			32	$0,104 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	ME 46/50 ^d 93%	+	Mortalität erhöht	+

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Coffin 1988, 1992 Erionit „C“ Oregon, USA	L _m 0,99 D _m 0,13	2,1 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	0,5	0,0011 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	ME 40/50 ^d	+	Mortalität erhöht 80%	
			2	0,0042 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	ME 44/50 ^d	+	Mortalität erhöht 88%	
	4	0,0084 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	4	0,0084 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	ME 42/50 ^d	+	Mortalität erhöht 84%	
			8	0,017 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	ME 43/50 ^d	+	Mortalität erhöht 86%	
	16	0,034 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	16	0,034 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	ME 44/50 ^d	+	Mortalität erhöht 88%	
			32	0,068 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	ME 46/50 ^d	+	Mortalität erhöht 92%	+
GLASFASERN								
Wagner 1984 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	L 88% < 5 D 36% < 0,2	151 × 10 ³ L > 5, D < 3	20	3,02 × 10 ⁹ L > 5, D < 3	ME 4/48 ^a	-	k. A. zur Mortalität Faseranteil 91%, Partikelanteil 9%; Chrysotil ME 6/48	?
Wagner 1976 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	L _m 1,7 D _m 0,12	k. A.	20	k. A.	ME 4/32	(+)	Mortalität o.B., ausge- prägte Mesothelhyper- plasien, Negativkontrolle 0/32	+
Monchaux 1981 Glasfaser JM 104 ^{^)}	L _m 5,9 D _m 0,23	103 × 10 ³ L > 8, D < 0,25 11%	20	2,1 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25 11%	ME 6/45 ^a	+	Mortalität o.B. LK 0/45	+

^{^)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Wagner 1976 Glasfaser JM 110 ^{A)}	L _m 22 D _m 1,8	k. A.	20	k. A.	ME 0/32 0%	—	geringe Mesothelhyper- plasien k. A. zur Zahl krit. Fasern Befund fraglich	?
Wagner 1973 „Borsilikat- faser“	L 60% > 20 D 30% 1,5–2,5	k. A.	20	k. A.	ME 0/35 0%	—	Mortalität o.B. k. A. zur Zahl krit. Fasern Befund fraglich	?
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „1“ (MOL) ^{E)} „lang“ ^{**)}	D < 1	246 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 148 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	9,85 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 5,8 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 9/17 ^b 53%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „2“ (M6D) ^{E)} *)	D < 2	59 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 19,5 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	2,36 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,78 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 12/31 ^b 39%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1972, 1977, 1981 Glasfaser „3“ (KL) „lang“ ^{***)}	D < 3	20,9 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 3,89 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	0,83 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 0,16 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 20/29 ^b 69%	+	k. A. zur Mortalität	+

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

^{E)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (PL)

^{*)} Borsilikatglas

^{***)} „AAA feine Glasfaser“

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „4“ (M6L) ^{E)} „lang“ ^{*)}	D < 2	30,3 $\times 10^3$ L > 4, D < 2,5 10,5 $\times 10^3$ L > 8, D < 0,25	40	1,2 $\times 10^9$ L > 4, D < 2,5 0,42 $\times 10^9$ L > 8, D < 0,25	PS 18/29 ^b 62%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1972, 1977, 1981 Glasfaser „5“ (KW) „gesamt“ ^{**) * *)}	D < 3	2,4 $\times 10^3$ L > 4, D < 2,5 1,3 $\times 10^3$ L > 8, D < 0,25	40	0,097 $\times 10^9$ L > 4, D < 2,5 0,04 $\times 10^9$ L > 8, D < 0,25	PS 16/25 ^b 64%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „6“ (M6W) ^{E)} „gesamt“ ^{*)}	D < 2	25,3 $\times 10^3$ L > 4, D < 2,5 16,2 $\times 10^3$ L > 8, D < 0,25	40	1,17 $\times 10^9$ L > 4, D < 2,5 0,41 $\times 10^9$ L > 8, D < 0,25	PS 7/22 ^b 32%	+	k. A. zur Mortalität	+
Stanton 1981 Glasfaser gelaugt, 100% SiO ₂ „20“	L 100% > 64 D 100% > 4	n.v. ⁷⁾ L > 4, D < 2,5	40	n.v. ⁷⁾ L > 4, D < 2,5	PS 4/25 ^b 16%	(+)	k. A. zur Mortalität	+

E) Manville Corp., Denver, Colorado, USA (PL)

*) Borsilikatglas

**) „AAA feine Glasfaser“

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Stanton 1972, 1977, 1981 Glasfaser „7“ (KCP) „gemahlen mit Harnstoff- Formaldehyd- Binder“ **)	D < 3	6,7 $\times 10^3$ L > 4, D < 2,5 0,32 $\times 10^3$ L > 8, D < 0,25	40	0,256 $\times 10^9$ L > 4, D < 2,5 0,13 $\times 10^9$ L > 8, D < 0,25	PS 5/28 ^b 18%	(+)	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern geringe Metallkontamina- tion durch Mahlvorgang	+
Stanton 1972, 1977, 1981 Glasfaser „8“ (KUP) „gemahlen“ **)	D < 3	8,75 $\times 10^3$ L > 4, D < 2,5 1,02 $\times 10^3$ L > 8, D < 0,25	40	0,35 $\times 10^9$ L > 4, D < 2,5 0,041 $\times 10^9$ L > 8, D < 0,25	PS 3/26 ^b 12%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern geringe Metallkontamina- tion durch Mahlvorgang	?
Stanton 1981 Glasfaser „19“ gelaugt, 100% SiO ₂	k. A.	0,018 $\times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	0,00072 $\times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 2/28 ^b 7%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „9“ (M8L) ^{E)} „lang“ *)	D < 5	1,15 $\times 10^3$ L > 4, D < 2,5 0,069 $\times 10^3$ L > 8, D < 0,25	40	0,046 $\times 10^9$ L > 4, D < 2,5 0,003 $\times 10^9$ L > 8, D < 0,25	PS 2/28 ^b 7%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?

**), „AAA feine Glasfaser“

^{E)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (PL)

^{*)} Borsilikatglas

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg^3)]	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „10“ (MOS) ^{E)} „kurz“ ^{**)}	D < 1	$3,02 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,121 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 2/27 ^{b)} 7%	–	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
Stanton 1972, 1977, 1981 Glasfaser „11“ (K2P) „gemahlen“ ^{**)}	D < 3	$8,22 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,329 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 1/27 ^{b)} 3%	–	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern Metallkontamination durch Mahlvorgang	?
Stanton 1972, 1977, 1981 Glasfaser „13“ (KFP) „gemahlen“ ^{**)}	D < 3	$0,124 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,005 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 1/27 ^{b)} 3%	–	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern Metallkontamination durch Mahlvorgang	?
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „14“ (P2P), Iso- lierwolle mit Phenol-Form- aldehyd-Binder ^{*)} ⁵⁾	k. A.	$0,025 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,001 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 1/25 ^{b)} 4%	–	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern dicke Fasern Metallkontamination durch Mahlvorgang	?

E) Manville Corp., Denver, Colorado, USA (PL)

*) Borsilikatglas

**) „AAA feine Glasfaser“

*) Kommerzielles Produkt

5) CaO- und NaO-Gehalt höher als bei Borsilikatglas

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „15“ (Y2P), Isolierwolle mit Phenol-Form- aldehyd-Binder *)	k. A.	$0,199 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 $0,02 \times 10^3$ L > 8, D < 0,25	40	$0,008 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 $0,0008 \times 10^3$ L > 8, D < 0,25	PS 1/24 ^b 4%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern Metallkontamination durch Mahlvorgang	
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „16“ (M8S) ^{E)} „kurz“ *)	D < 5	$10,3 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,41 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 1/29 ^b 3%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „17“ (M6S) ^{E)} „kurz“ *)	D < 2	$34,9 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$1,4 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 0/28 ^b 0%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
Stanton 1977, 1981 Glasfaser „18“ (YW), Isolierwolle mit Phenol-Form- aldehyd-Binder *)	L 100% > 8 D 100% > 0,5	$0,027 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,0001 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 0/115 ^b 0%	—	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern lange, dicke Fasern	?

*) Kommerzielles Produkt

^{E)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (PL)

⁷⁾ Borsilikatglas

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Wagner 1984 b Glaswolle mit Binder**), England	L 70% < 5 D 70% < 0,6	1×10^3 L > 5, D < 3	20	$0,22 \times 10^9$ L > 5, D < 3	ME 1/48 ^a 2%	—	k. A. zur Mortalität Faseranteil 33% Partikelanteil 67% Chrysotil ME 6/48	?
Wagner 1984 b Glaswolle ohne Binder**), England	L 58% < 5 D 63% < 0,6	21×10^3 L > 5, D < 3	20	$0,42 \times 10^9$ F L > 5, D < 3	ME 1/48 ^a 2%	—	k. A. zur Mortalität Faseranteil 29% Partikelanteil 71% Chrysotil ME 6/48	?
HALLOYSIT								
Stanton 1981 Halloysit „1“ ^{§)} Hongkong	k. A.	1535×10^3 L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$61,4 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 4/25 ^b 16%	(+)	k. A. zur Mortalität k. A. zur Reinheit	?
Stanton 1981 Halloysit „2“ ^{§)} Hongkong	k. A.	129×10^3 L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$5,2 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 5/28 ^b 18%	(+)	k. A. zur Mortalität k. A. zur Reinheit	?
KALIUMTITANATFASERN								
Stanton 1981 Kaliumokta- titanat „1“	k. A.	652×10^3 L > 4, D < 2,5 87×10^3 L > 8, D < 0,25	40	$26,1 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 $4,9 \times 10^9$ L > 8, D < 0,25	PS 21/29 ^b 72%	+	k. A. zur Mortalität	+

**) Kommerzielles Produkt mit Binder, Fasertyp ohne Binder für Versuchszwecke durch Erhitzen auf 450 °C hergestellt
§) aus der Frischwasserversorgung von Hongkong gewonnen

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewertung
Stanton 1981 Kaliumokta- titanat „2“	k. A.	284 \times 10 ³ L > 4, D < 2,5 50 \times 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	11,4 \times 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 2,0 \times 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 20/29 ^b 69%	+	k. A. zur Mortalität	
KERAMIKFASERN								
Wagner 1973 „Aluminium- silikatfaser“	k. A.	k. A.	20	k. A.	ME 3/31 10%	—	Mortalität o.B. neg. Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Stanton 1981 Zirkonoxid- keramikfaser „Glasfaser 22“	k. A.	0,282 \times 10 ³ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	0,011 \times 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 1/45 2%	—	90% Zirkonoxid k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
Stanton 1981 Aluminiumoxid- keramikfaser „Glasfaser 21“	k. A.	0,086 \times 10 ³ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	0,0006 \times 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 2/47 4%	—	80% Aluminiumoxid k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	?
Pigott 1982 Saffil ^{f)}	L _m k. A. D _m 3,3	k. A.	20	k. A.	ME 0/48 ^{f)} 0%	—	unzureichende Proben- charakterisierung Chrysotil ME 7/48	?
Pigott 1982 Saffil ^{f)} gealtert ^{&)}	k. A.	k. A.	20	k. A.	ME 0/48 ^{f)} 0%	—	unzureichende Proben- charakterisierung Chrysotil ME 7/48	?

^{f)} ICI Ltd. (H)

^{&)} Alterung durch thermische Behandlung bei 1000 °C

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewertung
NEMALITH/BRUCIT								
Wagner 1973 Brucit, Canada	k. A.	k. A.	25	k. A.	ME 18/32 56%	+	Chrysotil-Verunreinigung	?
SCHLACKENWOLLE								
Stanton 1977, 1981 „Glasfaser 12“ (O2P) Mineralwolle (Silikat und Schlacke) mit Phenol-Form- aldehyd-Binder*)	k. A.	$0,33 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	40	$0,015 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾ L > 8, D < 0,25	PS 1/25 4%	-	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern Metallkontamination durch Mahlvorgang	?
Wagner 1984 Schlacken- wolle mit Binder, BRD**)	L 67% < 5 D 69% < 1	$6,0 \times 10^3$ L > 5, D < 3	20	$0,12 \times 10^9$ F L > 5, D < 3	ME 0/48* 0%	-	k. A. zur Mortalität Faseranteil 13% Partikelanteil 87% Chrysotil ME 6/48	?
Wagner 1984 Schlacken- wolle ohne Binder, BRD**)	L 80% < 5 D 82% < 1	$6,5 \times 10^3$ L > 5, D < 3	20	$0,13 \times 10^9$ F L > 5, D < 3	ME 0/48* 0%	-	k. A. zur Mortalität Faseranteil 11% Partikelanteil 89% Chrysotil ME 6/48	?

*) Kommerzielles Produkt

**) Kommerzielles Produkt mit Binder, Fasertyp ohne Binder für Versuchszwecke durch Erhitzen auf 450 °C hergestellt

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
SEPIOLITH								
Wagner 1987 Sepiolith Madrid, Spanien	L 57% < 2	1,9% L > 6, D < 0,5	20	1,9% L > 6, D < 0,5	ME 1/40 ^d 3%	—	neg. Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
SILICIUMCARBIDFASERN								
Stanton 1981 Siliciumcarbid ^{d)} (Whisker)	k. A.	261 × 10 ³ L > 4, D < 2,5 141 × 10 ³ L > 8, D < 0,25	40	10,4 × 10 ⁹ L > 4, D < 2,5 5,7 × 10 ⁹ L > 8, D < 0,25	PS 17/26 ^b 65%	+	k. A. zur Mortalität	+
STEINWOLLE								
Wagner 1984 Steinwolle mit Binder, Schweden **)	L 70% < 5 D 52% < 0,6	8 × 10 ³ L > 5, D < 3	20	0,16 × 10 ⁹ L > 5, D < 3	ME 3/48 ^a 6%	—	k. A. zur Mortalität Faseranteil 14% Partikelanteil 86% Chrysotil ME 6/48	?
Wagner 1984 Steinwolle ohne Binder, Schweden **)	L 70% < 5 D 58% < 0,6	13 × 10 ³ L > 5, D < 3	20	0,26 × 10 ⁹ L > 5, D < 3	ME 2/48 ^a 6%	—	k. A. zur Mortalität Faseranteil 18% Partikelanteil 82% Chrysotil ME 6/48	?

^{d)} General Technologies Corp. oder Thermokinetics Fiber Inc. (H)

***) Kommerzielles Produkt mit Binder, Fasertyp ohne Binder für Versuchszwecke durch Erhitzen auf 450 °C hergestellt

Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
WOLLASTONIT								
Stanton 1981 Wollastonit „1“ Kanada	k. A.	$3,5 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	40	$0,14 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	PS 5/20 ^b 25%	+	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	
		L > 8, D < 0,25		L > 8, D < 0,25				+
Stanton 1981 Wollastonit „3“ Kanada	k. A.	$5,0 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	40	$0,2 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	PS 3/21 ^b 14%	?	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	
		L > 8, D < 0,25		L > 8, D < 0,25				?
Stanton 1981 Wollastonit „2“ Kanada	k. A.	$2,7 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	40	$0,1 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	PS 2/25 ^b 8%	-	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	
		L > 8, D < 0,25		L > 8, D < 0,25				?
Stanton 1981 Wollastonit „4“ Kanada	k. A.	$0,26 \times 10^3$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	40	$0,01 \times 10^9$ L > 4, D < 2,5 n. v. ⁷⁾	PS 0/24 ^b	-	k. A. zur Mortalität geringe Zahl krit. Fasern	
		L > 8, D < 0,25		L > 8, D < 0,25				?

Erläuterungen zu Tab. 29. Kanzerogenitätsstudien mit intrapleuraler Applikation von Fasern**Quelle**

Autorenname (nur Erstautor) und Jahr

Fasertyp alle publizierten Angaben, die eine eindeutige Zuordnung des Fasertyps ermöglichen:

bei den natürlichen Mineralfasern

- Bezeichnung des Minerals
- Angaben zur Herkunft wie Lagerstätte, Minenbetreiber, Lieferant

Angaben zur chemischen Zusammensetzung in Tabelle 7

bei künstlichen Fasern

- Handelsnamen bzw. andere in den Publikationen verwendete Faserbezeichnungen
- Angabe des Herstellers (H) bzw. des Lieferanten der Faserprobe (PL)

Angaben zur chemischen Zusammensetzung in den Tabellen 8 und 9

1) Angaben zu Faserabmessungen

- L Länge
- D Durchmesser
- L_m Median der Länge (mittlere geometrische Länge)
- D_m Median des Durchmessers (mittlerer geometrischer Durchmesser)
- L_d durchschnittliche Länge (mittlere arithmetische Länge)
- D_d durchschnittlicher Durchmesser (mittlerer arithmetischer Durchmesser)

2) krit. Fasern/ μg

spezifische Zahl kritischer Fasern mit den jeweils angegebenen Abmessungen und, sofern es sich um Untersuchungen von Stanton et al. [1981] handelt, Angabe der Stanton-Faserzahlen ($L > 8 \mu\text{m}$, $D < 0,25 \mu\text{m}$)

Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl aller Fasern; Angaben zu Partikelanteilen unter ⁶⁾

3) Dosis

Gesamtdosis: einmalige Injektion in die Pleurahöhle als Suspension in Kochsalzlösung – außer

[Stanton et al. 1972, 1977, 1981]: 40 mg Fasern wurden in Gelatine suspendiert, auf einem Trägermaterial aus groben Glasfasern (Glasfasern entsprechen der Glasfaser „18“ aus Stanton et al. [1981], 45 mg Träger, Maße ca. $30 \times 20 \times 2 \text{ mm}$) gleichmäßig verteilt und durch offene Thorakotomie direkt auf die Pleuroberfläche aufgebracht.

4) krit. Fasern/Dosis

Zahl der applizierten kritischen Fasern bezogen auf die jeweils angegebenen Abmessungen
Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl der applizierten Fasern

5) Tumoren

Tumortypen, die in der Publikation beschrieben wurden

(z. T. Ergänzungen in der Spalte Anmerkungen):

ME Mesotheliome

PS Pleurasarkome, welche Mesotheliomen gleichzusetzen sind [Stanton et al. 1981]

Tumorinzidenz: Zahl der Tiere mit Tumoren/Gesamtzahl untersuchter Tiere

Tierspezies: in der Regel

Wistar-Ratten, außer

^a Ratte Sprague-Dawley

^b Ratte Osborne-Mendel

^c Ratte (k.w.A.)

^d Ratte Fischer 344

^e Ratte Porton

^f Ratte Alderley Park

⁷⁾ n. v. Fasern der genannten Abmessungen lagen in den Proben nicht vor.

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
ANORGANISCHE FASERN								
ATTAPULGIT/PALYGORSKIT								
Pott 1987	L _m 0,7	0,067 × 10 ³	60	0,004 × 10 ⁹	T/O 4/114	—	fraglich, da geringe Zahl kritischer Fasern keine Verunreinigung	
Rödelsperger 1987	D _m 0,07	L > 5 0,007%	(5 × 12)	L > 5 0,007%	3,5%			
Attapulgit⁺)								
Mormoiron, Frankreich								
Pott 1987	L _m 0,5	0,34 × 10 ³	60	0,02 × 10 ⁹	T/O 4/115	—	fraglich, da geringe Zahl kritischer Fasern keine Verunreinigung	?
Rödelsperger 1987	D _m 0,07	L > 5 0,02%	(5 × 12)	L > 5 0,02%	3,5%			
Attapulgit								
Lebrija, Spanien^{γ)}								
Pott 1987	L _m 0,8	0,61 × 10 ³	60	0,037 × 10 ⁹	T/O 4/112	—	fraglich, da geringe Zahl kritischer Fasern keine Verunreinigung	?
Rödelsperger 1987	D _m 0,04	L > 5 0,002%	(5 × 12)	L > 5 0,002%	3,6%			
Attapulgit⁺⁺⁾								
Georgia, USA								

¹⁾ als Arzneimittel „Gastropulgit 50“: Attapulgitanteil 83%, Schwabe, Karlsruhe, BRD (H)^{γ)} Tolsa S. A. (PL)⁺⁺⁾ Engelhard Minerals & Chemicals Corp., als „Pharmasorb Colloidal“, Chemie-Mineralien KG, Bremen, BRD (PL)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1987 Rödelsperger 1987	L _m 1,3 D _m 0,07	240 × 10 ³ L > 5 3%	10 (2 + 4 + 4)	2,4 × 10 ⁹ L > 5 3%	T/O 12/30 40%	+	Mortalität o.B.	
Attapulgit Torrejon de Rubio Caceres, Spanien								+
Pott 1976 Friedrichs 1978	L _m 3,2 D _m 0,05	k.A. L > 5 30%	75 (3 × 25)	k.A. L > 5 30%	ME 24/34 71%	+	Spindelzellsarkome 2/34 Mortalität durch Darminfek- tion, Mortalität durch Tumore, deutliche Fibrose und Verwachsungen	+
Palygorskit⁶⁾ (k.w.A.)								+
CALCIUM-NATRIUM-METAPHOSPHAT-FASERN								
Pott 1991 Ca-Na- Metaphosphat	L _m 2,8 D _m 0,3	5,2 × 10 ³ L > 5, D < 2	50	0,26 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 3/17 18%	(+)	53% Mortalität (19/36) durch Lungeninfektion	
			250 (5 × 50)	1,29 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 4/16 25%	(+)	56% Mortalität (20/36) durch Lungeninfektion	?
CALCIUMSULFATFASERN (GIPS)								
Pott 1991 Gipsfaser „A 30“	L _m 11,2 D _m 1,34	0,76 × 10 ³ L > 5, D < 2	250 (5 × 50)	0,16 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 1/24 4%	-	33% Mortalität (12/36) durch Lungeninfektion; sehr hohe Dosis, geringe Beständigkeit	-
Pott 1991 Gipsfaser „H 30“	L _m 9,7 D _m 0,98	0,64 × 10 ³ L > 5, D < 2	250 (5 × 50)	0,19 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 0/12 0%	-	66% Mortalität (24/36) durch Lungeninfektion; sehr hohe Dosis, geringe Beständigkeit	-

⁶⁾ Institut für Mineralogie der TU Clausthal, BRD (PL)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1987 Erionit Karain, Türkei	L _m 2,9 D _m 0,38	k. A.	1,25	k. A.	T/O 38/53	+	bei allen Dosierungen Mortalität stark erhöht	
			5		T/O 43/53	+		
			20		T/O 37/53	+		
Pott 1987 Erionit Karain, Türkei	L _m 2,9 D _m 0,38	k. A.	5	k. A.	T/O 34/48	+	Mortalität stark erhöht	+
Özsesmi 1985 Erionit Karain, Türkei	k. A.	k. A.	5	k. A.	MELY 10/55 ^h	+	ME 11%, LY 0%, (ME + LY) 7% ME 15%, LY 14%, (ME + LY) 5% ME 14%, LY 10%, (ME + LY) 0% ME 14%, LY 12%, (ME + LY) 0% ME 8%, LY 10%, (ME + LY) 3% ME 13%, LY 13%, (ME + LY) 7% Probe enthält auch Zeolith- Partikel, keine Asbestver- unreinigung Negativkontrolle: MELY 9% ME 7%, LY 2%, (ME + LY) 0%	+
			10	k. A.	MELY 27/81 ^h	+		
			15	k. A.	MELY 17/73 ^h	+		
			20	k. A.	MELY 11/43 ^h	+		
			30	k. A.	MELY 8/39 ^h	+		
			40	k. A.	MELY 10/30 ^h	+		
Maltoni 1989 Erionit „Sedimentary“	k. A.	k. A.	25	k. A.	ME 20/40 ^a	+	unzureichende Dokumentation	+

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Suzuki 1984 Erionit „I“, Denver, Colorado, USA	L _d 3,5 D _d 0,82	k. A.	10	k. A.	ME 19/42 ⁱ 45%	+	Plasmozytome 2/42 vorzeitige Mortalität 8/50 durch Fibrose	+
Suzuki 1984 Erionit „II“, Needle Peak, Nevada, USA	L _d 3,0 D _d 0,49	k. A.	0,5 2 10	k. A. k. A. k. A.	ME 5/18 ⁱ 28% ME 21/44 ⁱ 48% ME 3/8 ⁱ 38%	++	Plasmozytom 1/18 Fibrose Plasmozytome 2/44, Pankre- astumor 1/44, Fibrose vorzeitige Mortalität 67/75 durch Fibrose	+
Suzuki 1982 Erionit (k.w.A.)	L _d 1,0 D _d 0,1	k. A.	10	k. A.	ME 2/5 ^h 40%	+	vorzeitige Mortalität 1/6 durch Fibrose	+
Suzuki 1982 Erionit (k.w.A.)	L _d 1,0 D _d 0,1	k. A.	10 30	k. A. k. A.	ME 2/5 ^h 40% ME 0/1 ^h 0%	++	Plasmozytom 1/5, Histio- zytom 1/5, Fibrose vorzeitige Mortalität 4/5 durch Fibrose	+
GLASFASERN								
Pott 1984 b, 1987 Glasfaser JM 100 [^]) Glastyp 475 „100/Pen“	L _m 2,4 D _m 0,33	k. A.	2 10	k. A.	MS 21/54 ^a 39% MS 24/53 ^a 45%	++	Mortalität o.B. Mortalität erhöht	+

^) Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1984 b Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475 „100/Pen“	L _m 2,4 D _m 0,33	k. A.	2	k. A.	MS 2/44 5%	-	Mortalität durch Infektion gleiche Faserprobe bei and. Rattenstamm positiv (s.o.) Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Pott 1984 b, 1987 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475 „100/L & V“	L _m 4,4 D _m 0,32	k. A.	2	k. A.	MS 26/54 ^a 48%	+	Mortalität o.B.	+
Smith 1987 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	L _m 4,9 D _m 0,4	56% L > 4	25	56% L > 4	ME 8/25 ^b 32%	+	Mortalität stark erhöht, 76% Fibrose	+
Pott 1984 b Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	L _m 1,4 D _m 0,24	k. A.	2	k. A.	MS 2/44 4,5%	-	Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Pott 1987 Glasfaser JM 104 ^{^)} Glastyp 475 „104/475“	L _m 3,2 D _m 0,18	k. A.	0,5 2,0	k. A.	T/O 5/30 17% T/O 8/31 26%	(+) +	Mortalität leicht erhöht	+

^{^)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1987 Glasfaser JM 104 ^{A)} Glastyp E „104/1974, Ch. 1“	L _m 4,8 D _m 0,29	k. A.	5	k. A.	T/O 44/54 ^a 82%	+	Mortalität stark erhöht	+
Pott 1987 Glasfaser JM 104 ^{A)} Glastyp E „104/1974, Ch. 1“	L _m 4,8 D _m 0,18	k. A.	5	k. A.	T/O 20/45 44%	+	sehr hohe Mortalität	+
Pott 1987 Glasfaser JM 104 ^{A)} Glastyp E „104/1974, Ch. 2“	L _m 3,5 D _m 0,3	k. A.	10	k. A.	T/O 13/26 W 50%	+	sehr hohe Mortalität	+
			10	k. A.	T/O 18/33 M 55%	+	sehr hohe Mortalität	
Pott 1984 b Glasfaser JM 104 ^{A)}	L _m 4,8 D _m 0,29	k. A.	10	k. A.	MS 27/37 73%	+	k. A. zur Mortalität	+
Pott 1984 b Glasfaser JM 104 ^{A)}	L _m 2,7 D _m 0,39	k. A.	10	k. A.	MS 4/45 9%	-	Mortalität durch Infektion Befund fraglich da k. A. zur Zahl krit. Fasern ?	
Muhle 1987 Glasfaser JM 104 ^{A)} Glastyp 475	L _m 3,2 D _m 0,18	k. A.	0,5	k. A.	TU 5/31 17%	(+)	Mortalität o.B. k. A. zur Zahl krit. Fasern	+

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1991 Glasfaser JM 104 ^{^)} Glastyp 475 „M-475“	L _m 2,3 D _m 0,14	160 × 10 ³ L > 5, D < 2	2	0,32 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 8/48	(+)	Mortalität o.B.	+
Pott 1989 Glasfaser JM 104 ^{^)} Glastyp 475	L _m 2,6 D _m 0,15	136 × 10 ³ L > 5, D < 3 91%	5 (5 × 1)	0,68 × 10 ⁹ L > 5, D < 3 91%	MS 34/53	+	stark erhöhte Mortalität Verwachsungen (Grad 3)	+
Pott 1980 Glasfaser JM 104 ^{^)}	k. A.	k. A.	10	k. A.	TU 25/49 ^d	+	k. A. zur Mortalität	+
Pott 1980 Glasfaser JM 104 ^{^)}	k. A.	k. A.	10	k. A.	TU 36/50 ^e	+	k. A. zur Mortalität	+
Pott 1980 Glasfaser JM 104 ^{^)}	k. A.	k. A.	10	k. A.	TU 29/49 ^f	+	k. A. zur Mortalität	+
Pott 1980 Glasfaser JM 104 ^{^)}	k. A.	k. A.	10	k. A.	TU 39/49 ^g	+	k. A. zur Mortalität	+
Pott 1987 Glasfaser JM 106 ^{^)}	L _m 2,2 D _m 0,47	27% L < 5	10	27% L < 5	T/O 2/39	-	Mortalität o.B., Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?

^) Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mi: intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1976 Friedrichs 1978 Glasfaser MN 104 ^{L)}	L _m 11,0 D _m 0,2	k. A.	2	k. A.	ME 17/73 23%	+	Sarkome 4/73 leicht erhöhte Mortalität	
			10	k. A.	ME 36/77 47%	+	Sarkome 7/77 Karzinome 1/77 erhöhte Mortalität	
			50 (2 × 25)	k. A.	ME 47/77 61%	+	Sarkome 8/77 stark erhöhte Mortalität	+
Pott 1976, Friedrichs 1978 Glasfaser JM 106 ^{L)} S+S 106	L _m 2,2 D _m 0,47	27% L < 5	2	27% L < 5	ME 1/34 3%	-	Mortalität durch Darminfek- tion bei allen Dosierungen;	
			10		ME 2/36 6%	-	Spindelzellsarkome 2/36 Retikulumzellsarkom 1/36	
			100 (4 × 25)	27% L < 5	ME 20/32 63%	+	Spindelzellsarkome 3/32 Mortalität stark erhöht, deutliche Fibrose und Verwachsungen	+
Pott 1976 Friedrichs 1978 Glasfaser MN 112 ^{L)}	L _m 28,0 D _m 1,0	k. A.	20	k. A.	ME 12/37 32%	+	Spindelzellsarkom 1/37 Karzinom 1/37 erhöhte Mortalität	+
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-1K ^{K)} Glastyp 3101	L _m 7,4 D _m 1,06	4 × 10 ³ L > 5, D < 2	60	0,24 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 3/46 7%	-	Mortalität leicht erhöht	?

^{L)} Macherey & Nagel, Düren, BRD (PL)¹⁾ Schleicher & Schüll, Dassel, BRD (PL)^{K)} Bayer AG, Leverkusen, BRD (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewertung
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-1K ^{k)} Glastyp 3101	L _m 7,4 D _m 1,06	4 × 10 ³ L > 5, D < 2	150 (3 × 50)	0,6 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 1/32 3%	—	33% Mortalität (16/48) durch Lungeninfektion	?
Pott 1990 a, 1991 Glasfaser B-1M ^{k)} Glastyp 3101	L _m 10,7 D _m 1,68	2,5 × 10 ³ L > 5, D < 2	20 60	0,05 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 0,16 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 1/48 2% MS 1/46 2%	—	Mortalität o.B.,	?
Pott 1990 a, 1991 Glasfaser B-1L ^{k)} Glastyp 3101	L _m 17,8 D _m 1,4	2 × 10 ³ L > 5, D < 2	20 60	0,04 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 0,11 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 1/48 2% MS 5/46 11%	—	Mortalität o.B.	?
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-1ML ^{k)} Glastyp 3101	L _m 11,0 D _m 1,19	5,1 × 10 ³ L > 5, D < 2	100 (2 × 50)	0,51 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 1/39 3%	—	19% Mortalität (9/48) durch Lungeninfektion	?
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-2K ^{k)} Glastyp 3101	L _m 4,2 D _m 0,49	43 × 10 ³ L > 5, D < 2	6,7 20	0,29 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 0,86 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 0/48 0% MS 0/46 0%	—	Mortalität o.B.	?

^{k)} Bayer AG, Leverkusen, BRD (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewertung
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-2L ^{K)} Glastyp 3101	L _m 6,0 D _m 0,51	58 × 10 ³ L > 5, D < 2	6,7 20	0,39 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 1,16 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 0/45 MS 2/44	0/45 0% 2/44 5%	— Mortalität o.B.	? ?
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-2L ^{K)} Glastyp 3101	L _m 6,0 D _m 0,51	58 × 10 ³ L > 5, D < 2	100 (2 × 50)	5,8 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 1/35	1/35 3%	— 27% Mortalität (13/48) durch Lungeninfektion	? ?
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-3K ^{K)} Glastyp 3102	L _m 3,3 D _m 0,37	57 × 10 ³ L > 5, D < 2	6,7 20	0,38 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 1,14 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 10/48 MS 30/47	10/48 21% 30/47 64%	+ erhöhte Mortalität	+ +
Pott 1990 b, 1991 Glasfaser B-3L ^{K)} Glastyp 3102	L _m 5,6 D _m 0,34	22 × 10 ³ L > 5, D < 2	6,7 20	0,15 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 0,46 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 19/48 MS 31/47	19/48 40% 31/47 66%	+ leicht erhöhte Mortalität erhöhte Mortalität	+ +
KALIUMTITANATFASERN								
Pott 1991 Kaliumtitanat (k.w.A.)	L _m 3,2 D _m 0,22	90 × 10 ³ L > 5, D < 2	0,5 2	0,045 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 0,18 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS/O 1/34 MS/O 11/36	1/34 3% 11/36 31%	— Mortalität o.B. + k. A. zur Mortalität	+ +

^{K)} Bayer AG, Leverkusen, BRD (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewertung
KERAMIKFASERN								
Davis 1984 Aluminiumsilikat	k. A.	k. A.	25	k. A.	PT 3/32 9%	–	Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Pott 1991 Aluminiumsilikat „Manville“ ^{A)}	L _m 16,4 D _m 1,4	0,23 × 10 ³ L > 5, D < 2	40 (2 × 20)	0,009 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS/O 6/36 17%	(+)	Mortalität o.B.	+
Pott 1989 „Keramikwolle MAN“ ^{A)}	L _m 16 D _m 1,4	0,28 × 10 ³ L > 5, D < 3 6%	75 (5 × 15)	0,021 × 10 ⁹ L > 5, D < 3 6%	MS 12/54 22%	+	Mortalität erhöht Verwachsungsgrad 3	+
Smith 1987 Carborundum* Fibrefrac ^{8 c)}	L _m 25 D _m 0,9	16 × 10 ³ L > 5, D < 3	25	0,4 × 10 ⁹ L > 5, D < 3	ME 2/15 ^k 13%	+	Mortalität leicht erhöht, 100% Fibrose Kontrolle ME 0%	+
Smith 1987 Carborundum* Fibrefrac ^{8 c)}	L _m 25 D _m 0,9	16 × 10 ³ L > 5, D < 3	25	0,4 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	ME 5/21 ^k 24%	+	Mortalität erhöht 100% Fibrose Kontrolle ME 0%	+
Smith 1987 Carborundum* Fibrefrac ^{8 c)}	L _m 25 D _m 0,9	16 × 10 ³ L > 5, D < 3	25	0,4 × 10 ⁹ L > 5, D < 3	ME 19/23 ^b 83%	+	Mortalität stark erhöht, 100% Fibrose	+
Pott 1991 Aluminiumsilikat „Fibrefrac I“	L _m 5,5 D _m 0,47	2,42 × 10 ³ L > 5, D < 2	12	0,029 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS/O 15/35 43%	+	Mortalität erhöht	+

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

^{c)} Carborundum (H)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1991 Aluminium- silikat „Fibrefrax II“	L _m 13,1	1,75 × 10 ³	12	0,021 × 10 ⁹	MS/O 17/36	+	Mortalität leicht erhöht	+
	D _m 0,84	L > 5, D < 2	40 (2 × 20)	L > 5, D < 2 0,069 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	47% MS/O 29/36 81%	+	Mortalität stark erhöht	
Pott 1989 „Keramikwolle Fibrefrax“	L _m 13 D _m 0,89	3,33 × 10 ³ L > 5, D < 3 61%	45 (5 × 9)	0,15 × 10 ⁹ L > 5, D < 3 61%	MS 33/47 70%	+	Mortalität stark erhöht Verwachsungsgrad 3	+
MAGNESIUM-OXID-SULFAT-FASERN								
Pott 1991 Mg-Oxid- Sulfat	L _m 2,2	118 × 10 ³	50	5,89 × 10 ⁹	MS 1/21	–	52% Mortalität (23/44) durch Lungeninfektion 72% Mortalität (26/36) durch Lungeninfektion	?
	D _m 0,19	L > 5, D < 2	150 (10 × 15)	L > 5, D < 2 17,9 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	5% MS 0/10 0%	–		
NEMALITH/BRUCIT								
Pott 1987 Nemalith ¹¹⁾	L _m 1,3	k. A.	2	k. A.	T/O 28/37	+	bei beiden Dosierungen Mortalität stark erhöht möglicherweise Chrysotil- Verunreinigung	?
	D _m 0,06				76%			
					T/O 32/40	+		
					80%			
Pott 1987 Nemalith ¹¹⁾	L _m 1,3 D _m 0,06		40 (2 × 20)	k. A.	T/O 43/48 90%	+	Mortalität stark erhöht möglicherweise Chrysotil- Verunreinigung	?
Friedrichs 1978 Nemalith ¹¹⁾	L _m 1,6 D _m 0,1	3% L > 5	40	3% L > 5	TU k. A. 88%	+	Befund fraglich, da k. A. zur Reinheit	?

¹¹⁾ Mineralienkontor, Bonn, BRD (PL)

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1976 Friedrichs 1978 Nemalith ¹¹⁾	L _m 1,6 D _m 0,1	3% L > 5	100 (4 × 25)	3% L > 5	ME 17/34 50%	+	Spindelzellsarkom 8/34 Mortalität durch Darminfek- tion, Mortalität stark erhöht, deutliche Fibrose und Verwachsungen, Befund fraglich, da k. A. zur Reinheit	?
Davis 1985 Brucit	k. A.	k. A.	25	k. A.	ME 27/28 96%	+	10%ige Chrysozilverun- reinigung, 5–10%ige Verunreinigung mit Pyraurit hoher Partikelanteil	?
SCHLACKENWOLLE								
Pott 1987 „Schlacken- wolle RH“ ^{M)}	L _m 26 D _m 2,6	k. A.	40 (2 × 20)	k. A.	T/O 6/99 6%	–	Mortalität o.B. Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Pott 1987 „Schlacken- wolle ZI“ ^{N)}	L _m 14 D _m 1,5	k. A.	40 (2 × 20)	k. A.	T/O 2/96 2%	–	Mortalität o.B. Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Pott 1991 Schlacken- wolle	L _m 9,0 D _m 1,2	1,66 × 10 ³ L > 5, D < 2	150 (5 × 30)	0,25 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 2/28 7%	–	22% Mortalität (8/36) durch Lungeninfektion;	?

¹¹⁾ Mineralienkontor, Bonn, BRD (PL)

^{M)} Rheinstahl, Gelsenkirchen, BRD (H); Faserprobe vermutlich identisch mit der Faserprobe „Mineralwolle MWR“ in Friedrichs [1978]

^{N)} Zimmermann, Sprockhövel 2, BRD (H), Faserprobe vermutlich identisch mit der Faserprobe „Mineralwolle MWZ“ in Friedrichs [1978]

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg ²⁾	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1984 b Schlacken- wolle	L _m 2,7 D _m 0,18	k. A.	5	k. A.	MS 2/41 5%	-	erhöhte Mortalität durch Infektion; Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern ?	
SEPIOLITH								
Pott 1990 a Rödelsperger 1987	L _m 1,2 D _m 0,05	180 × 10 ³ L > 5	80	14 × 10 ⁹ L > 5	MS 2/32 6%	-	Mortalität o.B.	
Sepiolith								
Uicaluaro,								
Spanien								
Pott 1991	L _m 1,0	151 × 10 ³	50	7,56 × 10 ⁹	MS 0/23	-	36% Mortalität (13/36)	?
Sepiolith	D _m 0,06	L > 5, D < 2		L > 5, D < 2	0%		durch Lungeninfektion,	
Uicaluaro,			250	37,8 × 10 ⁹	MS 2/21	-	42% Mortalität (15/36)	
Spanien			(5 × 50)	L > 5, D < 2	10%		durch Lungeninfektion	?
Pott 1990 a Rödelsperger 1987	L _m 2,9 D _m 0,05	5500 × 10 ³ L > 5	10	55 × 10 ⁹ L > 5	MS 24/36 67%	+	Mortalität stark erhöht, Verunreinigung durch Anthophyllitfasern	
Sepiolith								
Finnland⁵⁵⁾								

⁵⁵⁾ kein kommerzieller Minenbetrieb

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung	
SILICIUMCARBID-FASERN									
Pott 1991 Silicium- carbid	L _m 3,1 D _m 0,31	104 × 10 ³ L > 5, D < 2	0,05	0,005 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS	2/16 13%	(+)	56% Mortalität (20/36) durch Lungeninfektion	+
			0,25	0,027 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS	5/23 22%	+	36% Mortalität (13/36) durch Lungeninfektion	
	1,25	0,13 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS	13/21 62%	+	42% Mortalität (15/36) durch Lungeninfektion			
	6,25	0,67 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS	23/30 77%	+	17% Mortalität (6/36) durch Lungeninfektion			
	25	2,68 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS	36/37 97%	+	23% Mortalität (11/48) durch Lungeninfektion			
STEINWOLLE									
Pott 1984 b, 1987 Steinwolle Schweden	L _m 23 D _m 1,9	k. A.	75 (3 × 25)	k. A.	MS	45/63 ^a 71%	+	erhöhte Mortalität	+
Pott 1984 b, 1987 Steinwolle fein, Schweden	L _m 4,1 D _m 0,64	k. A.	10	k. A.	MS	6/45 ^a 13%	(+)	Mortalität o.B.	+
Maltoni 1989 Steinwolle	k. A.	k. A.	25	k. A.	ME	3/40 ^a 8%	-	Versuchsdauer 104 Wochen unzureichende Dokumenta- tion, Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewer- tung
Pott 1991 Basalt	L _m 13,8 D _m 1,1	200 × 10 ³ L > 5, D < 2	25	0,005 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 1/38 3%	—	21 % Mortalität (10/48) durch Lungeninfektion	
			150 (5 × 30)	0,03 × 10 ⁹ L > 5, D < 2	MS 15/21 71%	+	42 % Mortalität (15/36) durch Lungeninfektion	+
Pott 1989 Basaltwolle ^{o)}	L _m 17 D _m 1,1	0,79 × 10 ³ L > 5, D < 3 15%	75 (5 × 15)	0,059 × 10 ⁹ L > 5, D < 3 15%	MS 30/53 57%	+	Mortalität deutlich erhöht, Verwachsungen (Grad 3)	+
Pott 1984 b Basaltwolle	L _m 5,8 D _m 0,52	k. A.	5	k. A.	MS 0/45 0%	—	Mortalität durch Infektion Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Nikitina 1989 Basalt „supertone Basaltfaser“	k. A.	17% L > 5, D < 3	50 (2 × 25)	17% L > 5, D < 3	ME 5/40 ^c 13%	(+)	Faseranteil 12%, Partikelanteil 88%	+
Nikitina 1989 Basalt „ultratone Basaltfaser“	k. A.	41% L > 5, D < 3	50 (2 × 25)	41% L > 5, D < 3	ME 7/50 ^c 14%	(+)	Faseranteil 12%, Partikelanteil 88%	+
WOLLASTONIT								
Pott 1989 Wollastonit Indien	L _m 8,1 D _m 1,1	4,3 × 10 ³ L > 5, D < 3 25%	100 (5 × 20)	0,43 × 10 ⁹ L > 5, D < 3 25%	MS 0/54 0%	—	Mortalität o.B., Verwachsungen (Grad 1–2) geringe Beständigkeit der Fasern in Wasser	—

o) Grünzweig & Hartmann, BRD

Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Dosis [mg] ³⁾	krit. Fasern/ Dosis ⁴⁾	Tumoren ⁵⁾	Befund	Anmerkungen zum Befund ⁶⁾	Bewertung
Muhle 1991, Rittinghausen 1992 Wollastonit ^{P)}	L _m 5,6 D _m 0,71	3,1 × 10 ³ L > 5, D < 2 3,5%	30	0,093 × 10 ⁹ L > 5, D < 2 3,5%	ME 0/50	—	k. A. zur Mortalität geringe Biobeständigkeit bei intratrachealer Applikation	—
ORGANISCHE FASERN								
P-ARAMID								
Pott 1987 p-Aramid Kevlar ^{S Q)}	k. A.	k. A.	10 (2+4+4)	k. A.	T/O 4/31 13%	—	Mortalität o.B. neg. Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern und hohe Tendenz zur Aggregation	?
Maltoni 1989 p-Aramid Kevlar ^{S Q)}	k. A.	k. A.	25	k. A.	ME 0/40 ^a 0%	—	unzureichende Dokumentation neg. Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern und hohe Tendenz zur Aggregation	?
Pott 1989 p-Aramid Kevlar ^{S Q)}	L _m 4,9 D _m 0,48	63 × 10 ³ L > 5, D < 3	20 (5 × 4)	1,26 × 10 ⁹ L > 5, D < 3	MS 3/53 6%	—	Verwachsungsgrad 2 neg. Befund fraglich, da hohe Tendenz zur Aggregation	?

^{P)} Eternit, Kapelle, BRD (PL)

^{Q)} Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)

Erläuterungen zu Tab. 30. Kanzerogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation von Fasern

Quelle

Autorenname (nur Erstautor) und Jahr

Fasertyp alle publizierten Angaben, die eine eindeutige Zuordnung des Fasertyps ermöglichen:

bei den natürlichen Mineralfasern

- Bezeichnung des Minerals
 - Angaben zur Herkunft wie Lagerstätte, Minenbetreiber, Lieferant
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in Tabelle 7

bei künstlichen Fasern

- Handelsnamen bzw. andere in den Publikationen verwendete Faserbezeichnungen
 - Angabe des Herstellers (H) bzw. des Lieferanten der Faserprobe (PL)
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in den Tabellen 8 und 9

¹⁾ Angaben zu Faserabmessungen

- L** Länge
- D** Durchmesser
- L_m** Median der Länge (mittlere geometrische Länge)
- D_m** Median des Durchmessers (mittlerer geometrischer Durchmesser)
- L_d** durchschnittliche Länge (mittlere arithmetische Länge)
- D_d** durchschnittlicher Durchmesser (mittlerer arithmetischer Durchmesser)

²⁾ **krit. Fasern/µg**

spezifische Zahl kritischer Fasern mit den jeweils angegebenen **Abmessungen** bzw. Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl aller Fasern; Angaben zu Partikelanteilen unter⁶⁾

³⁾ **Dosis**

Gesamtdosis
Zahl der in wöchentlichem Abstand applizierten Einzeldosen × Menge

⁴⁾ **krit. Fasern/Dosis**

Zahl der applizierten kritischen Fasern bezogen auf die jeweils angegebenen **Abmessungen**
Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl der applizierten Fasern

⁵⁾ **Tumoren**

Tumortypen, die in der Publikation beschrieben wurden
(z. T. Ergänzungen in der Spalte Anmerkungen):

- T/O** Sarkome, Mesotheliome oder Karzinome der Bauchhöhle unter Ausschluß der Tiere, die gleichzeitig Uterustumoren aufwiesen
- TU** Tumoren der Bauchhöhle (k.w.A.) ausgenommen Uterustumoren
- TU/O** Tumoren der Bauchhöhle (k.w.A.) unter Ausschluß der Tiere, die gleichzeitig Uterustumoren aufwiesen
- PT** Peritonealtumoren (nur 1 typisches Mesotheliom, andere 2 Tumoren „große einzelne Massen“ mit wenigen Noduli)
- MS** Mesotheliome oder Sarkome der Bauchhöhle ausgenommen Tiere, die nur Uterustumoren aufwiesen
- MS/O** Mesotheliome oder Sarkome der Bauchhöhle unter Ausschluß der Tiere, die gleichzeitig Uterustumoren aufwiesen
- ME** Mesotheliome
- MELY** Mesotheliome oder maligne Lymphome
- LY** maligne Lymphome

Tumorinzidenz: Zahl der Tiere mit Tumoren/Gesamtzahl untersuchter Tiere

Tiere, die vorzeitig durch Infektionen (s.⁶) verstarben und keine Tumoren aufwiesen, wurden von der Gesamtzahl untersuchter Tiere ausgenommen.

Geschlecht

W = Weibchen, M = Männchen; in der Regel wurden weibliche Tiere verwendet

Tierspezies: in der Regel

Wistar-Ratten, außer

- ^a Ratte Sprague-Dawley
- ^b Ratte Osborne-Mendel
- ^c Ratte (k.w.A.)
- ^d Ratte Wistar, Züchter Ivanovas
- ^e Ratte SIV, Züchter Ivanovas
- ^f Ratte Sprague-Dawley, Züchter Hagemann
- ^g Ratte Wistar, Züchter Hagemann
- ^h Maus Swiss-Albino-
- ⁱ Maus BALB/C
- ^k Goldhamster Syrische

⁶) Anmerkungen zum Befund

Mortalität expositionsbedingt und in der Regel auf die Tumoren zurückzuführen, abgesehen von folgenden Ausnahmen

Darminfektion: Mortalität mehrerer Tiere (keine genaueren Angaben) durch Infektion nach 18 Monaten Versuchsdauer [Pott et al. 1976]

Lungeninfektion: teilweise sehr hohe Mortalität (s. Angaben in Tabelle) nach 13 Monaten Versuchsdauer [Pott et al. 1991]

Infektion: Mortalität durch Infektion (k.w.A.) im 21. Monat (keine genaueren Angaben) [Pott et al. 1984b]

Die an Infektionen gestorbenen Tiere wurden von der Zahl der untersuchten Tiere (Angabe unter Tumorinzidenz) ausgenommen.

Tab. 31. Zelltransformationsstudien

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Testkonzentration $\mu\text{g}/\text{ml}$ krit. F/ml		Testsystem ³⁾	Ergebnis Anmerkungen zum Befund ⁴⁾	Bewertung ⁵⁾
ERIONIT							
Poole 1983 Erionit Oregon, USA	L_m 1,7 D_m 0,2	$0,27 \times 10^3$ L > 6, D < 1 4,3%	5-30	$0,001-0,008 \times 10^6$ L > 6, D < 1 4,3%	C3H10T1/2	Effekte ab 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX > 44% Mahlen der Fasern beseitigt Effekte	+
Brown 1989 Erionit Oregon, USA	k. A.	< $0,38 \times 10^3$ L > 5 < 10%	20-40	< $0,008-0,015 \times 10^6$ L > 5 < 10%	C3H10T1/2	Effekte ab 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX: 57% bei 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Mahlen der Fasern beseitigt Effekte	+
Mohr 1992 Erionit Oregon, USA	L_m 1,8 D_m 0,16	$39,7 \times 10^3$ L > 5, D < 2 28% ^a	5-20	$0,2-0,8 \times 10^6$ L > 5, D < 2 28% ^a	RaD/C1 M3E3/C3	Effekte ab 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX < 25% Effekte ab 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX: 30% bei 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	+ +
GLASFASERN							
Oshimura 1984 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	k. A.	k. A.	2	k. A.	SHE	ZYTOX 79% Mahlen der Fasern beseitigt Effekte	+
Hesterberg 1984, 1986 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	L_d 15,5 D_d 0,18	77%	0,5-2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	77%	SHE	Effekte ab 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX 10-86% Mahlen der Fasern beseitigt Effekte	+

^a) Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 31. Zelltransformationsstudien (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Testkonzentration $\mu\text{g}/\text{ml}$ krit. F/ml		Testsystem ³⁾	Ergebnis Anmerkungen zum Befund ⁴⁾	Bewer- tung ⁵⁾
Hesterberg 1984 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	L _d 9,5 D _d 0,13	k. A.	0,2–0,5	k. A.	SHE	Effekte ab 0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX 30–80%	+
Hei 1991 Glasfaser JM 100 ^{^)} Glastyp 475	k. A.	k. A.	0,25–1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	SHE	Effekt bei 1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ZYTOX 5–40%	+
Mohr 1992 Glasfaser JM 104 ^{^)}	L _m 2,3 D _m 0,14	158 $\times 10^3$ L > 5, D < 2 88% ^a	50–150	7,9–23,7 $\times 10^6$ L > 5, D < 2 88% ^a	RaD/C1 M3E3/C3	Effekte ab 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX > 73% keine Effekte ZYTOX > 56%	+ –
Oshimura 1984 Glasfaser JM 110 ^{^)}	k. A.	k. A.	2	k. A.	SHE	ZYTOX 9% Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Hesterberg 1984 Glasfaser JM 110 ^{^)}	k. A. D _d 0,8	k. A.	1–8	k. A.	SHE	Effekte ab 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX 5–90%	+
Hei 1991 Glasfaser JM 110 ^{^)}	k. A.	k. A.	3–20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	SHE	keine Effekte ZYTOX 5–20% Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?

^{a)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 31. Zelltransformationsstudien (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Testkonzentration $\mu\text{g}/\text{ml}$ krit. F/ml		Testsystem ³⁾	Ergebnis Anmerkungen zum Befund ⁴⁾	Bewertung ⁵⁾
Mohr 1992 Glasfaser B-1M ^{K)} Glastyp 3101	L _m 10,7 D _m 1,7	2,7 × 10 ³ L > 5, D < 2 15% ^a	300–500	0,81–1,4 × 10 ⁶ L > 5, D < 2 15% ^a	RaD/C1 M3E3/C3	leichte, dosisabhängige Erhöhung ZYTOX: ab 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ > 32 % keine Effekte ZYTOX: bis 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ < 16 %	? –
Mohr 1992 Glasfaser B-3K ^{K)} Glastyp 3102	L _m 3,3 D _m 0,37	56,6 × 10 ³ L > 5, D < 2 54% ^a	200–400	11–23 × 10 ⁶ L > 5, D < 2 54% ^a	RaD/C1 M3E3/C3	Effekte ab 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX > 67 % keine Effekte ZYTOX > 79 %	+ –
KALIUMTITANATFASERN							
Poole 1986 Kaliumokta- titanat Fybex ^{®Q)}	L _m 5 D 44% < 0,2 D 9% > 3	k. A.	6–25	k. A.	C3H10T1/2	schwache Effekte ZYTOX 24–77%	+
SILICIUMCARBIDFASERN							
Mohr 1992 Silicium- carbide	L _m 3,1 D _m 0,31	107 × 10 ³ L > 5, D < 2 64% ^a	10–100	1,1–10,7 × 10 ⁶ L > 5, D < 2 64% ^a	RaD/C1 M3E3/C3	Effekte ab 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ keine Dosis-Wirkungs- Beziehung ZYTOX 42% bei 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Effekte ab 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ZYTOX 73% bei 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	(+) +

K) Bayer AG, Leverkusen, BRD (H)

Q) DuPont, Newark, Delaware, USA (H)

Erläuterungen zu Tab. 31. Zelltransformationsstudien**Quelle**

Autorenname (nur Erstautor) und Jahr

Fasertyp alle publizierten Angaben, die eine eindeutige Zuordnung des Fasertyps ermöglichen:

bei den natürlichen Mineralfasern

- Bezeichnung des Minerals
- Angaben zur Herkunft wie Lagerstätte, Minenbetreiber, Lieferant
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in Tabelle 7

bei künstlichen Fasern

- Handelsnamen bzw. andere in den Publikationen verwendete Faserbezeichnungen
- Angabe des Herstellers (H) bzw. des Lieferanten der Faserprobe (PL)
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in den Tabellen 8 und 9

1) Angaben zu Faserabmessungen

- L** Länge
- D** Durchmesser
- L_m Median der Länge (mittlere geometrische Länge)
- D_m Median des Durchmessers (mittlerer geometrischer Durchmesser)
- L_d durchschnittliche Länge (mittlere arithmetische Länge)
- D_d durchschnittlicher Durchmesser (mittlerer arithmetischer Durchmesser)

2) krit. Fasern/ μ g

spezifische Zahl kritischer Fasern bezogen auf die jeweils angegebenen **Abmessungen**
Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl aller Fasern:
Angaben aus Pott et al. [1991 und 1993]

Testkonzentration

Konzentration aller Fasern bezogen auf die Faser Masse (μ g/ml)

Konzentration der kritischen Fasern bezogen auf die Zahl der **krit. Fasern/ml**

3) Testsystem

- C3H10T1/2** Bildung von TypIII-Foci in Kulturen von C3H10T1/2-Zellen (Fibroblasten von Mäuseembryonen)
- SHE** Bildung morphologisch transformierter Kolonien in Kulturen von SHE-Zellen (Zellen von Embryonen des Syrischen Hamsters)
- RaD/C1** Koloniebildung von RaD/C1-Zellen (Zwerchfellmesothelzellen) der Ratte in Soft-Agar („Anchorage independence“)
- M3E3/C3** Koloniebildung von M3E3/C3-Zellen (Lungenepithelzellen des Syrischen Hamsters) in Soft-Agar

4) ZYTOX = Zytotoxizität: Anteil abgetöteter Zellen**5) Bewertung**

- + transformierende Aktivität erhöht relativ zur Kontrolle
- (+) transformierende Aktivität schwach erhöht relativ zur Kontrolle
- ? Befund fraglich
- transformierende Aktivität nicht erhöht relativ zur Kontrolle

Tab. 32. Gentoxizitätsstudien

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krät. Fasern/ μg ²⁾	Testkonzentration $\mu\text{g}/\text{ml}$ krit. F/ml		Zytoto- xizität ³⁾	Textsystem ⁴⁾ Endpunkt/Zelltyp	Ergebnis Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
ATTAPULGIT/PALYGORSKIT								
Renier 1989, 1990 Attapulgit Mormoiron, Frankreich	L _m 0,77 D _m 0,06	0% L > 4, D < 3	2-10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0%	ab 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	UDS/l	nicht erhöht keine krit. Fasern	?
Achard 1987 Attapulgit Senegal	L 100% < 2 D k. A.	0%	10-20	0%	k. A.	SCE/l	nicht erhöht keine krit. Fasern	?
ERIONIT								
Palekar 1987 Erionit Oregon, USA	k. A.	390×10^3 L > 5, D < 0,1 $2,1 \times 10^3$ L > 8, D < 0,25	10- 100	3,9- 39×10^6 L > 5, D < 0,1	k. A.	CA _{STR} /b CA _{NUM} /b	signifikant erhöht bei 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ + signifikant erhöht ab 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ + erniedrigter Mitoseindex ab 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$	
Linnainmaa 1991 Erionit	L _m 1,4 D _m 0,12	k. A.	1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	k. A.	CA _{STR} /o	signifikant erhöht	+
Poole 1983 Erionit Rome, Oregon, USA	L 74% < 2 D 72% < 0,2	$0,267 \times 10^3$ L > 6	25- 500	0,0067- $0,134 \times 10^6$	LC ₅₀ 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	UDS/a	signifikant erhöht von 100-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$	+
Poole 1983 Erionit Rome, Oregon, USA	L 74% < 2 D 72% < 0,2	$0,267 \times 10^3$ L > 6	50- 200	0,013- $0,053 \times 10^6$	k. A.	UDS/p	signifikant erhöht ab 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	+

Tab. 32 Genotoxizitätsstudien (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Testkonzentration $\mu\text{g/ml}$ krit. F/ml	Zytoto- xizität ³⁾	Textsystem ⁴⁾ Endpunkt/Zelltyp	Ergebnis Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
Poole 1986 Erionit Rome, Oregon, USA	L 74% < 2 D 72% < 0,2	0,267 $\times 10^3$ L > 6	250 0,065	k. A.	SB/a	signifikant erhöht	
GLASFASERN							
Oshimura 1984 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	k. A.	k. A.	2 $\mu\text{g/cm}^2$	k. A.	79% CA _{STR} /f CA _{NUM} /f MK/f	erhöht signifikant erhöht signifikant erhöht	+ + +
Hesterberg 1986 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	L _d 15,5 D _d 0,18	77% L < 5	1 $\mu\text{g/cm}^2$	77% L < 5	85% MK/f	signifikant erhöht	+
Sincock 1975, 1982 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	L _d 2,7 D _d 0,12	k. A.	10	k. A.	k. A. CA _{STR} /c CA _{NUM} /c	signifikant erhöht signifikant erhöht	+ +
Sincock 1975, 1982 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	L _d 2,7 D _d 0,12	k. A.	10	k. A.	k. A. CA _{STR} /q CA _{NUM} /q	nicht erhöht nicht erhöht Befunde fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	? ? ?
Casey 1983 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	L _d 2,7 D _d 0,12	k. A.	1-10	k. A.	k. A. SCE/c	nicht erhöht Störung der Mitose	?

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 32 Gentoizitätsstudien (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Testkonzentration $\mu\text{g/ml}$ krit. F/ml		Zytoto- xizität ³⁾	Textsystem ⁴⁾ Endpunkt/Zelltyp	Ergebnis Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
Casey 1983 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	L _d 2,7 D _d 0,12	k. A.	10	k. A.	k. A.	SCE/q	nicht erhöht Störung der Mitose	?
Poole 1986 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	k. A.	k. A.	250	k. A.	k. A.	SB/a	nicht signifikant erhöht Befunde fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?
Libbbus 1989 Glasfaser JM 100 ^{A)} Glastyp 475	k. A.	k. A.	2 $\mu\text{g/cm}^2$	k. A.	k. A.	SB/g	signifikant erhöht	+
Oshimura 1984 Glasfaser JM 100 ^{A)}	k. A.	k. A.	2 $\mu\text{g/cm}^2$	k. A.	30 %	CA _{STR} /f CA _{NUM} /f MK/f	nicht erhöht nicht erhöht, (Binuklei signifikant erhöht) nicht erhöht Befunde fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	? ? ?
Brown 1979 Glasfaser JM 110 „total“ ^{A)}	L 37% < 10 D 62% < 1	k. A.	20	k. A.	bis 200 $\mu\text{g/ml}$ kein Effekt	CA _{STR} /b CA _{NUM} /b	nicht erhöht nicht erhöht Befunde fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	+ ?
Brown 1979 Glasfaser JM 110 „respirable“ ^{A)}	L 47% < 10 D 75% < 1	k. A.	20	k. A.	20 % bei 50 $\mu\text{g/ml}$	CA _{STR} /b CA _{NUM} /b	signifikant erhöht nicht erhöht Befunde fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	+ ?

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 32 Gentoxizitätsstudien (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Testkonzentration $\mu\text{g}/\text{ml}$ krit. F/ml	Zytoto- xizität ³⁾	Textsystem ⁴⁾ Endpunkt/Zelltyp	Ergebnis Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung	
Sincock 1975, 1982 Glasfaser JM 110 ^{A)}	L _d 26 D _d 1,9	k. A.	10 k. A.	k. A.	CA _{STR} /c CA _{NUM} /c	nicht erhöht nicht erhöht Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	? ?	
Sincock 1975, 1982 Glasfaser JM 110 ^{A)}	L _d 26 D _d 1,9	k. A.	10 k. A.	k. A.	CA _{STR} /m CA _{NUM} /m MK/m	nicht erhöht nicht erhöht nicht erhöht Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	? ? ?	
Casey 1983 Glasfaser JM 110 ^{A)}	L _d 26 D _d 1,9	k. A.	1–10 k. A.	k. A.	SCE/c	nicht erhöht geringe Mitosestörung Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?	
Casey 1983 Glasfaser JM 110 ^{A)}	L _d 26 D _d 1,9	k. A.	10 k. A.	k. A.	SCE/m	nicht erhöht keine Mitosestörung Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?	
Casey 1983 Glasfaser JM 110 ^{A)}	L _d 26 D _d 1,9	k. A.	10 k. A.	k. A.	SCE/q	nicht erhöht Störung der Mitose Befund fraglich, da k. A. zur Zahl krit. Fasern	?	
Jantunen 1989 Linnainmaa 1991 Glasfaser „fein“	L _m 3,8 D _m 0,21	k. A.	2–5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	k. A.	CA _{STR} /o	signifikant erhöht unzureichende Dokumentation	?
Linnainmaa 1991 Glasfaser „grob“	L _m 13 D _m 0,71	k. A.	8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	k. A.	CA _{STR} /o	signifikant erhöht unzureichende Dokumentation	?
Jantunen 1989 Glasfaser „grob“	k. A.	k. A.	10– 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	k. A.	CA _{STR} /c	nicht erhöht unzureichende Dokumentation	?

^{A)} Manville Corp., Denver, Colorado, USA (H)

Tab. 32 Gentoxizitätsstudien (Fortsetzung)

Quelle Fasertyp	L [μm] D [μm] ¹⁾	krit. Fasern/ μg^2)	Testkonzentration $\mu\text{g}/\text{ml}$ krit. F/ml	Zytoto- xizität ³⁾	Textsystem ⁴⁾ Endpunkt/Zelltyp	Ergebnis Anmerkungen zum Befund	Bewer- tung
KALIUMTITANATFASERN							
Poole 1986 Kaliumoktatitanat Fybex ^{® a)}	L _m 5 D 44% < 0,2 D 9% > 3	k. A.	15-250 k. A.	hoch	SB/a	nicht erhöht Befund fraglich, da k. A. zu krit. Fasern	?
STEINWOLLE							
Linnainmaa 1991 Steinwolle „fein“	L _m 6,1 D _m 0,29	k. A.	4 k. A. $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	CA _{STR} /o	signifikant erhöht unzureichende Dokumentation	?
Jantunen 1989 Steinwolle „grob“	k. A.	k. A.	2 k. A. 10-100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	keine	CA _{STR} /o	erhöht unzureichende Dokumentation	?
Jantunen 1989 Steinwolle „grob	k. A.	k. A.	10-100 k. A. $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	CA _{STR} /c	nicht erhöht unzureichende Dokumentation	?
WOLLASTONIT							
Linnainmaa 1991 Jantunen 1989 Wollastonit	L _m 2,6	k. A. D _m 0,38	0,5-5 k. A. $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	k. A.	CA _{STR} /o	signifikant erhöht unzureichende Dokumentation	?
XONOTLITH							
Denizeau 1985 a, b Xonolith synthetisch ^{R)}	L 100% < 2 D < 0,1	0%	10 0%	k. A.	UDS/h	nicht erhöht keine krit. Fasern	?

¹⁾ Du Pont, Newark, Delaware, USA (H)^{R)} Institut de Recherche et de Développement sur l'Amiante, Sherbrooke, Canada (PL)

Erläuterungen zu Tab. 32. Gentoxizitätsstudien**Quelle** Autorennamen (nur Erstautor) und Jahr**Fasertyp** alle publizierten Angaben, die eine eindeutige Zuordnung des Fasertyps ermöglichen:

bei den natürlichen Mineralfasern

- Bezeichnung des Minerals
- Angaben zur Herkunft wie Lagerstätte, Minenbetreiber, Lieferant
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in Tabelle 7

bei künstlichen Fasern

- Handelsnamen bzw. andere in den Publikationen verwendete Faserbezeichnungen
- Angabe des Herstellers (H) bzw. des Lieferanten der Faserprobe (PL)
- Angaben zur chemischen Zusammensetzung in den Tabellen 8 und 9

1) Angaben zu Faserabmessungen

L Länge**D** Durchmesser L_m Median der Länge (mittlere geometrische Länge) D_m Median des Durchmessers (mittlerer geometrischer Durchmesser) L_d durchschnittliche Länge (mittlere arithmetische Länge) D_d durchschnittlicher Durchmesser (mittlerer arithmetischer Durchmesser)2) **krit. Fasern/ μ g**spezifische Zahl kritischer Fasern bezogen auf die jeweils angegebenen **Abmessungen**

Anteil der kritischen Fasern an der Anzahl aller Fasern

TestkonzentrationKonzentration aller Fasern bezogen auf die Faser Masse (μ g/ml)Konzentration der kritischen Fasern bezogen auf die Zahl der **krit. Fasern/ml**3) **Zytotoxizität**

Anteil abgetöteter Zellen und Konzentrationsangabe, falls diese von der Testkonzentration abweicht

4) **Testsystem****Endpunkt****SB** DNS-Strangbrüche**UDS** DNS-Reparatursynthese**SCE** Schwesterchromatidaustausch CA_{NUM} numerische Chromosomenaberrationen CA_{STR} strukturelle Chromosomenaberrationen**MK** Mikrokerne**Zelltyp****a** C3H10T1/2-Zellen, Fibroblasten von Mäuseembryonen**b** V79-Zellen, Lungenzellen des chines. Hamsters**c** CHO-Zellen, Ovarzellen des chines. Hamsters**d** CHL-Zellen, Lungenzellen des chines. Hamsters**e** B14F28-Zellen, Peritonealzellen des chines. Hamsters**f** SHE-Zellen, Zellen von Embryonen des syrischen Hamsters**g** Zellen von Rattenembryonen**h** primäre Rattenhepatozyten**i** ARL-Zellen, Epithelzellen der adulten Rattenleber**k** 2C5-Zellen, Epithelzellen der Rattentrachea**l** RPM-Zellen, Rattenpleuramesothelzellen**m** humane lymphoblastoide Zelllinien**n** primäre humane Lymphozyten**o** primäre humane Mesothelzellen**p** A549, humane Lungenzellen**q** primäre humane Fibroblasten**r** A₁-Zellen, Human-Hamster-Hybrid-Zelllinie

Tab. 34. Einstufung von Faserstäuben

Faserstaub	Epidem.	Kanzerogenität				Zelltrans.	Gentox.	Einst.	Einstufungsbegründung
		inhal.	i.tr.	i.p.	i.pl.				
anorganische Faserstäube									
Aluminiumoxid					+			als ob IIIA2	Eindeutig positive i.pl.-Versuche
Attapulgit/Palygorskit	?	+		+	+		?	IIIA2	Positiver Inhalationsversuch
Calcium-Natrium-Metaphosphat			?					IIIB	Datenlage nicht ausreichend
Calciumsulfat (Gips)			?	-				IIa MAK-Wert 6mg/m ³ F	Negativer i.p.-Test bei sehr geringer Beständigkeit
Dawsonit					+			als ob IIIA2	Eindeutig positive i.pl.-Versuche
Erionit	+	+		+	+	+	+	IIIA1	Kanzerogenität in epidemiologischen Untersuchungen nachgewiesen
Glasfasern	?	?	+	+	+	+	+	als ob IIIA2	Gesamtheit der Befunde
Halloysit					?			IIIB	Datenlage nicht ausreichend
Kaliumtitanatverbindungen		+	?	+	+	+		IIIA2	Positiver Inhalationsversuch in Verbindung mit positiven Befunden aus den anderen Untersuchungen
Keramikfasern		+		+	?			IIIA2	Positive Inhalationsversuche
Magnesium-Oxid-Sulfat			?	?				IIIB	Datenlage nicht ausreichend
Nemalith/Brucit				?	?			IIIB	Datenlage nicht ausreichend
Schlackenwolle	?	?		?	?			IIIB	Datenlage nicht ausreichend
Sepiolith	?	?		?	?			IIIB	Datenlage nicht ausreichend
Siliziumcarbid			+	+	+	+		als ob IIIA2	Positive i.p., i.pl. und i.tr.-Versuche, sehr hohe Biobeständigkeit

Tab. 34 Einstufung von Faserstäuben (Fortsetzung)

Faserstaub	Epidem.	Kancerogenität				Zelltrans.	Gentox.	Einst.	Einstufungsbegründung
		inhal.	i.tr.	i.p.	i.pl.				
Steinwolle	?	?	?	+	?		+	als ob IIIA2	Positive i.p.-Versuche
Wollastonit	?	?		-	?		?	evtl. MAK-Wert	Negativer i.p.-Test bei geringer Bio- beständigkeit
alle weiteren anorganischen Faserstäube								IIIB	Datenlage nicht ausreichend
organische Faserstäube									
p-Aramid		?		?			?	IIIB	Bewertung des Inhalationsversuchs noch offen
+ positive(r) Befund(e)		- negative(r) Befund(e)				? Befund(e) nicht bewertbar			

7. Literaturverzeichnis

- Achard S, Perderiset M, Jaurand MC (1987) Sister chromatid exchanges in rat pleural mesothelial cells treated with crocidolite, attapulgitte or benzo 3-4 pyrene. *Br J Ind Med* 44: 281–283
- Adachi S, Takemoto K, Kimura K (1991) Tumorigenicity of fine man-made fibers after intratracheal administrations to hamsters. *Environm Res* 54: 52–73
- Adachi S, Kawamura K, Yoshida S, Takemoto K (1992) Oxidative damage on DNA induced by asbestos and man made fibers *in vitro*. *Int Arch occup environm Hlth* 63: 553–557
- Arbetskyddsstyrelsen (National Swedish Board of Occupational Safety and Health) (1981) Measurement and characterization of MMMF dust. (Partial Reports 3–9) Stockholm
- Arhelger R, Rödelsperger K, Brückel B, Weitowitz HJ (1992) Quantitative AR-TEM-Analyse sonstiger Mineralfasern in den Lungen von Mesotheliom- und Kontrollpatienten. *Verh Dtsch Ges f Arbeitsmed eV* 32. Jahrestagung, Köln, Gentner, Stuttgart, 362–367
- Artvinli M, Baris YI, Göktepe A (1987) Tuzköy – Gülschier/Nevsehler Research. In: Baris YI (Hrsg) Asbestos and erionite related chest diseases. Prof Dr Baris YI, Department of Chest Diseases, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, 143–153
- Baris YI, Özemsi M, Kerse I, Özen E, Sahin A, Kolacan B, Ogankulu M (1975) An outbreak of pleural mesothelioma in the village of Karain/Ürgüp, Anatolia. *Kanser* 5: 1–4
- Baris YI, Artvinli M, Simonato L, Saracci R, Göktepe A, Pooley FD, Skidmore J, Wagner JC (1987 a) Karain – Ürgüp/Nevsehler Research. In: Baris YI (Hrsg) Asbestos and erionite related chest diseases. Prof Dr Baris YI, Department of Chest Diseases, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, 122–142
- Baris YI, Artvinli M, Sahin A, Skidmore J (1987 b) Sarihidir – Ürgüp/Nevsehler Research. In: Baris YI (Hrsg) Asbestos and erionite related chest diseases. Prof Dr Baris YI, Department of Chest Diseases, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, 154–159
- Baris YI, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, Wagner C (1987 c) Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: A four-year study in the cappadocian region of turkey. *Int J Cancer* 39: 10–17
- Barrett JC, Lamb PW, Wiseman RW (1990) Hypotheses on the mechanisms of carcinogenesis and cell transformation by asbestos and other mineral dusts. In: Bignon J (Hrsg) Health related effects of phyllosilicates. NATO ASI Series G, Ecological Sciences, Bd 21, Springer, Berlin, 281–307
- Bellmann B, Muhle H, Pott F, König H, Klöppel H, Spurny K (1987) Persistence of manmade mineral fibres (MMMF) and asbestos in rat lungs. *Ann occup Hyg*, Bd 31: 693–709
- Bellmann B, Muhle H, Pott F (1990) Untersuchung zur Beständigkeit chemisch unterschiedlicher Glasfasern in Rattenlungen. *Zbl Hyg* 190: 310–314

- Bernstein DM (1993) An evaluation of the use of an inhalation model versus an intraperitoneal injection model for the assessment in rats of the carcinogenicity of natural and manmade vitreous fibers. *Zbl Arbeitsmed* 43: 120–128
- Bignon J, Brochard P (1991) Animal and cell models for understanding and predicting fibre-related mesothelioma in man. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) *Mechanisms in fibre carcinogenesis. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990, Albuquerque, New Mexico. NATO ASI Series. Series A. Life sci* 223: Plenum Press, New York, 515–530
- Boman G, Schubert V, Svane B, Westerholm P, Bolinder E, Rohl AN, Fischbein A (1982) Malignant mesothelioma in Turkish immigrants residing in Sweden. *Scand J Work environm Hlth* 8: 108–112
- Bomhard E, Karbe E, Loeser E (1986) Spontaneous tumors of 2000 Wistar TNO/W.70 rats in two-year carcinogenicity studies. *JEPTO* 7: 35–52
- Bossard E, Stolkin I, Spycher MA, Rüttner JR (1980) Quantification and particle size distribution of inhaled fibres in the lung. In: Wagner JC (Hrsg) *Biological effects of mineral fibres. IARC Sci Publ No* 30: 35–41
- Brown RC, Chamberlain M, Davies R, Gaffen J, Skidmore JW (1979) In vitro biological effects of glass fibers. *J environm Path Toxicol* 2: 1369–1383
- Brown RC, Davies R, Rood AP (1989) Modification of fibrous oregon erionite and its effects on in vitro activity. In: Bignon J, Peto J, Saracci R (Hrsg) *Non-occupational exposure to mineral fibres. IARC Sci Publ No* 90: 74–80
- Brown RC, Davis JMG, Douglas D, Gruber UF, Hoskins JA, Ilgren EB, Johnson NF, Rossiter CE, Wagner JC (1991) Carcinogenicity of the insulation wools: Reassessment of the IARC evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 14: 12–23
- Brown RC, Sara EA, Hoskins JA, Evans CE, Young J, Laskowski JJ, Acheson R, Forder SD, Rood AP (1992) The effects of heating and devitrification on the structure and biological activity of aluminosilicate refractory ceramic fibers. *Ann occup Hyg* 36: 115–129
- Bundesgesundheitsamt (1981) *Berichte 4/1981: Gesundheitliche Risiken von Asbest.* In: Aurand K, Kierski WS (Hrsg) *Eine Stellungnahme des BGA.* Reimer, Berlin
- Campbell WJ, Steel EB, Virta RL, Eisner MH (1979) Characterization of cleavage fragments and asbestiform amphibole particulates. In: Lemen R, Dement JM (Hrsg) *Dust and disease. Occupational and environmental exposures to selected fibrous and particulate dusts.* Pathofox Publishers Park Forest South, Illinois, 275–285
- Carthew P, Hill RJ, Edwards RE, Lee PN (1992) Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazard as occurs in man after exposure. *Hum exp Toxicol* 11: 530–534
- Casey G (1983) Sister-chromatid exchange and cell kinetics in CHO-K1 cells, human fibroblasts and lymphoblastoid cells exposed in vitro to asbestos and glass fibre. *Mutat Res* 116: 369–377
- Chamberlain M, Tarmy EM (1977) Asbestos and glass fibres in bacterial mutation tests. *Mutat Res* 43: 159–164
- Cheng YS (1986) Bivariate lognormal distribution for characterizing asbestos fiber aerosols. *Aerosol Sci Technol* 5: 359–368

- Cherrie J, Crawford NP, Dodgson J (1985) Problems in assessing airborne man-made mineral fibre concentrations in relation to epidemiology. In: Dodgson J, McCallum RI (Hrsg) Proceedings of the sixth international symposium on inhaled particles, Cambridge
- Cherrie J, Dodgson J, Groat S, Maclaren W (1986) Environmental surveys in the European man-made mineral fibre production industry. *Scand J Work environm Hlth* 12: 18–25
- Cherrie J, Krantz S, Schneider T, Öhberg J, Kamstrup O, Linander W (1987) An experimental simulation of an early rock wool/slag wool production process. *Ann occup Hyg* 31: 583–593
- Coffin DL, Palekar LD, Cook PM, Creason JP (1988) Comparative mesothelioma induction in rats by asbestos and non-asbestos mineral fibers: possible correlation with human exposure data. EPA/600/D-88/189, NTIS-Order No PB 88-250246, 1–16
- Coffin DL, Ghio AJ (1991) Relative intrinsic potency of asbestos and erionite fibers: proposed mechanism of action. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) Mechanisms in fibre carcinogenesis. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990, Albuquerque, New Mexico. NATO ASI series. Series A. Life sciences, Bd 223: Plenum Press, New York, 71–80
- Coffin DL, Cook PM, Creason JP (1992) Relative mesothelioma induction in rats by mineral fibers: comparison with residual pulmonary mineral fiber number and epidemiology. *Inhal Toxicol* 4: 273–300
- Corn M, Sansone EB (1974) Determination of total suspended particulate matter and airborne fiber concentrations at three fibrous glass manufacturing facilities. *Environm Res* 8: 37–52
- Corn M, Hammad Y, Whittier D, Kotsko N (1976) Employee exposure to airborne fiber and total particulate matter in two mineral wool facilities. *Environm Res* 12: 59–74
- Corn M (1979) An overview of inorganic man-made fibers in man's environment. In: Lemen R, Dement JM (Hrsg) Dusts and disease. Pathofox Publishers, Park Forest South, Illinois, 23–96
- Corn M, Lees PSJ, Breyse PN (1992 a) Characterization of end-user exposures to residential insulation products. Final report of a TIMA-project, Thermal Insulation Manufacturers Association, Stamford, 10.02.1992
- Corn M, Lees PSJ, Breyse PN (1992 b) Characterization of end-user exposures to industrial (RCF) insulation products. Final report of a TIMA-project, Thermal Insulation Manufacturers Association Stamford, 27.03.1992
- Costa D, Guignard J, Pezerat H (1990) Oxidizing surface properties of divalent iron-rich phyllosilicates in relation to their toxicity by oxidative stress mechanism. In: Bignon J (Hrsg) Health related effects of phyllosilicates, NATO ASI Series G, Ecological Sciences, Bd 21, Springer, Berlin, 129–134
- Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Wright A (1984) The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminium silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 2: 303–322

- Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Miller BG (1985) Inhalation studies on the effects of tremolite and brucite dust in rats. *Carcinogenesis* 6: 667–674
- Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Smith T (1986) The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br J exp Path* 67: 415–430
- Davis JMG, Jones AD (1988) Comparisons of the pathogenicity of long and short fibres of chrysotile asbestos in rats. *Br J exp Path* 69: 717–737
- Davis JMG, Cowie HA (1990) The relationship between fibrosis and cancer in experimental animals exposed to asbestos and other fibers. *Environm Hlth Perspect* 88: 305–309
- Davis JMG, Bolton RE, Miller BG, Niven K (1991 a) Mesothelioma dose response following intraperitoneal injection of mineral fibres. *Int J exp Path* 72: 263–274
- Davis JMG, Jones AD, Miller BG (1991 b) Experimental studies in rats on the effects of asbestos inhalation coupled with the inhalation of titanium dioxide or quartz. *Int J exp Path* 72: 501–525
- Deerberg F, Rapp KG, Pittermann W, Rehm S (1980) Zum Tumorspektrum der Han: WIST-Ratte. *Z Versuchstierk* 22: 267–280
- Dement JM (1975) Environmental aspects of fibrous glass production and utilization. *Environm Res J* 9: 295–312
- Dement JM, Harris RL (1979) Estimates of pulmonary and gastrointestinal deposition for occupational fiber exposure. DHEW (NIOSH) Publication No 79-135, Cincinnati
- Denizeau F, Marion M, Chevalier C, Coté MG (1985 a) Inability of chrysotile asbestos fibers to modulate the 2-acetylaminofluorene-induced UDS in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat Res* 155: 83–90
- Denizeau F, Marion M, Chevalier G, Coté MG (1985 b) Genotoxicity of dimethylnitrosamine in the presence of chrysotile asbestos UICC B and xonotlite. *Carcinogenesis* 6: 1815–1817
- DIN 60001 Teil 3 (1988) Textile Faserstoffe. *Chemiefasern*, Beuth Verlag, Berlin, 1–5
- DIN 60001 Teil 1 (1990) Textile Faserstoffe. *Naturfasern*. Beuth Verlag, Berlin, 1–4
- Dodgson J, Cherrie JW, Groat S (1987) Estimates of past exposure to respirable man-made mineral fibres in the European insulation wool industry. *Ann Occup Hyg* 31: 567–582
- Dodson RF, Williams MG, Corn CJ, Brollo A, Bianchi C (1991) A comparison of asbestos burden in lung parenchyma, lymph nodes, and plaques. *Ann NY Acad Sci* 643: 53–60
- Doll P, Peto J (1985) Asbestos. Effects on health of exposure to asbestos. Health and Safety Commission, London
- Doll R (1987) Symposium on MMMF, Copenhagen, October 1986: overview and conclusions. *Ann occup Hyg* 31: 805–819
- Drew RT, Kuschner M, Bernstein DM (1987) The chronic effects of exposure of rats to sized glass fibres. *Ann occup Hyg* 31: 711–729
- Dungworth DL, Hahn FF, Hayashi Y, Keenan K, Mohr U, Rittinghausen S, Schwartz L (1992) International classification of rodent tumours. Part I – The rat. 1. Respiratory System. *IARC Sci Publ No* 122: 31–52

- Dungworth DL, Mohr U, Heinrich U, Ernst H, Kittel B (1993) Pathologic effects of inhaled particles in rat lungs: associations between inflammatory and neoplastic processes. In: Mohr U, Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdörster G (Hrsg) Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract, ILSI Press, Washington, im Druck
- Engholm G, Englund A, Fletcher AC, Hallin N (1987) Respiratory cancer incidence in Swedish construction workers exposed to the man-made mineral fibres and asbestos. *Ann occup Hyg* 31: 663–675
- Enterline PE, Henderson VL (1987) Geographic patterns for pleural mesothelioma deaths in the United States, 1968–81. *J nat Cancer Inst*: 31–37
- Enterline PE, Marsh GM, Henderson VL, Callahan C (1987) Mortality update of a cohort of US man-made mineral fibre workers. *Ann occup Hyg* 31: 625–656
- Enterline PE (1990) Role of man-made mineral fibres in the causation of cancer: author's reply. *Br J ind Med* 47: 646–647
- Esmen NA, Hammad YY, Corn M, Whittier D, Kotsko N, Haller M, Kahn RA (1978) Exposure of employees to manmade mineral fibres: mineral wool production. *Environm Res* 15: 262–277
- Esmen NA, Corn M, Hammad YY, Whittier D, Kotsko N (1979a) Summary of measurements of employee exposure to airborne dust and fiber in sixteen facilities producing manmade mineral fibers. *Amer industr Hyg Ass J* 40: 108–117
- Esmen NA, Corn M, Hammad YY, Whittier D, Kotsko N, Haller M, Kahn RA (1979b) Exposure of employees to man-made mineral fibers: ceramic fiber production. *Environm Res* 19: 265–278
- Esmen NA, Sheehan MJ, Corn M, Engel M, Kotsko N (1982) Exposure of employees to man-made vitreous fibers: installation of insulation materials. *Environm Res* 28: 386–398
- Esmen NA (1984) Short term survey of airborne fibres in US manufacturing plants. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 1: 65–82
- Esmen NA, Hammad YY (1984) Recent studies of the environment in ceramic fibre production. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, vol 1: 222–231
- Felius RO (1990) The mineralogy of phyllosilicates. In: Bignon J (Hrsg) Health related effects of phyllosilicates. NATO ASI Series G, Ecological Sciences, vol 21, Springer, Berlin, 3–14
- Feron VJ, Scherrenberg PM, Immel HR, Spit BJ (1985) Pulmonary response of hamsters to fibrous glass: chronic effects of repeated intratracheal instillation with or without benzo(a)pyrene. *Carcinogenesis* 6: 1495–1499
- Förster H (1982) Eine mineralogisch-petrographische Untersuchung über mögliche Ursachen von Mesotheliomen in Kappadokien/Türkei. *Zbl Arbeitsmed* 32: 18–27
- Förster H (1983) Natürliche Faseremissionen in der Bundesrepublik Deutschland. In: VDI (Hrsg) Faserförmige Stäube, Messung, Wirkung, Abhilfe. VDI-Berichte 475: 373–376

- Frentzel-Beyme R (1991) Probleme der Bewertung epidemiologischer Studien bei künstlichen Mineralfasern. In: VDI (Hrsg) Faserförmige Stäube, Vorschriften, Wirkungen, Messung, Minderung. Tagung Heidelberg, 11. – 13. September 1990/Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN, VDI-Berichte 853, 127–146
- Friedrichs KH (1978) Probleme bei der Anwendung von Fasern im Tierversuch und Möglichkeiten zur Interpretation der Ergebnisse. Staub Reinhalt Luft 38: 490–493
- Friemann J, Brinkmann O, Pott F, Müller KM (1988) Peritoneale Differenzierungsstörungen als Reaktion auf Asbest- und Asbestersatzstoffe. Tierexperimentelle Untersuchungen. Verh Dtsch Ges Path 72: 312–316
- Friemann J, Gonzalez S, Müller KM (1991) Mesotheliale Präneoplasien – Tierexperimentelle Befunde und diagnostische Relevanz. GBK Fortbildung aktuell 59: 46–49
- Gardner MJ, Saracci R (1989) Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. In: Bignon J, Peto J, Saracci R (Hrsg) Non occupational exposure to mineral fibres. IARC Sci Publ No 90: 375–397
- Glass LR, Mast RW, Hesterberg TH, Anderson R, McConnell EE, Bernstein DM (1992) Inhalation oncogenicity study of refractory ceramic fiber (RCF) in rats – final results. Toxicologist 12, 377
- Greenberg SD (1987) Carcinomas of the peripheral airways. In: McDowell EM (Hrsg) Lung carcinomas. Current problems in tumour pathology. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York: 286–309
- Grimm HG (1991) Multinationale epidemiologische Studien und Ergebnisse neuer Fall-Kontrollstudien. In: VDI (Hrsg) Faserförmige Stäube, Vorschriften, Wirkungen, Messung, Minderung. Tagung Heidelberg 11. – 13. September 1990/Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN, VDI-Berichte 853, 147–181
- Gross P, Kaschak M, Tolker EB, Babyak MA, de Treville RTP (1970) The pulmonary reaction to high concentrations of fibrous glass dust. Arch environm Hlth 20: 696–704
- Gross P (1976) The effects of fibrous glass dust on the lungs of animals. In: Occupational exposure to fibrous glass. Proceedings of a symposium. University of Maryland, Maryland, June 26–27, 1974. HEW (NIOSH) Publication No 76-151, Washington DC: 169–178
- Gustavsson P, Plato N, Axelson O, Brage HN, Hogstedt C, Ringbäck G, Tornling G, Wingren G (1992) Lung cancer risk among workers exposed to man-made mineral fibers (MMMF) in the Swedish prefabricated house industry. Am J industr Med 21: 825–834
- Hallin N (1981) Mineral wool dust in construction sites. Bygghalsan Report 01. 09. 1981, Sweden: 1–36
- Hammad YY, Esmen NA (1984) Long-term survey of airborne fibres in the United States. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of man-made fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 1: 118–132
- Head IWH, Wagg RM (1980) A survey of occupational exposure to man-made mineral fibre dust. Ann Occup Hyg 23: 235–258
- Hearle WSJ (1987) Fibers, 2. Structure. In: Ullmanns Encyclopedia of technical chemistry. Bd A10: 477–510

- Hei TK, He ZY, Piao CQ, Waldren, C (1991) The mutagenicity of mineral fibers. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) Mechanisms in fibre carcinogenesis. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990 Albuquerque, New Mexico. NATO ASI series. Series A. Life sciences, Vol. 223: Plenum Press, New York, 319–325
- Heinrich U, Pott F, Rittinghausen S (1986) Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long-term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolyzed pitch or Diesel engine exhaust. In: Ishinishi N (Hrsg) Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine exhaust. Developments in Toxicology and Environmental Science, Bd 13, Elsevier, Amsterdam, 441–457
- Heinrich U, Peters L, Rittinghausen S, Fuhst R, Levsen K, Pott F (1987 a) Tierexperimentelle Kanzerogenitätsstudie über die Kombinationswirkung von Kohleverbrennungsabgas (mit PAH angereichert) mit zwei Metallverbindungen und Asbest. UBA-Forschungsbericht, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover
- Heinrich U, Pott F, Peters L, Rittinghausen S, Fuhst R, Levsen K (1987 b) Tierexperimentelle Kanzerogenitätsstudie über die Kombinationswirkung von Kohleverbrennungsabgas (mit PAH angereichert) mit zwei Metallverbindungen und Glas-Mikrofasern. Abschlußbericht zum Förderungsvorhaben des BMFT, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover, 1–51
- Heinrich U (1993 a) Carcinogenic effects of solid particles. In: Mohr U (Hrsg) Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract. 4th International Inhalation Symposium, March, 1–5 1993, Hannover, Germany, ILSI Press, Washington DC, im Druck
- Heinrich U, Dungworth DL, Pott F, Peters L, Dasenbrock C, Levsen K, Koch W, Creutzenberg O, Schulte A (1993 b) The carcinogenic effects of carbon black particles and tar/pitch condensation aerosol after inhalation exposure of rats. Seventh International Symposium on Inhaled Particles, Sept. 16–20, 1991, Edinburgh. Ann occup Hyg Suppl, im Druck
- Henschler D (1981) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Künstliche Mineralfasern. Verlag Chemie, 8. Lieferung, 1–4
- Hesterberg TW, Barrett JC (1984) Dependence of asbestos- and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension. Cancer Res 44: 2170–2180
- Hesterberg TW, Butterick CJ, Oshimura M, Brody AR, Barrett JC (1986) Role of phagocytosis in Syrian hamster cell transformation and cytogenetic effects induced by asbestos and short and long glass fibers. Cancer Res 46: 5795–5802
- Hesterberg TW, Ririe DG, Barrett JC, Nettesheim P (1987) Mechanisms of cytotoxicity of asbestos fibres in rat tracheal epithelial cells in culture. Toxicol in Vitro 1: 59–65
- Hesterberg TW, Mast R, McConnell EE, Chevalier J, Bernstein DM, Bunn WB, Anderson R (1991) Chronic inhalation toxicity of refractory ceramic fibers in Syrian hamsters. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) Mechanisms in fibre carcinogenesis. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990, Albuquerque, New Mexico. NATO ASI series. Series A. Life sci 223: Plenum Press, New York: 531–538

- Hesterberg TW, Müller WC, McConnell EE, Chevalier J, Hadley JG, Bernstein DM, Thevenaz P, Anderson R (1993) Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibres in Fischer 344 rats. *Fundam appl Toxicol*, im Druck
- Hill RJ, Edwards RE, Carthew P (1990) Early changes in the pleural mesothelium following intrapleural inoculation of the mineral fibre erionite and the subsequent development of mesotheliomas. *J exp Path* 71: 105–118
- HSC (1979) Manmade mineral fibres. Health and Safety Commission, London (Report of a Working Party to the Advisory Committee on Toxic Substances): 36
- Huuskonen MS, Järvisalo J, Koskinen H, Nickels J, Räsänen J, Asp S (1983) Preliminary results from a cohort of workers exposed to wollastonite in a Finnish limestone quarry. *Scand J Work environm Hlth* 9: 169–175
- IARC (1988) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans. Manmade mineral fibres and radon. Bd 43, International Agency for Research on Cancer, Lyon
- Indulski J, Goszicki J, Wiecek E, Stroszejn-Mrowca G (1984) The evaluation of occupational exposure of workers to airborne MMMF in Poland. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of man-made mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 1: 191–197
- Jantunen K, Vanhala E, Linnainmaa K (1989) Chromosomal changes induced by mineral fibres in mesothelial cells and CHO cells. *Mutat Res* 217: 275–276
- Johnson DL, Healey JJ, Ayer HE, Lynch JR (1969) Exposure to fibres in the manufacture of fibrous glass. *Amer industr Hyg Ass J* 30: 545–550
- Kasemo B, Lausmaa J (1991) The biomaterial – tissue interface and its analogues in surface science and technology. In: Davies JE (Hrsg) The bone – biomaterial interface. University Press, Toronto, 19–32
- Klockmann R (1978) Klockmanns Lehrbuch der Mineralogie. 16. Auflage, Enke, Stuttgart
- Kohyama N, Suzuki Y (1991) Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann NY Acad Sci* 643: 27–52
- Konzen JL (1976) Results of environmental air-sampling studies conducted in Owens-Corning fiberglass manufacturing plants. In: Occupational exposure to fibrous glass. Proceedings of a Symposium, University of Maryland, Maryland, June 26–27, 1974, HEW (NIOSH) Publication No 76-151, Washington DC, 115–120
- Korkina LG, Durnev AD, Suslova TB, Cheremisina ZP, Daugel-Dauge NO, Afanas'ev IB (1992) Oxygen radical-mediated mutagenic effect of asbestos on human lymphocytes: suppression by oxygen radical scavengers. *Mutat Res* 265: 245–253
- Krönert W (1991) Bericht über Faserstaubmessungen, die von der Arbeitsgruppe „Feuerfeste Werkstoffe“ des Instituts für Gesteinshüttenkunde der RWTH Aachen durchgeführt worden sind unter Einbeziehung weiterer Daten, die von anderen Institutionen stammen. Präsentation der Deutschen Keramikfaser-Gesellschaft eV, Düsseldorf, Aachen, 22.02.1991
- Lausmaa J, Kasemo B, Mattson H (1990) Surface spectroscopic characterization of titanium implant materials. *Appl Surf Sci* 44: 133–146

- Law BD, Bunn WB, Hesterberg TW (1990) Solubility of polymeric organic fibers and manmade vitreous fibers in gamble solutions. *Inhal Toxicol* 2: 321–339
- LeBouffant L, Daniel H, Henin JP, Martin JC, Normand C, Tichoux G, Trolard F (1987) Experimental study on long-term effects of inhaled MMMF on the lungs of rats. *Ann occup Hyg* 31: 765–790
- Leanderson P, Söderkvist P, Tagesson C, Axelson O (1988) Formation of DNA adduct 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine induced by man-made mineral fibres. *IARC Sci Publ No* 89: 422–424
- Leanderson P, Tagesson C (1989) Cigarette smoke potentiates the DNA-damaging effect of manmade fibers. *Am J ind Med* 16: 697–706
- Leanderson P, Söderkvist P, Tagesson C (1989) Hydroxyl radical mediated DNA base modification by manmade mineral fibres. *Br J ind Med* 46: 435–438
- Leanderson P, Tagesson C (1992) Hydrogen peroxide release and hydroxyl radical formation in mixtures containing mineral fibres and human neutrophils. *Br J ind Med* 49: 745–749
- Lee KP, Barras CE, Griffith FD, Waritz RS, Lapin CA (1981) Comparative pulmonary responses to inhaled inorganic fibers with asbestos and fiberglass. *Environm Res* 24: 167–191
- Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF (1985) Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol appl Pharmacol* 79: 179–192
- Lee KP, Kelly DP, O'Neal FO, Stadler JC, Kennedy GL (1988) Lung response to ultrafine kevlar aramid synthetic fibrils following 2-year inhalation exposure in rats. *Fundam appl Toxicol* 11: 1–20
- Leineweber JP (1980) Dust chemistry and physics: Mineral and vitreous fibres. In: Wagner JC (Hrsg) *Biological effects of mineral fibres*, vol 2. *IARC Sci Publ No* 30: 881–900
- Levy LS (1993) Benign keratinizing cystic squamous cell tumor of the lung in comparison to cystic lesions of the skin. In: Mohr U, Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdörster G (Hrsg) *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*. 4th International Inhalation Symposium, March 1–5, 1993, Hannover, Germany, ILSI Press, Washington, DC, im Druck
- Libbus BL, Illenye SA, Craighead JE (1989) Induction of DNA strand breaks in cultured rat embryo cells by crocidolite asbestos as assessed by nick translation. *Cancer Res* 49: 5713–5718
- Linnainmaa K, Pelin-Enlund K, Jantunen K, Vanhala E, Tuomi T, Fitzgerald J, Yamasaki H (1991) Chromosomal damage and gap junctional intercellular communication in mesothelioma cell lines and cultured human primary mesothelial cells treated with MMMF, asbestos and erionite. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) *Mechanisms in fibre carcinogenesis*. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990, Albuquerque, New Mexico. NATO ASI series. Series A. Life sci, Bd 223: 327–334
- Löffler FW (1991) Keramische Fasern im Ofenbau. In: VDI (Hrsg) *Faserförmige Stäube, Vorschriften, Wirkungen, Messung, Minderung*. VDI-Berichte 853: 351–370
- Maltoni C, Minardi F (1989) Recent results of carcinogenicity bioassays of fibres and other particulate materials. In: Bignon J, Peto J, Saracci R (Hrsg) *Non-occupational exposure to mineral fibres*. *IARC Sci Publ No* 90: 46–53

- Manke J, Rödelsperger K, Weitowitz HJ, Scharmann A (1990) Electron microscope identification of mineral fibres in human lung tissue. *Naturwissenschaften* 77: 433–435
- Mansmann M, Klingholz R, Hackenberg P, Wiedemann K, Schmidt K, Gölden D, Overhoff D (1976) Fasern, einzelne, synthetische anorganische. In: Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, 4. Aufl., Bd 11, 359–388
- Marconi A, Corradetti E, Mannozi A (1987) Concentrations of man-made mineral vitreous fibres during installation of insulation materials aboard ships at Ancona naval dockyards. *Ann occup Hyg* 31, 595–599
- Marsh G, Enterline PE, Stone RA, Henderson VL (1990) Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J occup Med* 32: 594–604
- Mast RW, Hesterberg TW, Glass LR, McConnell EE, Anderson R, Bernstein DM (1992a) Chronic inhalation and biopersistence of refractory ceramic fiber in rats and hamsters. Mitteilung an die Senatskommission zur Prüfung gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe
- Mast RW, McConnell, Glass LR, Hesterberg TH, Anderson R, Bernstein DM (1992b) Inhalation oncogenicity study of kaolin refractory ceramic fiber (RCF) in hamsters – final results. *Toxicologist* 12: 377
- McClellan RO (1990) Particle overload in the lung: approaches to improving our knowledge. *J Aerosol Med* 3: 197–207
- McClellan RO, Miller FJ, Hesterberg TW, Warheit DB, Bunn WB, Dement JM, Kane AB, Lippmann M, Mast RW, McConnell EE, Reinhardt CF (1992) Approaches to evaluating the toxicity and carcinogenicity of man-made fibres: Summary of a workshop, held November 11–13, 1991, Durham, North Carolina. *Reg Toxicol Pharmacol* 16: 321–364
- McConnell EE, Wagner JC, Skidmore JW, Moore JA (1984) A comparative study of the fibrogenic and carcinogenic effects of UICC Canadian chrysotile B asbestos and glass microfibre (JM 100). In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 2: 234–252
- McConnell EE (1989) The maximum tolerated dose: the debate. *Amer College Toxicol* 8: 1115–1120
- McConnell EE, Hall L, Adkins B (1991) Studies on the chronic toxicity (inhalation) of wollastonite in Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 3: 323–337
- McConnell EE, Chevalier HJ, Hesterberg TW, Hadley JG, Mast RW (1993) A comparison of the effects of chrysotile and crocidolite asbestos in rats after inhalation for 24 months. Thermal Insulation Manufacturers Association, Stamford, USA
- McConnochie K (1988) A study of Spanish sepiolite workers. VIIth International Pneumoconiosis Conference, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, August 23–26, Abstract
- McDonald JC, McDonald AD (1977) Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. *Prevent Med* 6: 426–446
- McDonald AD, McDonald JC (1980) Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 46: 1650–1656
- McDonald JC (1984) Peer review: Mortality of workers exposed to MMMF - current evidence and future research. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 1: 369–380

- McDonald JC, Case BW, Enterline PE, Henderson V, McDonald AD, Plourde M, Sébastien P (1990) Lung dust analyses in the assessment of past exposure of manmade mineral fibre workers. *Ann occup Hyg* 34: 427–441
- Miettinen OS, Rossiter CE (1990) Man-made mineral fibers and lung cancer: epidemiologic evidence regarding the causal hypothesis. *Scand J Work environm Hlth* 16: 221–231
- Mikalsen SO, Rivedal E, Sanner T (1988) Morphological transformation of syrian hamster embryo cells induced by mineral fibres and the alleged enhancement of benzo(a)pyrene. *Carcinogenesis* 9: 891–899
- Mitchell RI, Donofrio DJ, Moorman WJ (1986) Chronic inhalation toxicity of fibrous glass in rats and monkeys. *J Amer College Toxicol* 5: 545–575
- Mohr U, Pott F, Vonnahme FJ (1984) Morphological aspects of mesotheliomas after intratracheal instillations of fibrous dusts in Syrian golden hamsters. *Exp Path* 26: 179–183
- Mohr U, Pott F (1992) Untersuchungen über Wirkungen von Mineralfaserstäuben auf Mesothelzellen und Lungenepithelzellen in vitro. Wissenschaftlicher Schlußbericht, Institut für Experimentelle Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, 1–67
- Mollo F, Piolatto G, Bellis D, Andrion A, Delsedime L, Bernardi P, Pira E, Ardissonne F (1990) Asbestos exposure and histologic cell types of lung cancer in surgical and autopsy series. *Int J Cancer* 46: 576–580
- Monchaux G, Bignon J, Jaurand MC, Lafuma J, Sebastien P, Masse R, Hirsch A, Goni J (1981) Mesotheliomas in rats following inoculation with acid-leached chrysotile asbestos and other mineral fibres. *Carcinogenesis* 2: 229–236
- Muhle H, Pott F, Bellmann B, Takenaka S, Ziem U (1987) Inhalation and injection experiments in rats to test the carcinogenicity of MMMF. *Ann occup Hyg* 31: 755–764
- Muhle H, Creutzenberg O, Bellmann B, Heinrich U, Mermelstein R (1990) Dust overloading of lungs: investigations of various materials, species differences, and irreversibility of effects. *J Aerosol Med* 3: 111–128
- Muhle H, Bellmann B, Pott F (1991) Durability of various mineral fibres in rat lungs. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) Mechanisms in fibre carcinogenesis. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990, Albuquerque, New Mexico. NATO ASI series. Series A. Life sci 223: 181–187
- Müller KM, Reichel B (1990) Heterogenität der Lungentumoren: Wie sinnvoll ist das Grading? *Verh Dt Ges Innere Med* 96: 220–228
- Nikitina OV, Kogan FM, Vanchugova NN, Frash VN (1989) Comparative oncogenicity of basalt fibres and chrysotile asbestos. *Gig Tr Prof Zabol* 4: 7–11
- Nolan RP, Langer AM, Harington JS, Oster G, Selikoff IJ (1981) Quartz hemolysis as related to its surface functionalities. *Environm Res* 26: 503–520
- Noltenius H (1987) Tumoren in der Lunge und Pleura. In: Noltenius H: Tumor-Handbuch. Pathologie und Klinik der menschl. Tumoren. Bd. 2. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 689–770
- Oechsner H (1985) Verfahren zur Untersuchung von Festkörperoberflächen. In: Hahn D, Wagner S, Kohlrausch F (Hrsg) Praktische Physik, 23. Auflage, Teubner, Stuttgart, Bd 2, 786–801

- Oehlert GW (1991) A reanalysis of the Stanton et al. pleural sarcoma data. *Environ Res* 54: 194–205
- Öhberg I (1987) Technological development of the mineral wool industry in Europe. *Ann occup Hyg* 31: 529–545
- Oshimura M, Hesterberg TW, Tsutsui T, Barrett JC (1984) Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture. *Cancer Res* 44: 5017–5022
- Ottery J, Cherrie JW, Dodgson J, Harrison GE (1984) A summary report on environmental conditions at 13 European MMMF plants. In: World Health Organization (Hrsg) *Biological effects of man-made mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 1: 83–117*
- Özesmi M, Patiroglu TE, Hillerdal G, Özesmi C (1985) Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous zeolite. *Br J ind Med* 42: 746–749
- Palekar LD, Eyre, JF, Most BM, Coffin DL (1987) Metaphase and anaphase analysis of V79 cells exposed to erionite, UICC chrysotile and UICC crocidolite. *Carcinogenesis* 8: 553–560
- Pezerat H (1990) Surface properties of phyllosilicates. In: Bignon J (Hrsg) *Health related effects of phyllosilicates, NATO ASI Series G, Ecological Sciences, Bd 21, Springer, Berlin, 47–58*
- Pezerat H (1991) Surface activity of mineral dusts and process of oxidative stress. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) *Mechanisms in fibre carcinogenesis. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990, Albuquerque, New Mexico. NATO ASI Series A. Life sci* 223: 387–395
- Pigott GH, Gaskell BA, Ishmael J (1981) Effects of long term inhalation of alumina fibres in rats. *Br J exp Path* 62: 323–331
- Pigott GH, Ishmael J (1982) A strategy for the design and evaluation of a „safe“ inorganic fibre. *Ann occup Hyg* 26: 371–380
- Poole A, Brown RC, Turver CJ, Skidmore JW, Griffiths DM (1983) In vitro genotoxic activities of fibrous erionite. *Br J Cancer* 47: 697–705
- Poole A, Brown RC, Rood AP (1986) The in vitro activities of a highly carcinogenic mineral fibre – potassium octatitanate. *Br J exp Path* 67: 289–296
- Pooley FD, Clark NJ (1980) A comparison of fibre dimensions in chrysotile, crocidolite and amosite particles from samples of airborne dust and from postmortem lung tissue specimens. In: Wagner JC (Hrsg) *Biological effects of mineral fibres, Bd 1, IARC Sci Publ No 30: 79–86*
- Pott F, Friedrichs KH, Huth F (1976) Ergebnisse aus Tierversuchen zur kanzerogenen Wirkung faserförmiger Stäube und ihre Deutung im Hinblick auf die Tumorentstehung beim Menschen. *Zbl Bakt Hyg 1 Abt Orig B* 162: 467–505
- Pott F (1978) Some aspects on the dosimetry of the carcinogenic potency of asbestos and other fibrous dusts. *Staub Reinh Luft* 38: 181–192
- Pott F, Huth F, Spurny K (1980) Tumour induction after intraperitoneal injection of fibrous dusts. In: Wagner JC (Hrsg) *Biological effects of mineral fibres. IARC Sci Publ No 30: 337–342*

- Pott F, Ziem U, Mohr U (1984a) Lung carcinomas and mesotheliomas following intratracheal instillation of glass fibres and asbestos. In: Bergbau-Berufsgenossenschaft (Hrsg) VIth International Pneumoconiosis Conference 1983, Bochum, 20.–23. September 1983. Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft Bremerhaven, Bd 2: 746–756
- Pott F, Schlipkötter HW, Ziem U, Spurny K, Huth F (1984b) New results from implantation experiments with mineral fibres. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 2: 286–302
- Pott F, Ziem U, Reiffer FJ, Huth F, Ernst H, Mohr U (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 32: 129–152
- Pott F, Roller M, Ziem U, Reiffer FJ, Bellmann B, Rosenbruch M, Huth F (1989) Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test in rats. In: Bignon J, Peto J, Saracci R (Hrsg) Non-occupational exposure to mineral fibres, IARC Sci Publ No 90: 173–179
- Pott F, Bellmann B, Muhle H, Rödelsperger K, Rippe RM, Roller M, Rosenbruch M (1990a) Intraperitoneal injection studies for the evaluation of the carcinogenicity of fibrous phyllosilicates. In: Bignon J (Hrsg) Health related effects of phyllosilicates, NATO ASI Series G, Ecological Sciences, vol 21, Springer, Berlin, 319–329
- Pott F, Schlipkötter HW, Roller M, Rippe RM, Germann PG, Mohr U, Bellmann B (1990b) Kanzerogenität von Glasfasern mit unterschiedlicher Beständigkeit. *Zbl Hyg* 189: 563–566
- Pott F, Blome H, Bruch J, Friedberg KD, Rödelsperger K, Weitowitz HJ (1990c) Einstufungsvorschlag für anorganische und organische Fasern. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 25: 463–466
- Pott F (1991) Beurteilung der Kanzerogenität von Fasern aufgrund von Tierversuchen. In: VDI (Hrsg) Faserförmige Stäube: Vorschriften, Wirkungen, Messung, Minderung. Tagung Heidelberg 11.–13. September 1990/Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN, VDI-Berichte 853, 39–106
- Pott F, Roller M, Rippe RM, Germann PG, Bellmann B (1991) Tumours by the intraperitoneal and intrapleural routes and their significance for the classification of mineral fibres. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) Mechanisms in fibre carcinogenesis. Proceedings of a NATO advanced research workshop on mechanisms in fibre carcinogenesis, held October 22–25, 1990, Albuquerque, New Mexico. NATO ASI series. Series A. *Life sci* 223: 547–565
- Pott F, Roller M (1992) Kanzerogenität von Nicht-Asbestfasern – Erkennung, Quantifizierung und Prävention. *Atemw-Lungenkrkh* 18: 420–427
- Pott F, Dungworth DL, Heinrich U, Muhle H, Kamino K, Germann PG, Roller M, Rippe RM (1993) Lung tumours in rats after intratracheal instillations of dust. *British Occupational Hygiene Society, Seventh International Symposium on Inhaled Particles*, Edinburgh Sept 16–20, 1991, *Ann occup Hyg Suppl*, im Druck
- Pott F, Roller M (1993) Relevance of non-physiologic exposure routes for carcinogenicity studies of solid particles. In: Mohr U, Dungworth DL, Manderly IL, Oberdörster G (Hrsg) Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract. 4th International Inhalation Symposium, March 1–5, 1993, Hannover, ILSI-Press, Washington DC, im Druck

- Rendall REG (1970) The data sheets on the chemical and physical properties of the UICC standard references samples. In: Shapiro HA (Hrsg) Pneumoconiosis. Proceedings of the International Conference, Johannesburg 1969, Oxford University Press, Capetown, 23–27
- Renier A, Fleury J, Monchaux G, Nebut M, Bignon J, Jaurand MC (1989) Toxicity of an attapulgite sample studied in vivo and in vitro. In: Bignon J, Peto J, Saracci R (Hrsg) Non-occupational exposure to mineral fibres, IARC Sci Publ No 90: 180–184
- Renier A, Lévy F, Pillière F, Jaurand MC (1990) Unscheduled DNA synthesis in rat pleural mesothelial cells treated with mineral fibres. *Mutat Res* 242: 361–367
- Riediger G (1984) Measurements of mineral fibres in the industries which produce and use MMMF. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, vol 1: 133–177
- Rittinghausen S, Ernst H, Muhle H, Mohr U (1992) Atypical malignant mesotheliomas with osseous cartilaginous differentiation after intraperitoneal injection of various types of mineral fibres in rats. *Exp Toxicol Pathol* 44: 55–58
- Rödelsperger K, Brückel B, Manke J, Woitowitz HJ, Pott F (1987) Potential health risks from the use of fibrous mineral absorption granulates. *Br J ind Med* 44: 337–343
- Rödelsperger K, Brückel B, Patzich R, Pott F, Woitowitz HJ (1990 a) Concentrations of fibres in phyllosilicates. In: Bignon J (Hrsg) Health related effects of phyllosilicates. NATO ASI Series G, Ecological Sciences, vol 21, Springer, Berlin, 75–83
- Rödelsperger K, Woitowitz HJ, Patzich R, Brückel B (1990 b) Asbestfasern und Ferruginous Bodies in der menschlichen Lunge. Teil 1: Asbestfaseranalysen bei weitgehendem Ausschuß einer Asbeststaub-Einwirkung am Arbeitsplatz. *Staub Reinhalt Luft* 50: 73–80
- Rödelsperger K, Gerhard J (1991) Asbest: Mineralogie – Eigenschaften – Verwendung. In: Bossenmayer HJ, Schumm HP, Tepasse R (Hrsg) Asbesthandbuch, Erich Schmidt, Bielefeld
- Rödelsperger K, Woitowitz HJ (1993) Längenverteilung natürlicher und künstlicher Mineralfasern am Arbeitsplatz und im Inhalationsexperiment an der Ratte. *Staub Reinhalt Luft*, 53: 115–123
- Rossiter C, Kamstrup O (1991) Memorandum on Einstufungsvorschlag für anorganische und organische Fasern. Beaconsfield Buchs, 29.01.1991
- Rühl R (1987) Der Einfluß der Rekrystallisation keramischer Fasern und deren Wirkung auf den Menschen. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 37: 302–314
- Saracci R, Simonato L, Baris YI, Artvinli M, Skidmore J (1982) The age-mortality curve of endemic pleural mesothelioma in Karain, Central Turkey. *Br J Cancer* 45: 147–149
- Schneider T (1979) Exposures to manmade mineral fibres in user industries in Scandinavia. *Ann occup Hyg* 22: 153–162
- Schneider T (1984) Review of survey in industries that use MMMF. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 1, 178–190

- Schneider T, Smith ED (1984) Characteristics of dust clouds generated from old MMMF products. Part II: Experimental approach. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of man-made mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 1, 31–43
- Schneider T, Skotte J, Nissen P (1985) Man-made mineral fiber size fractions and their interrelation. *Scand J Work environm Hlth* 11: 117–122
- Schneider T, Skotte J (1990) Fiber exposure reassessed with the new indices. *Environm Res* 51: 108–116
- Schyma SB (1990) The physical characterization of muscovite and kaolinite dusts. In: Bignon J (Hrsg) Health related effects of phyllosilicates. NATO ASI Series G, Ecological Sciences, Bd 21, Springer, Berlin, 97–106
- Sebastien P, Janson X, Gaudichet A, Hirsch A, Bignon J (1980) Asbestos retention in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. In: Wagner JC (Hrsg) Biological effects of mineral fibres. IARC Sci Publ No 30: 237–246
- Sebastien P, Gaudichet A, Bignon J, Baris YI (1981) Zeolite bodies in human lungs from Turkey. *Lab Invest* 44: 420–425
- Sebastien P, Awad L, Bignon J, Petit G, Baries YI (1984) Ferruginous bodies in sputum as an indication of exposure to airborne fibres in the mesothelioma villages of Cappadocia. *Arch environm Hlth* 39: 18–23
- Shannon HS, Jamieson E, Julian JA, Muir DCF, Walsh C (1987) Mortality experience of Ontario glass fibre workers – extended to follow-up. *Ann occup Hyg* 31: 657–662
- Shannon HS, Jamieson E, Julian JA, Muir DCF (1990) Mortality of glass filament (textile) workers. *Br J ind Med* 47: 533–536
- Simonato L, Fletcher AC, Cherrie JW, Andersen A, Bertazzi PA, Charnay N, Claude J, Dodgson J, Esteve J, Frentzel-Beyme R, Gardner MJ, Jensen O, Olsen J, Saracci R, Teppo L, Winkelmann R, Westerholm P, Winter PD, Zochetti C (1986 a) The manmade mineral fiber European historical cohort study: extension of the follow-up. *Scand J Work environm Hlth* 12: 34–47
- Simonato L, Fletcher AC, Cherrie JW, Andersen A, Bertazzi PA, Charnay N, Claude J, Dodgson J, Esteve J, Frentzel-Beyme R, Gardner MJ, Jensen O, Olsen J, Saracci R, Teppo L, Winkelmann R, Westerholm P, Winter PD, Zochetti C (1986 b) Updating lung cancer mortality among a cohort of manmade mineral fibre production workers in seven European countries. *Cancer Lett* 30: 189–200
- Simonato L, Fletcher AC, Cherrie JW, Andersen A, Bertazzi PA, Charnay N, Claude J, Dodgson J, Esteve J, Frentzel-Beyme R, Gardner MJ, Jensen O, Olsen J, Teppo L, Winkelmann R, Westerholm P, Winter PD, Zochetti C, Saracci R (1987) The International Agency for Research on Cancer historical cohort study of MMMF production workers in seven European countries: extension of the follow up. *Ann occup Hyg* 31: 603–623
- Simonato L, Baris R, Saracci R, Skidmore J, Winkelmann R (1989) Relation of environmental exposure to erionite fibres to risk of respiratory cancer. In: Bignon J, Peto J, Saracci R (Hrsg) Non-occupational exposure to mineral fibres. IARC Sci Publ No 90: 398–405
- Sincock A, Seabright M (1975) Induction of chromosome changes in chinese hamster cells by exposure to asbestos fibres. *Nature* 257: 56–58

- Sincock A, Delhanty JDA, Casey G (1982) A comparison of the cytogenetic response to asbestos and glass fibre in chinese hamster and human cell lines. Demonstration of growth inhibition in primary human fibroblasts. *Mutat Res* 101: 257–268
- Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF (1987) Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to manmade vitreous fibres. *Ann occup Hyg* 31: 731–754
- Smith AH, Handley MA, Wood R (1990) Epidemiological evidence indicates asbestos causes laryngeal cancer. *J occup Med* 32: 499–507
- Solleveld HA, Haseman JK, McConnell EE (1984) Natural history of body weight gain, survival, and neoplasia in the F344 rat. *J Nat Cancer Inst* 72: 929–940
- Stahlhofen W, Rudolf G, James AC (1989) Intercomparison of experimental regional aerosol deposition data. *J Aerosol Med* 2: 285–308
- Stanton MF, Wrench C (1972) Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J Nat Cancer Inst* 48: 797–821
- Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Kent E (1977) Carcinogenicity of fibrous glass: Pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *J nat Cancer Inst* 58: 587–603
- Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, Smith A (1981) Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J nat Cancer Inst* 67: 965–975
- Stöber W, Flachsbarth H, Hochrainer D (1970) Der aerodynamische Durchmesser von Latexaggregaten und Asbestfasern. *Staub Reinh Luft* 30: 277–285
- Strübel G, Fraij B, Rödelsperger K, Woitowitz HJ (1986) Letter to the editor. *Am J ind Med* 10: 101–102
- Strübel G, Faul L, Schwieger TM (1991) Faserstaubbelastung durch alte und neue keramische Fasern bei industrieller Anwendung. *Zbl Arbeitsmed* 41: 258–268
- Suzuki Y (1982) Carcinogenic and fibrogenic effects of zeolites: preliminary observations. *Environm Res* 27: 433–445
- Suzuki Y, Kohyama N (1984) Malignant mesothelioma induced by asbestos and zeolite in the mouse peritoneal cavity. *Environm Res* 35: 277–292
- Tiesler H, Teicher U, Draeger U (1990) Untersuchungen zur Faserstaubbelastung durch Dämmstoffe aus Mineralwolle auf Baustellen. *Zbl Arbeitsmed* 40: 307–319
- TIMA (1991) Manmade vitreous fibers. Nomenclature, chemistry and physical properties. Nomenclature Committee of Thermal Insulation Manufacturers Association, Stamford, 1–72
- Timbrell V (1965) The inhalation of fibrous dust. *Ann NY Acad Sci* 132: 255–273
- Timbrell V (1970) Characteristics of the International Union against Cancer standard reference samples of asbestos. In: Shapiro HA (Hrsg) *Pneumoconiosis. Proceedings of the International Conference, Johannesburg, 1969*, Oxford University Press, Capetown, 28–36
- Timbrell V, Ashcroft T, Goldstein B, Heyworth F, Meurman LO, Rendall REG, Reynolds JA, Shilkin KB, Whitaker D (1988) Relationship between retained amphibole fibres and fibrosis in human lung tissue specimens. *Ann occup Hyg* 32: 323–340

- Ulm K (1991) Möglichkeiten und Grenzen der Erkennbarkeit krebserzeugender Wirkungen von Fasern durch epidemiologische Befunde: In: VDI (Hrsg) Faserförmige Stäube, Vorschriften, Wirkungen, Messung, Minderung, Tagung Heidelberg 11.–13. September 1990/Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN, VDI-Berichte 853, 107–115
- VDI (1991) Messen anorganischer faserförmiger Partikel in der Außenluft: Raster-elektronenmikroskopisches Verfahren, VDI-Richtlinie 3492, VDI-Handbuch Reinhaltung der Luft. Beuth-Verlag, Berlin, Band 4, Blatt 1
- Vogel W (1992) Zur Mikrostruktur der Gläser. Zeiss Inform. mit Jenaer Rundsch 1: 36–38
- Wagner JC, Berry G, Timbrell V (1973) Mesotheliomata in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer* 28: 173–185
- Wagner JC, Berry G, Skidmore JW, Timbrell V (1974) The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Br J Cancer* 29: 252–269
- Wagner JC, Berry G, Skidmore JW (1976) Studies of the carcinogenic effects of fiber glass of different diameters following intrapleural inoculation in experimental animals. In: Occupational exposure to fibrous glass. Proceedings of a Symposium. University of Maryland, Maryland, HEW (NIOSH) Publication 76–151, Washington DC, 193–197
- Wagner JC, Griffiths DM, Hill RJ (1984a) The effect of fibre size on the in vivo activity of UICC crocidolite. *Br J Cancer* 49: 453–458
- Wagner JC, Berry GB, Hill RJ, Munday DE, Skidmore JW (1984b) Animal experiments with MMM(V)F – effects of inhalation and intrapleural inoculation in rats. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, Bd 2: 209–233
- Wagner JC, Skidmore JW, Hill RC, Griffiths DM (1985) Erionite exposure and mesotheliomas in rats. *Br J Cancer* 51: 727–730
- Wagner JC, Griffiths DM, Munday DE (1987) Experimental studies with palygorskite dusts. *Br J Ind Med* 44: 749–763
- Wagner JC (1990) Biological effects of short fibers. In: Proceedings of the VIIth International Pneumoconiosis Conference, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, August 23–26, 1988, Part II, DHHS NIOSH Publ No 90-108 Part II, US, 835–839
- Walton WH (1982) The nature, hazards and assessment of occupational exposure to airborne asbestos dust: a review. *Ann occup Hyg* 25: 117–247
- Walton WH (1984) Peer review: Dust measurements in the manufacture and use of MMMF – present knowledge and future requirements. In: World Health Organization (Hrsg) Biological effects of manmade mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, April 20–22, 1982, vol 1: 264–277
- Warheit DB (1989) Interspecies comparisons of lung responses to inhaled particles and gases. *CRC Crit Rev Toxicol* 20: 1–29
- Waxweiler RJ, Zumwalde RD, Ness GO, Brown DP (1988) A retrospective cohort mortality study of males mining and milling attapulgitic clay. *Am J Ind Med* 13: 305–315
- Wening JV, Langendorff U, Delling G, Marquardt H, Hoffmann M, Jungbluth KH (1989) Erste Ergebnisse zur Biokompatibilität, Zytotoxizität und Genotoxizität von Aramid. *Unfallchir* 15: 215–220

- WHO (1985) Reference method for measuring airborne man-made mineral fibres (MMMMF). World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, Environmental Health Report No. 4
- WHO (1986) Asbestos and other mineral fibres. International Programme of Chemical Safety (IPCS), Geneva, Environmental Health Criteria 53: 1–194
- WHO (1988) Manmade mineral fibres. International Programme of Chemical Safety (IPCS), Geneva, Environmental Health Criteria 77: 1–165
- WHO (1992) Validity of methods for assessing the carcinogenicity of manmade fibres. Executive summary of a WHO Consultation, May 19–20, 1992, Copenhagen
- Woitowitz HJ, Paur R, Breuer G, Rödelsperger K (1984) Das Mesotheliom, ein Signaltumor der beruflichen Asbeststaubgefährdung. Dtsch med Wschr 109: 363–368
- Woitowitz HJ, Rödelsperger K, Bödeker H, Brückel B, Gosch V (1991) Biomonitoring nach Asbestfaserstaub-Einwirkung: Lichtmikroskopie versus Elektronenmikroskopie. Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 26: 219–224
- Wong O, Foliart D, Trent LS (1991) A case-control study of lung cancer in a cohort of workers potentially exposed to slag wool fibres. Br J ind Med 48: 818–824
- Zalma R, Guignard J, Pezerat H, Jaurand MC (1989) Production of radicals arising from surface activity of fibrous minerals. In: Mossman BT, Bégin RO (Hrsg) Effects of mineral dusts on cells. 4th International workshop, September 20–23, 1988, Orford, Quebec, Canada. NATO ASI Series H, Cell Biology, vol 30, Springer, Berlin, 257–264
- Zoltai T (1979) Asbestiform and acicular mineral fragments. Ann N Y Acad Sci 330: 621–643

abgeschlossen am 07. 09. 1993

