

## **Anorganische Faserstäube (außer Asbest)**

### **Teil A**

**Ausgabe: Oktober 1995**

## **Einstufung von anorganischen glasigen Faserstäuben auf Basis von Serosa-Test und chemischer Zusammensetzung**

### **1 Problematik, Aufgabenstellung**

Unter Berücksichtigung der gesamten gegenwärtigen Datenlage ergibt sich, dass die langgestreckte Gestalt von Staubteilchen ein krebserzeugendes Agens darstellt, sofern die Partikeln hinreichend lang, dünn und biobeständig sind (1,2,3,4,25). Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass die kanzerogene Potenz pro Faser mit zunehmender Länge und Biobeständigkeit stärker wird, sowie mit zunehmendem Durchmesser abnimmt. Nach der WHO-Definition von faserigen Staubpartikeln muss das Verhältnis von Länge zu Durchmesser mindestens 3 zu 1 betragen. Die im Hinblick auf Kanzerogenität und Fibrogenität nach dieser Definition als relevant angesehenen Fasern müssen mindestens 5 µm lang und dürfen höchstens 3 µm dick sein (5).

Jeder Faserstaub besteht aus einer Mischung unterschiedlich langer und dicker Fasern. Ihre Biobeständigkeit hängt in erster Linie von der chemischen Zusammensetzung des Fasertyps ab, bei wenig beständigen Fasern allerdings auch von ihrer Größe, wobei sich dickere Fasern langsamer auflösen als dünnere und längere Fasern eher zu brechen scheinen als kürzere.

Das Ineinandergreifen mehrerer Faktoren, die in ihrer Gesamtheit die kanzerogene Potenz eines Faserstaubes bestimmen, machen es nur näherungsweise möglich, die kanzerogene Potenz einer Faserstaubprobe aus der Luft am Arbeitsplatz aufgrund der physikalischen und chemischen Faseranalyse vorauszusagen. Hier bestehen noch viele offene Fragen. Hierzu gehört beispielsweise auch die Schwierigkeit, biologische Ergebnisse, die mit einer bestimmten Faserprobe erhalten wurden, für arbeitsplatztypische Fasern zu interpretieren, wenn die geprüfte Probe von arbeitsplatztypischen wesentlich abweicht, aber hierüber keine ausreichend präzisen Daten vorliegen.

Andererseits sind für regulative Maßnahmen zum Gesundheitsschutz in Anbetracht der Vielzahl der vorliegenden und produzierbaren Faserstäube Analogieschlüsse und Gruppenbildungen unumgänglich. Es scheint weder notwendig noch vertretbar, auch solche Faserstäube einem Kanzerogenitätstest zu unterziehen, deren kanzerogene Potenz sich aus Fasergröße und Biobeständigkeit in Analogie zu ähnlichen geprüften Faserstäuben abschätzen lässt. Für eine solche Prüfung müsste zumindest eine gut begründete Hypothese über zusätzliche einstufigsrelevante Eigenschaften vorliegen.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG beurteilt aufgrund ihres Mandats krebserzeugende Stoffe unabhängig von ihrer kanzerogenen Potenz nur nach der wissenschaftlichen Evidenz ihres kanzerogenen Potentials. Der AGS hat darüber hinaus die Aufgabe, bei seinen Vorschlägen auch die kanzerogene Potenz des jeweiligen Stoffes zu berücksichtigen.

Insbesondere war für die vielen derzeit marktüblichen glasigen silikatischen Fasertypen (sie gehören zu den sogenannten künstlichen Mineralfasern) sowie für die naheliegenden Neuentwicklungen ein Bewertungssystem zu entwickeln, das auf den vorhandenen Ergebnissen aus Kanzerogenitätsprüfungen basiert.

## **2 Bewertung von Inhalationsstudien für die Einstufung von Faserstäuben**

Die inhalative Exposition gegenüber arbeitsplatztypisch relativ dicken und langen Keramikfasern in den Experimenten der RCC-Laboratorien ergab auf der Basis der jeweiligen Faserzahlkonzentrationen bei Ratten eine etwa 10fach stärkere Wirkung pro Keramikfaser im Vergleich zu den verwendeten Krokydolithfasern (Faserdefinition nach WHO) und eine rund 50fach stärkere Wirkung im Vergleich zu Chrysotilfasern (6,7,8,10). Zwar wurde die Exposition gegenüber Krokydolith nach 10 Monaten wegen zu hoher Mortalität beendet, gegenüber 24 Monaten bei den anderen Faserstäuben. Die Ergebnisse verschiedener Inhalationsversuche mit Fasern weisen aber darauf hin, dass die Exposition im zweiten Versuchsjahr, falls überhaupt, dann nur einen geringen zusätzlichen kanzerogenen Effekt ausübt (8).

Die verwendeten Krokydolithfasern waren im Mittel länger als am Arbeitsplatz üblich (19), so dass im Mittel von einem noch größeren Unterschied als 1 zu 10 zwischen Keramik- und Krokydolithfasern ausgegangen werden muss, wenn man den Inhalationsexperimenten den hohen Rang an Zuverlässigkeit und Aussagekraft einräumt, den die Autoren ihnen beimessen.

Die Untersuchungen weisen außerdem aus, dass in Inhalationsexperimenten bei weitem nicht so hohe Konzentrationen der relativ dicken arbeitsplatztypischen Faserstäube aus handelsüblichen Mineralwollen geprüft werden können wie bei den relativ dünnen Asbestfasern. Eine inhalative Kanzerogenitätsprüfung solcher Fasern kann daher selbst dann negativ ausfallen, wenn die kanzerogene Potenz pro Faser kaum geringer ist als die von Keramikfasern, d. h., wenn sie die kanzerogene Potenz von Krokydolith übersteigt.

Da Krokydolithfasern für den Menschen einen der stärksten krebserzeugenden Stoffe darstellen, können die negativen Inhalationsversuche keinesfalls als entlastend bewertet werden, die mit den gezwungenermaßen vielfach niedriger dosierten arbeitsplatztypischen Faserstäuben aus handelsüblichen Glas-, Stein- und Schlackenwollen durchgeführt wurden bzw. werden (9,10).

Das zu erwartende Krebsrisiko durch arbeitsplatztypische Asbeststäube lässt sich aus der Zusammenführung von Ergebnissen mehrerer Studien ermitteln.

Beim Vergleich der epidemiologischen Daten mit den Inhalationsstudien zeigt sich, dass bei inhalativer Asbestbelastung von Ratten zum Nachweis einer statistisch signifikant erhöhten Lungentumorhäufigkeit Aerosolfaserkonzentrationen angewendet werden müssen, die um mehr als zwei Größenordnungen über den Aerosolfaserkonzentrationen liegen, die beim Menschen ein signifikant erhöhtes Tumorrisiko bewirken (8). Obwohl verschiedene Erklärungen für diese relative Insensitivität diskutiert werden (4,8,18,25), sind die Gründe nicht genau bekannt. Sie sind jedoch nicht in unterschiedlichen Organdosen zu suchen, da die mediane Amphibolfaserzahl in Lungen von Mesotheliomfällen etwa um den Faktor 100 bis 1000 niedriger war als in negativen Inhalationsversuchen mit Ratten (4,8). Im Gegensatz zu dem Rattenversuch kann bei den Mesotheliomfällen zwar vermutet werden, dass die Faserzahlen infolge von Clearance-Mechanismen nach der möglicherweise schon länger zurückliegenden Exposition vermindert werden. Es ist jedoch wenig wahrscheinlich, dass diese Clearance-Möglichkeit eine wesentliche Abnahme der Amphibolfaserkonzentration bewirkt, da beim Menschen die Halbwertszeit der Amphibolfaserkonzentration aus der Lunge auf 6 bis 20 Jahre geschätzt wird (26).

Die inhalative Kanzerogenitätsprüfung von Fasern bei Ratten ist daher nur in besonderen Fällen - insbesondere bei sehr dünnen und zugleich langen und beständigen Fasern - in der Lage, eine unterschiedliche kanzerogene Potenz von Faserproben klar zu erkennen. Häufig wurde die Nachweisgrenze für die Kanzerogenität von Faserstaubproben bei der inhalativen Prüfung von Nicht-Asbestfasern zwangsläufig unterschritten, so dass **vor** Beginn eines solchen Kanzerogenitätstests geprüft werden sollte, ob sich der enorme Aufwand lohnt.

### **3 Serosa-Test als Basis für die Einstufung von Faserstäuben**

Demgegenüber können im intraperitonealen Injektionstest (i.p.-Test) erheblich größere Faserzahlen appliziert werden. Insbesondere jedoch bei dickeren Fasern, die für den Menschen noch atembar sind, ist der im i.p.-Test noch prüfbare Dosisbereich begrenzt, so dass diese für den Menschen relevanten Faserabmessungen aufgrund von i.p.-Tests nur eingeschränkt beurteilbar sind. Auch sind die Risikounterschiede, die sich aus den i.p.-Tests mit verschiedenen Faserstäuben ergeben, nicht direkt auf die Lunge übertragbar, da Keramikfasern in diesem Versuchsmodell im Unterschied zum Inhalationstest nicht rund 25mal wirksamer sind als UICC-Krokydolithfasern (8), sondern pro Faser mit einer Länge  $> 5 \mu\text{m}$  eine etwa gleich große krebserzeugende Wirkungsstärke aufwiesen (14). Es sprechen jedoch keine plausiblen Gründe dagegen, dass die Erkenntnisse aus den Injektionsversuchen bezüglich der unterschiedlichen kanzerogenen Potenz von langen und kurzen sowie von beständigen und unbeständigen Fasern zumindest qualitativ auch für den Menschen zutreffen.

Entsprechend Anhang I, Nr. 1.4.2.1 GefStoffV führen

- geeignete Langzeit-Tierversuche
- sonstige relevante Informationen

zur Einstufung in die Kategorie 2 der krebserzeugenden Stoffe. Nähere Ausführungen

hierzu enthält Nr. 1.4.2.1.2 Abs. 2 des Anhangs I GefStoffV. Danach sind zur Einstufung in Kategorie 2

- entweder positive Ergebnisse für zwei Tierarten  
oder
- ein eindeutig positiver Nachweis für eine Tierart und unterstützende Hinweise, wie Genotoxizitätsdaten, Stoffwechsel- oder biochemische Untersuchungen, Auslösung gutartiger Tumoren, Strukturbeziehungen zu anderen bekannten krebserzeugenden Stoffen oder Daten aus epidemiologischen Untersuchungen, die einen Zusammenhang nahelegen,

erforderlich.

Tierversuche mit intraperitonealer Injektion (i.p.-Test) von anorganischen Fasern sind überwiegend an einer Tierart, der Ratte, durchgeführt worden. Positive Ergebnisse mit anorganischen Fasern in diesem Testsystem führen mit unterstützenden Hinweisen zur Einstufung in die Kategorie 2 der GefStoffV, und zwar mit folgenden Begründungen:

- Bei i.p.-Versuchen mit Faserstäuben werden die Versuchstiere über die gesamte Lebenszeit beobachtet; sie sind somit Langzeit-Versuche.
- Zur Kanzerogenitätsprüfung von Fasern sind i.p.-Tests als geeignetes Testmodell anzusehen. Sie zeigen die beim Menschen nachgewiesene Lungenkrebs und Mesotheliom induzierende Wirkung von verschiedenen Asbestarten und Erionit sensitiv an. Fasern haben auch bei Mäusen (20) und Goldhamstern (21,22) zu Lungentumoren und zu Mesotheliomen geführt. Den durch i.p.-Injektion von Fasern bei Ratten erzeugten Mesotheliomen liegt somit kein artspezifischer Wirkungsmechanismus zugrunde.
- Die Hypothese einer unspezifischen Mesotheliombildung als Folge von toxischen Effekten, die z. B. durch eine Überdosierung von Fasern verursacht wurden, werden durch die experimentellen Ergebnisse nicht gestützt. Darüber hinaus kann im i.p.-Test spezifisch zwischen faserigem und nichtfaserigem Staub unterschieden werden, da nach i.p.-Injektion von granulärem Staub derselben chemischen Zusammensetzung keine tumorigene Wirkung zu beobachten war (13, 27). Auch treten peritoneale Mesotheliome spontan nur sehr selten auf. Sie lassen sich jedoch nicht nur mit hohen, sondern auch mit relativ niedrigen Faserzahlen induzieren, falls die Fasern hinreichend lang, dünn und beständig sind.

Die notwendigen Dosen zum Kanzerogenitätsnachweis hängen von der Ausprägung dieser drei Fasereigenschaften ab, ohne dass die Beteiligung anderer Fasermerkmale ausgeschlossen werden kann. Wenn eine der drei genannten Eigenschaften weniger stark ausgeprägt ist, so lässt sich die schwächere kanzerogene Potenz pro Faser durch eine höhere Dosis ausgleichen, um noch ein positives Versuchsergebnis zu erhalten, ohne dass das positive Ergebnis als unspezifischer Effekt anzusehen ist.

- Auch für die Hypothese, dass eine Fibrose eine unbedingte Voraussetzung für die Faserkanzerogenität sei, liegt kein Nachweis vor. Fibroseggrad und kanzerogene Wirkungsstärke verschiedener Fasertypen korrelieren nicht quantitativ miteinander, so dass die beiden Endpunkte als unabhängig voneinander zu betrachten sind. Offenbar werden sie durch unterschiedliche Partikeleigenschaften induziert.
- Durch Asbeststaub-Inhalation werden beim Menschen Mesotheliome und Lungentumoren verursacht, deren relative Häufigkeit je nach Asbestart variiert. Im i.p.-Test treten Mesotheliome zwar nach unmittelbarer Verabreichung im Bauchraum auf, aber die Serosa ist für den Menschen auch nach Inhalation von Fasern ein relevantes Zielgewebe. Bei Asbestarbeitern wurden nicht nur Mesotheliome der Pleura, sondern auch des Peritoneums vermehrt gefunden (28).

Insofern ist auch das Kriterium der EU-Richtlinie 93/21/EWG bzw. der Gefahrstoffverordnung für die Einstufung in die Kategorie 2 der krebserzeugenden Stoffe erfüllt, wonach positive Ergebnisse nach intraperitonealer oder subcutaner Injektion eher für eine Einstufung in Kategorie 3 als Kategorie 2 sprechen, falls das krebsbildende Gewebe nicht auch ein Zielgewebe nach Exposition des Menschen darstellt. Pleura und Peritoneum sind histologisch gleich aufgebaut und beide haben beim Tier auf die Verabreichung mehrerer anorganischer Fasertypen mit einer Mesotheliombildung reagiert. Gegen einen qualitativen Analogieschluss von der Mesotheliominduktion durch kanzerogene Stoffe in einer der beiden Körperhöhlen auf die andere Körperhöhle bestehen keine begründeten Einwände. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass ein an der Serosa gefundenes kanzerogenes Potential auch in der Lunge vorliegt, da Asbest beim Menschen und Keramikfasern und einige andere im Tierversuch sowohl Lungentumoren als auch Mesotheliome induzieren (6,7,14,15,21,22,28).

- Wie Asbest besitzen andere anorganische Fasern eine faserförmige Struktur. Es bestehen somit Strukturwirkungsbeziehungen zu anderen bekannten krebserzeugenden Stoffen.
- Bei einigen anorganischen Fasertypen wurde eine genotoxische Wirkung nachgewiesen.

#### **4 Abschätzung der kanzerogenen Potenz von Faserstäuben**

Die umfangreichsten Daten über die Kanzerogenität von künstlichen Mineralfasern wurden mit i.p.-Tests an Ratten erhoben. Dabei ergeben sich folgende Relationen: Zum Kanzerogenitätsnachweis von UICC-Krokydolith reichen in der Regel ca.  $10^7$  Fasern aus (11,13). Belastbare Erfahrungen mit wesentlich anderen Krokydolithproben liegen nicht vor. Tremolitproben waren aus bisher ungeklärten Gründen zum Teil bis über den Faktor 10 hinaus schwächer wirksam (13,23).

Bei den bisher geprüften Präparationen der Glasmikrofasern und bei den Faserstäuben aus handelsüblichen Mineralwollen, außer einer Schlackenwolle, lag die für eine tumorigene Wirkung erforderliche Dosis im Mittel rund 20mal höher als beim UICC-Krokydolith, unterschied sich aber nur unwesentlich von einigen Tremolitproben (13,23).

Unter Berücksichtigung von Faserdosen, Faserdimensionen und den resultierenden Tumorinzidenzen ist es angenähert möglich, die Stärke der krebserzeugenden Wirkung im i.p.-Test abzuschätzen und eine Rangfolge zu bilden. In Tabelle 1 sind solche i.p.-Versuche aufgenommen worden, für die Angaben zu applizierten Faserzahlen und medianen Faserdimensionen vorliegen. Die jeweils niedrigste Faserdosis wurde berücksichtigt, die zu einer statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenz führte. Bei den Faserarten B-20-2,0 und M-Stein liegen Ergebnisse an männlichen und weiblichen Ratten vor.

Für diese beiden Faserarten wurde die Faserdosis berücksichtigt, die bei beiden Geschlechtern eine signifikant erhöhte Tumorraten ergab.

Für Krokydolith werden bei identischen Dosen unterschiedliche Tumorinzidenzen bei verschiedenen Versuchsgruppen angegeben. Hier wurde die Versuchsgruppe mit der höchsten Tierzahl berücksichtigt.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Faserproben besitzen abweichende mediane Längen und Durchmesser und ergaben unterschiedliche

Tumorraten. Um den Vergleich der kanzerogenen Potenzen zu erleichtern, wurde für die jeweilige Faserart die Faserzahl berechnet, die zur Erzeugung einer Tumorinzidenz von 25 % erforderlich ist (TD25; lineare Extrapolation bei Tumorinzidenzen von weniger als 50 % und Berechnung nach dem Ein-Treffer-Modell bei Tumorinzidenzen von mehr als 50 %).

Aus den Angaben der Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die aufgeführten Faserarten vier Gruppen zugeordnet werden können:

**Gruppe A:** Die Faserarten sind kurz und dünn. Der TD25-Wert beträgt ca.  $10^7$  Fasern. Neben verschiedenen Asbestarten enthält diese Gruppe auch Aluminiumsilikat und Siliziumkarbid. Letztere haben sich auch nach Inhalation (6,22) bzw. intratrachealer Instillation (24) als kanzerogen erwiesen und sollten wie Asbest den Regelungen des § 15a GefStoffV unterworfen werden.

(Aufgrund von Überlegungen zur Biobeständigkeit ist auch bei anderen Faserstäuben aus sogenannten Hochleistungskeramiken wie Borkarbid, Siliziumnitrid, Aluminiumoxid u.a. eine ähnliche Wirkungsstärke begründet anzunehmen. Daher sollten auch für diese Faserstäube die Regelungen des § 15a GefStoffV angewendet werden.)

**Gruppe B:** Wie bei Gruppe A sind die Fasern kurz und dünn. Der TD25-Wert beträgt ca.  $10^8$  Fasern.

**Gruppe C:** Diese Faserarten sind vergleichsweise lang und dick. Die TD25-Werte reichen von ca.  $10^7$  bis zu ca.  $10^8$  Fasern.

**Gruppe D:** Auch diese Faserarten sind im Vergleich zu denen der Gruppen A und B lang und dick. Die TD25-Werte betragen mehr als  $10^9$  Fasern.

Innerhalb der Gruppen A und B bzw. C und D ergibt sich angenähert eine Rangfolge der kanzerogenen Potenz, die entsprechend den aufgeführten TD25-Werten von oben nach unten abnimmt. Da hierbei Länge und Durchmesser der Faserarten schon berücksichtigt worden sind, spiegelt diese Ordnung den Einfluss der dritten wesentlichen Determinanten, der Biobeständigkeit wider. Diese ist, insbesondere bei glasigen Fa-

fern, wiederum wesentlich abhängig von der jeweiligen chemischen Zusammensetzung. Sofern weitere Fasermerkmale die kanzerogene Potenz mitbestimmen wird davon ausgegangen, dass ein i.p.-Testergebnis diesen Einfluss beinhaltet.

Tabelle 2 enthält die Hauptkomponenten verschiedener glasiger Fasertypen und, soweit vorhanden, das Ergebnis nach Injektion von  $1 \times 10^9$  -Fasern. Semiempirisch wurde geprüft, wie die chemische Zusammensetzung des jeweiligen Fasertyps dessen in Tabelle 1 abgeschätzte kanzerogene Potenz widerspiegelt.

Eine befriedigende Beschreibung liefert die Kennzahl, die sich aus der

Differenz zwischen der Summe der Massengehalte (in v. H.) der Oxide von Natrium, Kalium, Bor, Calcium, Magnesium, Barium und dem doppelten Massengehalt (in v. H.) von Aluminiumoxid (= Kanzerogenitätsindex K) ergibt.

Dies führt zu folgender Formel:

$$K_1 = \Sigma (\text{Na}_2\text{O}, \text{K}_2\text{O}, \text{B}_2\text{O}_3, \text{CaO}, \text{MgO}, \text{BaO}) - 2 \times \text{Al}_2\text{O}_3$$

Ein hoher  $K_1$ -Wert weist auf eine geringe kanzerogene Potenz aufgrund geringer Biobeständigkeit hin und umgekehrt. Ein hoher (niedriger)  $K_1$ -Wert liegt vor, wenn die Oxid-Anteile von Natrium, Kalium, Bor, Calcium, Magnesium und Barium groß (klein) sind und der Oxid-Anteil von Aluminium klein (groß) ist.

Eine derartige Beeinflussung der Beständigkeit ist im Prinzip schon lange aus der Chemie der silikatischen Gläser bekannt (viele künstliche Mineralfasern sind silikatische Gläser). Sie wird durch in-vitro Untersuchungen von mehreren Fasertypen in physiologischen Modellflüssigkeiten gestützt.

Danach vermindert der Aluminiumoxidgehalt die Auflösungsgeschwindigkeit von glasigen Fasern ungefähr doppelt so stark im Vergleich zur Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeiten durch die Oxide von Bor, Barium, Natrium, Calcium und Magnesium. Letztere besitzen ungefähr die gleiche Wirksamkeit (16).

Auch Untersuchungen zur Verweildauer verschiedener Fasertypen in der Lunge zeigen trotz einiger offener Fragen, dass der Kanzerogenitätsindex ein geeignetes Maß für die biologische Beständigkeit darstellt (17). Nach intratrachealer Instillation und serieller Sektion wurden u. a. die in der Rattenlunge verbliebenen Faserzahlen bestimmt und die Halbwertszeiten der Faserelimination berechnet. Die Gegenüberstellung der so ermittelten Halbwertszeiten mit dem Kanzerogenitätsindex zeigt, dass lange Halbwertszeiten mit kleinen  $K_1$ -Werten assoziiert sind und umgekehrt (Tabelle 3).

Diese Befunde können so interpretiert werden, dass bei Fasertypen mit langer Halbwertszeit und kleinem  $K_1$ -Wert die Auflösung der Fasern keinen wesentlichen Beitrag zur Lungenclearance liefert.

## 5 Schlussfolgerungen

Wenn die Injektion von ca.  $10^7$  bis  $10^8$  Fasern erforderlich ist, um die Kanzerogenität von Asbest im i.p.-Test mit Sicherheit nachzuweisen, der entsprechend § 15 a GefStoffV als besonders gefährlich angesehen wird (12), dann können arbeitsplatzrelevante Faserstäube, die mit  $10^9$  Fasern positiv sind, nicht als "schwach kanzerogen" bezeichnet werden. Sie sind somit in Kategorie 2 einzustufen. Ein Faserstaub, der mit  $10^9$  Fasern im i.p.-Test noch nicht eindeutig kanzerogen wirkt aber mit der zwei- bis fünffachen Dosis, wird als "schwach kanzerogen" angesehen und in Kategorie 3a eingestuft. Faserstäube, die noch mit  $5 \times 10^8$  arbeitsplatztypischen Fasern negativ sind oder kurz darüber nur zu einem schwach positiven Ergebnis führen, fallen nicht unter die Regelungen für krebserzeugende Stoffe.

Berücksichtigt man die Inhalationsexperimente mit der erheblich stärkeren Kanzerogenität der Keramikfasern im Vergleich zu Krokydolith- und Chrysotilfasern, dann ist im Vergleich zu Asbestfasern mit mindestens der gleichen kanzerogenen Potenz pro arbeitsplatztypischer Faser aus Glas- und Steinwolle zu rechnen, wenn man als Unterschied zwischen Asbest- und Keramikfasern den Faktor 5 bis 10 annimmt.

Für diesen Fall wäre es nicht gerechtfertigt, etwas schwächer wirksame Fasern bereits als "schwach kanzerogen" zu bezeichnen und in die Kategorie 3 einzustufen.

Liegen geeignete Daten vor (in der Regel nach i.p.-Applikation) so resultiert folgende Einstufung:

- |                  |   |
|------------------|---|
| Kategorie 2:     | statistisch signifikant positiv nach i.p.-Applikation von bis zu $1 \times 10^9$ Fasern oder positive Inhalationsversuche |
| Kategorie 3:     | statistisch signifikant positiv erst nach i.p.-Applikation von mehr als $1 \times 10^9$ bis zu $5 \times 10^9$ Fasern     |
| keine Kategorie: | statistisch signifikant positiv erst nach i.p.-Applikation von mehr als $5 \times 10^9$ Fasern                            |

Die großen Unterschiede zwischen der wesentlich höheren kanzerogenen Potenz von Keramik- im Vergleich zu Asbestfasern, insbesondere Krokydolithfasern im Inhalationsexperiment können zwar in Zweifel gezogen, aber sie konnten bisher nicht widerlegt werden. In Anbetracht dieser Relation liegen die zuvor beschriebenen Kriterien für die Einstufung in die Kategorie 2 und 3a sowie für eine Freizeichnung bei weitem nicht so weit auf der Seite des Gesundheitsschutzes, wie es unter ausschließlicher Berücksichtigung der i.p.-Versuche den Anschein hat, da im i.p.-Test Keramikfasern in etwa die gleiche kanzerogene Potenz wie Asbestfasern zeigen.

Danach sind Fasern folgender Typen mit Abmessungen nach der WHO-Definition in die Kategorie 2 einzustufen (18):

- Attapulgit (= Palygorskit),
- Dawsonit,
- künstliche kristalline Keramikfasern Whisker oder sogenannte Hochleistungskeramikfasern aus Aluminiumoxid, Kaliumtitanaten, Siliziumkarbid und andere)



Liegen keine geeigneten experimentellen Daten vor, werden glasige Fasern entsprechend ihrem Kanzerogenitätsindex eingestuft:

Kategorie 2: Kanzerogenitätsindex  $\leq 30$

Kategorie 3: Kanzerogenitätsindex  $> 30$  und  $< 40$

keine Kategorie: Kanzerogenitätsindex  $\geq 40$

Die Formel, die zur Ableitung eines Kanzerogenitätsindex aus der chemischen Zusammensetzung entwickelt wurde, führt nicht in allen Fällen zu einer Rangordnung, die derjenigen entspricht, die sich aus den vorliegenden intraperitonealen Kanzerogenitätstests ableiten lässt. Infolgedessen erscheinen in Zweifelsfällen Kanzerogenitätstests mit arbeitsplatztypischen Staubproben sinnvoll, um gegebenenfalls eine Einstufung zu korrigieren, die sich aufgrund des errechneten Kanzerogenitätsindex ergibt. Dies ist auch deshalb bedeutsam, um die arbeitsplatztypische Fasergrößenverteilung zu berücksichtigen, soweit dies realisierbar ist.

Auch aufgrund anderer geeigneter Daten, die durch den Hersteller von Fasern vorzulegen sind, kann eine abweichende Einstufung erfolgen. Dies können zum Beispiel Daten sein, die eine sehr geringe Biobeständigkeit belegen (z. B. vergleichbar mit Gips- oder Wollastonitfasern) oder Ergebnisse aus Tierversuchen, die im Vergleich zum intraperitonealen Test eine ähnliche oder höhere Empfindlichkeit gegenüber der krebserzeugenden Wirkung von Fasern aufweisen.

Alle nicht genannten anorganischen Fasertypen mit Abmessungen nach der WHO-Definition werden in die Kategorie 3 eingestuft, wenn die vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse (einschließlich Daten zur Biobeständigkeit) für eine Einstufung in die Kategorie 2 nicht ausreichen. Für Gips- Xonotlit- und Wollastonitfasern erfolgt keine Einstufung.

Tabelle 1:

Ausgewählte i.p.-Ergebnisse mit verschiedenen Faserstäuben; (Auswahlkriterien siehe Text)

Fasertyp	Faserdosis <sup>a</sup>	L/D <sup>e</sup>	Tumoren <sup>f</sup>	TD 25 <sup>g</sup>	Gruppe	Quelle
Aktinolith	0,004 <sup>bC</sup>	1,1/0,1	8/35	0,004	A	15
Krokydolith	0,04 <sup>db</sup>	1,4/0,2	32/48	0,01	A	13
Aluminiumsilikat	0,03 <sup>cC</sup>	5,5/0,5	15/35	0,02	A	14
Chrysotil	0,04 <sup>b<sup>dd</sup></sup>	0,7/0,05	12/36	0,03	A	15
Siliziumkarbid	0,03 <sup>cC</sup>	3,1/0,3	5/23	0,04	A	14
Tremolit	0,06 <sup>dC c</sup>	2,4/0,3	9/40	0,07	A	13
B-02	0,2 <sup>cdC d</sup>	5,6/0,3	19/48	0,13	B	14
Kaliumtitanat	0,2 <sup>cC d</sup>	3,2/0,2	11/36	0,15	B	14
M-753/104	1,0 <sup>dC c</sup>	3,2/0,2	30/40	0,21	B	13
B-20-0,6	0,4 <sup>d</sup>	3,1/0,3	12/40	0,33	B	13
M-475/104	0,3 <sup>cb</sup>	2,3/0,1	8/48	0,45	B	14
Basalt	0,06 <sup>bd</sup>	17,0/1,1	30/53	0,02	C	15
MMVF-21	0,5 <sup>dd</sup>	14,6/1,0	37/38	0,04	C	13
B-20-2,0	0,3 <sup>dd</sup>	6,6/0,8	19/68	0,27	C	13
M-Stein	0,3 <sup>d</sup>	8,8/0,8	17/68	0,30	C	13
MMVF-11	0,5 <sup>dd</sup>	13,5/0,9	16/40	0,31	C	13
M-Schlacke	0,4 <sup>dd</sup>	7,8/0,8	4/40	1,0	D	13
B-09-2,0	1,5 <sup>dd</sup>	8,6/1,3	9/40	1,6	D	13
R-Stein-E3	1,2 <sup>d</sup>	15,4/1,1	4/35	2,6	D	13
B-01-0,9	5,4 <sup>d</sup>	7,5/0,7	4/37	12,5	D	13

a: Faserzahl x 10<sup>9</sup> pro Tier

b: Faserdefinition L > 5 µm, D < 3 µm; L/D > 5/1

c: Faserdefinition L > 5 µm; D < 2 µm; L/D > 5/1

d: Faserdefinition L > 5 µm; D < 3 µm; L/D > 3/1

e: mediane Länge (L) und Durchmesser (D) in µm; arithmetisch

f: Anzahl Tumortiere/Anzahl untersuchter Tiere

g: Faserzahl x 10<sup>9</sup> pro Tier, die zur Erzeugung einer Tumorinzidenz von 25 % erforderlich ist.

**Tabelle 2:**

Chemische Zusammensetzung (Gew%-Oxide) verschiedener Fasertypen und korrespondierende i.p.-Ergebnisse

Fasertyp	B	Al	Na	K	Ca	Mg	Son- tige ≥0,5%	i.p.	K <sub>1</sub>
R-Stein-E 3	/	0,8	0,1	/	30	16,7	/	-	45,2
B-01	3,3	/	15,4	0,7	16,5	3,2	/	-	39,1
X-607	/	0,2	/	/	38,3	0,6	/	?	38,5
W-550	7,1	0,5	16,7	0,9	9,8	2,3	/	?	35,8
X-7753	8,0	0,5	15,8	0,8	5,7	3,0	/	?	32,3
B-09	5,0	/	15,0	2,9	8,8	/	6,0 Ti	±	31,7
TFG-4065	1,5	/	15,0	6,0	4,6	1,3	2,1 Ba	?	30,5
M-S1/S1-22	/	10,3	0,4	0,4	37,4	10,0	0,5 Ti	±	27,6
MMVF-10	8,5	5,2	15,5	1,1	7,7	4,2	/	?	26,6
TL	4,7	3,1	15,3	1,5	7,0	2,9	/	?	25,2
MMVF-11	4,5	3,9	15,5	1,3	7,5	2,8	/	+	23,8
M-753	5,6	3,5	14,6	1,1	6,1	3,0	2,0 Fe	+	23,4
M-475	10,7	5,8	10,1	2,9	3,0	/	5,0 Ba	+	20,1
B-02							3,9 Fe		
X-7779	1,8	8,1	15,3	0,8	9,2	4,3	/	?	15,2
M-Stein	/	11,0	1,4	0,6	25,2	9,9	1,4 Ti	+	15,1
								9,8 Fe	
B-20	/	12,0	3,0	/	20,0	15,0	5,0 Fe	+	14,0
MMVF-21	/	13,0	2,6	1,3	16,9	9,3	3,0 Ti	+	4,1
								6,4 Fe	
RCF 1	/	48,0	0,5	0,2	0,1	0,1	2,0 Ti	+	-95,1
								1,0 Fe	

? : keine Daten vorhanden

i.p. : positiv/negativ nach  $1 \times 10^9$  Fasern pro Tier $K_1 = \Sigma (\text{Na}_2\text{O}, \text{K}_2\text{O}, \text{BaO}, \text{MgO}, \text{CaO}, \text{B}_2\text{O}_3) - 2 \times \text{Al}_2\text{O}_3$  (in Gew.-%)

**Tabelle 3:**

Halbwertszeit verschiedener Fasertypen in der Rattenlunge nach intratrachealer Instillation

Fasertyp	Dosis pro Tier		Halbwertszeit Tage (VB) <sup>b)</sup>	TD <sub>25</sub> <sup>c)</sup>	K <sub>1</sub> <sup>d)</sup>	Quelle
	mg	Faserzahl <sup>a)</sup>				
B-01/0,9	0,35	6	32 (26 - 45)	12,5	39,1	17
X-607	2,0	2	46 (40 - 54)	-	38,5	17
M-Schlacke	1,0	2,0	81 (75- 89)	1,0	27,6	17
TL	2,0	33	188 (163 -220)	-	25,2	17
MMVF 11	2,0	13	199 (172 - 235)	0,31	23,8	17
M-753	0,1	5	45 (40 - 52)	0,21	23,4	17
M-475	2,0	211	183 (151 - 230)	0,45	20,1	17
M-Stein	1,0	13	116 (108 - 126)	0,30	15,1	17
M-E	2,0	199	218 (180 - 277)	-	2,3	17
R-Stein-HT	2,0	29	110 (101 - 120)	-	-47,6	29
RCF-1	2,0	18	343 (291 - 416)	0,02	-95,1	17
Krokydolith (lang)	0,1	104	689 (353 -∞)	-	-	29

a) WHO-Fasern x 10<sup>6</sup> pro Tier (L > 5 µm, D < 3 µm, L/D > 3/1)

b) Tage, mit 95 % Vertrauensbereich (VB); Bei der Angabe der Verweilzeiten von Fasern in der Lunge ist zu beachten, dass diese von der applizierten Faser Masse abhängt. Aus diesem Grunde ist insbesondere der Wert für Faser M-753 nicht ohne weiteres mit den Werten der anderen Faserarten zu vergleichen.

c) Faserzahl x 10<sup>9</sup> pro Tier, die zu Erzeugung einer Tumorinzidenz von 25 % erforderlich ist.

d)  $K_1 = \Sigma (\text{Na}_2\text{O}, \text{K}_2\text{O}, \text{BaO}, \text{CaO}, \text{MgO}, \text{B}_2\text{O}_3) - 2 \times \text{Al}_2\text{O}_3$  (in Gew-%)

## Literatur

- [1] Pott F.: Krebserzeugende faserige Feinstäube. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 8, 172-176 (1977)
- [2] Pott F. et al.: Einstufungsvorschlag für anorganische und organische Fasern *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 25, 463-466 (1990)
- [3] MAK- und BAT-Werte-Liste 1993; Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte; Mitteilung 29 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1993
- [4] Fischer M. (Hrsg.): Krebsgefährdung durch künstliche Mineralfasern. Ein gemeinsamer Bericht des Bundesgesundheitsamtes, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und des Umweltbundesamtes BGA-Schriften 4/1994, MMV Medizin Verlag, München 1994
- [5] World Health Organisation: Reference Methods for Measuring airborne man-made mineral fibres (MMMMF), *Environmental Health Series* 4, Copenhagen, 1985; zitiert in IARC 43, 1988
- [6] Glass LR et al.: Inhalation oncogenicity study of refractory ceramic fibers (RCF) in rats-final results *Toxicologist*, 12, 377 (1992)
- [7] Mast R.W. et al.: A multiclose chronic inhalation toxicity of kaolin refractory ceramic fiber (RCF) in male Fischer 344 rats *Toxicologist* 13, 43 (1993)
- [8] Pott F., Roller M.: Die krebserzeugende Wirkung von Fasern unter besonderer Berücksichtigung der Inhalationsversuche; Endbericht zum Projekt 1217 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund 1993
- [9] Hesterberg TW et al.: Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer 344 rats *Fund. Appl. Toxicol* 20, 464-467 (1993)
- [10] Mc Connell E.E. et al.: Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats Draft, 26 January 1994; vorgelegt bei EU-Arbeitsgruppe "Gefährliche Stoffe"; XI/571/89-Addendum 67
- [11] Davis JMG et al.: Mesothelioma dose response following intraperitoneal injection of mineral fibers. *Int. J. Exp. Path.* 72, 263-274 (1991)
- [12] Beschluß des Ausschuß für Gefahrstoffe zur Umstufung von Asbest *Bundesarbeitsblatt* 9, 84-86 (1988)
- [13] Roller M. et al.: Detection of inorganic fibre carcinogenicity with the intraperitoneal test-recent results and their validity *Ann. Occ. Hyg.* 1994 (submitted) und Roller M. et al.: Results of current intraperitoneal carcinogenicity studies with mineral and vitreous fibers. 5th International Inhalation Symposium, Hannover, Germany, 20-24 February 1995 (Handout for the poster session)

- [14] Pott F. et al.: Tumors by the intraperitoneal and intrapleural routes and their significance for the classification of mineral fibers in: Mechanism in fiber carcinogenesis (Hrsg. Brown R. C., Hoskins J.A. Johnson N.F.); NATO ASI series; Series A, Life Sciences Vol. 223, Plenum Press, New York, London, 1991, S. 547-565
- [15] Pott F. et al.: Carcinogenicity studies on natural and man-made fibers with the intraperitoneal test in rats; in: Non-occupational exposure to mineral fibers (Hrsg. Bignon J., Peto J., Saracci R.) IARC Sci. Publ. No. 90, Lyon 1989, S. 173-179
- [16] Potter R. M.; Mattson S. M.: Glass fiber dissolution in a physiological saline solution *Glastech. Ber.* 64, (1), 16-28 (1991)
- [17] Bellmann B.; Muhle H.: Untersuchungen über die Verweildauer verschiedener Mineralfasertypen in der Rattenlunge nach intratrachealer Applikation. Endbericht zum BAU-Projekt 1397, Dortmund, 1994
- [18] Greim H. (Hrsg.): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 19. Lieferung, 1993
- [19] Rödelsperger K.; H.-J. Weitowitz: Längenverteilung natürlicher und künstlicher Mineralfasern am Arbeitsplatz und im Inhalationsexperiment an der Ratte *Staub, Reinhalt. Luft* 53, 115-123 (1993)
- [20] Goodglick L.A.; Kane A.B.: Cytotoxicity of long and short crocidolite fibers in vitro and in vivo *Cancer Res.* 50, 5153-5163 (1990)
- [21] Smith D.M. et al.: Health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann. Occup. Hyg.* 31(4B), 731-754 (1987)
- [22] Hesterberg T.W. et al.: Chronic inhalation toxicity of refractory ceramic fiber in Syrian hamsters in: Mechanism in fiber carcinogenesis (Hrsg. Brown R.C.; Hoskins J.A.; Johnson N.F.); NATO ASI series A; Life Sciences Vol 223, Plenum Press, New York, London 1991; S. 531-538
- [23] Davis J.M.G. et al.: Variations in the carcinogenicity of tremolite dust samples of differing morphology. *Ann. NY Acad Sci* 643, 473-490 (1991)
- [24] Pott F. et al.: Lung tumours in rats after intratracheal instillations of dusts *Ann. Occup. Hyg.* 38 (Suppl. 1), 357-363 (1994)
- [25] IARC-Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 43: Man-made mineral fibres and radon; WHO-International Agency for Research on Cancer, Lyon 1988
- [26] Churg A., Wright J.L.: Persistence of natural mineral fibers in human lungs: an overview *Environ. Health Perspect.* 102, Suppl. 5, 229-233 (1994)
- [27] Pott F. et al.: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.* 32, 129-152 (1987)
- [28] Doll R.; Peto J.: Effects on health of exposure to asbestos; Health and Safety Commission, London: Her Majesty's Stationary Office, 1985

[29] Bellman B.; Muhle H.: Investigation on the durability of the stone wool HT in rat lungs; Final Report, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover 1994

Stand: Mai 1995

## Einstufung von anorganischen glasigen Faserstäuben aufgrund von Daten zur Biopersistenz in der Lunge

### 1 Einleitung und Problemstellung

In Teil A wird ausgeführt, dass unter Berücksichtigung der gesamten gegenwärtigen Datenlage die langgestreckte Gestalt von Staubteilchen ein krebserzeugendes Agens darstellt, sofern die Teilchen hinreichend lang, dünn und biobeständig sind. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass die Verweildauer verschiedener Fasertypen in der Lunge von Versuchstieren mit der jeweiligen kanzerogenen Potenz assoziiert ist (1). Aufgrund der damaligen Datenlage war es jedoch nicht möglich zu entscheiden, welche Verweildauer zu welcher Einstufung in die Kategorien der krebserzeugenden Stoffe des Anhangs I der GefStoffV führt. Zwischenzeitlich sind weitere Untersuchungen zur Verweildauer (Biopersistenz) von anorganischen Fasern in der Lunge von Versuchstieren durchgeführt worden (2,3,4,5).

Bei diesen Biopersistenzuntersuchungen wird der Faserstaub den Versuchstieren inhalativ oder intratracheal verabreicht und nach serieller Sektion die in der Lunge verbliebenen Faserzahlen und ihre Größenverteilung bestimmt.

Insbesondere in den Versuchen mit intratrachealer Instillation zeigte sich, dass die Faserelimination näherungsweise einer Kinetik 1. Ordnung folgt. In diesem Fall ist es üblich, die Geschwindigkeit der Faserelimination durch Berechnung der Halbwertszeit zu charakterisieren, d.h. der Zeit, die erforderlich ist, um die anfängliche Lungenbelastung auf die Hälfte zu reduzieren. Bei den Inhalationsuntersuchungen ließen sich die erhaltenen Daten in vielen Fällen besser beschreiben, wenn eine schnelle und eine langsame Elimination zugrundegelegt wird, für die jeweils getrennt Halbwertszeiten berechnet werden können. Auch die Angabe einer gewichteten Halbwertszeit für den gesamten Eliminationsprozess ist möglich.

Grundsätzlich ist von drei Mechanismen der Faserelimination aus der Lunge auszugehen:

- 1) Abtransport intakter Fasern durch mucociliäre und Makrophagen vermittelte Clearance (physikalische Elimination)
- 2) Brechen und Zerfall von Fasern
- 3) Auflösung von Fasern

Insbesondere bei der physikalischen Elimination bestehen beträchtliche Unterschiede zwischen der üblicherweise verwendeten Ratte (vergleichsweise schnell) und dem Menschen (vergleichsweise langsam) (6). Bei den übrigen Mechanismen ist dagegen von ähnlichen Geschwindigkeiten bei Mensch und Ratte auszugehen. Beachtet werden sollte jedoch, dass die Auflösungsgeschwindigkeit von Fasern in verschiedenen Kompartimenten der Lunge unterschiedlich sein kann (Schleimschicht der Bronchien, Wände der Bronchien und Bronchioli; Alveolarmakrophagen, Gewebe zwischen den Alveolen) und letztendlich unbekannt ist, welchem der Kompartimente bei der Tumorent-



stehung die größere Bedeutung beizumessen ist.

Diese Unterschiede sind bei der Bewertung von Biopersistenzdaten zu berücksichtigen.

Um aus Daten zur Biopersistenz einen Maßstab für die kanzerogene Wirkungsstärke zu entwickeln, muss ein Abgleich mit den Kanzerogenitätsdaten erfolgen.

## 2 Datenbasis zur Biopersistenz

Da die Auswertemethodik dazu führen kann, dass unterschiedliche Halbwertszeiten für den gleichen Fasertyp berechnet werden, wurden im Auftrag des European Chemicals Bureau (Ispra) publizierte und nicht publizierte Untersuchungen zur Biopersistenz nach einer einheitlichen Methodik ausgewertet (7). Die in diesem Bericht berechneten Halbwertszeiten sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst.

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich, konnten die nach intratrachealer Instillation erhaltenen Retentionsdaten in der Regel mit einer einphasigen Eliminationskinetik beschrieben werden, während nach inhalativer Verabreichung (Tabelle 2) in der Regel eine bessere Kurvenanpassung mit einer biphasigen Eliminationskinetik erreicht wurde. Außerdem waren nach Inhalation in der Regel kürzere Halbwertszeiten als nach intratrachealer Instillation zu verzeichnen und die Fraktion der WHO-Fasern wurde langsamer eliminiert als die Fraktion der Fasern länger als 20 µm.

Nr.	Fasertyp	K <sub>I</sub>	<u>intratracheal, WHO</u>			<u>intratracheal L &gt; 20 µm</u>		
			T <sub>1</sub> -WHO (VB)	T <sub>2</sub> -WHO (VB)	T <sub>w</sub> -WHO (VB)	T <sub>1</sub> -20 (VB)	T <sub>2</sub> -20 (VB)	T <sub>w</sub> -20 (VB)
1	MMVF-Ba = Exp 44	43	164 (137-191)	-	-	92 (83-101)	-	-
2	MMVF-M	40	14 (12-17) 1 (0-2)	- 17 (13-21)	- 8 (4-13)	8 (6-11) 6 (4-7)	- -	- -
3	MMVF-O	40	25 (20-31) 16 (14-18)	- -	- -	11 (10-12) 12 (11-14)	- -	- -
4	B01/09	39	18 (13-23)	-	-	5 (3-8)	-	-
5	X-607	37	45 (36-55)	-	-	3 (-2-7)	36 (25-47)	13 (5-21)
6	MMVF-C	34	27 (23-31) 21 (18-23)	- -	- -	12 (9-15) 10 (8-12)	-	-
7	MMVF-CS	34	40 (34-45)	-	-	22 (18-26)	-	-
8	MMVF-P	33	13 (5-22)	61 (-91-212)	22 (12-32)	12 (10-14)	-	-
9	MMVF-G	32	64 (44-85) 4 (2-6)	7 (4-11) 48 (7-90)	18 (13-22) 12 (9-16)	5 (4-7) 2 (2-3)	79 (58-100) 41 (21-61)	17 (14-20) 7 (5-8)
10	MMVF-22	28	77 (71-83)	-	-	44 (38-50)	-	-
11	G-TL	25	134 (105-163) 6 (-2-13)	- 223 (-30-475)	- 117 (5-230)	38 (35-41) 107 (53-160)	- -	- -
12	MMVF-11	24	155 (132-178)	-	-	39 (19-60)	137 (65-209)	61 (51-71)
13	M-S(tone)	15	122 (117-126)	-	-	78 (70-86)	-	-

Nr.	Fasertyp	K <sub>i</sub>	<u>intratracheal, WHO</u>			<u>intratracheal L &gt; 20 µm</u>		
			T <sub>1</sub> -WHO (VB)	T <sub>2</sub> -WHO (VB)	T <sub>w</sub> -WHO (VB)	T <sub>1</sub> -20 (VB)	T <sub>2</sub> -20 (VB)	T <sub>w</sub> -20 (VB)
14	MMVF-21	4	276 (201-351)	-	-	184 (150-217)	-	-
15	MMVF 34 = HT 7	-17	60 (53-65)	-	-	70 (65-74)	-	-
16	Exp 50 = HT3	-48	114 (105-123)	-	-	112 (97-127)	-	-
17	RCF-1	-95	296 (245-347)	-	-	233 (193-273)	-	-
18	MMVF-R =Keramik?	-95	1046 (-1182-3275)	-	-	658 (-250- 1567)	-	-

**Tabelle 1:** intratracheale Halbwertszeiten für WHO-Fasern und Fasern mit L > 20 µm von Fasernsuspensionen nach (7); Angaben in Tagen;

**VB:** 95 % Vertrauensbereich

**T<sub>1</sub>:** Halbwertszeit beim Vorliegen einer einphasigen Eliminationskinetik bzw. Halbwertszeit der schnellen Eliminationsphase beim Vorliegen einer biphasigen Eliminationskinetik

**T<sub>2</sub>:** Halbwertszeit der langsamen Eliminationsphase beim Vorliegen einer biphasigen Eliminationskinetik

**T<sub>w</sub>:** gewichtete Halbwertszeit beim Vorliegen einer biphasigen Eliminationskinetik

Nr.	Fasertyp	K <sub>i</sub>	<u>inhalativ, WHO</u>					
			T <sub>1</sub> -WHO (VB)	T <sub>2</sub> -WHO (VB)	T <sub>w</sub> -WHO (VB)	T <sub>1</sub> -20 (VB)	T <sub>2</sub> -20 (VB)	T <sub>w</sub> -20 (VB)
1	MMVF-M	40	12 (10-13)	-	-	5 (4-7)	-	-
2	MMVF-O	40	17 (15-18)	-	-	6 (5-7)	-	-
3	B01/09	39	5 (-4-14)	71 (-120-260)	13 (-4-30)	2 (1-4)	36 (-37-109)	2 (1-4)
4	X-607	37	5 (2-7)	125 (42-208)	23 (13-33)	4 (2-6)	94 (28-160)	10 (6-14)
5	MMVF-C	34	2 (-1-5)	46 (35-56)	14 (8-21)	5 (4-6)	-	-
6	MMVF-P	33	18 (15-21)	-	-	6 (5-6)	-	-
7	MMVF-G	32	7 (0-14)	68 (33-102)	22 (17-27)	6 (5-7)	-	-
8	MMVF-F	30	12 (-13-36)	71 (-2-143)	28 (17-38)	9 (6-12)	-	-
9	MMVF-H	28	5 (1-10)	75 (38-112)	26 (17-34)	7 (2-12)	59 (16-102)	16(10-22)
10	MMVF-22	28	62 (56-68)	-	-	2 (-1-4)	30 (-13-72)	8 (1-16)
11	MMVF-A	28	2 (0-4)	49 (34-64)	13 (?)	2 (1-3)	26 (14-38)	3 (2-5)
12	MMVF-PR141	27	38 (35-41)	-	-	18 (17-19)	-	-

<u>inhalativ, WHO</u>								
Nr.	Fasertyp	K <sub>i</sub>	T <sub>1</sub> -WHO (VB)	T <sub>2</sub> -WHO (VB)	T <sub>w</sub> -WHO (VB)	T <sub>1</sub> -20 (VB)	T <sub>2</sub> -20 (VB)	T <sub>w</sub> -20 (VB)
13	<b>MMVF-10</b>	<b>27</b>	56 (15-96)	305 (-918-1529)	90 (31-151)	24 (-4-53)	85 (-13-184)	35 (22-49)
14	<b>MMVF-11</b>	<b>24</b>	13 (-5-31) 31 (6-55)	61 (15-108) 172 (-27-372)	28 (17-39) 59 (38-80)	9 (3-15) 3 (1-5)	48 (7-88) 36 (19-54)	13 (7-18) 9 (4-13)
15	<b>MMVF 33 = 475</b>	<b>19</b>	18 (13-21)	178 (145-210)	70 (62-78)	4 (2-6)	140 (116-163)	48 (32-63)
16	<b>MMVF-21</b>	<b>4</b>	4 (-5-13) 6 (2-10) 85 (75-96)	92 (62-123) 110 (96-125) -	42 (7-77) 65 (50-80) -	6 (-4-16) 92 (78-107) 38 (18-58)	55 (43-66) - 725(-4362-5812)	35 (20-50) - 98 (-240-436)
17	<b>MMVF 32 = E</b>	<b>3</b>	6 (4-9)	160 (134-185)	63 (50-77)	6 (3-8)	180 (146-214)	68 (48-89)
18	<b>MMVF-L</b>	<b>-3</b>	6 (0-11)	78 (42-115)	32 (20-43)	6 (-7-19)	60 (33-86)	35 (20-50)
19	<b>MMVF 34 = HT 7</b>	<b>-17</b>	6 (5-8)	53 (49-57)	22 (19-25)	5 (4-6)	-	-
20	<b>RCF-1</b>	<b>-95</b>	6 (3-8)	104 (95-115)	54 (43-65)	5 (3-7)	87 (80-94)	41 (32-51)
21	<b>Amosit</b>	<b>-</b>	71 (44-98)	-	-	17 (10-23)	1300 (-800-3500)	466 (-300-1160)

**Tabelle 2:** inhalative Halbwertszeiten für WHO-Fasern und Fasern mit  $L > 20 \mu\text{m}$  von Fasernsuspensionen nach (7); Angaben in Tagen;

**VB:** 95 % Vertrauensbereich

**T<sub>1</sub>:** Halbwertszeit beim Vorliegen einer einphasigen Eliminationskinetik bzw. Halbwertszeit der schnellen Eliminationsphase beim Vorliegen einer biphasigen Eliminationskinetik

**T<sub>2</sub>:** Halbwertszeit der langsamen Eliminationsphase beim Vorliegen einer biphasigen Eliminationskinetik

**T<sub>w</sub>:** gewichtete Halbwertszeit beim Vorliegen einer biphasigen Eliminationskinetik

Obwohl entsprechende Nachweise nicht vorliegen, könnten die versuchsabhängigen systematischen Unterschiede einen oder mehrere der folgenden Gründe haben:

- Intratracheal und inhalativ wurden beim gleichen Fasertyp Proben mit unterschiedlichen Dicken- und Längenverteilungen geprüft. Mit steigenden Dicken und Längen steigt auch der aerodynamische Durchmesser und somit die Depositionswahrscheinlichkeit im oberen Respirationstrakt, in dem die vergleichsweise schnelle mucociliäre Clearance wirksam werden kann.

In Tabelle 3 sind die bekannten Dimensionen der jeweiligen Fasertypen, die inhalativ und intratracheal geprüft wurden, einander gegenübergestellt:

Fasertyp	$t_{1/2}$ [Tage]							
	GMD [ $\mu\text{m}$ ]		GML [ $\mu\text{m}$ ]		WHO		L>20 $\mu\text{m}$	
	i.tr.	inh.	i.tr.	inh.	i.tr.	inh.	i.tr.	inh.
B-01	0,7	0,5	8,2	11	18	71	5	36
X-607	1,5	0,5	21,8	10	45	125	36	94
MMVF-C	0,5	0,4	7,2	11	27	46	12	5
MMVF-22	0,8	0,9	7,8	15	77	62	44	30
MMVF-11	0,9	0,7	13,5	12	155	61	137	48
MMVF-21	0,7	0,9	5,0	16	276	110	184	92

**Tabelle 3:** mittlere Länge und mittlerer Durchmesser von intratracheal und inhalativ geprüften Fasersuspensionen sowie zugehörige Halbwertzeiten.

Mit Ausnahme der Daten zu MMVF-11 wurden in dem Testsystem kürzere Halbwertzeiten ermittelt, in dem dickere und längere Fa-ern des gleichen Typs geprüft wurden. Die gleiche Argumentation kann verwendet werden, um die in der Regel kürzere Halbwertzeit der Faserfraktion  $L > 20 \mu\text{m}$  im Vergleich zur Halbwertzeit der WHO-Fraktion zu erklären. Bei letzterer ist anzunehmen, dass ein größerer Anteil in den Alveolarbereich gelangt, in dem die vergleichsweise langsame Makrophagen-vermittelte Clearance wirksam ist. Eine quantitative Beziehung zwischen der Halbwertzeit und den Faserdimensionen bei gleicher chemischer Zusammensetzung kann jedoch nicht hergestellt werden.

- Aus Untersuchungen mit vergleichsweise unlöslichen Partikeln ist bekannt, dass mit steigender Lungenbelastung die Eliminationsgeschwindigkeit abnimmt (8). Ähnliches wurde mit faserförmigem Asbest beobachtet (9). Intratracheal wurde in den meisten Fällen eine Dosis von insgesamt 2 mg verabreicht. Inhalativ wurden die Versuchstiere meistens gegenüber ca.  $30 \text{ mg/m}^3$  exponiert. Nur in wenigen Fällen wurden in den inhalativen Biopersistenzprüfungen nach Beendigung der Exposition die Massenbelastung der Lunge bestimmt (4). Es ist jedoch davon auszugehen, dass nach inhalativer Biopersistenzprüfung die Massenbelastung der Lunge deutlich niedriger ist im Vergleich zur intratrachealen Prüfung, so dass nach inhalativer Prüfung eine schnellere Elimination zu erwarten ist. In der Literatur wird zwar ein generelles Verfahren zur Berücksichtigung der Dosisabhän-

gigkeit der Halbwertzeit beschrieben, aber es bestehen erhebliche Zweifel, ob dies so generalisierbar ist (10).

### 3 Vergleich von Biopersistenzdaten mit Ergebnissen von Kanzerogenitätsprüfungen

Ebenfalls im Auftrag des European Chemicals Bureau (Ispra) wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den berechneten Halbwertzeiten und den Ergebnissen von inhalativen und intraperitonealen Kanzerogenitätsprüfungen durchgeführt (11). Danach wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- Die inhalative Halbwertzeit während der langsamen Elimination der Fasern mit  $L > 20 \mu\text{m}$  korreliert mit der Lungenbelastung durch diese Fasern nach chronischer Inhalation der Fasertypen MMVF21/11/10/22 und dem Ausmaß der Kollagenablagerungen an den Bifurkationen.
- Mit den Parametern Länge und Anzahl der injizierten Fasern und der intratrachealen Halbwertzeit der WHO-Fasern oder der Fasern mit  $L > 20 \mu\text{m}$  oder der inhalativen Halbwertzeit während der langsamen Elimination der Fasern  $L > 20 \mu\text{m}$  kann die Tumorfrequenz im i.p-Test berechnet werden.
- Eine gute Korrelation besteht zwischen den intratrachealen und inhalativen Halbwertzeiten der Fasern mit  $L > 20 \mu\text{m}$  sowie zwischen den intratrachealen Halbwertzeiten der WHO-Fasern und der Fasern mit  $L > 20 \mu\text{m}$ .

Es ist plausibel, dass die inhalative Halbwertzeit während der langsamen Elimination ( $T_2$ -Wert der Tabelle 2) mit den Ergebnissen chronischer Versuche korreliert, da die inhalative Halbwertzeit während der schnellen Elimination ( $T_1$ -Wert der Tabelle 2) insbesondere das Ergebnis der schnellen mucociliären Clearance darstellt, die für chronische Effekte von untergeordneter Bedeutung ist. Aus dem gleichen Grunde ist auch die gewichtete Halbwertzeit ( $T_W$ -Werte der Tabelle 2) nicht verwendbar, da zu ihrer Berechnung die inhalative Halbwertzeit während der schnellen Elimination mit verwendet wurde. Bei den intratrachealen Halbwertzeiten ist eine derartige Differenzierung nicht erforderlich, da wie erwähnt, in der Regel die Eliminationsgeschwindigkeit ausreichend genau durch eine Halbwertzeit charakterisiert werden kann. Möglicherweise ist in diesem Versuchsmodell die vergleichsweise schnelle mucociliäre Clearance nur von untergeordneter Bedeutung. Dieser Wert entspricht dem  $T_1$ -Wert der Tabelle 1, wenn für den jeweiligen Fasertyp keine  $T_2$ - und  $T_W$ -Werte berechnet wurden. Sind  $T_2$ - und  $T_W$ -Werte berechnet worden, ist wie bei der inhalativen Halbwertzeit der  $T_2$ -Wert heranzuziehen.

Bezüglich der Korrelation zwischen der inhalativen Halbwertzeit während der langsamen Elimination der Fasern  $L > 20 \mu\text{m}$  und der Kollagenablagerung an den Bifurkationen ist kritisch anzumerken, dass die Kollagenablagerung eine "Alles-oder-Nichts-Antwort" darstellt, so dass die Bedeutung der gefundenen Korrelation zweifelhaft ist. Da keine Tumoren in den inhalativen Kanzerogenitätsprüfungen induziert wurden, konnte außerdem dieser eigentlich interessierende Endpunkt nicht betrachtet werden.

Aus den in tabellarischer Form wiedergegebenen Berechnungen zur Tumorfrequenz im i.p-Test ergibt sich, dass bei sonst gleichen Parametern mit steigender Halbwertszeit die Tumorfrequenz zunimmt. Eine Rangfolge der kanzerogenen Potenz einzelner Fasertypen kann hieraus jedoch nicht abgeleitet werden.

In dem Bericht an das European Chemicals Bureau (11) wurde für die Beziehung der intratrachealen Halbwertszeiten der WHO-Fasern und der Fasern mit  $L > 20\mu\text{m}$  ein Korrelationskoeffizient von 0,98 berechnet, und für die Beziehung zwischen der inhalativen Halbwertszeit während der langsamen Elimination und der intratrachealen Halbwertszeit der Fasern mit  $L > 20\mu\text{m}$  ein Korrelationskoeffizient von 0,93. In diese Berechnung wurden jedoch nicht alle verfügbaren Datenpaare der Tabellen 1 und 2 einbezogen. Eine lineare Regressionsanalyse (mit dem Programm WinSTAT-Version 3.1) ergab die in Tabelle 4 aufgeführten Korrelationskoeffizienten (siehe auch Abbildungen 1 bis 3):

	WHO-i.tr.	L > 20 - i.tr.	WHO-inh.
WHO-i.tr.	-	0,98**	0,5
L > 20-i.tr.	0,98**	-	0,57
WHO-inh.	0,5	0,57	-
L > 20,-inh.	0,62*	0,59*	0,71**

\* signifikante Korrelation auf dem 5 %-Niveau

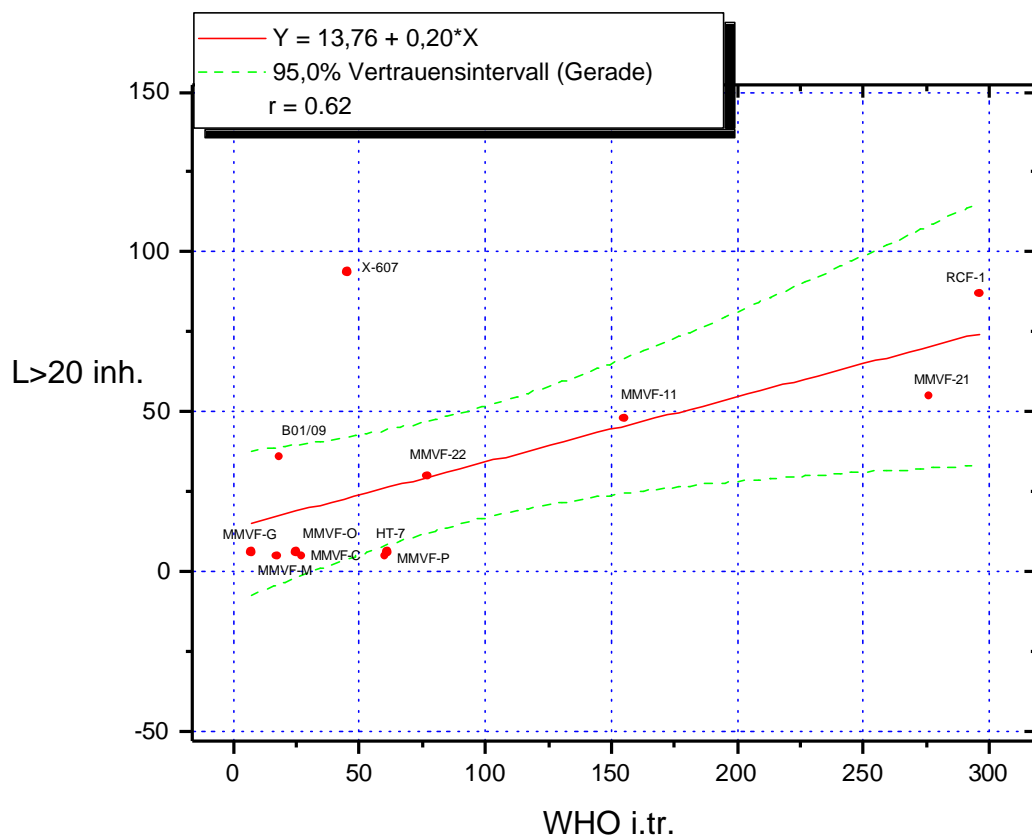
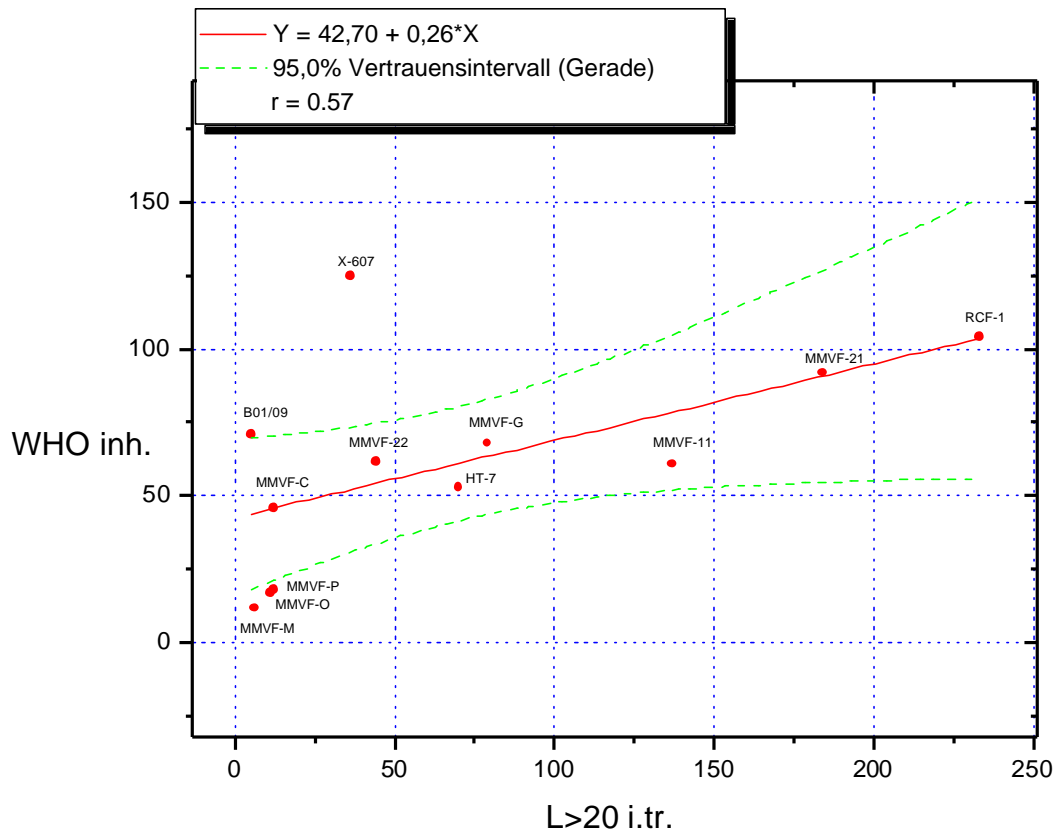
\*\* signifikante Korrelation auf dem 1 %-Niveau

Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten von intratrachealen und inhalativen Halbwertszeiten

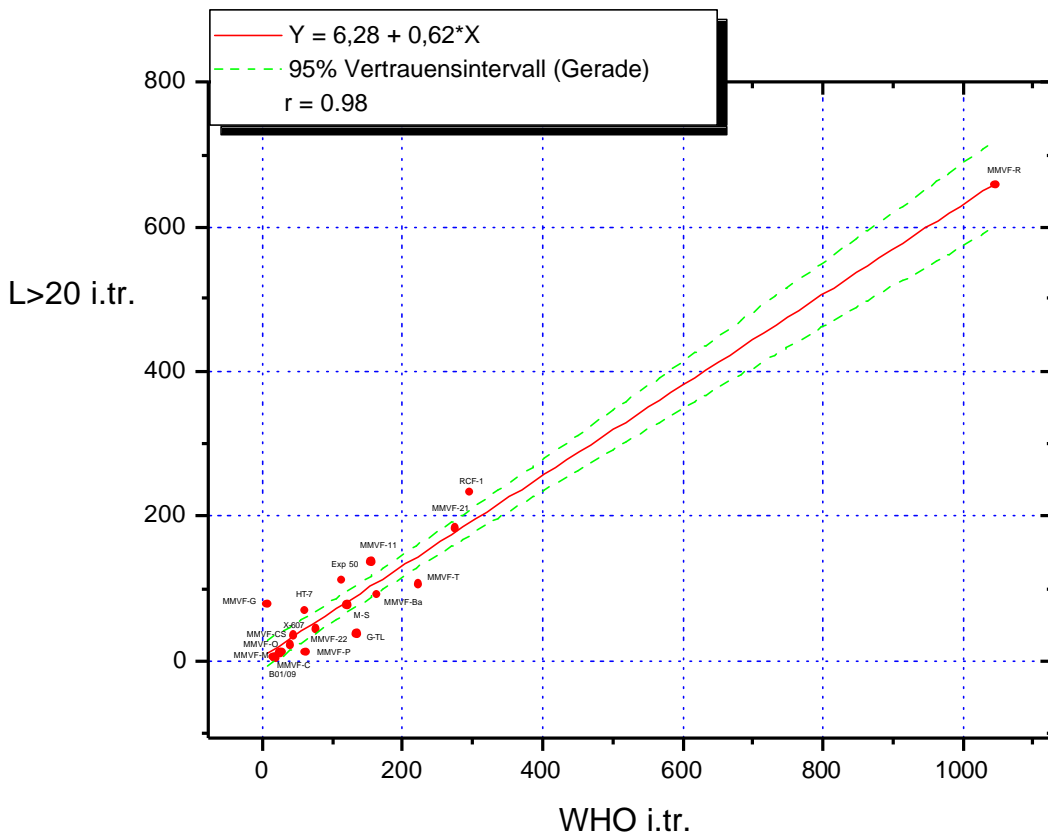
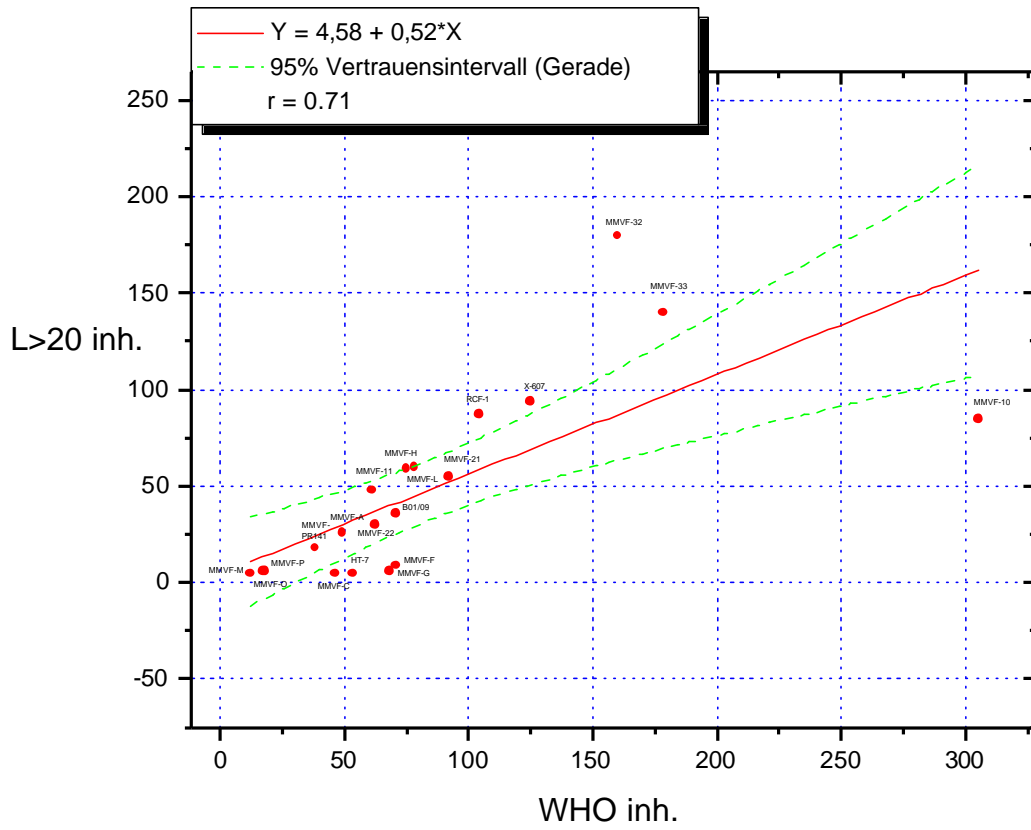
Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, konnte der Korrelationskoeffizient von 0,98 bestätigt werden, nicht jedoch der Wert von 0,93. Aus den Korrelationskoeffizienten der Tabelle 4 kann gefolgert werden,

- Zwischen den intratrachealen Halbwertszeiten der WHO-Fasern und der Fasern  $L > 20\mu\text{m}$  besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang, der bei den entsprechenden inhalativen Halbwertszeiten zwar immer noch signifikant, aber deutlich weniger ausgeprägt ist.
- Der Zusammenhang zwischen inhalativen und intratrachealen Halbwertszeiten (WHO-Fasern oder Fasern mit  $L > 20\mu\text{m}$ ) ist noch schwächer bzw. nicht mehr statistisch signifikant.

Dies bedeutet letztendlich, dass Rückschlüsse von intratrachealer auf inhalative Halbwertszeiten (und umgekehrt) mit beträchtlichen Unsicherheiten verbunden sind.

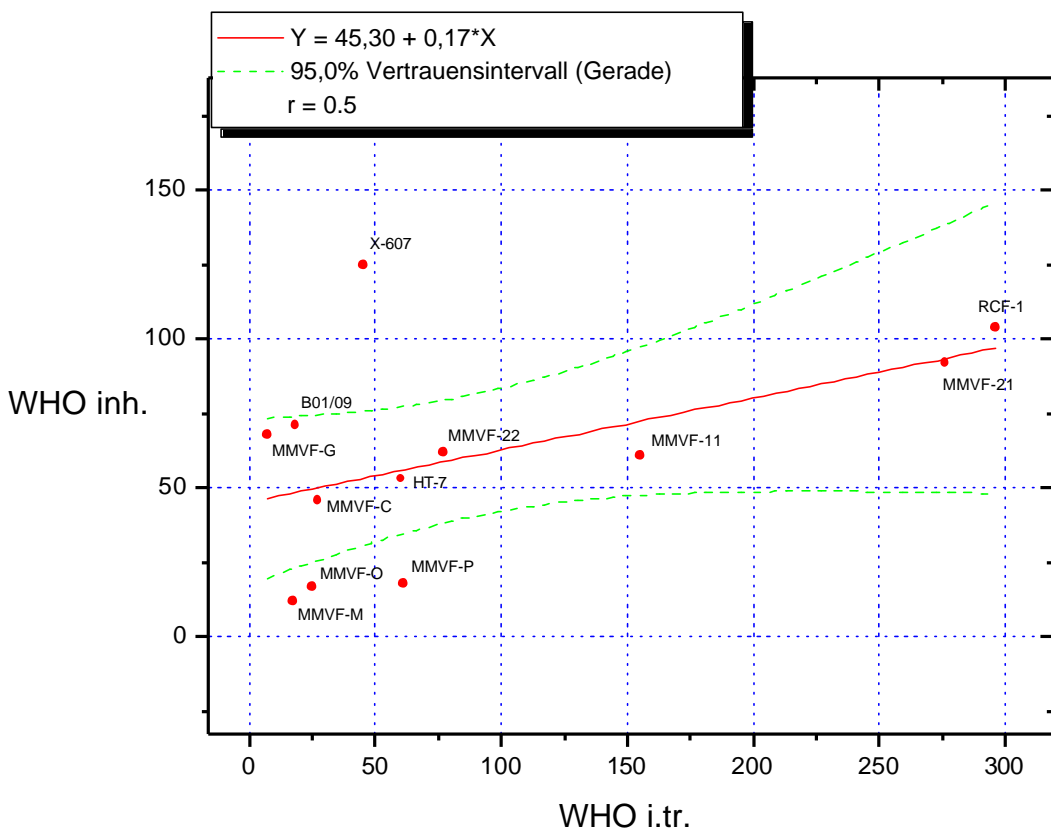
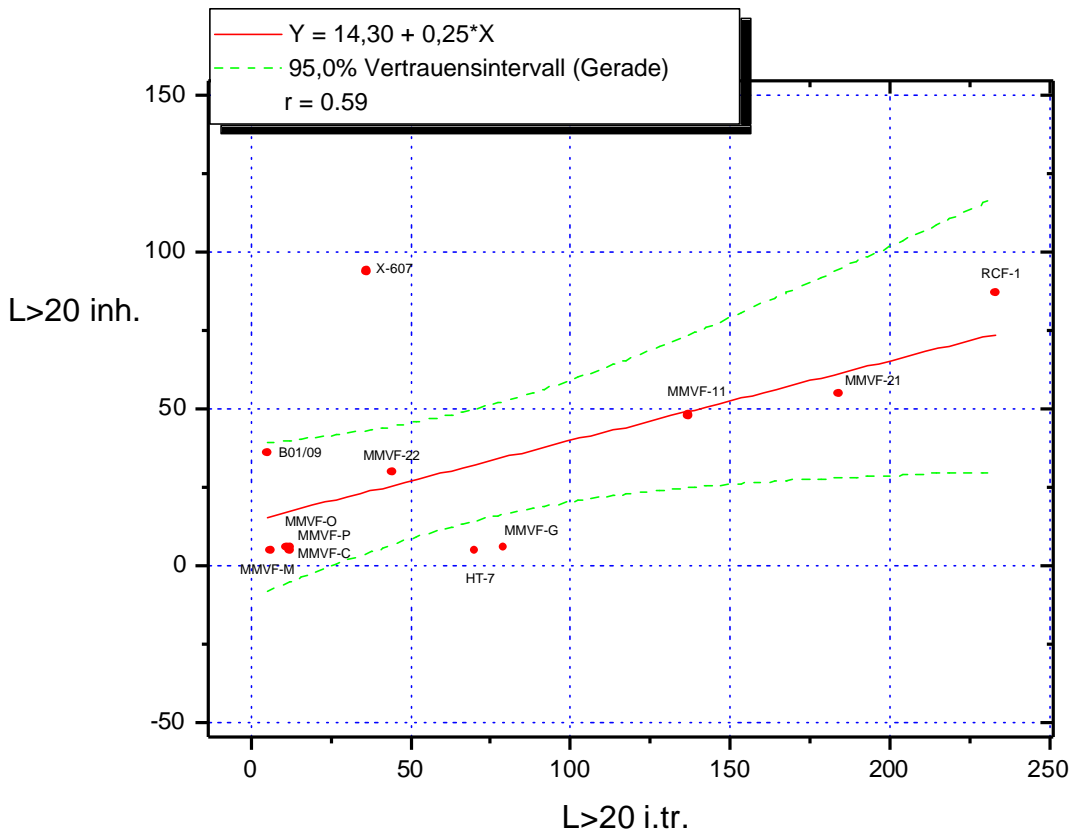


**Abb. 1:** Lineare Regression von inhalativen und intratrachealen Halbwertzeiten



**Abb. 2:** Lineare Regression von inhalativen und intratrachealen Halbwertzeiten





**Abb. 3:** Lineare Regression von inhalativen und intratrachealen Halbwertzeiten

#### 4 Einstufung aufgrund von Biopersistenzdaten

Im Grundsatz erfolgt in der TRGS 905 die Einstufung von anorganischen Faserstäuben durch Abschätzung der jeweiligen kanzerogenen Potenz im i.p.-Test und Vergleich mit der Wirkungsstärke des Asbest. Ein derartiger Vergleich ist mit den Ergebnissen der für das European Chemicals Bureau (Ispra) erstellten Korrelationsanalyse nicht möglich. In Tabelle 5 sind daher die TD<sub>25</sub>-Werte aus Teil A der Fasertypen aufgeführt, mit denen auch intratracheale und/oder inhalative Biopersistenzuntersuchungen durchgeführt wurden:

Fasertyp	Gruppe	TD <sub>25</sub>	T-i.tr.(VB)		T-inh. (VB)	
			WHO	L >20	WHO	L > 20
RCF1	A	0,02	296 (245-347)	233 (193-273)	104 (95-115)	87 (80-94)
M-475	B	0,45	-	-	178 (145-210)	140 (116-163)
MMVF21	C	0,04	276 (201-351)	184 (150-217)	92/110 (62-125)	55/92 (43-107)
M-Stein	C	0,3	122 (117-126)	78 (70-86)	-	-
MMVF-11	C	0,3	155 (132-178)	137 (65-209)	61 (15-108)	48 (7-88)
MMVF-22	D	1,0	77 (71-83)	44 (38-50)	62 (56-68)	30 (-13-72)
B-01/0,9	D	12,5	18 (13-23)	5 (3-8)	71 (-120-260)	36 (-37-109)

Tabelle 5: TD<sub>25</sub>-Werte und zugehörige intratracheale und inhalative Halbwertzeiten in Tagen mit 95 % Vertrauensbereich (VB)

Wie ersichtlich, ist insbesondere bei den intratrachealen Halbwertzeiten ein Zusammenhang mit den TD<sub>25</sub>-Werten erkennbar, während bei den inhalativen Halbwertzeiten die Unterschiede zwischen stark und weniger stark wirksamen Fasertypen nur relativ klein sind, die jeweiligen Vertrauensbereiche sich zum Teil beträchtlich überlappen und bei den Fasertypen RCF1 und M-475 einander widersprechende Halbwertzeiten erhalten wurden, die möglicherweise auf Unterschiede in den geprüften Faserdimensionen zurückgeführt werden können. Aus diesen Gründen ist es derzeit zu unsicher, mit Hilfe von inhalativen Halbwertzeiten eine Einstufung in die Kategorien der krebserzeugenden Stoffe vornehmen zu können.

Bei den intratrachealen Halbwertzeiten sind die Unterschiede in den Halbwertzeiten von stark und weniger stark wirksamen Fasern deutlich größer und bei den WHO-Fasern besteht praktisch keine Überlappung der Vertrauensbereiche bei unterschiedlicher kanzerogener Potenz im i.p.-Versuch. Unter Berücksichtigung des Einstufungssystems der TRGS 905 und der in quantitativer Hinsicht eingeschränkten Vergleichsmöglichkeit zwischen kanzerogener Potenz und zugehöriger Halbwertzeit kann derzeit mit Hilfe von Biopersistenzdaten nur zwischen einer Einstufung in die Kategorie 3 und einer Nichteinstufung unterschieden werden. Die Frage der Einstufungsgrenze zwischen Kategorie 2 und 3 aufgrund von Biopersistenzdaten ist noch Gegenstand intensiver Diskussion im BK-

Toxikologie und kann erst bei entsprechender Datenlage erarbeitet werden. Eine Einstufung in die Kategorie 3 der krebserzeugenden Stoffe erfolgt, wenn die Halbwertszeit der WHO-Fasern nach intratrachealer Verabreichung von 2 mg einer Fasersuspension mehr als 40 Tage beträgt.

Die Bezugnahme auf die Dosis von 2 mg ist erforderlich, da in der Regel mit dieser Dosis die bisherigen Versuche durchgeführt wurden und eine Variation der Dosis auch zu Veränderungen der Halbwertszeiten führen kann. Eine quantitative Berücksichtigung des Dosiseffektes ist derzeit jedoch noch nicht möglich (Die intratrachealen Halbwertszeiten des Fasertyps B-01/0,9 wurden mit einer Dosis von 0,35 mg erhalten).

## Literatur

- [1] TRGS 906 „Begründung zur Bewertung von Stoffen der TRGS 905“ Teil II lfd. Nr. 1 „Anorganische Faserstäube (ausgenommen Asbest)“ Teil A „Einstufung von anorganischen glasigen Faserstäuben auf Basis von Serosa-Test und chemischer Zusammensetzung“, BArbBl. 10, 46-51 (1995)
- [2] Hesterberg W. et al.: Biopersistence of man-made vitreous fibers and crocidolite asbestos in the rat lung following inhalation. *Inh. Toxicol* 29, 267-279 (1996)
- [3] Bernstein D.M. et al.: Evaluation of soluble fibers using the inhalation biopersistence model, a nine-fiber comparison. *Inh. Toxicol* 8, 345-385 (1996)
- [4] Muhle H. et al.: Persistenzuntersuchungen von Mineralfasern in vivo und in vitro und Entwicklung von Beurteilungskriterien für die Biobeständigkeit; Endbericht für Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn, und Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin, Mai 1997 siehe auch: BIA-Report „Fasern - Tests zur Abschätzung der Biobeständigkeit und zum Verstaubungsverhalten“
- [5] Bellmann B; Muhle H.: Untersuchungen der in-vivo Löslichkeit von glasigen silicatischen Faserstäuben. Abschlußbericht (Entwurf) für Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, August 1997
- [6] Schlesinger R.B.: Deposition and clearance of inhaled particles. in: *Concepts in inhalation toxicology* (eds: McClellan R.O.; Henderson R.F.), Hemisphere Publ. New York, pp 163-192 (1989)
- [7] Bernstein D.M.: Data analysis of i.t. and inh. biopersistence data. Report of 4 March 1997 to European Chemicals Bureau of the Joint Research Centre, Ispra; ECB/TM/11(97)
- [8] Morrow P.E. et al.: Chronic inhalation study findings as a basis for proposing a new occupational dust exposure limit. *J. Am. Coll. Toxicol.* 10(2), 279-290 (1991)
- [9] Bolton R.E. et al: An overload hypothesis for pulmonary clearance of UICC amosite fibres inhaled by rats *Br. J. Ind. Med.* 40, 264-272 (1983)
- [10] Jensen S.L; Guldborg M.: The influence of retained mass (lung burden) on the results of intratracheal tests *Occup. Environm. Med.* 54(5), 358-359 (1997)

- [11] Bernstein D.M.: Correlation between short term biopersistence and chronic toxicity studies Report of 11 June 1997 to European Chemicals Bureau of the Joint Research Centre, Ispra; ECB/TM/15(97)

(Stand: November 1997)

Ausgabe: Januar 2002

## Teil C

### Randbedingungen zur Ermittlung der Halbwertzeit nach intratrachealer Verabreichung von Faserproben

#### 1. Einleitung und Problematik

In Teil B (BArbBl 5, 73-77 (1998)) werden die bekannten Daten zur Biopersistenz verschiedener Fasertypen nach Inhalation und nach Verabreichung einer Fasersuspension in die Luftröhre (Trachea) bewertet. Nach Abgleich mit den entsprechenden Kanzerogenitätsbefunden nach intraperitonealer Verabreichung (Injektion einer Fasersuspension in den Bauchraum) wird zur Unterscheidung zwischen einer Einstufung in Kategorie 3 der krebserzeugenden Stoffe und keiner Einstufung für die WHO-Fraktion eine intratracheale Halbwertzeit von mehr als 40 Tagen abgeleitet.

Bezüglich der experimentellen Randbedingungen zur Ermittlung der intratrachealen Halbwertzeit von Faserproben wird in Teil B im wesentlichen auf deren Abhängigkeit von Dosis und Faserlänge eingegangen. Entsprechende Festlegungen (2 mg bzw. WHO-Fraktion) wurden vorgenommen. Plausibel ist jedoch, dass die ermittelte Halbwertzeit - neben den bereits genannten Faktoren - auch vom Durchmesser der Faserprobe und von der Auswertungsmethode abhängt.

#### 2. Einfluss des Faserdurchmessers

Grundsätzlich wäre anzustreben, dass nur solche Faserproben zur in-vivo Biopersistenzprüfung eingesetzt werden, die bezüglich ihrer Längen- und Durchmesser-Verteilung den an Arbeitsplätzen auftretenden Faserstäuben entsprechen. Aus technischen (z. B. Probenaufbereitungstechnik) und anatomisch-physiologischen Gründen (z. B. Unterschiede in der Anatomie des Respirationstraktes zwischen Versuchstier und Mensch und den physiologischen Folgen) ist dies jedoch nicht immer realisierbar.

In der publizierten Literatur konnten hinsichtlich der in der Luft an Arbeitsplätzen vorhandenen Längen und Durchmesser der Faserstäube von künstlichen Mineralfasern nur die Angaben der Tabelle 1 ermittelt werden (1,2).

**Tab.1:** Mittlerer geometrischer Durchmesser (GMD) und mittlere geometrische Länge (GML) von Stäuben künstlicher Mineralfasern in der Luft am Arbeitsplatz; GSD: zugehörige geometrische Standardabweichung; es fehlen Angaben zur Faserfraktion, auf die sich die geometrischen Mittelwerte beziehen.

Probenahme	Durchmesser		Länge	
	GMD [ $\mu\text{m}$ ]	GSD	GML [ $\mu\text{m}$ ]	GSD
Steinwollefabrik A	0,95	3,1	13	3,4
Steinwollefabrik B	0,99	3,3	14	3,6
Steinwolle, Spezialfasern	1,46	2,8	27	3,3
Steinwolle, übliche Fasern	1,73	2,4	22	3,1
Verwendung von Steinwolle	1,20	2,7	22	4,0
Verwendung von Glaswolle	0,75	2,8	16	3,5
Glasmikrofaserfabrik	0,18	3,3	6,8	2,8

Bei der Ableitung der Halbwertszeit zur Entscheidung über die Einstufung in die Kategorie 3 der krebserzeugenden Stoffe bzw. Nichteinstufung, wurden insbesondere die Daten der in Tabelle 2 aufgeführten Fasertypen herangezogen.

**Tab. 2:** Mittlerer geometrischer Durchmesser (GMD) und mittlere geometrische Länge (GML) von Stäuben künstlicher Mineralfasern, die intraperitoneal auf kanzerogene Wirkung und intratracheal auf Biopersistenz geprüft wurden; GSD: zugehörige geometrische Standardabweichung, GMD-WHO/GMD-20: Durchmesser in  $\mu\text{m}$  der WHO-Fraktion bzw. der Fraktion länger 20  $\mu\text{m}$ ; GML-WHO/GML-20: Länge in  $\mu\text{m}$  der WHO-Fraktion bzw. der Fraktion länger 20  $\mu\text{m}$  (3)

Fasertyp	GMD-WHO (GSD)	GMD-20 (GSD)	GML-WHO (GSD)	GML-20 (GSD)
RCF1	0,86 (2,08)	0,94 (2,03)	14,3 (2,09)	37,6 (1,66)
MMVF21*	0,99 (1,35)	1,25 (1,56)	9,9 (1,67)	—
M-Stein	0,93 (1,71)	1,23 (1,71)	12,5 (1,89)	30,9 (1,55)
MMVF11	0,88 (2,27)	0,99 (2,54)	16,3 (1,97)	33,3 (1,56)
MMVF22	0,82 (1,66)	0,94 (1,68)	11,5 (1,85)	31,4 (1,53)
B-01/09	0,77 (1,62)	0,88 (1,60)	14,5 (2,09)	41,2 (1,74)
M-475/104	0,26 (1,86)	0,59 (1,87)	8,8 (1,63)	33,1 (1,51)

\* Werte aus ECB/TM/11(97)-Add.1 (4)

Systematische Untersuchungen zur Eliminationsgeschwindigkeit von Fasern aus der Lunge in Abhängigkeit vom Faserdurchmesser liegen nicht vor. In Tabelle 3 sind für einige Fasertypen mit gleicher chemischer Zusammensetzung aber unterschiedlichem Durchmesser Halbwertszeiten aufgeführt, die mittels linearer Regression der logarithmierten Werte (siehe Nr.3) nach einer intratrachealen Gesamtdosis von 2 mg berechnet wurden (5,6,7).

**Tab. 3:** Gegenüberstellung von Halbwertzeiten nach intratrachealer Verabreichung von Faserproben mit gleicher chemischer Zusammensetzung, aber unterschiedlichen Längen- und Durchmesserverteilungen nach einer Gesamtdosis von 2 mg; t-WHO: Halbwertzeit der WHO-Fraktion;  $F_1$  : Durchmesser Verhältnis;  $F_2$  : Halbwertzeitverhältnis; GMD: geometrischer mittlerer Durchmesser; GML: geometrische mittlere Länge

Faserprobe	GMD [ $\mu\text{m}$ ]	GML [ $\mu\text{m}$ ]	$F_1$ (a/b)	t-WHO [Tage]	$F_2$ (c/d)
B - 3 L	a 0,48	13,7	1,85	c 240	1,31
475	b 0,26	8,75		d 183	
TL *	a 1,76	17,9	2,59	c 141	1,05
TL	b 0,68	12,6		d 134	
CS*	a 1,43	20,8	2,2	c 37	1,3
C*	b 0,65	12,6		d 28	
B-1M	a 1,76	9,7	2,59	c 106	2,72
B-2L	b 0,68	9,9		d 39	

\* Dosierung 4 x 0,5 mg; ansonsten 1 x 2 mg

Wie ersichtlich, steigt mit steigendem Durchmesser (und steigender Länge) einer Faserprobe auch deren berechnete Halbwertzeit. Die Verlängerung der Halbwertzeit ist jedoch weniger ausgeprägt, als die lineare Übertragung der Durchmesser ergeben würde (Vergleich  $F_1$  mit  $F_2$ ).

In der Luft von Arbeitsplätzen wurden beim Umgang mit Isolierwollen Faserdurchmesser von 0,7 bis 1,7  $\mu\text{m}$  ermittelt. Zur Entscheidung über eine Nichteinstufung bzw. Einstufung in die Kategorie der krebserzeugenden Stoffe wurden gemäß Tabelle 2 Biopersistenzdaten von Faserproben herangezogen, deren GMD der WHO-Fraktion ca. 0,9  $\mu\text{m}$  betrug, d.h. im unteren Bereich der in der Luft an Arbeitsplätzen gemessenen Faserdurchmesser liegt. Obwohl Hinweise auf eine Abhängigkeit der errechneten Halbwertzeit vom Durchmesser der geprüften Faserprobe vorliegen, scheinen diese aber nicht so ausgeprägt zu sein, dass nur solche intratrachealen Halbwertzeiten akzeptiert werden können, die mit dem gleichen Faserdurchmesser erhalten wurden. Aus Arbeitsschutzgründen sollte jedoch ein bestimmter Faserdurchmesser bei der intratrachealen Biopersistenzprüfung nicht unterschritten werden.

Im Entwurf der EU-Methode zur intratrachealen Biopersistenzprüfung wird u. a. angegeben, dass die Fraktion der Fasern mit einer Länge von mehr als 20  $\mu\text{m}$ , einen GMD von ca. 0,8  $\mu\text{m}$  aufweisen sollte (8). Gemäß TRGS 905 wird jedoch die Fraktion der WHO-Fasern zur Bewertung herangezogen, deren GMD generell kleiner ist als der der Fraktion mit einer Länge von mehr als 20  $\mu\text{m}$ . Zur Abschätzung um wieviel sich der

GMD der WHO-Fraktion von demjenigen der Faserfraktion mit  $L > 20 \mu\text{m}$  unterscheidet, sind in Tabelle 4 die nach einem einheitlichen Verfahren berechneten GMD der beiden Faserfraktionen gegenübergestellt (3,9).

Tab. 4: Vergleich des GMD der WHO-Fraktion mit dem GMD der Fraktion mit  $L > 20 \mu\text{m}$  bei verschiedenen Faserproben

Fasertyp	GMD-20 [ $\mu\text{m}$ ]	GMD-WHO [ $\mu\text{m}$ ]
RCF1	0,94	0,86
MMVF11	0,99	0,88
B-01/09	0,88	0,77
MMVF22	0,94	0,82
TL	0,83	0,68
G	0,95	0,71
E/104	0,53	0,26
X 607	1,81	1,52
M-Stein	1,23	0,93
HT 7	1,41	1,11
475/104	0,59	0,26
O	0,94	0,58
C	1,01	0,65
M	1,13	0,64
753/104	0,96	0,25
TL*	2,53	1,76

Die Wertepaare der Tabelle 4 zeigen eine relativ enge Abhängigkeit des GMD der WHO-Fraktion von demjenigen der Faserfraktion mit  $L > 20 \mu\text{m}$  (s.a. Abb. 1):

$$\text{GMD-WHO} = 0,7 \times \text{GMD-20}; \quad R^2 = 0,82$$

Danach ergibt sich bei einem GMD von  $0,8 \mu\text{m}$  für die Fraktion der Fasern mit  $L > 20 \mu\text{m}$  für die WHO-Fraktion ein GMD von  $0,56 \mu\text{m}$ . Insofern sollten bei der intratrachealen Biopersistenzprüfung Faserproben eingesetzt werden, bei denen der GMD der WHO-Fraktion mindestens  $0,6 \mu\text{m}$  beträgt. Dieser Wert weicht nicht soviel von den in Tabelle 2 genannten Werten ab, dass Inkonsistenzen in der Bewertung zu befürchten sind. Faserproben mit kleinerem GMD als  $0,6 \mu\text{m}$  können in den Fällen geprüft werden, in denen dies mit dem geringeren Durchmesser des Ausgangsmaterials begründet werden kann.



### 3. Einfluss der Auswertungsmethode auf den Zahlenwert der errechneten Halbwertzeit

Die Halbwertzeit einer Faserprobe wurde aus den zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Applikation in der Lunge verbliebenen Faserzahlen berechnet und zwar entweder mit Hilfe einer linearen Regression der logarithmierten Werte (6,7,10), oder mit einer nicht-linearen exponentiellen Regression (4).

Tab. 5: Vergleich der nach unterschiedlichen Methoden berechneten Halbwertzeit der WHO-Fraktion nach intratrachealer Instillation; linear: lineare Regression der logarithmierten Lungengehalte; nicht-linear: nicht lineare exponentielle Regression der Lungengehalte, VB: 95 %iger Vertrauensbereich

Fasertyp	Halbwertzeit der WHO Fraktion [Tage]	
	linear (VB)	nicht-linear (VB)
RCF 1	343 (291-416)	295 (245-347)
MMVF 21	326 (266-421)	276 (201-351)
MMVF 11	199 (172-235)	155 (132-178)
M-Stein	116 (108-126)	122 (117-126)
MMVF 22	81 (75-89)	77 (71-83)
HT 7	64 (58-71)	60 (53-65)
X-607	46 (40-54)	45 (36-55)
MMVF-CS	37 (31-46)	40 (34-45)
B-01/0,9	32 (26-45)	18 (13-23)
MMVF-C	28 (25-31)	27 (23-31)

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, sind die nach der nicht-linearen exponentiellen Regression berechneten Halbwertzeiten in der Regel etwas kleiner als die Zeiten, die nach einer linearen Regression der logarithmierten Werte berechnet wurden. Ob jedoch bemerkenswerte Unterschiede bestehen, kann bezweifelt werden, da sich die 95 %-Vertrauensbereiche in praktisch allen Fällen überlappen, und keine wesentliche Änderung der Rangfolge einzelner Fasertypen zu verzeichnen ist.

Bei der Ableitung der Halbwertzeit von 40 Tagen sind Halbwertzeiten bei der Faserelimination aus der Lunge zugrunde gelegt worden, die mit einer nicht-linearen exponentiellen Regression berechnet wurden. Im Sinne einer konsistenten Vorgehensweise sollten zur Bewertung von Fasertypen Halbwertzeiten nach der gleichen Methode berechnet werden. Falls allerdings nach den vorgegebenen Kriterien (8) eine biphasige Eliminationskinetik zur Beschreibung der Retentionsdaten zu verwenden ist, ist zur Bewertung gemäß TRGS 905 die Halbwertzeit der langsamen Eliminationsphase der WHO-Fraktion heranzuziehen.

## Literatur:

- [1] IARC-Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 43: Man-made mineral fibres and radon; WHO-International Agency for Research on Cancer, Lyon 1988
- [2] Schneider T., J. Skotte: Fiber exposure reassessed with the new indices. Environm. Res. 51, 108-116 (1990)
- [3] Bellmann B., Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover; persönliche Mitteilung vom 02.03.99
- [4] Bernstein D.M.: Data analysis of i.t. and inh. biopersistence data. Report of 4 March 1997 to European Chemicals Bureau of the Joint Research Centre, Ispra; ECB/TM/11(97)
- [5] Bellmann B. et al.: Untersuchung zur Biobeständigkeit chemisch unterschiedlicher Glasfasern in Rattenlungen Zbl. Hyg. 190, 310-314 (1990)
- [6] Bellmann B., H. Muhle: Biobeständigkeit verschiedener Mineralfasertypen in der Rattenlunge nach intratrachealer Applikation. [Hrsg.: Bundesanstalt für Arbeitsschutz]. - Bremerhaven; Wirtschaftsverl. NW, Verlag für Neue Wiss., 1995
- [7] Muhle H. et al.: Fasern-Test zur Abschätzung der Biobeständigkeit und zum Verstaubungsverhalten. [Hrsg.: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften], BIA-Report 2/98; St. Augustin 1998
- [8] Bernstein D.M.; J.M. Riego Sintes (eds.): Methods for the determination of the hazardous properties for human health of man made mineral fibres (MMMMF); II.2 Biopersistence of fibres. Intratracheal instillation (ECB/TM/27 rev. 7) EUR 18748 EN; European Communities, 1999
- [9] Schreiben von RAL Deutsches Institut für Gütesicherung und Kennzeichnung e.V., Sankt Augustin, an Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, vom 25.02.99
- [10] Bellmann B.: Investigation on the durability of man-made vitreous fibres in rat lungs; Study No 91/6; Final report, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover, November 1994

Stand: Mai 1999