

Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 4114

„Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 entspricht“

Bek. des BMAS vom 1. Februar 2007
GMBI 23/2007, S. 474 ff.

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat "Berufskrankheiten" beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat empfohlen, in die Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

Inhaltsverzeichnis

- 0. Vorbemerkungen
- 1. Aktueller Kenntnisstand der Sykanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)
 - 1.1. Chemisch-physikalische und/oder biologische Charakteristika der ursächlich schädigenden Einwirkungen und Vorkommen und Gefahrenquellen
 - 1.2. Kenntnisse zur Wirkung am Versuchstier und am Menschen
 - 1.2.1. Pathomechanismen
 - 1.2.1.1. Gentoxische Pathomechanismen von Asbestfasern in vitro
 - 1.2.1.2. Gentoxische Pathomechanismen und Kanzerogenität von Asbestfasern in vivo
 - 1.2.1.3. Gentoxische Pathomechanismen von Asbestfasern beim Menschen
 - 1.2.1.4. Kanzerogenese von PAK
 - 1.2.1.5. Tierexperimentelle Evidenz der synergistischen Synkanzerogenese von Asbestfasern und PAK
 - 1.2.2. Krankheitsbild und Diagnose
 - 1.2.3. Erkenntnisse aus epidemiologischen Untersuchungen zur Evidenz der Synkanzerogene
- 2. Validität und Reliabilität der vorliegenden Ergebnisse
- 3. Abgrenzung der bestimmten Personengruppe
- 4. Literaturhinweise

0. Vorbemerkungen

Das Berufskrankheitenrecht regelt bisher im Wesentlichen die gesundheitlichen Folgen von einzelnen Noxen monokausal. Die Berücksichtigung des multikausalen Zusammenwirkens einer gleichzeitigen Exposition oder aufeinander folgender Expositionen gegenüber mehreren Noxen bereitet daher oftmals rechtliche Probleme. Das Zusammenwirken arbeitsbedingter Noxen spielt

insbesondere auch bei der Krebsverursachung eine beachtliche Rolle. Die krebserzeugende Wirkung von Arbeitsstoffen oder ionisierender Strahlung kann sich sowohl in der Erhöhung des Tumormorrisikos als auch in einer Vorverlegung des Erkrankungs- bzw. Todeszeitpunktes (sog. Linksverschiebung) äußern.

Im Rahmen der allgemeinen Ausführungen in dieser wissenschaftlichen Begründung wird nur das krebserzeugende Zusammenwirken bei gleichzeitiger oder aufeinander folgender Inkorporation zweier oder mehrerer gentoxischer Stoffe einschließlich ionisierender Strahlung betrachtet. Eine derartige Synkanzerogenese führt in der Regel im gleichen Zielorgan zu einer Summation (Addition) der gentoxischen Effekte [Hayes 2001]. Darüber hinaus ist das Zusammenwirken verschiedener gentoxischer Arbeitsstoffe v. a. in Bezug auf die Entwicklung von Lungenkrebs tierexperimentell [Varga et al. 1996a, b, Loli et al. 2004, Kimizuka et al. 1987, Heinrich et al. 1986] und teilweise epidemiologisch belegt [Greim 2005, Henschler 2004, Pastorino et al. 1984, Gustavsson et al. 2003] (Tabelle 1).

Tabelle 1: Synkanzerogenese der kanzerogenen Wirkungen von zwei Stoffen epidemiologisch eindeutig nachgewiesen [in Anlehnung an Henschler 2006]

Stoff 1	Stoff 2	Zielorgan	additiv/überadditiv
Asbest	Pyrolyseprodukte aus organischen Materialien/ PAK	Lunge	überadditiv
Asbest	Ionisierende Strahlen	Lunge	mindestens additiv
Radon	Pyrolyseprodukte aus organischen Materialien	Lunge	mindestens additiv
Bischlor- methylether	Monochlordimethylether	Lunge	wahrscheinlich additiv

Die nachfolgenden Ausführungen betreffen speziell das Zusammenwirken der beiden gentoxischen Arbeitsstoffgruppen mit lungenkrebserzeugender Wirkung Asbestfaserstaub und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) vom Typ des Benzo[a]pyrens. Damit erfolgt zunächst eine Beschränkung auf zwei nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft für den Menschen gesichert gentoxisch krebserzeugenden Stoffen der Kategorie K 1, weil sie BK-rechtlich jeweils über einen definierten Dosisgrenzwert verfügen.

Definitionsgemäß werden von der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe nur gruppentypisch durch epidemiologische Methoden ermittelte krebserzeugende Stoffe als K 1-Kanzerogene berücksichtigt. Dies setzt voraus, dass solche Humankanzerogene am Arbeitsplatz

- in einer ausreichenden Dosis eingewirkt haben,
- die für die Tumorentstehung erforderliche jahrzehntelange Latenzzeit vorliegt,
- hinreichend große Kollektive exponiert waren und
- untersucht werden konnten.

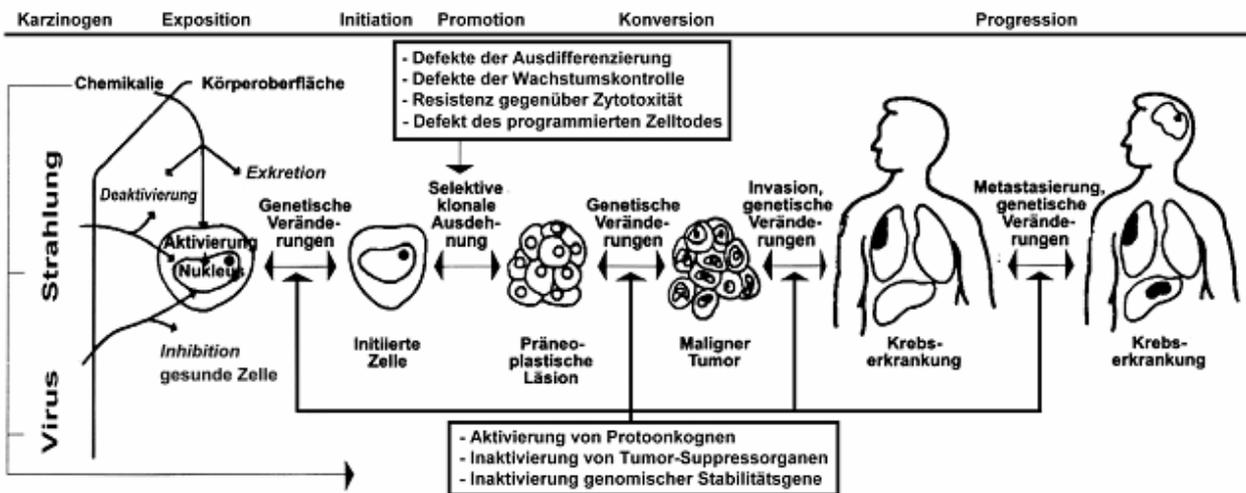
Für die Vielzahl aus belastbaren Tierversuchen auch für den Menschen als eindeutig krebserzeugend eingestuftem Arbeitsstoffe (Kategorie K 2) liegen demgegenüber belastbare epidemiologische Erkenntnisse nicht oder nur unzureichend vor.

Kanzerogenese allgemein

Folgende Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft über die Grundprinzipien der Kanzerogenese sind beim gegenwärtigen Wissensstand als unstrittig zugrunde zu legen:

- a) Krebserkrankungen entstehen in der Regel multikausal durch stufenweise aufeinander folgende gentoxische Veränderungen (multi stage) im Erbgut der Zellen (DNA). Mit der Initiation erfolgt der erste Schritt auf dem Weg zur Krebsentstehung. Die initiierte Zelle unterliegt einer klonalen Selektion, d. h. ihre Vermehrung wird in einer Abfolge weiterer Schritte gegenüber der Vermehrung anderer, nicht gentoxisch geschädigter Zellen bevorteilt. Jede Stufe der Kanzerogenese beinhaltet erneute genetische Veränderungen, wie z. B. die Aktivierung von „Krebsgenen“ (Onkogenen) und die Inaktivierung von „Antikrebsgenen“ (Tumorsuppressorgenen) (Abb. 1).

Abb. 1: Mehrstufenmodell (multi stage) der Kanzerogenese am Beispiel des Bronchialkarzinoms [nach Harris et al. 1991]



Nach Hanahan und Weinberg (2000) erwirbt eine Zelle sechs essentielle Eigenschaften, um sich nach entsprechender Vermehrung klinisch als Krebs zu erkennen zu geben. Diese sind

1. die Unabhängigkeit von externen Wachstumssignalen,
2. die Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen,
3. die weitgehende Ausschaltung des programmierten Zelltodes (Apoptose),
4. eine uneingeschränkte Fähigkeit der Zellvermehrung (Genomreplikation),
5. die eigenständige Steuerung der Blutgefäßbildung,
6. die Fähigkeit, in gesunde Gewebe einzudringen und Metastasen zu bilden.

Die vielfältigen, miteinander vernetzten Signalwege einer gesunden Zelle bieten eine große Zahl von Angriffspunkten für genotoxische K 1-Kanzerogene. Diesen stehen umfangreiche Schutzfunktionen und Systemredundanzen gegenüber. In der Regel sind daher mehrere genotoxische Erbsprünge (Mutationen, „multi hit“) notwendig, um eine der 6 kanzerogenen Eigenschaften herbeizuführen. Selbst ein einzelner Stoff wie Asbestfaserstaub kann seine krebserzeugende Wirkung mehrfach entfalten oder als Promotor wirken. Das Mehrstufenmodell ist heute anerkannt. Wirken mehrere genotoxische Noxen gleichzeitig oder aufeinander folgend ein, ist daher davon auszugehen, dass die krebserzeugenden und -promovierenden Wirkungen aller dieser Noxen auf den verschiedenen Stufen der Krebsentstehung entfaltet werden. Bei genotoxisch-synkanzerogenen Wirkungen ist daher eine ausschließliche Berücksichtigung jeweils nur einer einzigen Krebsnoxe im Sinne eines monokausalen Ansatzes grundlegend unzutreffend.

- b) Neben der Konzentration (k) des einwirkenden krebserzeugenden Arbeitsstoffes spielt die Zeitdauer (t) der Einwirkung für das Wirkungsprodukt als inkorporierte kumulative Dosis eine entscheidende Rolle. Dieses Dosisprinzip wurde bereits von Druckrey et al. (1963) in Tierexperimenten nachgewiesen und neuerdings u. a. durch Peto et al. (1991a, b) bestätigt. Die Annahme eines linearen Wirkungsproduktes der Dosis $k \times t$ stellt allerdings eine Vereinfachung im Sinne einer Konvention dar. Die Annahme geht davon aus, dass sich die zahlenmäßig gleichen Wirkungsprodukte $k \times t$ kurzzeitig hoher Konzentrationen und derjenigen lang dauernder, niedriger Konzentrationen gleich verhalten.

Die prinzipielle Gültigkeit des Dosisprinzips kann in experimentellen und in epidemiologischen Untersuchungen maskiert werden. Unter anderem ist zu prüfen, ob die krebserzeugende Noxe kontinuierlich oder intermittierend inkorporiert wird. Sofern epidemiologische Untersuchungen nicht gezielt zur Überprüfung synkanzerogener Wirkungen geplant worden sind, lassen sich diese nicht in jedem Fall als Beleg oder zur Widerlegung einer Synkanze-

rogenese heranziehen. Im Allgemeinen sind synkanzerogene Wirkungen nur durch Analyse der jeweiligen Expositions constellation unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Krebsnoxen zu beurteilen. Bei der Beurteilung entsprechend negativer Studien müssen daher die Dosis-Wirkungscharakteristika des Stoffes und das Studiendesign im Falle einer Maskierung des kanzerogenen Effektes kritisch bewertet werden.

- c) Erwiesenermaßen humankanzerogene Noxen zeigen eine oder mehrere bevorzugte Organlokalisationen (Organotropie). Anders ausgedrückt entsteht der Krebs vorzugsweise in einem bestimmten Organ, allerdings in der Regel nicht ausschließlich dort. Namentlich bei sehr hoher humankanzerogener Exposition können auch weniger empfindliche Organe betroffen sein.

Synkanzerogenese – allgemein

Beim Zusammenwirken inkorporierter Noxen lassen sich unabhängige, antagonistische und synergistische Effekte unterscheiden. Ein Synergismus im toxikologischen Sinne liegt vor, wenn sich der Effekt einer Noxe mit demjenigen einer zweiten entweder additiv oder überadditiv verstärkt [Popp und Norpoth 1996].

Für Risikoabschätzungen benutzt man in der Epidemiologie in der Regel entweder das Modell der Logistischen Regression oder das Proportional Hazard Modell (Cox-Regression). Das relative Risiko (RR_{AB}^1) beim Einwirken der beiden Noxen A und B wird in diesen Modellen geschätzt als:

$RR_{AB} = e^{(\beta_A + \beta_B)} = RR_{A\bar{B}} \times RR_{\bar{A}B}$. Wie man sieht, handelt es sich bei der Risikoberechnung um multiplikative Modelle. Im Sinne einer konservativen Vorgehensweise erfolgt in dieser wissenschaftlichen Begründung jedoch die Anwendung des konservativen additiven Modells.

In der Gleichung beschreiben β_A und β_B als Regressionskoeffizienten den Einfluss jeder Noxe auf das relative Risiko. Ist der Wert des beobachteten RR_{AB} größer (kleiner) als derjenige, den man nach der Gleichung erwartet, dann kann man durch Hinzufügung eines Wechselwirkungsterms in die Gleichung die Modellanpassung verbessern [siehe auch Ahlbom und Alfredsson 2005].

Für die synergistische Wirkung verschiedener Kanzerogene ist ein gemeinsamer Aufnahmeweg nicht zwingend erforderlich. Z. B. wurde im Tierversuch bewiesen, dass die intratracheale Applikation von Asbestfaserstaub bei intraperitonealer Applikation von Nitrosaminen, einem K 2-

¹ Bei der logistischen Regression schätzt man das Odds Ratio, bei der Cox-Regression das Hazard Ratio. Beide Schätzer approximieren das relative Risiko RR. $RR_{A\bar{B}}$ bei nur Noxe A und nicht B und $RR_{\bar{A}B}$ bei nur Noxe B und nicht A.

Kanzerogen, zu einer deutlich überadditiv synergistischen Häufigkeitszunahme von Lungentumoren führte [Yoshimura und Takemato 1991].

Die allgemeinen, sich im Wesentlichen aus der toxikologisch-onkologischen Grundlagenforschung ergebenden Gesetzmäßigkeiten werden durch epidemiologische Untersuchungen in einer nicht geringen Zahl von Studien mit kombinierten Expositionen bestätigt. So zeigt z. B. die weit überwiegende Mehrzahl sowohl der epidemiologischen als auch der tierexperimentellen Studien beim Zusammenwirken von Asbest und Zigarettenrauch mit den im Zigarettenrauch u. a. enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) einen in der Regel deutlich mehr als additiven Effekt auf das Krebsrisiko [Übersicht bei Weitowitz 2002].

Bezüglich des Einflusses der Dauer der Zeitspanne zwischen Expositionen bei aufeinander folgender Einwirkung beider Noxen gibt es keine belastbaren Daten. Aber bei der Intensität der hier vorausgesetzten Expositionen gibt es keine Hinweise, dass Intervalle die synkanzerogene Wirkung in der Regel abschwächen.

Das multikausale Zusammenwirken mehrerer gentoxischer K 1-Kanzerogene mit gleichem Zielorgan führt beim Menschen nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand in der Regel zu einer mindestens additiven Erhöhung des Krebsrisikos.

Nach Henschler 2006 lassen sich die gesicherten Humankanzerogene (K 1-Kanzerogene) nach dem Ausmaß der Wahrscheinlichkeit im Hinblick auf die praktisch relevante additive und überadditive (synergistische) Synkanzerogenese in vier Fallkonstellationen einordnen:

- epidemiologisch eindeutig nachgewiesen
- mit hoher Wahrscheinlichkeit additive Synkanzerogenese
- hinreichende Wahrscheinlichkeit und
- maßgeblicher Verdacht auf synergistische Synkanzerogenese.

Als Zielorgan dominiert die Lunge, gefolgt von der Harnblase und dem blutbildenden System.

Praktischen Erfordernissen folgend, wird im Folgenden zunächst nur die Zweierkombination Asbestfaserstaub und PAK abgehandelt, die der ersten Fallkonstellation entspricht. Hierbei ist ein mindestens additives Zusammenwirken hinsichtlich der Tumorauslösung im Bereich der Atemwege aus mehreren Gründen gesichert.

Die erstmalige Anwendung der Interaktion verschiedener gentoxischer Einwirkungen auf eine Berufskrankheitenfragestellung erfolgte von Brüske-Hohfeld, Möhner und Wichmann 1998 bei einer Erkrankung an Lungenkrebs in Folge der Einwirkung von Radon und Asbest.

1. Aktueller Kenntnisstand der Synkanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)

Bei der Ko-Exposition von Asbest + PAK ist ein mindestens additives Zusammenwirken hinsichtlich der Tumorauslösung im Bereich der Atemwege aus mehreren Gründen gesichert (vgl. 1.2.1.5.).

1.1. Chemisch-physikalische und/oder biologische Charakteristika der ursächlich schädigenden Einwirkungen sowie Vorkommen und Gefahrenquellen

Diese wissenschaftliche Begründung bezieht sich sowohl auf Tätigkeiten/Arbeitsbedingungen, bei denen Asbest- und PAK-Expositionen zeitlich zusammentreffen als auch auf Arbeitsanamnesen, in denen verschiedene Tätigkeiten mit jeweils einer der beiden Noxen nacheinander ausgeübt werden. Typische Arbeitsbedingungen, in denen beide Expositionen zusammentreffen können, finden sich zum Beispiel bei folgenden Berufen/in folgenden Betrieben:

- Dachdecker
- Parkettleger (im Rahmen von Abbrucharbeiten)
- Betriebsschlosser in Aluminiumhütten sowie in Betrieben zur Herstellung von Carbid; andere Beschäftigte in diesen Betrieben, die asbesthaltige Hitzeschutzkleidung getragen haben
- Gießerei- und Stahlwerksarbeiter
- Feuerungsmaurer
- Kokereiarbeiter
- Schornsteinfeger
- Isolierer
- Korrosionsschützer insbesondere im Stahlwasserbau.

Des Weiteren wird auf das „Merkblatt zu BK Nr.4103“ (Bundesarbeitsblatt 1991, 7-8, 74) und die „Bekanntmachung einer Empfehlung zur Aufnahme von Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren“ (Bundesarbeitsblatt 1998, 4, 54) verwiesen.

1.2. Kenntnisse zur Wirkung am Versuchstier und am Menschen

1.2.1. Pathomechanismen

1.2.1.1. Gentoxische Pathomechanismen von Asbestfasern in vitro

Tabelle 2: Direkte kanzerogene Mechanismen von Asbestfasern
[ILSI 2005, modifiziert nach IARC 1999, S. 314]

Mechanismus	Experimentelle Endpunkte	Literatur
Gentoxizität	Oxidierete Nukleinbasen	Chao et al. (1996); Fung et al. (1997)
	DNA-Strangbrüche	Review von Jaurand (1996)
	Aneuploidie	Review von Jaurand (1996); Jensen et al. (1996)
	Mutationen	Park and Aust (1998); Review von Hei et al. (2000)
	Deletionen	
Nicht-gentoxische mitogene Effekte	Zielzellen-Proliferation	BéruBé et al. (1996); Goldberg et al. (1997)
	Bindung an oder Aktivierung von Oberflächenrezeptoren	Boylan et al. (1995); Paché et al. (1998)
	Wachstums-Faktor-Expression	Liu et al. (1996); Brody et al. (1997)
	Aktivierung der Signal-Transduktion	Review von Mossman et al. (1997); Manning et al. (2002)
Zytotoxizität	Apoptose	Broaddus et al. (1996); Goldberg et al. (1997); Levresse et al. (1997)
	Nekrose	Review von Kane (1996)

Tabelle 3: Indirekte kanzerogene Mechanismen von Asbestfasern [IARC 1999, S. 315]

Mechanismus	Literatur
Ko-Faktor mit Zigarettenrauch	Review von Kane (1996); Lee et al. (1998)
Ko-Faktor mit SV 40 Virus	Carbone et al. (1997); Testa et al. (1998)
Persistierende Entzündung mit sekundärer Gentoxizität	Donaldson (1996); Review von Driscoll et al. (1997); Vallyathan & Shi (1997)
Persistierende Entzündung mit Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren	Rosenthal et al. (1994); Brody et al. (1997); Review von Driscoll et al. (1997); Kane et al. (1997); Simeonova et al. (1997)

In verschiedenen Zelltypen einschließlich humaner Zellen wurden multilokuläre gentoxische Effekte von Asbestfasern nachgewiesen. Je nach Faserart, Tierspezies und Testverfahren ergaben sich unterschiedlich stark ausgeprägte numerische und strukturelle klastogene Effekte [Both et al. 1994; Hei et al. 1992; Jaurand et al. 1986; Okayasu et al. 1999]. Es fanden sich DNA-Schädigungen einschliesslich Mutationen, chromosomale Aberrationen, Kernanomalien und Zelltransformationen. An Fibroblasten wurden 8-OhdG [Leanderson et al. 1992] und Mutationen am hgprt/gp+ Locus [Park und Aust, 1998], an hybriden menschlichen Hamster(AL)-Zellen multilokuläre Deletionen [Xu et al. 1999] und an Pleuramesotheliumzellen der Ratte im Comet-Assay Strangbrüche [Levesse et al. 2000] ebenso wie an menschlichen Lungenepithelzellen [Liu et al. 2000] nachgewiesen. In CHO-K1-Zellen konnte Klastogenität in Form von Chromosomenvermehrung und Chromosomenbrüchen nach passiver Inklusion von Asbestfasern beobachtet werden [Sincock 1977].

Befunde im Einzelnen:

In Zellkulturen von Nagern induzierten Amosit-, Anthophyllit-, Chrysotil- und Krokydolith-Fasern Chromosomen-Aberrationen. Amosit-, Chrysotil- und Krokydolith-Fasern verursachten Schwester-Chromatid-Austauschvorgänge, Chrysotil- und Krokydolith-Fasern Aneuploidie und Mikronuklei [IARC 1987; Barrett et al. 1989].

Amosit-, Anthophyllit-, Chrysotil- und Krokydolith-Fasern führten zu Transformationen in Hamster-Embryozellen. Chrysotil- und Krokydolith-Fasern transformierten BALB-c3T3-Mäusezellen. Chrysotil-Fasern transformierten Rattenmesothelzellen. Weder Amosit- noch Krokydolith-Fasern transformierten CH3 10T1/2-Zellen [IARC 1987].

In menschlichen Zellkulturen fanden sich hinsichtlich der Induktion von Chromosomen-Aberrationen widersprüchliche Ergebnisse sowie z. T. negative Befunde für Chrysotil- und Krokydololith-Fasern bezüglich Schwester-Chromatid-Austauschvorgängen. Valerio et al. 1983 konnten bei menschlichen Lymphozyten in vitro dagegen chromosomale Aberrationen durch Chrysotil- und Krokydololith-Asbestfasern induzieren. Chromosomale Aberrationen und DNA-Deletionen in Folge einer Beeinflussung mitotischer Prozesse wurden in einer Reihe weiterer Untersuchungen belegt [Ault et al. 1995, Cole et al. 1991, Dopp et al. 1995, Hesterberg und Barrett 1985, Jensen et al. 1996, Kodama et al. 1993, Palekar et al. 1987, Sincock and Seabright 1975, Valerio et al. 1983, Yegles et al. 1993].

Neben der Veränderung der Zahl (Aneuploidie, Polyploidie) und Struktur (Brüche, Fragmente) der Chromosomen und Mitosestörungen (Interferenz mit dem Spindelapparat) spielt auch die Stimulierung des Zellwachstums in der Asbestfaserkanzerogenese eine Rolle.

Durnev et al. 1993 folgern, dass reaktive Sauerstoffspezies für die mutagenen Prozesse, die von Chrysotil- und Zeolit-Fasern verursacht werden, eine Rolle spielen.

Insgesamt induzieren nach experimentellen Daten Asbestfasern zu malignen Tumoren führende Prozesse im Wesentlichen durch klastogene Effekte, Zelltransformation sowie initiierend-gentoxische Mechanismen unter Beteiligung von Onkogenen und Tumor-Suppressorgenen (k-ras- und p53-Mutationen), 8-OhdG-DNA-Adduktbildende Sauerstoffradikale (ROS), die im Rahmen chronischer Entzündungsreaktionen entstehen. Diese Prozesse sind nicht vom Vorliegen einer Asbestose abhängig. [Driscoll et al. 1997, Fung et al. 1997, Greim et al. 2001, Hardy und Aust 1995 a,b; Hei et al. 1995, Luster und Simeonova 1998, Mossman et al. 1996, 1997, Muhle und Pott 2000, Rihn et al. 2000 a,b, Robledo et al. 2000, Schins 2002, Unfried et al. 2002].

Die in-vitro-Befunde weisen Asbest-Fasern als Kanzerogen mit Initiatorwirkung aus. Es wurden zytotoxische, klastogene, transformierende und mutagene Wirkungen festgestellt. Hinzu tritt eine die Zellteilung stimulierende Wirkung als Promotor [Bernstein et al. 2005].

1.2.1.2. Gentoxische Pathomechanismen und Kanzerogenität von Asbestfasern in vivo

Aus der Vielzahl tierexperimenteller Untersuchungen zur generellen Geeignetheit der Tumorerzeugung durch die verschiedenen Asbestfaserstäube sollen hier einige neuere Experimente an Nagern genannt werden. Die gentoxischen und klastogenen Eigenschaften von Asbestfasern wurden bestätigt. Nach Asbest-Fasereexposition fanden Jung et al. 2000 an der Ratte Strangbrüche, Rihn et al. 2000 an transgenen Mäusen und auch Unfried et al. 2002 (v. a. 8-OhdG) Mutagenität.

Sahu (1989) wiesen bei Meerschweinchen nach Gabe von Chrysotilasbest-Fasern und Cholin eine Zunahme karzinomatöser Läsionen sowohl in der Lunge als auch speziell in Lymphknoten nach, die ausgeprägter waren als nach alleiniger Gabe von Cholin. Hieraus geht nach Ansicht des Autors

klar hervor, dass die parenterale Gabe von Chrysotilfasern und die reichliche Verfügbarkeit von Cholin synergistisch karzinomatöse Läsionen nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organen hervorruft.

Zusammenfassend (vgl. Tab. 2 und 3) ergibt sich für die Asbest-Kanzerogenese [Heinrich 2005]:

- eine direkte Interaktion mit Targetzellen; klastogene und aneugene Effekte; Mutationen
- Generation von reaktiven Sauerstoffspezies und dadurch bedingte Chromosomenschäden und Mutationen
- Stimulation der Proliferation von Targetzellen
- Chronische entzündliche Reaktion mit anhaltender Abgabe von reaktiven Sauerstoffspezies, Cytokinen und Wachstumsfaktoren.

1.2.1.3. Gentoxische Pathomechanismen von Asbestfasern beim Menschen

Asbestarbeiter zeigen vermehrten Schwesterchromatid-Austausch [Fatma et al. 1991, Rom et al. 1983] und Doppelstrangbrüche in Lymphozyten [Marczynski et al. 1994].

1.2.1.4. Kanzerogenese von PAK

PAK treten in der Regel am Arbeitsplatz nicht als Einzelsubstanzen, sondern in sehr komplexen Gemischen auf, deren Zusammensetzung und Toxizität von den Ausgangsmaterialien und den Rahmenbedingungen bei der Pyrolyse abhängen.

Die krebserzeugende Wirkung von PAK mit positiver Dosis-Wirkungs-Beziehung ist in zahlreichen Tierexperimenten nach subkutaner und intratrachealer Applikation und nach Implantation gut belegt [Übersicht IARC 1983, Pott und Heinrich 1990, Deutsch-Wenzel et al. 1983, Iwagawa et al. 1989, Horikawa et al. 1991, Grimmer et al. 1984, 1987a, Evanoff et al. 1993, Gibbs et al. 1977, IARC 1984, Sakabe et al. 1975, Ziem und Pott 1983, Mazumdar et al. 1975, Pott et al. 1990], Bolm-Audorff 1998 (Abb. 2a, 2b, 2c, Tabelle 4).

Abb. 2 a: Lungenkrebs-Risiko in Abhängigkeit von der Exposition gegenüber Benzol-löslichen Bestandteilen des Steinkohlenteers (PAK). Untersucht wurden Beschäftigte in den Jahren 1950 bis 1988 in der kanadischen Aluminiumproduktion [Armstrong et al. 1994]

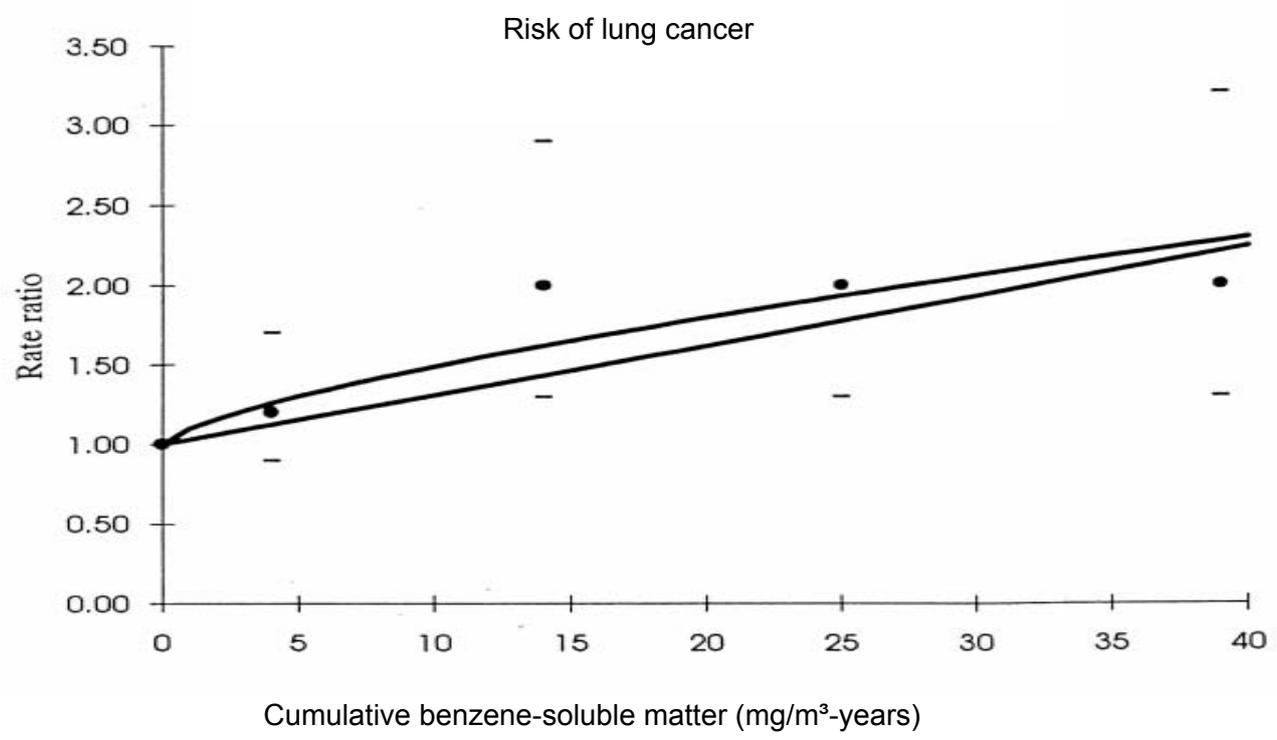


Abb. 2 b: Zusammenhang zwischen Höhe und Dauer der PAK-Exposition und der Häufigkeit von Lungentumoren bei Ratten [nach Heinrich et al. 1994]

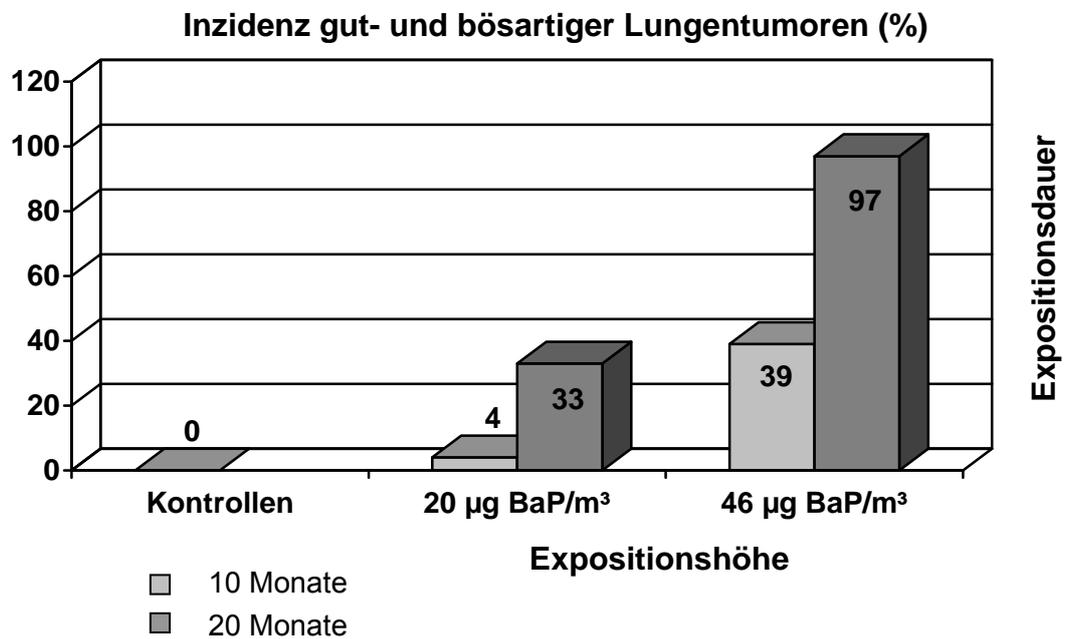


Abb. 2 c: Beziehungen zwischen Dosis und Tumorfrequenz (Regressionsgeraden nach Probittransformation) für 8 krebsverursachende PAK nach subkutaner Injektion bei der Maus [Ziem und Pott 1983]

BaP = Benzo[a]pyren, DBahA = Dibenz[a,h]anthracen, BbFT = Benzo[b]fluoranthren, BjFT = Benzo[j]fluoranthren, BkFT = Benzo[k]fluoranthren, BaA = Benz[a]anthracen, CHR = Chrysen

% Mäuse mit s.c. Tumor

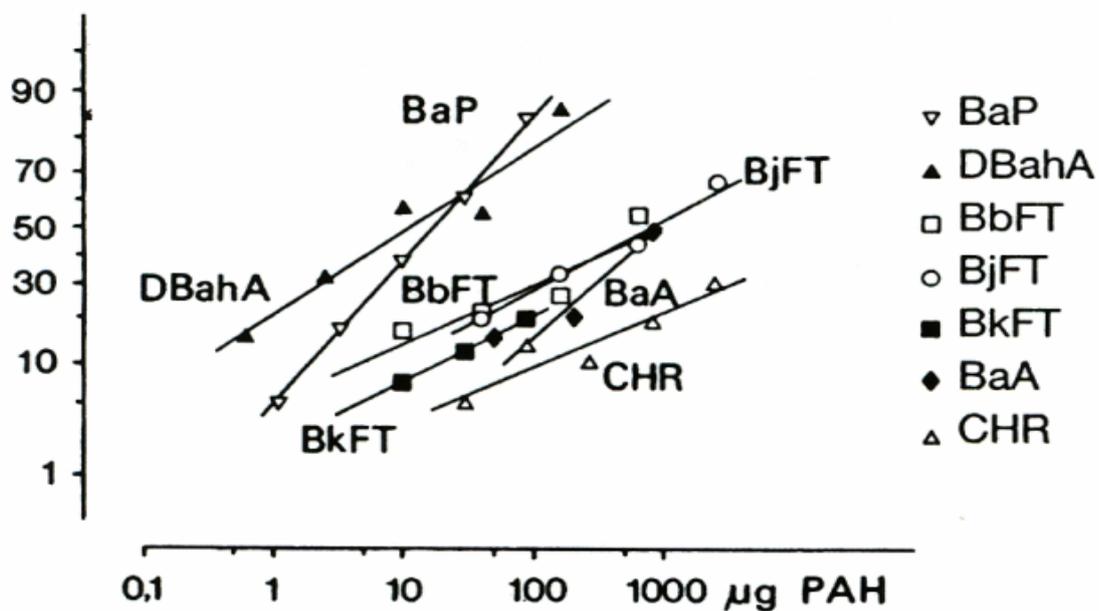


Tabelle 4: Vorhergesagtes Relatives Risiko (RR) und Lebensrisiko für Lungenkrebs-Sterblichkeit nach 40jähriger Exposition gegenüber flüchtigen Bestandteilen von Steinkohlenteer. Die Modelle wurden auf Basis der Daten von Arbeitern in der Aluminiumherstellung in Arvida, Quebec, 1950-1988 abgeschätzt [Armstrong et al. 1994].

Exposition Konzentration	kumulativ	Vorhergesagtes RR		Vorhergesagtes Lebenszeitrisiko (%)	
		lineares Modell	Nicht-lineares Modell	lineares Modell	Nicht-lineares Modell
Benzol-lösliche Bestandteile					
0.01	0.4	1.01	1.05	0.1	0.5
0.02	0.8	1.02	1.08	0.2	0.8
0.05	2.0	1.06	1.16	0.6	1.5
0.10	4.0	1.12	1.26	1.1	2.4
0.20	8.0	1.25	1.42	2.2	3.8
0.50	20.0	1.62	1.80	5.6	7.3
1.00	40.0	2.24	2.30	11.2	11.8
2.00	80.0	3.48	3.11	22.5	19.2
Benzo-a-pyren (mg/m ³)					
0.10	4	1.01	1.07	0.1	0.6
0.20	8	1.02	1.10	0.2	1.0
0.50	20	1.06	1.18	0.5	1.7
1.00	40	1.11	1.27	1.0	2.5
2.00	80	1.22	1.42	2.0	3.8
5.00	200	1.56	1.72	5.1	6.6
10.00	400	2.12	2.09	10.2	10.0
20.00	800	3.24	2.66	20.3	15.2

* Unter Verwendung der Methode von Geil (J Chronic Dis 1975, 28; 135-147) mit den Lungenkrebs- und Gesamtmortalitäts-Raten von Quebec für die Jahre 1980-1984 berücksichtigt.

PAK und heterozyklische Kohlenwasserstoffe (HAK) können prinzipiell auf drei Wegen aktiviert werden: Über die Cytochrom P450-abhängige Entstehung von „Bay-Region-Epoxiden“, den ortho-Chinon-Stoffwechselweg und die radikalische Oxidation. Bay-Region-Epoxide entstehen durch die CypP450 katalysierte Epoxidierung einer Doppelbindung des PAK, bei der ein instabiles Epoxid gebildet wird. Nach dessen Hydrolyse zu einem *trans*-Dihydrodiol wird Letzteres ein weiteres Mal – benachbart zur Diol-Funktion – epoxidiert. So entsteht ein sterisch gehindertes „Bay-(oder Fjord) Region Diol-Epoxid“. „Nicht-K-Region-Diole“ können – neben CypP450 Enzymen – auch durch Dihydrodiol Dehydrogenasen zu *ortho*-Chinonen umgesetzt werden. *Ortho*-Chinone von PAK können stabile und instabile, depurinierende DNA-Addukte bilden. Dihydrodiol Dehydrogenasen und Cytochrom P450 Enzyme konkurrieren möglicherweise um die gebildeten Dihydrodirole. Ein radikalisches PAK-Kation kann durch chemische Oxidanzien, zum Beispiel Eisen III, generiert werden

[Haguenoer et al. 1996, Übersicht: Xue und Warshawsky 2005]. Die Wirkungsweise der PAK und HAK beruht im Wesentlichen auf der Alkylierung der DNA durch die gebildeten reaktive Metabolite. PAK bilden stabile DNA-Addukte, die zur Fehlpaarung von DNA-Basen führen, aber auch instabile Addukte, die zur Depurinierung und infolgedessen zu klastogenen DNA- Schäden führen. Es werden auch aneuploide und promovierende Effekte durch PAK berichtet [Baird et al., 2005]. Während metastabile PAK-Diol-Epoxide stabile DNA-Addukte bilden, bilden radikalische PAK-Kationen eher depurinierende Addukte. Ob die Bildung metastabiler Dihydrodiol-Epoxide oder instabiler Radikal-Kationen überwiegt und ob die Halbwertszeit eines PAK-Radikal-Kations ausreichend lang ist, um die nukleäre DNA zu erreichen, hängt von der Art der Applikation und der Natur des PAK ab. Prinzipiell ist es auch möglich, dass sehr kurzlebige kationische PAK das Zytoskelett schädigen und über die Schädigung der Teilungsspindel zu aneuploiden Effekten führen.

Heinrich [2005] fasst die Mechanismen der PAK-Kanzerogenese wie folgt zusammen:

1. Metabolische Aktivierung zu PAK-Diolepoxiden

PAK → Monooxygenasen → **PAK-Arenoxide** → Epoxidhydrolase → **PAK-Diole**
→ Monooxygenasen → **PAK-Diolepoxide** → reaktives Carbonium-Ion
→ **PAK-DNA-Addukte** → fehlerhafte DNA-Reparatur/-Synthese → **Mutation***

*(in kritischen Genen für die Kanzerogenese z.B. ras-Protoonkogen, p53-Tumorsuppressorgen)

2. Metabolische Aktivierung zu PAK-Radikal-Kationen

PAK → Ein-Elektronen-Oxidation durch Peroxidasen/Cytochrom P450 → **PAK-Radikal-Kation**
→ mit der DNA interkalierender Radikal-Kationenkomplex → **PAK-DNA-Addukt**
→ fehlerhafte DNA-Reparatur/Synthese → **Mutation**

(starke PAK-Kanzerogene bilden DNA-Addukte über Diolepoxide- und Radikal-Kationen)

3. Metabolische Aktivierung zu PAK-Chinonen und reaktive Sauerstoffspezies

PAK → Monooxygenasen/Epoxidhydrolasen → **PAK-Diole** → Oxidoreduktasen **Katechole**
→ Autooxidation → **PAK-Chinone** → **PAK-Chinon-DNA-Addukte** → **Mutation**

PAK → **Katechole** ↔ Semi-Chinone ↔ **PAK-Chinone** → **reaktive Sauerstoffspezies**
→ oxidativer Stress → **oxidative DNA-Schäden (8-oxo-dGua)** → **Mutation**

1.2.1.5. Tierexperimentelle Evidenz der synergistischen Synkanzerogenese von Asbestfasern und PAK

Varga et al. (1996a) applizierten Ratten über eine Magensonde Anthophyllit-Fasern (50 mg/kg) ohne und mit PAK-Vorbehandlung (0,25 - 2,5 µg/ml/10 mg Fasern). Nur Letztere bewirkte einen Anstieg von Schwesterchromatid-Austauschen in den Knochenmarkszellen, und zwar in einer dosisabhängigen Weise.

In einem weiteren Versuch verabreichten Varga et al. (1996b) Ratten oral 50 mg/kg Krokydolith-Asbestfasern mit und ohne BaP (0,25 - 2,5 µg). Urin wurde über 24 Stunden gesammelt, dann wurden die Tiere getötet. Der Mikronukleus-Test der polychromatischen Erythrozyten belegte eine schwache gentoxische Aktivität bei den höchsten BaP-Konzentrationen. Die Knochenmarkszellen zeigten keine zytotoxischen Effekte (Mitose-Inhibition, chromosomale Aberrationen etc.); jedoch war die Häufigkeit von Schwester-Chromatid-Austauschen mit der BaP-Dosis korreliert und bei 1 µg BaP signifikant erhöht.

Die Untersuchungen sprechen für akute ko-gentoxische Wirkungen nach oraler Gabe von Krokydolith-Fasern plus BaP.

Keine der Urinproben der exponierten Tiere hatte einen signifikanten Effekt auf die Mutationsrate von *Salmonella typhimurium* TA 98 und 100. Auch die Ultrafiltrate der Blutseren wiesen keine mutagene Aktivität in diesem Assay auf. Ein toxischer Effekt auf die Hämatopoese (Veränderung der Rate polychromatischer Erythrozyten/normochromatischer Erythrozyten im Knochenmark) konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

Loli et al. 2004 applizierten BaP 2 x 40 mg/kg λ-lacI transgenen Ratten intraperitoneal auch bei deren Kombination mit 1, 2 oder 4 x 2 mg Amosit-Fasern. Die Kombination von BaP und Amosit-Fasern führte zu einem synergistischen (überadditiven) Anstieg der Mutationsrate in der Lunge im Vergleich zu den Effekten von Asbest-Fasern bzw. BaP allein.

In einem weiteren Experiment wurden BaP intraperitoneal und intratracheal Amosit appliziert. Hierbei kam es zu keiner Zunahme der Mutationsrate im Vergleich zu Amosit-Fasern allein. In beiden Versuchen war die BaP-DNA-Addukt-Rate durch Amosit-Fasern nicht verändert. Die Autoren schlussfolgern, dass die schwache verzögerte mutagene Wirkung von Amosit-Fasern in der Lunge, die in einer anderen Studie beobachtet wurde, durch die gleichzeitige intratracheale Gabe von BaP stark zunimmt.

Kimizuka et al. (1987) induzierten am syrischen Goldhamster durch intratracheale Applikation nach einem Jahr in 5 von 18 Fällen durch Asbestfasern plus BaP Lungentumoren, nicht jedoch durch die Einzelkomponenten. Lungenhyperplasien wurden sowohl durch Asbest (13/25) als auch BaP allein (19/20) und auch bei deren Kombination (17/19) verursacht (Tab. 5).

Tabelle 5: Hyperplasien und Tumore in der Lunge der syrischen Goldhamster nach intratrachealer Instillation von UICC Chrysotil und/oder BaP [Kimizuka et al. 1987]

	Anzahl der Tiere*	Tiere mit Hyperplasien	Tiere mit Lungentumor	Hyperplasie/n unters.Tieren**
Asbest	25	13***	0	17/15 = 1,13
Asbest + BaP	19	17	5	53/17 = 3,12
BaP	20	19	0	68/15 = 4,53
BaP, danach Asbest	26	26	2	58/17 = 3,41

*Summe der 2 – 7 Tiere, die jeweils 6, 10, 12, 16, 19 Monaten nach Applikationsende untersucht wurden;
 ** Inzidenz der Hyperplasien bei mindest 12 Monate Lebenszeit;***signifikant zu allen Gruppen

Untersuchungen an der Ratte mit intratrachealer Instillation von 0,5 mg Krokydololith-Fasern und inhalativer Applikationen von 90 µg Benzo(a)pyren (BaP)/m³ (über fünf Tage pro Woche jeweils 60 Stunden) führten zu einer überadditiven Zunahme der Tumorzinzenzen: Statt der erwarteten 12 % plus 18 % durch die Einzeldosen fanden sich in 57 % der Tiere Lungentumoren [Heinrich et al. 1986].

1.2.2. Krankheitsbild und Diagnose

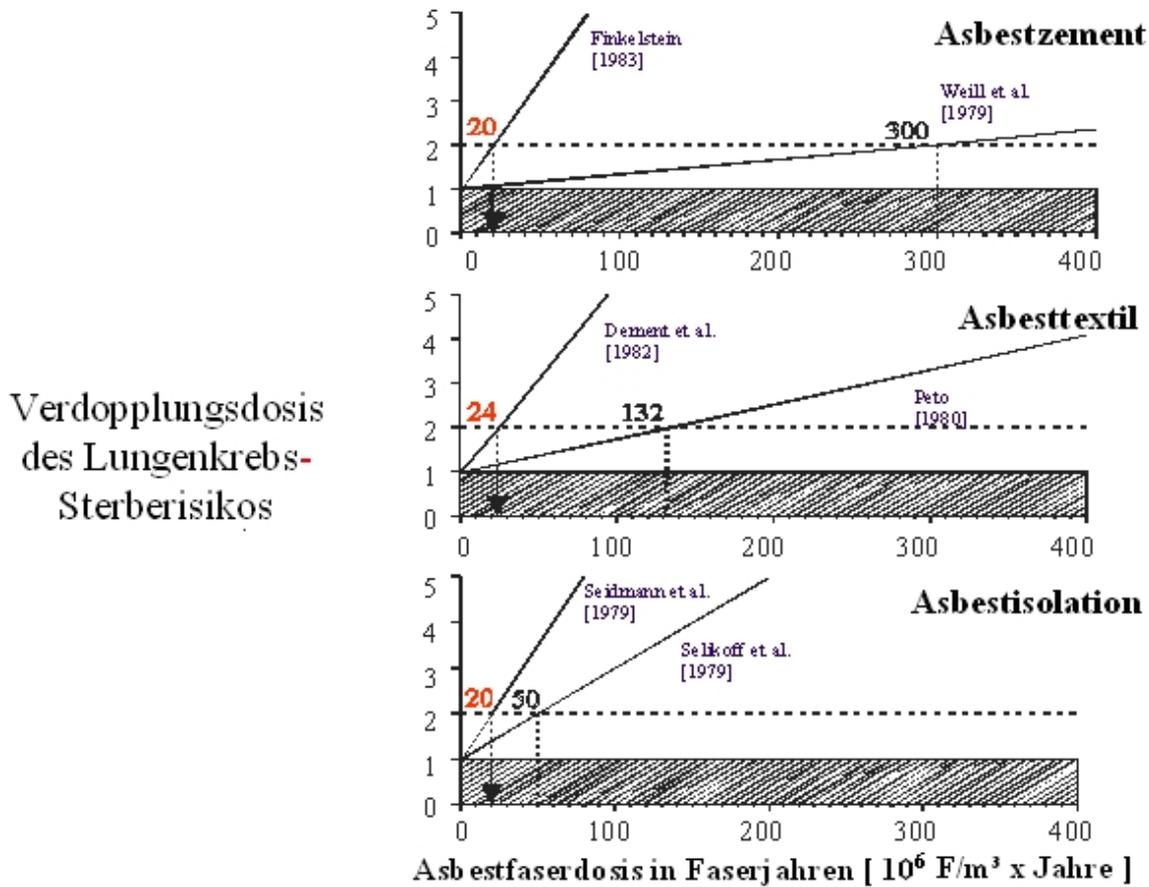
Lungenkrebs infolge Synkanzerogenese von Asbest und PAK unterscheidet sich in Klinik und Diagnose nicht von Lungenkrebserkrankungen infolge Einwirkung einer dieser beiden Kanzerogene oder infolge anderer Genese. Die Frühsymptome sind uncharakteristisch, häufig bestehen therapieresistenter Reizhusten, Belastungsdyspnoe, Bronchopneumonie, Haemoptysen. Eine frühzeitige zytologische oder histologische Klärung ist anzustreben. Feingeweblich werden alle bekannten Tumorformen gefunden. Differentialdiagnostisch sind Metastasen anderer maligner Erkrankungen abzugrenzen.

Es wird darüber hinaus auf das „Merkblatt zur BK Nr. 4104“ (Bundesarbeitsblatt 1997, 12, 32) und die Bekanntmachung einer Empfehlung zur Aufnahme von „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(µg/m³) x Jahre]“ (Bundesarbeitsblatt 1998, 4, 54) verwiesen.

1.2.3. Erkenntnisse aus epidemiologischen Untersuchungen zur Evidenz der Synkanzerogenese

Bezüglich des gut belegten, von der Asbestfaserdosis abhängigen Risikos, an einem Lungenkrebs zu erkranken, wird auf das Merkblatt zur BK-Nr. 4104 und beispielhaft auf die Abb. 3 verwiesen.

Abb. 3: Zusammenhang zwischen kumulativer Asbestfaser-Staubdosis und dem Risiko, an Lungenkrebs zu versterben in drei wichtigen Branchen



Mehrere epidemiologische Studien zeigen Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Dauer der PAK-Exposition [Mazumdar et al. 1975, Gibbs 1985, Evanoff et al. 1993, Constantino et al. 1995] bzw. der kumulativen PAK-Dosis [Mazumdar et al. 1975, Spinelli et al. 1991, Armstrong et al. 1994] und der Höhe des Lungenkrebsrisikos.

Eine Reihe von epidemiologischen Studien belegt die synkanzerogene Wirkung von Asbestfaserstaub am Arbeitsplatz und von PAK-haltigem Zigarettenrauch-Kondensat [Berry et al. 1972, Selikoff und Hammond 1975, Hammond et al. 1979, Rösler et al. 1993, Acheson et al. 1984, Baker 1985, Hilt et al. 1985, Cheng und Kong 1992, Selikoff et al. 1980, Berry et al. 1985, Liddell et al. 1984, Martischnig et al. 1977, Blot et al. 1978, Blot et al. 1980, Kjuus et al. 1986, de Klerk et al. 1991, Jöckel et al. 1995]. Dabei finden sich sowohl multiplikativ als auch submultiplikativ synergistische Wirkungssteigerungen [Schneider et al. 1999, Saracci und Boffetta 1994].

Die Wirkung der Inhaltsstoffe des Tabakrauches wird offensichtlich durch die begleitende Asbest-induzierte Entzündungsreaktion verstärkt. Neben tabakspezifischen Nitrosaminen sind dies insbesondere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) mit deren Leitsubstanz Ben-

zo[a]pyren und heterozyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (HAK). Für Inhaltsstoffe des Tabakrauches sind Aktivierungsreaktionen belegt, die diesen Zusammenhang stützen.

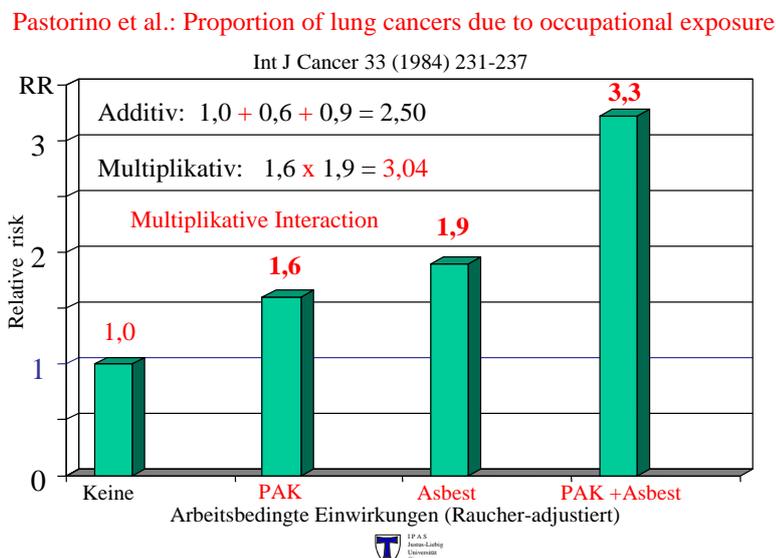
Pastorino et al. 1984 untersuchten in einer Fallkontrollstudie 204 Lungenkrebsfälle in Norditalien unter besonderer Berücksichtigung der beruflichen Einwirkungen und des Raucherstatus. Nach Stratifizierung bzgl. des Zigarettenrauchens betrug das relative Risiko der gegenüber Chemikalien sicher oder wahrscheinlich exponierten Personen $RR = 2,1$. Das RR für eine ausschließliche PAK-Exposition betrug 1,6, für eine ausschließliche Asbestfaserexposition 1,9 und für die Kombination von PAK und Asbestfasern 3,3. Dieser Wert ist geringfügig höher als der nach dem multiplikativen Modell erwartete Wert von $RR = 3,04$ (unter der Voraussetzung, dass keine Wechselwirkung besteht (vgl. Abb. 4).

Diese Studie spricht dafür, dass der außerberufliche Risikofaktor Aktivrauchen bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen beruflicher Asbestfaser- und PAK-Einwirkung hinweg gedacht werden kann.

Gustavsson et al. 2003 analysierten 1042 Lungenkrebsfälle. Das relative Risiko für eine Asbestbelastung betrug $RR = 1,61$, für eine Exposition gegenüber Verbrennungsprodukten $RR = 1,67$ und für beide Belastungen gleichzeitig $RR = 2,24$.

Diese Studien legen bei gleichzeitigem Einwirken von Asbestfaserstaub und PAK für das gemeinsame relative Risiko für ein Lungenkarzinom eher das multiplikative Modell ohne Wechselwirkung nahe, also das Produkt aus den einzelnen relativen Risiken (einmal Unterschätzung $1,9 \times 1,6 = 3,04 <$ beobachteter Wert von 3,3; einmal Überschätzung $1,61 \times 1,67 = 2,69 >$ als beobachteter Wert von 2,24 (erwarteter Wert im multiplikativen Modell: 2,69). Auf die grundsätzlichen Schwierigkeiten der Abgrenzung zwischen dem additiven und dem multiplikativen Modell sei hingewiesen.

Abb. 4: Lungenkrebs-Risiko in Abhängigkeit von einer PAK-, Asbest- oder kombinierten Belastung [Pastorino et al. 1984]



2. Validität und Reliabilität der vorliegenden Ergebnisse

Synergistisch verursachte Kombinationschäden durch gleichzeitig oder aufeinander folgend einwirkende krebserzeugende Arbeitsstoffe bereiten BK-rechtlich oftmals Probleme. Im Falle der synergistischen Synkanzerogenese durch das Zusammenwirken der beiden genotoxischen K 1-Arbeitsstoffe Asbestfaserstaub und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) besteht in der Regel eine mindestens additive Erhöhung des Lungenkrebsrisikos. Dem liegt zu Grunde, dass sowohl für PAK als auch für Asbest v. a. die Bronchialepithelzellen die Targetzellen ihrer jeweiligen klastogenen, transformierenden genotoxischen Wirkung sind. Sowohl Asbest als auch PAK bilden in Epithelzellen der mittleren und tiefen Atemwege reaktive Sauerstoffspezies und generieren daraus resultierende oxidative DNA-Schäden. PAK und Asbest zeigen Mutagenität, sie wirken synergistisch sowohl im Transformationstest an Säugetierzellen in vitro als auch in der Lunge von Hamster und Ratte. Zwei epidemiologische Untersuchungen unterstützen die Annahme einer synergistischen Wirkung [Pastorino et al. 1984, Gustavsson et al. 2003]. Zahlreiche Studien an Asbest-exponierten Rauchern stützen diese Aussage.

Aufgrund des vorhandenen Kenntnisstandes wird das Zusammenwirken von Asbest und PAK im Sinne der synkanzerogenen, mindestens additiven Wirkungssteigerung als generell geeignet befunden, Lungenkrebs zu verursachen.

3. Abgrenzung der bestimmten Personengruppe

Als „bestimmte Personengruppe, die durch ihre Arbeit“ der besonderen Krebseinwirkung von Asbestfaserstaub und gleichzeitig oder nacheinander polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind, gelten Versicherte, deren Lungenkrebsrisiko in Folge dieser beiden genotoxischen Kanzerogene mindestens verdoppelt ist (im Einzelnen s .z.B. 1.1).

Der positive Wahrscheinlichkeitsbeweis der arbeitsbedingten synkanzerogenen Verursachung liegt vor, wenn die Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit (VW) nach der Formel $VW = (RR - 1)/RR$ ergibt, dass der Lungenkrebs mit gleicher oder überwiegender Verursachungswahrscheinlichkeit ($VW \geq 50\%$) auf die Einwirkung von Asbest und PAK zurückzuführen ist. Diese Konstellation setzt nicht das Erreichen der für die Einzelstoffeinwirkung geforderten Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 BaP-Jahren voraus. Bei der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung sind die arbeitsmedizinisch-toxikologischen Voraussetzungen für das Verdoppelungsrisiko eines Lungenkrebses auch dann erfüllt, wenn bei Exposition gegenüber Asbestfaserstaub und PAK die Summe der vorliegenden Bruchteile von 25 Asbestfaserjahren und 100 BaP-Jahren mindestens den Wert 1 ergibt.

Der statistische Ansatz, der zur Bestimmung der relativen Risiken in der Epidemiologie verwendet wird, und für den die vorliegenden Daten sprechen, basiert auf einem multiplikativen Risikomodell. Da die statistischen Unsicherheiten der Modelldiskriminierung allerdings erheblich sind, wird, wie vorstehend ausgeführt, für die Abschätzung der synkanzerogenen Verursachungswahrscheinlichkeit der konservative Ansatz der Risikoaddition gewählt. Die sich zum multiplikativen Modell ergebenden Unterschiede sind so gering (vergleiche Zahlen in den Tabellen 6 und 7), dass der Konservativität die Präferenz gegeben wird.

Anmerkungen:

Die berechneten Verursachungswahrscheinlichkeit (VW) basieren auf folgenden Formeln:

Tabelle 6 multiplikatives Modell:

$$VW = (RR_{BaP} \times RR_{Asbest} - 1) / (RR_{BaP} \times RR_{Asbest})$$

Tabelle 7 additives Modell:

$$VW = (RR_{BaP} + RR_{Asbest} - 2) / (RR_{BaP} + RR_{Asbest} - 1)$$

mit $RR_{BaP} = 1 + \text{BaP-Jahre}/100$ und $RR_{Asbest} = 1 + \text{Faserjahre}/25$

Tabelle 6: Verursachungswahrscheinlichkeit in Prozent (gerundet) bei multiplikativer Kombinationswirkung

BaP Jahre	Asbestfaserjahre																										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
0	0	4	7	11	14	17	19	22	24	26	29	31	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	
1	1	5	8	12	15	17	20	23	25	27	29	31	33	35	37	38	40	41	42	44	45	46	47	48	49	50	
2	2	6	9	12	15	18	21	23	26	28	30	32	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	
3	3	7	10	13	16	19	22	24	26	29	31	33	34	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	
4	4	8	11	14	17	20	22	25	27	29	31	33	35	37	38	40	41	43	44	45	47	48	49	50	51	52	
5	5	8	12	15	18	21	23	26	28	30	32	34	36	37	39	40	42	43	45	46	47	48	49	50	51	52	
6	6	9	13	16	19	21	24	26	29	31	33	34	36	38	40	41	42	44	45	46	48	49	50	51	52	53	
7	7	10	13	17	19	22	25	27	29	31	33	35	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	
8	7	11	14	17	20	23	25	28	30	32	34	36	37	39	41	42	44	45	46	47	49	50	51	52	53	54	
9	8	12	15	18	21	24	26	28	30	33	34	36	38	40	41	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	
10	9	13	16	19	22	24	27	29	31	33	35	37	39	40	42	43	45	46	47	48	49	51	52	53	54	55	
11	10	13	17	20	22	25	27	30	32	34	36	37	39	41	42	44	45	46	48	49	50	51	52	53	54	55	
12	11	14	17	20	23	26	28	30	32	34	36	38	40	41	43	44	46	47	48	49	50	51	53	53	54	55	
13	12	15	18	21	24	26	29	31	33	35	37	39	40	42	43	45	46	47	49	50	51	52	53	54	55	56	
14	12	16	19	22	24	27	29	31	34	36	37	39	41	42	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	
15	13	16	19	22	25	28	30	32	34	36	38	40	41	43	44	46	47	48	49	51	52	53	54	55	56	57	
16	14	17	20	23	26	28	30	33	35	37	38	40	42	43	45	46	47	49	50	51	52	53	54	55	56	57	
17	15	18	21	24	26	29	31	33	35	37	39	41	42	44	45	47	48	49	50	51	53	54	55	55	56	57	
18	15	19	22	24	27	29	32	34	36	38	39	41	43	44	46	47	48	50	51	52	53	54	55	56	57	58	
19	16	19	22	25	28	30	32	34	36	38	40	42	43	45	46	47	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	
20	17	20	23	26	28	31	33	35	37	39	40	42	44	45	47	48	49	50	52	53	54	55	56	57	57	58	
21	17	21	23	26	29	31	33	35	37	39	41	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
22	18	21	24	27	29	32	34	36	38	40	41	43	45	46	47	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	
23	19	22	25	27	30	32	34	36	38	40	42	44	45	47	48	49	50	52	53	54	55	56	57	58	59	59	
24	19	22	25	28	30	33	35	37	39	41	42	44	46	47	48	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	
25	20	23	26	29	31	33	35	38	39	41	43	44	46	47	49	50	51	52	53	55	56	57	57	58	59	60	
26	21	24	27	29	32	34	36	38	40	42	43	45	46	48	49	50	52	53	54	55	56	57	58	59	60	60	
27	21	24	27	30	32	34	36	38	40	42	44	45	47	48	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	
28	22	25	28	30	33	35	37	39	41	43	44	46	47	49	50	51	52	53	55	56	57	58	59	60	61	61	
29	22	25	28	31	33	35	37	39	41	43	45	46	48	49	50	52	53	54	55	56	57	58	59	60	60	61	
30	23	26	29	31	34	36	38	40	42	43	45	47	48	49	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	
31	24	27	29	32	34	36	38	40	42	44	45	47	48	50	51	52	53	55	56	57	58	59	59	60	61	62	
32	24	27	30	32	35	37	39	41	43	44	46	47	49	50	51	53	54	55	56	57	58	59	60	61	61	62	
33	25	28	30	33	35	37	39	41	43	45	46	48	49	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	62	
34	25	28	31	33	36	38	40	42	43	45	47	48	50	51	52	53	54	56	57	58	59	59	60	61	62	63	
35	26	29	31	34	36	38	40	42	44	46	47	49	50	51	53	54	55	56	57	58	59	60	61	61	62	63	
36	26	29	32	34	37	39	41	43	44	46	47	49	50	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	62	63	
37	27	30	32	35	37	39	41	43	45	46	48	49	51	52	53	54	55	57	58	59	59	60	61	62	63	64	
38	28	30	33	35	38	40	42	43	45	47	48	50	51	52	54	55	56	57	58	59	60	61	61	62	63	64	
39	28	31	33	36	38	40	42	44	45	47	49	50	51	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	63	64	
40	29	31	34	36	38	40	42	44	46	47	49	50	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	64	
41	29	32	34	37	39	41	43	45	46	48	49	51	52	53	55	56	57	58	59	60	61	61	62	63	64	65	
42	30	32	35	37	39	41	43	45	47	48	50	51	52	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	64	65	
43	30	33	35	38	40	42	44	45	47	49	50	51	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	64	65	
44	31	33	36	38	40	42	44	46	47	49	50	52	53	54	55	57	58	59	60	61	61	62	63	64	65	65	
45	31	34	36	38	41	43	44	46	48	49	51	52	53	55	56	57	58	59	60	61	62	63	63	64	65	66	
46	32	34	37	39	41	43	45	46	48	50	51	52	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	64	65	66	
47	32	35	37	39	41	43	45	47	48	50	51	53	54	55	56	57	59	60	61	62	63	64	65	65	66	66	
48	32	35	37	40	42	44	46	47	49	50	52	53	54	56	57	58	59	60	61	62	62	63	64	65	66	66	
49	33	35	38	40	42	44	46	48	49	51	52	53	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	64	65	66	66	
50	33	36	38	40	43	44	46	48	49	51	52	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	65	66	67	
51	34	36	39	41	43	45	47	48	50	51	53	54	55	56	58	59	60	61	61	62	63	64	65	66	66	67	
52	34	37	39	41	43	45	47	49	50	52	53	54	56	57	58	59	60	61	62	63	63	64	65	66	66	67	
53	35	37	39	42	44	46	47	49	50	52	53	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	64	65	66	67	67	
54	35	38	40	42	44	46	48	49	51	52	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	65	66	67	68	
55	35	38	40	42	44	46	48	50	51	53	54	55	56	58	59	60	61	62	62	63	64	65	66	66	67	68	
56	36	38	41	43	45	47	48	50	51	53	54	55	57	58	59	60	61	62	63	64	64	65	66	67	67	68	
57	36	39	41	43	45	47	49	50	52	53	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	65	66	67	68	68	
58	37	39	41	43	45	47	49	51	52	53	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	66	67	68	68	
59	37	40	42	44	46	48	49	51	52	54	55	56	58	59	60	61	62	63	63	64	65	66	67	67	68	69	
60	38	40	42	44	46	48	50	51	53	54	55	57	58	59	60	61	62	63	64	64	65	66	67	67	68	69	
61	38	40	42	45	46	48	50	51	53	54	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	65	66	67	68	68	69	
62	38	41	43	45	47	49	50																				

Tabelle 7: Verursachungswahrscheinlichkeit in Prozent (gerundet) bei **additiver** Kombinationswirkung

BaP Jahre	Asbestfaserjahre																									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
0	0	4	7	11	14	17	19	22	24	26	29	31	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50
1	1	5	8	12	15	17	20	22	25	27	29	31	32	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50
2	2	6	9	12	15	18	21	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50
3	3	7	10	13	16	19	21	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51
4	4	7	11	14	17	19	22	24	26	29	31	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51
5	5	8	12	15	17	20	22	25	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51
6	6	9	12	15	18	21	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51
7	7	10	13	16	19	21	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52
8	7	11	14	17	19	22	24	26	29	31	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52
9	8	12	15	17	20	22	25	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52
10	9	12	15	18	21	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
11	10	13	16	19	21	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53
12	11	14	17	19	22	24	26	29	31	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53
13	12	15	17	20	22	25	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
14	12	15	18	21	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
15	13	16	19	21	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54
16	14	17	19	22	24	26	29	31	32	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54
17	15	17	20	22	25	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
18	15	18	21	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
19	16	19	21	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	54
20	17	19	22	24	26	29	31	32	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
21	17	20	22	25	27	29	31	32	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
22	18	21	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
23	19	21	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	55
24	19	22	24	26	29	31	32	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	55
25	20	22	25	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
26	21	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
27	21	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	56
28	22	24	26	29	31	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	56
29	22	25	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	56
30	23	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
31	24	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57
32	24	26	29	31	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57
33	25	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57
34	25	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57
35	26	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	57
36	26	29	31	32	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58
37	27	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58
38	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58
39	28	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	58
40	29	31	32	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58	58
41	29	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	59
42	30	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59
43	30	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	59
44	31	32	34	36	37	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58	59	59
45	31	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	59	59
46	32	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	59
47	32	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	60	60
48	32	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58	59	60	60
49	33	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	59	60	60
50	33	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	60	60
51	34	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	60	60	60
52	34	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58	59	60	60	60
53	35	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	59	60	60	60
54	35	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	59	60	61
55	35	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	60	60	61	61
56	36	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58	59	60	60	61	61
57	36	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	59	60	60	61	61
58	37	38	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	59	60	61	61
59	37	39	40	42	43	44	45	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	57	58	59	60	60	61	61	61
60	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	58	59	60	60	61	62	62
61	38	39	41	42	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	60	61	61	62	62
62	38	40	41	43	44	45	46	47																		

4. Literaturhinweise

Acheson, E.D., Gardner, M.J., Winter, P.D., Bennett, C.: Cancer in a factory using amosite asbestos. *Int. J. Epidemiol.* 13(1) (1984) 3-10

Ahlbohm, A., Alfredsson, L.: Interaction: A word with two meanings creates confusion. *Europ. J. Epidemiol.* 20 (2005) 563-564

Appel, K.E., Furstenberger, G., Hapke, H.J., Hecker, E., Hildebrandt, A.G., Koransky, W., Marks, F., Neumann, H.G., Ohnesorge, F.K., Schulte-Hermann, R.: Chemical carcinogenesis: definitions of frequently used terms. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 116(3) (1990) 232-236

Armstrong, B., Tremblay, C., Baris, D., Theriault, G.: Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am. J. Epidemiol.* 139 (1994) 250-262

Ault, J.G., Cole, R.W., Jensen, C.G., Jensen, L.C., Bachert, L.A., Rieder, C.L.: Behavior of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrate lung epithelial cells. *Cancer Res.* 55(4) (1995) 792-798

Baird, W.M., Hooven, L.A., Mahadevan, B.: Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action. *Environ. Mol. Mutagen.* 45(2-3) (2005) 106-14

Baker, E.L., Dagg, T., Greene, R.E.: Respiratory illness in the construction trades. I. The significance of asbestos-associated pleural disease among sheet metal workers. *J. Occup. Med.* 27(7) (1985) 483-489

Bakke, P., Eide, G.E., Hanoa, R., Gulsvik, A.: Occupational dust or gas exposure and prevalence of respiratory symptoms and asthma in a general population. *Eur. Respir. J.* 4 (1991) 273-278

Barrett, J.C., Lamp, P.W., Wiseman, R.W.: Multiple mechanisms for the carcinogenic effects of asbestos and other mineral fibers. *Environ. Health Perspect.* 81 (1989) 81-89

Bernstein, D., Castranova, V., Donaldson, K., Fubini, B., Hadley, J., Hesterberg, T., Kane, A., Lai, D., McConnell, E.E., Muhle, H., Oberdorster, G., Olin, S., Warheit, D.B.: Testing of fibrous particles: Short-term assay and strategies. Report of an ILSI Risk Science Institute Working Group. *Inhal. Toxicol.* 17 (2005) 497-537

Berger, M.R.: Synergism and antagonism between chemical carcinogens. In: Arcos, J.C., Argns, M.F., Woo, Y.: Chemical induction of cancer: Modelation and combination effects. An inventory of the many factors which influence carcinogenesis, Baston, Birkhänsler, 1996

Berry, G., Newhouse, M.L., Turok, M.: Combined effects of asbestos exposure and smoking on mortality from lung cancer in factory workers. *Lancet* 2 (1972) 476-479

Berry, G., Newhouse, M.L., Antonis, P.: Combined effects of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Br. J. Ind. Med.* 42 (1985) 12-18

BéruBé, K.A., Quinlan, T.R., Moulton, G., Hemenway, D., O'Shaughnessy, P., Vacek, P., Mossman, B.T.: Comparative proliferative and histopathologic changes in rat lung after inhalation of chrysotile and crocidolite asbestos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 137 (1996) 67-74

Blot, W.J., Harrington, J.M., Toledo, A., Hoover, R., Heath, C.W. Jr., Fraumeni, J.F. Jr.: Lung cancer after employment in shipyards during World War II. *N. Engl. J. Med.* 299(12) (1978) 620-624

Blot, W.J., Morris, L.E., Stroube, R., Tagnon, I., Fraumeni, J.R. Jr.: Lung and laryngeal cancers in relation to shipyard employment in coastal Virginia. *J. Natl. Cancer Inst.* 65(3) (1980) 571-575

BMA (Hrsg.): Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe beim Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(mg/m³)xJahre]. Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats, Sektion „Berufskrankheiten“. *BArbBI* 4 (1998) 54-61

Boffetta, P.: Health effects of asbestos exposure in humans. A quantitative assessment. *Med. Lav.* 89 (6) (1998) 471-480

Bolm-Audorf, U.: Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. In: Konietzko, Dupuis (Hrsg.): *Handbuch der Arbeitsmedizin* 21(11) (1998) 1-31

Both, K., Henderson, D.W., Turner, D.R.: Asbestos and erionite fibres can induce mutations in human lymphocytes that result in loss of heterozygosity. *Int. J. Cancer* 59(4) (1994) 538-542

Boylan, A.M., Sana, D.A., Sheppard, D., Broaddus, V.C.: Vitronectin enhances internalization of crocidolite asbestos by rabbit pleural mesothelial cells via the integrin $\alpha\beta_5$. *J. Clin. Invest.* 96 (1995) 1987-2001

Broaddus, V.C., Yang, L., Scavo, L.M., Ernst, J.D., Boylan, A.M.: Asbestos induces apoptosis of human and rabbit pleural mesothelial cells via reactive oxygen species. *J. Clin. Invest.* 98 (1996) 2050-2059

Brody, A.R., Liu, J.Y., Brass, D., Corti, M.: Analyzing the genes and peptide growth factors in lung cells in vivo consequent to asbestos exposure and in vitro. *Environ. Health Perspect.* 105 (1997) Suppl. 5, 1165-1171

Brüske-Hohlfeld, I., Möhner, M., Wichmann, H.-E.: Lungenkrebsrisiko von Uranbergleuten der Wismut-AG durch die berufliche Strahlenexposition in Kombination mit Asbest – ein Konzept der Verursachungswahrscheinlichkeit multifaktoriell bedingter Erkrankungen. 38. Jahrestagung der DGAUM, Wiesbaden, Rindt, Fulda, 1998, 138 - 142

Carbone, M., Rizzo, P., Grimley, P.M., Procopio, A., Mew, D.J., Shridhar, V., de Bartolomeis, A., Esposito, V., Giuliano, M.T., Steinberg, S.M., Levine, A.S., Giordano, A., Pass, H.I.: Simian virus-40 large-T antigen binds p53 in human mesotheliomas. *Nat. Med.* 3(8) (1997) 908-912

Chao, C.C., Park, S.H., Aust, A.E.: Participation of nitric oxide and iron in the oxidation of DNA in asbestos-treated human lung cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 326 (1996) 152-157

Cheng, W.N., Kong, J.: A retrospective mortality cohort study of chrysotile asbestos products workers in Tianjin 1972-1987. *Environ. Res.* 59(1) (1992) 271-278

Cole, R.W., Ault, J.G., Hayden, J.H., Rieder, C.L.: Crocidolite asbestos fibres undergo size-dependent microtubule-mediated transport after endocytosis in vertebrate lung epithelial cells. *Cancer Res.* 51(18) (1991) 4942-4947

Constantino, J.P., Redmond, C.K., Bearden, A.: Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J. Occup. Environ. Med.* 37 (1995) 597-604

Dement, J.M., Brown, D.P.: Lung cancer mortality among asbestos textile workers: a review and update. *Ann. Occup. Hyg.* 38 (1994) 525-532

Dement, J.M., Harris, R.L., Symons, M.J., Shy, C.: Exposure and mortality among chrysotile asbestos workers, Part II: Mortality. *Am. J. Ind. Med.* 4 (1983) 421-433

Dement, J.M., Harris, R.L., Symons, M.J., Shy, C.: Estimates of dose-response for respiratory cancer among chrysotile asbestos textile workers. *Ann. Occup. Hyg.* 26(1-4) (1982) 869-887

Deutsch-Wenzel, R.P., Brune, H., Grimmer, G., Dettbarn, G., Misfeld, J.: Experimental studies in rat lungs on the carcinogenicity and doseresponse relationship of eight frequently occurring environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *JNCI* 71 (1983) 539-544

Donaldson, K.: Short-term animal studies for detektion inflammation, fibrosis and preneoplastic changes indced by fibros. In: Kane, A.B., Bofetta, P., Saracci, R., Wilbourn, J.D. (eds.): Mechanisms of fibre carcinogenesis. IARC Scientific Publication No. 140, Lyon, 1996, 97-106

Dopp, E., Saedler, J., Stopper, H., Weiss, D.G., Schiffmann, D.: Mitotic disturbances and micronucleus induction in Syrian hamster embryo fibroblast cells caused by asbestos fibres. *Environ. Health Perspect.* 103(3) (1995) 268-271

Driscoll, K.E., Deyo, L.C., Carter, J.M., Howard, B.W., Hassenbein, D.G., Bertram, T.A.: Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis* 18 (1997) 423-430]

Druckrey, H., Schildbach, A., Schmähl, D., Preussmann, R., Ivankovic, S.: Quantitative Analyse der carcinogenen Wirkung von Diäthylnitrosamin. *Zeitschrift für Arzneim. Forsch.* 13 (1963) 841-851

Durnev, A.D., Daugel-Dauge, N.O., Korkina, L.G., Seredenin, S.B.: Peculiarities of the clastogenic properties of chrysotile-asbestos fibers and zeolite particles. *Mutat. Res.* 319(4) (1993) 303-308

Etz, P., Voitowitz, H.-J.: Die Bedeutung synkanzerogener Bronchialkarzinom-Risiken am Arbeitsplatz - Ergebnisse einer Fallsammlung. In: Verhandlungsbericht der Dtsch. Ges. f. Arbeitsmed. e.V. 28. Jahrestagung, Innsbruck 1988. Stuttgart, Gentner, 1988, 573-575

Evanoff, B.A., Gustavsson, P., Hogstedt, C.: Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: an extended follow up study. *Brit. J. Ind. Med.* 50 (1993) 450-459

Fatma, N., Jain, A.K., Rahman, Q.: Frequency of sister chromatid exchange and chromosomal aberrations in asbestos cement workers. *Br. J. Ind. Med.* 48(2) (1991) 103-105

Finkelstein, M.M.: Mortality among long term employees of an Ontaria asbestos-cement factory. *Br. J. Ind. Med.* 40 (1983) 138-144

Fung, H., Kow, Y.W., Van Houten, B., Mossman, B.T.: Patterns of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in DNA and indications of oxidative stress in rat and human pleural mesothelial cells after exposure to crocidolite asbestos. *Carcinogenesis* 18 (1997) 825-832

Gannon, P.F., Burge, P.S.: The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. *Br. J. Ind. Med.* 50 (1993) 791-796

Gibbs, G.W., Baron, P., Beckett, S.T., Dillen, R., du Toit, R.S., Koponen, M., Robock, K.A.: Summary of asbestos fibre counting experience in seven countries. *Ann. Occup. Hyg.* 20 (4) (1977) 321-332

Gibbs, G.W.: Mortality of aluminium reduction plant workers. 1950 through 1977. *J. Occup. Med.* 27 (1985) 761-770

Goldberg, J.L., Zanella, C.L., Janssen, Y.M.W., Timblin, C.R., Jimenez, L.A., Vacek, P., Taatjes, D.J., Mossman, B.T.: Novel cell imaging techniques show induction of apoptosis and proliferation in mesothelial cells by asbestos. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 17 (1997) 265-271

Greim, H., ed. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.* (Loseblattsammlung). Weinheim, WILEY-VCH ab 1972 (DFG-Publikation)

Greim, H., Borm, P., Schins, R., Donaldson, K., Driscoll, K., Hartwig, A., Kuempel, E., Oberdorster, G., Speit, G.: Toxicity of fibers and particles. Report of the workshop held in Munich, Germany 26-27 October 2000. *Inhal. Toxicol.* 13 (2001) 737-754

Greim, H.: Synkanzerogenese – eine Übersicht zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand. Fachgespräch zur Synkanzerogenese. Berufsgenossenschaftliche Akademie, Hennef 26.11.2005

Grimmer, G., Brune, H., Deutsch-Wenzel, R., Dettbarn, G., Misfeld, J., Abel, U., Timm, J.: The contribution of polycyclic aromatic hydrocarbons to the carcinogenic impact of emission condensate from coal-fired residential furnaces evaluated by topical application to the skin of mice. *Cancer Let.* 23 (1984) 167-176

Grimmer, G., Brune, H., Deutsch-Wenzel, R., Dettbarn, G., Jacob, J., Naujack, K.W., Mohr, U., Ernst, H.: Contribution of polycyclic aromatic hydrocarbons and polar polycyclic aromatic compounds to the carcinogenic impact of flue gas condensate from coal-fired residential furnaces evaluated by implantation into the rat lung. *J. Nat. Cancer Inst.* 78 (1987a) 935-942

Gustavsson, P., Alhbor, A., Anderson, T., Schéele, P.: Calculation of fractions of lung cancer incidence attributable to occupational exposure to asbestos and combustion products in Stockholm, Sweden. *Eur. J. Epidemiol.* 18 (2003) 937-940

Haguenoer, J.M., Shirali, P., Hannotiaux, M.H., Nisse-Ramond, C.: Interactive effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and iron oxides particles. *Epidemiological and fundamental aspects. Cent. Eur. J. Public Health* 4 (1996) Suppl, 41-5.

Hallier, E.: Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz. *Kommunique der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. Zentralblatt Arbeitsmedizin* 54 (2004) 147-149

Hammond, E.D., Selikoff, I.J., Seidman, H.: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 330 (1979) 473-490

Hanahan, D., Weinberg, R.A.: The hallmarks of cancer. *Cell* 100 (2000) 57-70

Hardy, J.A., Aust, A.E.: Iron in asbestos chemistry and carcinogenicity. *Chem. Rev.* 95 (1995a) 97-118

Hardy, J.A., Aust, A.E.: The effect of iron binding on the ability of crocidolite asbestos to catalyse DNA single-strand breaks. *Carcinogenesis* 16(2) (1995b) 319-325

Harris, C.C., Bennett, W.P., Gerwin, B.I., Iman, D.S., Lehmann, T.A., Metcalf, R.A., Pfeiffer, A.M.A., Reddel, R.R., Sugimura, H., Weston, A.: Oncogenes and tumor suppressor genes involved in human lung carcinogenesis. In: Brugge, J., Curran, T., Harlow, E.D., McCormick (Hrsg.): *Origins of human cancer. A comprehensive review.* New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, 739-744

Hayes, A.W.: *Principles and methods of toxicology.* Philadelphia, Taylor & Francis, 2001, 990

Hei, T.K., Piao, C.Q., He, Z.Y., Vannais, D., Waldren, C.A.: Chrysotile fiber is a strong mutagen in mammalian cells. *Cancer Res.* 52(22) (1992) 6305-6309

Hei, T.K., He, Z.Y., Suzuki, K.: Effects of antioxidants on fiber mutagenesis. *Carcinogenesis* 16 (1995) 1573-1578

Hei, T.K., Xu, A., Louie, D., Zhao, Y.L.: Genotoxicity versus carcinogenicity; implications from fiber toxicity studies. *Inhal. Toxicol.* 12 (2000) Suppl. 3, 141-147

Heinrich, U.: Erkenntnisse zur Aussagefähigkeit von Tierversuchen und In-vitro-Versuchen zu Kombinationswirkungen, insbesondere zum Zusammenhang PAK und Asbest. Fachgespräch zur Synkanzerogenese. Berufsgenossenschaftliche Akademie, Hennef 26.11.2005

Heinrich, U., Fuhst, R., Peters, L., Muhle, H., Dasenbrock, C., Pott, F.: Comparative long-term animal inhalation studies using various particulate matter: objectives, experimental design and preliminary results. *Exp. Pathol.* 37 (1989) 27-31

Heinrich, U., Pott, F., Rittinghausen, S.: Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolyzed pitch of Diesel engine exhaust. In: Ishinishi, N. (ed.): *Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine exhaust. Developments in Toxicology and Environmental Science.* Amsterdam, New York, Oxford Sci. Publ. 13 (1986) 441-457

Heinrich, U., Roller, M., Pott, F.: Estimation of a lifetime unit lung cancer risk for benzo[a]pyrene (BaP) based on tumour rates in rats exposed to coal tar/pitch condensation (CTP) aerosol. *Toxicol. Letters* 72 (1994) 155-161

Henschler, D.: Arbeitsbedingte Synkanzerogenese bei K1-Stoffen aus toxikologischer Sicht. Workshop der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, 25./26.02.2004 in Berlin, Fachgespräch des HVBG und der DGAUM am 25./26.11.2005 in Hennef, BK-Report 2/2006. In: HVBG (Hrsg.): *Synkanzerogenese – insbesondere Asbeststaub und PAK*; Plump OHG, Rheinbreitbach, ISBN 388383-707-5 (2006) 289-296

Hesterberg, T.W., Barrett, J.C.: Induction by asbestos fibers of anaphase abnormalities: mechanism for aneuploidy induction and possibly carcinogenesis. *Carcinogenesis* 6(3) (1985) 473-475

Hilt, B., Langard, S., Andersen, A., Rosenberg, J.: Asbestos exposure, smoking habits, and cancer incidence among production and maintenance workers in an electrochemical plant. *Am. J. Ind. Med.* 8(6) (1985) 565-577

Horikawa, K., Sera, N., Otofujii, T., Murakami, K., Tokiwa, H., Iwagawa, M., Izumi, K., Otsuka, H.: Pulmonary carcinogenicity of 3,9- and 3,7-Dinitrofluoranthene, 3-Nitrofluoranthene and Benzo[a]pyrene in F344 rats. *Carcinogenesis* 12 (1991) 1003-1007

IARC. Polynuclear aromatic compounds, Part 1. Chemical, environmental and experimental data. Summary of data reported and evaluation. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risks Hum. 32 (1983) 1-477

IARC. Polynuclear aromatic compounds, Part 3. Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. Summary of data reported and evaluation. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risks Hum. 34 (1984) 1-219

IARC. Asbestos. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risks Hum. (1987) Suppl. 7, 106-116

IARC. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risks Hum. 68 (1997) 1-506

IARC. Surgical implants and other foreign bodies. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risks Hum. 74 (1999) 313-317

IARC. Man-made vitreous fibres. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risks Hum. 81 (2002) 43-80, 339.

ILSI. Testing of fibrous particles: short-term assays and strategies. Report of an ILSI Risk Science Institute Working Group. Inhal. Toxicol. 17 (2005) 1-41

Iwagawa, M., Maeda, T., Izumi, K., Otsuka, H., Nishifuji, K., Ohnishi, Y., Aoki, S.: Comparative dose-response study on the pulmonary carcinogenicity of 1,6-Dinitropyrene and Benzo[a]pyrene in F344 rats. Carcinogenesis 10 (1989) 1285-1290

Jaurand, M.C., Kheunang, L., Magne, L., Bignon, J.: Chromosomal changes induced by chrysotile fibres or benzo-3,4-pyrene in rat pleural mesothelial cells. Mutat. Res. 169(3) (1986) 141-148

Jaurand, M.C.: Use of in-vitro genotoxicity and cell transformation assays to evaluate the potential carcinogenicity of fibers. In: Kane, A.B., Bofetta, P., Saracci, R., Wilbourn, J.D. (eds.): Mechanisms of fibre carcinogenesis. IARC Scientific Publication No. 140, Lyon, 1996, 55-72

Jensen, C.G., Jensen, L.C., Rieder, C.L., Cole, R.W., Ault, J.G.: Long crocidolite asbestos fibers cause polyploidy by sterically blocking cytokinesis. Carcinogenesis 17(9) (1996) 2013-2021

Jöckel, K.-H., Ahrens, W., Jahn, I., Pohlabeln, H., Bolm-Audorff, U.: Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Bremerhaven, Wirtschaftsverlag NW, 1995

Jung, M., Davis, W.P., Taatjes, D.J., Churg, A., Mossman, B.T.: Asbestos and cigarette smoke cause increased DNA strand breaks and necrosis in bronchiolar epithelial cells in vivo. *Free Radical. Biol. Med.* 28 (2000) 1295-1299

Kane, A.B.: Mechanisms of mineral fibre carcinogenesis. In: Kane, A.B., Boffetta, P., Saracci, R., Wilbourn, J.D. (eds.): Mechanisms of fibre carcinogenesis. IARC Scientific Publication No. 140, Lyon, 1996, 11-34

Kane, A.B., Macdonald, J.L., Vaslet, C.A.: Regulation of mesothelial cell proliferation in vitro and in vivo. In: *Vitro and In Vivo Investigations in Inhalation Toxicology*, Washington DC, ILSI Press, 1997, 163-171

Kimizuka, G., Wang, N.S., Hayashi, Y.: Physical and microchemical alterations of chrysotile and amosite asbestose in the hamster lung. *J. Toxicol. Environ. Health* 21 (1987) 251-264

Kjuus, H., Skjaerven, R., Langård, S., Lien, J.T., Aamodt, T.: A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. I Comparison of title-based and exposure-based occupational information. *Scand. J. Work Environ. Health* 12 (1986) 193-202

Kjuus, H., Skjaerven, R., Langård, S., Lien, J.T., Aamodt, T.: A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. II Role of asbestos exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 12 (1986) 203-209

Kjuus, H., Langård, S., Skjaerven, R., Lien, J.T., Aamodt, T.: A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. III Etiologic fraction of occupational exposures. *Scand. J. Work Environ. Health* 12 (1986) 210-215

De Klerk, N.H., Musk, A.W., Armstrong, B.K., Hobbs, M.S.: Smoking, exposure to crocidolite, and the incidence of lung cancer and asbestosis. *Br. J. Ind. Med.* 48(6) (1991) 412-417.

Kodama, Y., Boreiko, C.J., Maness, S.C., Hesterberg, T.W.: Cytotoxic and cytogenetic effects of asbestos on human bronchial epithelial cells in culture. *Carcinogenesis* 14(4) (1993) 691-697

Leanderson, P., Soderkvist, P., Tagesson, C., Axelson, O.: Formation of DNA adduct 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine induced by man-made mineral fibres. In: Bartsch, H., Hemminki, K., IKO'Neil (eds.): Methods for detecting DNA damaging agents in humans: Applications in cancer epidemiology and prevention. IARC Sci. Publ. 89 (1988) 422-424

Leanderson, P., Tagesson, C.: Rapid and sensitive detection hydroxyl radicals formed by activated neutrophils in the presence of chelated iron: hydroxylation of deoxyguanosine to 8-hydroxydeoxyguanosine. Agents Actions 36(1-2) (1992) 50-57

Lee, B.W., Wain, J.C., Kelsey, K.T., Christiani, D.C.: Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157 (1998) 748-755

Levrresse, V., Renier, A., Fleury-Feith, J., Levy, F., Moritz, S., Vivo, C., Pilatte, Y., Jaurand, M.C.: Analysis of cell cycle disruptions in cultures of rat pleural mesothelial cells exposed to asbestos fibers. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 17 (1997) 660-671

Levrresse, V., Renier, A., Levy, F., Broaddus, V.C., Janrand, M.: DNA breakage in asbestos-treated normal and transformed (TSV40)rat pleural mesotheline cells. Mutagenesis 15(3) (2000) 239-244

Liddell, F.D., Thomas, D.C., Gibbs, G.W., McDonald, J.C.: Fibre exposure and mortality from pneumoconiosis, respiratory, and abdominal malignancies in chrysotile production in Quebec, 1926-1975. Ann. Acad. Med. Singap. 13 (1984) Suppl. 2, 340-344

Liu, J.Y., Morris, G.F., Lei, W.H., Corti, M., Brody, A.R.: Up-regulated expression of transforming growth factor- α in the bronchiolar-alveolar duct regions of asbestos-exposed rats. Am. J. Pathol. 149 (1996) 205-217

Liu, W., Ernst, J.D., Broaddus, V.C.: Phagocytosis of crocidolite asbestos induces oxidative stress, DNA damage, and apoptosis in mesothelial cells. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 3 (2000) 371-378

Loli, P., Topinka, J., Georgiadis, P., Dušinska, M., Hurbánková, M., Kováčikova, Z., Volkovová K., Wolff, T., Oesterle, D., Krytopoulos, S.A.: Benzo[a]pyrene-enhanced mutagenesis by asbestos in the lung of λ -lacI transgenic rats. Mutat. Res. 533 (2004) 79-90

Luster, M.I., Simeonova, P.P.: Asbestos induces inflammatory cytokines in the lung through redox sensitive transcription factors. Toxicol. Letters 28 (1998) 102-103, 271-275

- Manning, C.B., Vallyathan, V., Mossman, B.T.: Disease caused by asbestos: Mechanisms of injury and disease development. *Int. Immunopharmacol.* 2 (2002) 191-200
- Martischnig, K.M., Newell, D.J., Barnsley, W.C., Cowan, W.K., Feinmann, E.L., Oliver, E.: Unsuspected exposure to asbestos and bronchogenic carcinoma. *Br. Med. J.* 1(6063) (1977) 746-749
- Marczynski, B., Czuppon, A.B., Marek, W., Reichel, G., Baur, X.: Increased incidence of DNA double-strand breaks and anti-ds DNA antibodies in blood of workers occupationally exposed to asbestos. *Hum. Exp. Toxicol.* 13 (1) (1994) 3-9
- Mazumdar, S., Redmond, C., Sollecito, W., Sussman, N.: An epidemiological study of exposure to coal tar pitch volatiles among coke oven workers. *J. Air Poll. Contr. Ass.* 25 (1975) 382-389
- McDonald, A.D., Fry, J.S., Woolley, A.J., McDonald, J.C.: Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br. J. Int. Med.* 40 (1983) 361-367
- Mossman, B.T., Kamp, D.W., Weitzman, S.A.: Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-associated cancers. *Cancer Invest.* 14(5) (1996) 466-480
- Mossman, B.T., Faux, S., Janssen, Y., Jimenez, L.A., Timblin, C., Zanella, C., Goldberg, J., Walsh, E., Barchowsky, A., Driscoll, K.: Cell signalling pathways elicited by asbestos. *Environ. Health Perspect.* 105 (1997) Suppl. 5, 1121-1125
- Muhle, H., Pott, F.: Asbestos as reference material for fibre-induced cancer. *Int. Arch. Occu. Environ. Health* 73 (2000) Suppl. S53-S59
- Nelson, H.H., Kelsey, K.T.: The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene* 21 (2002) 7284-7288
- Okayasu, R., Wu, L., Hei, T.K.: Biological effects of naturally occurring and man-made fibres: in vitro cytotoxicity and mutagenesis in mammalian cells. *Br. J. Cancer* 79(9/10) (1999) 1319-1324
- Pache, J.C., Janssen, Y.M., Walsh, E.S., Quinlan, T.R., Zanella, C.L., Low, R.B., Taatjes, D.J., Mossman, B.T.: Increased epidermal growth factor-receptor protein in a human mesothelial cell line in response to long asbestos fibers. *Am. J. Pathol.* 152 (1998) 333-340

Palekar, L.D., Eyre, J.F., Most, B.M., Coffin, D.L.: Metaphase and anaphase analysis of V79 cells exposed to erionite, UICC chrysotile and UICC crocidolite. *Carcinogenesis* 8(4) (1987) 553-560

Park, S.H., Aust, A.E.: Participation of iron and nitric oxide in the mutagenicity of asbestos in hgprt⁻, gpr⁺ Chinese hamster V79 cells. *Cancer Res.* 58 (1998) 1144-1148

Pastorino, U., Berrino, F., Gervasio, A., Pesenti, V., Riboli, E., Crosignani, P.: Proportion of lung cancers due to occupational exposure. *Int. J. Cancer* 33(2) (1984) 231-237

Peto, J.: Lung cancer mortality in relation to measured dust levels in an asbestos textile factory. In: Wagner, J.C., Davis, W. (eds): *Biological effects of mineral fibers*. IARC, Lyon: 2(30) (1980) 829-836

Peto, R., Gray, R., Brantom, P., Grasso, P.: Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.* 51 (1991a) 6452-69

Peto, R., Gray, R., Brantom, P., Grasso, P.: Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res.* 51 (1991b) 6415-51

Pohlabeln, H., Wild, P., Schill, W., Ahrens, W., Jahn, I., Bolm-Audorff, U., Jöckel, K.H.: Asbestos fibreyears and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment. *Occup. Environ. Med.* 59 (2002) 410-414

Popp, W., Norpoth, K.: Aktuelle Erkenntnisse zur Synkanzerogenese. In: 12. Duisburger Gutachtenkolloquium, 1995. Arbeitsmedizinischer Teil. Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften (eds.), Düsseldorf 1996, 23–67

Pott, F., Heinrich, U.: Staub und Staubinhaltsstoffe / Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK). In: Wichmann, H.J., Schlipkötter, H.W., Fülgraff, G. (Hrsg.): *Handbuch für Umweltmedizin*, Landsberg/Lech, Ecomed-Verlag, Loseblattsammlung, 1. Lieferung, 1990

Reinisch, F., Harrison, R.J., Cussler, S., Athanasoulis, M., Balmes, J., Blanc, P., Cone, J.: Physician reports of work-related asthma in California, 1993-1996. *Am. J. Ind. Med.* 39 (2001) 72-83

Rihn, B., Coulais, C., Kauffer, E., Bottin, M.-C., Martin, P., Yvon, F., Vigheron, J.C., Binet, S., Monhoven, N., Steiblen, G., Keith, G.: Inhaled crocidolite mutagenicity in lung DNA. *Environ. Health Perspect.* 108 (2000) 341-346

Rihn, B.H., Mohr, S., McDowell, S.A., Binet, S., Loubinoux, J., Galateau, F., Keith, G., Leikauf, G.D.: Differential gene expression in mesothelioma. *FEBS Letters* 480 (2000) 95-100

Robledo, R.F., Buder-Hoffmann, S.A., Cummins, A.B., Walsh, E.S., Taatjes, D.J., Mossmann, B.T.: Increased phosphorylated extracellular signal-regulated kinase immunoreactivity associated with proliferative and morphologic lung alterations after chrysotile asbestos inhalation in mice. *Am. J. Pathol.* 156 (2000) 1307-1316

Rösler, J.A., Woitowitz, H.-J., Lange, H.-J., Ulm, K., Woitowitz, R.H., Rödelsperger, K.: Asbestwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. *Forschungsbericht Asbest IV. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin: HVBG, 1993*

Rom, W.N., Livingston, G.K., Casey, K.R., Wood, S.D., Egger, M.J., Chiu, G.L., Jerominski, L.: Sister chromatid exchange frequency in asbestos workers. *J. Natl. Cancer Inst.* 70(1) (1983) 45-48

Rosenthal, G.J., Germolee, D.R., Blazka, M.E., Corsini, E., Simeonova, P., Pollock, P., Kong LYon, J., Luster, M.I.: Asbestos stimulates IL-8 production lung epithelial cells. *J. Immunol.* 153 (1994) 3237-3244

Rubin, H.: Synergistic mechanisms in carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and by tobacco smoke: a bio-historical perspective with updates. *Carcinogenesis* 12 (2001) 1903-1930

Sahu, A.P.: Effect of choline and mineral fibres (chrysotile asbestos) on guinea-pigs. *IARC Sci. Publ.* 90 (1989) 185-189

Sakabe, H., Kenzaburo, T., Nobolru, T., Shigeru, N., Shigezi, K., Kazuo, T., Hidetsury, M., Yukio, M.: Lung cancer among coke oven workers. A Report to Labour Standard Bureau, Ministry of Labour, Japan. *Ind. Health* 13 (1975) 57-68

Sandhu, H., Dehnen, W., Roller, M., Abel, J., Unfried, K.: mRNA expression patterns in different stages of asbestos-induced carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 21 (2000) 1023-1029

Saracci, R., Boffetta, P.: Interactions of tobacco smoking with other causes of lung cancer. In: Samet, J.M. (eds.): Epidemiology of lung cancer. New York. Marcel Dekker (1994) 465-493

Schins, R.P.: Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers. *Inhal. Toxicol.* 14 (2002) 57-78

Schneider, J., Popp, W., Voitowitz, H.-J.: Berufskrankheit Lungenkrebs. Epidemiologische und molekularbiologische Erkenntnisse zur Synkanzerogenese durch arbeitsbedingte und nicht arbeitsbedingte Noxen. *Atemwegs.-Lungenkrankh.* 23(12) (1997) 708–716

Schneider, J., Erdogan, S., Voitowitz, H.-J.: PAK-assoziierte Lungenkrebserkrankungen. Ein Beitrag zum Problem der synergistischen Synkanzerogenese. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 34(11) (1999) 476-482

Seidman, H., Selikoff, I.J., Hammond, E.C.: Short term asbestos work exposure and long term observation. *Ann. NNY Acad. Sci.* 330 (1979) 61-90

Selikoff, I.J., Hammond, E.C., Seidman, H.: Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann. NY Acad. Sci.* 330 (1979) 91-116

Selikoff, I.J., Hammond, E.C., Seidman, H.: Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 46(12) (1980) 2736-2740

Selikoff, I.J., Hammond, E.C., Churg, J.: Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *J. Am. Med. Assoc.* 204(2) (1968) 104-112

Selikoff, I.J., Hammond, E.D.: Multiple risk at high risk of cancer. New York, Academic Press, 1975, 467-483

Simeonova, P.P., Toriumi, W., Kommineni, C., Erkan, M., Munson, A.E., Rom, W.N., Luster, M.I.: Molecular regulation of IL-6 activation by asbestos in lung epithelial cells: role of reactive oxygen species. *J. Immunol.* 159(8) (1997) 3921-3928

Sincock, A., Seabright, M.: Induction of chromosome changes in Chinese hamster cells by exposure to asbestos fibres. *Nature* 257(5521) (1975) 56-58

Sincock, A.M.: Preliminary studies of the in vitro cellular effects of asbestos and fine glass dusts. In: Hiatt, H.H., Watson, J.D., Wiñsten, J.A. (eds.): Origins of human cancer. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 1977, 941-954

Spinelli, J.J., Band, P.R., Svirchev, L.M., GaLLgher, R.P.: Mortality and cancer incidence in aluminium reduction plant workers. *J. Occup. Med.* 33 (1991) 1150-1155

Testa, J.R., Carbone, M., Hirvonen, A., Khalili, B., Krynska, B., Linnainmaa, K., Pooley, F.D., Rizzo, P., Rusch, V., Xiao, G.H.: A multi-institutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res.* 58(20) (1998) 4505-4509

Unfried, K., Schürkes, C., Abel, J.: Distinct spectrum of mutations induced by crocidolite asbestos: Clue for 8-hydroxydeoxyguanosine-dependent mutagenesis in vivo. *Cancer Res.* 62 (2002) 99-104

Valerio, F., de Ferrari, M., Ottaggio, L., Repetto, E., Santi, L.: Chromosomal aberrations induced by chrysotile and crocidolite in human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* 122(3-4) (1983) 397-402

Vallyathan, V., Shi, X.: The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ. Health Perspect.* 105 (1997) Suppl. 1, 165-177

Varga, C., Horváth, G., Timbrell, V.: In vivo studies on genotoxicity and cogenotoxicity of ingested UICC anthophyllite asbestos. *Cancer Letters* 105 (1996a) 181-185

Varga, C., Poscai, Z., Horváth, G., Timbrell, V.: Studies on genotoxicity of orally administered crocidolite asbestos in rats: Implications for ingested asbestos induced carcinogenesis. *Anticancer Research* 16 (1996b) 811-814

Varga, C., Horváth, G., Pocsai, Z., Timbrell, V.: On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo[a]pyrene: I. Urinary and serum mutagenicity studies with rats. *Cancer Letters* 128 (1998) 165-169

Viegi, G., Prediletto, R., Paoletti, P., Carrozzi, L., Di Pede, F., Vellutini, M., Di Pede, C., Giuntini, C., Lebowitz, M.D.: Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143(3) (1991) 510-515

Weili, H., Huhges, J.M., Waagenpack, C.: Inmalignancy risk in asbestos cement manufacturing. *Am. Rev. Resp. Dis.* 120 (1979) 345-354

Wichmann, H.E., Möhner, M., Brüske-Hohlfeld, I.: Lungenkrebsrisiko durch die berufliche Strahlenexposition in Kombination mit Asbest- und anderen relativen zusätzlichen Expositionen von

Uran-Bergarbeitern der WISMUT AG. Gutachterliche Stellungnahme im Auftrag der Bergbau-Berufsgenossenschaft GSF-EP S 7/1996

Woitowitz, H.J.: Die Problematik der konkurrierenden Kausalfaktoren. In: Kolloquium Krebserkrankungen und berufliche Tätigkeit (Hrsg.): Südd. Eisen- und Stahl-BG, Berichtsband zum Kolloquium, Mainz 13.07.1988, 37-61

Woitowitz, H.J.: Berufsbedingter Lungenkrebs – offene Fragen: Synkanzerogenese. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 37(3) (2002) 118-127

Xu, X., Christiani, D.C., Dockery, D.W., Wang, L.: Exposure-response relationships between occupational exposures and chronic respiratory illness: a community-based study. Am. Rev. Respir. Dis. 146 (1992) 413-418

Xu, A., Wu, L.J., Santella, R.M., Hei, T.K.: Role of oxyradicals in mutagenicity and DNA damage induced by crocidolite asbestos in mammalian cells. Cancer Res. 59 (1999) 5922-5926

Xue, W., Warshawsky, D.: Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a review. Toxicol. Appl. Pharmacol. 206(1) (2005) 73-93. Epub 2005 Jan 8.

Yegles, M., Saint-Etienne, L., Renier, A., Janson, X., Jaurand, M.C.: Induction of metaphase and anaphase/telophase abnormalities by asbestos fibres in rat pleural mesothelial cells in vitro. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 9(2) (1993) 186-191

Yoshimura, H., Takemoto, K.: Effect of cigarette smoking and/or N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN) on the development of lung and pleural tumors in rats induced by administration of asbestos. Sangyo Igaku 33 (1991) 81-93

Ziem, U., Pott, F.: Prüfung der Kanzerogenität von 16 polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen im Subkutantest bei der Maus. Teil des Abschlussberichtes der Arbeitsgruppe "Untersuchung über die Karzinogene Belastung des Menschen durch Luftverunreinigung" für das Umweltbundesamt, Berlin 1983