

Stand: Mai 2010

ERB (Exposition-Risiko-Beziehung) zu Aluminiumsilikat-Fasern

Toleranzrisiko (4:1000):	100.000 Fasern/m ³
Akzeptanzrisiko (4:10000 bis 2013):	10.000 Fasern/m ³
Akzeptanzrisiko (4:100000 nach 2013, spätestens 2018):	1.000 Fasern/m ³

Hinweis:

Der AGS hat bei seiner 44. Sitzung am 4. und 5. Mai 2009 die vorgelegte ERB für KMF zur Kenntnis genommen und den UA II des AGS gebeten, die Arbeiten an einer TRGS aufzunehmen. Die ERB sollte Arbeitsgrundlage für die Erarbeitung der neuen TRGS 558 "Hochtemperaturwolle" sein.

Der AGS hat bei seiner 46. Sitzung am 4. und 5. Mai 2010 die neue TRGS 558 "Hochtemperaturwolle" sowie die Aufnahme der oben genannten stoffspezifischen Konzentrationswerte für Aluminiumsilikat-Fasern in die Liste der Nummer 3 der BekGS 910 "... " beschlossen.

Die im Folgenden dargestellten Exposition-Risiko-Beziehungen für Künstliche Mineralfasern (KMF) bilden die fachliche Begründung der ERB zu Aluminiumsilikat-Fasern. Eine Übersicht zu den betrachteten Fasern ist Tabelle 11 zu entnehmen. Die Daten zu anderen in dieser Exposition-Risiko-Beziehung zu Künstlichen Mineralfasern genannten [nicht Aluminium-Silikat] Fasern ergänzen die verfügbare Datenlage und dienen lediglich zum Vergleich .

Exposition-Risiko-Beziehung für Künstliche Mineralfasern

Vorbemerkung

In den nachfolgenden Ausführungen bezeichnet "Risiko" die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von zusätzlichen schädlichen Wirkungen in einer Gruppe von exponierten Personen im Vergleich zu nichtexponierten Personen (1). Diese Wahrscheinlichkeit hängt ab von den spezifischen Eigenschaften eines betrachteten Stoffes und variiert mit Höhe und Dauer der Belastung. Üblicherweise wird von einer regelmäßigen Exposition während des gesamten Arbeitslebens ausgegangen. Diese modellhafte Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen Stoffbelastung und Risiko wird als Expositions-Risiko-Beziehung bezeichnet. Derartige Risikobetrachtungen beinhalten notwendigerweise Unsicherheiten und Konventionen, die offen zu legen sind.

1 Generelles Vorgehen

Geeignete epidemiologische Daten, anhand derer Expositions-Risikobeziehungen für Künstliche Mineralfasern (KMF) unmittelbar abgeleitet werden könnten, liegen nicht vor. Zwar wurden in einigen, zum Teil umfangreichen, epidemiologischen Studien in der KMF-Produktion erhöhte Lungenkrebsrisiken festgestellt, zum Teil auch statistisch signifikant. Diese Ergebnisse werden jedoch nicht als Beleg für einen ursächlichen Zusammenhang mit der Mineralfaserexposition gewertet, da die Risikoerhöhungen relativ niedrig sind und nicht konsistent beobachtet wurden. Im Vergleich zu Asbest waren auch in der Vergangenheit in der Produktion künstlicher Mineralfasern die Expositionskonzentrationen niedriger; eine deutlich geringere Erhöhung der Risikomaßzahlen im Vergleich mit den historischen Studien zu Asbest ist daher nicht überraschend.

In der Epidemiologie von Lungenkrebserkrankungen am Arbeitsplatz ist die Höhe eines eindeutig auf eine bestimmte Ursache zurückführbaren Risikos (das "nachweisbare" Risiko) deutlich höher als das nach derzeitigem Konsens des AGS akzeptable und tolerable stoffbedingte Risiko. Wegen des relativ hohen Hintergrundrisikos von Lungenkrebs bei Männern, wegen der Zufallsstreuung und möglichen weiteren Einflüssen kann sich auch hinter dem fehlenden epidemiologischen Nachweis eines erhöhten Risikos ein stoffbedingt intolerabel erhöhtes Lungenkrebsrisiko verbergen. Grundsätzlich kann daher mit den vorliegenden epidemiologischen Daten weder ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und KMF-Exposition begründet werden, noch kann er ausgeschlossen werden. Künstliche Mineralfasern und Asbeststäube sind in einer Vielzahl von Kanzerogenitätstests mit intraperitonealer und / oder inhalativer Verabreichung - vor allem an Ratten - geprüft worden.

Nach Inhalation wurden, mit Ausnahme von Siliziumkarbid-Fasern, beständigen Superfeinfasern und Aluminiumsilikat-Fasern, bei den Versuchstieren keine Tumore induziert. Die fehlenden Tumorbefunde nach Inhalation können jedoch nicht als fehlende Kanzerogenität bewertet werden, da die Eignung des Ratten-Inhalationsmodells zur Kanzerogenitätsprüfung von Faserstäuben anzuzweifeln ist (2; 4):

- Nach Inhalation von humankanzerogenen Amphibol-Asbesten sind auch bei hohen Faserkonzentrationen inkonsistente Kanzerogenitätsbefunde erhalten worden.
- Beim Vergleich der epidemiologischen Daten mit den Inhalationsstudien an der Ratte zeigt sich, dass zum Nachweis einer statistisch signifikant erhöhten Lungentumorhäufigkeit bei der Ratte Aerosolfaserkonzentrationen angewendet werden müssen, die um etwa zwei Größenordnungen über den Konzentrationen liegen, die beim Menschen ein signifikant erhöhtes Tumorrisiko bewirken. Dies gilt auch, wenn die jeweiligen Organdosen verglichen werden.
- Wegen ihres relativ großen Durchmessers können in Inhalationsversuchen nur niedrige Konzentrationen von Künstlichen Mineralfasern geprüft werden. Ein solcher Inhalationsversuch kann daher selbst dann negativ sein, wenn die kanzerogene Potenz pro Faser diejenige von Amphibol-Asbest übersteigt.

Aus diesen Gründen ist auch die Grenzwertableitung der niederländischen Expertengruppe für Arbeitsplatzgrenzwerte abzulehnen, da für deren Grenzwertableitung chronische Ratteninhalationsstudien zu Grunde gelegt wurden (30).

Demgegenüber kann im Intraperitonealtest die kanzerogene Wirkung von Asbestfasern und von ausreichend beständigen Künstlichen Mineralfasern sensitiv nachgewiesen werden. Versuche mit intraperitonealer Injektion von Faserstäuben sind als geeignetes Testmodell anzusehen (2):

- Für verschiedene Asbestarten gilt sowohl die Mesotheliom erzeugende Wirkung als auch die Lungenkrebs erzeugende Wirkung als beim Menschen nachgewiesen. Auch nach Exposition gegenüber dem Nicht-Asbestmineral Erionit wurden auffällig hohe Mesotheliomhäufigkeiten beim Menschen beobachtet, wobei dort ebenfalls ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko beschrieben wurde. Diese beim Menschen bekannten krebserzeugenden Wirkungen verschiedener Faserarten werden im intraperitonealen Testmodell sensitiv angezeigt.
- Ein artspezifischer Wirkmechanismus liegt nicht vor, da auch bei Mäusen und Hamstern Lungentumore und/oder Mesotheliome durch Faserstäube induziert wurden.
- Von einer unspezifischen Mesotheliombildung ist nicht auszugehen, da diese Tumore spontan selten auftreten und auch hohe Dosen von beständigen granulären Stäuben nicht zur Mesotheliombildung führen.
- Es liegt kein Nachweis vor, dass die Fibrose eine unbedingte Voraussetzung für die Faserkanzerogenität ist, da Fibrosegrad und kanzerogene Wirkungsstärke verschiedener Fasertypen nicht quantitativ miteinander korrelieren, so dass die beiden Endpunkte als unabhängig voneinander zu betrachten sind.
- die unmittelbare Verabreichung von Faserstäuben in den Bauchraum von Ratten entspricht nicht einer physiologischen Exposition des Menschen; die so am Peritoneum induzierten Mesotheliome sind jedoch auch nach Inhalation für den Menschen ein relevantes Zielorgan, da bei Asbestarbeitern nicht nur Mesotheliome der Pleura, sondern auch des Peritoneums vermehrt gefunden wurden.

Die Ergebnisse des Intraperitonealtests gestatten auch eine vergleichende Betrachtung der Wirkpotenz von Asbest mit der von individuellen Mineralfasertypen. Aus diesem Potenzvergleich wird die Risikoaussage für einen bestimmten Typ von Künstlichen Mineralfasern berechnet, indem das epidemiologisch ermittelte Asbestrisiko um den Faktor modifiziert wird, der sich aus dem Unterschied der kanzerogenen Potenz des Mineralfasertyps im Vergleich zu Asbest im Intraperitoneal-Test ergibt. Wegen der fehlenden Längsspaltung von Künstlichen Mineralfasern, erfolgt dabei die Normierung über die Potenz von Krokydolith-Asbest, da dieser auch nur eine geringe Tendenz zur Längsspaltung besitzt. Für die vorliegenden Risikoabschätzungen bilden daher die aus epidemiologischen Studien abgeleiteten quantitativen Risikoabschätzungen für Asbest den Startpunkt. Somit stellen die Risikoaussagen für Künstliche Mineralfasern eine Relation zum Asbestrisiko dar.

Dieses Vorgehen ist mit dem Faserprinzip zu begründen, nach dem Faserstäube unabhängig von der jeweiligen chemischen Zusammensetzung dann kanzerogen wirken, wenn sie ausreichend lang, ausreichend dünn und ausreichend biobeständig sind (3). Diese Einflussgrößen wurden auf Basis einer Vielzahl von Untersuchungen, insbesondere mit intraperitonealer Applikation, identifiziert. Weitere Faktoren (z.B. Oberflächeneigenschaften) werden zwar diskutiert, ihr Einfluss konnte bisher jedoch

nicht überzeugend dargelegt werden. Da die kanzerogene Potenz eines Faserstaubes auch von den jeweiligen Dimensionen abhängt, sollten für den Potenzvergleich nach Möglichkeit Faserstäube mit arbeitsplatztypischen Dimensionen verwendet werden.

Wenn auch der Informationsgehalt der epidemiologischen Daten nicht für eine unmittelbare Ableitung von Expositions-Risiko-Beziehungen ausreicht, so könnte er trotzdem den aus den Asbestdaten und den Tierversuchen abgeleiteten Expositions-Risiko-Beziehungen widersprechen. Die als Ergebnis der gesamten Berechnungen für die Künstlichen Mineralfasern erhaltenen Expositions-Risiko-Beziehungen werden deshalb schließlich mit den Daten zu Expositionen und Risikomaßzahlen in der Epidemiologie der Künstlichen Mineralfasern verglichen, um sie auf Plausibilität bzw. Kompatibilität zu überprüfen.

2 Vergleich der Biobeständigkeit mineralischer Fasern nach intratrachealer Instillation mit derjenigen nach intraperitonealer Injektion

Von Asbeststäuben ist bekannt, dass sie ihre kanzerogene Wirkung an serösen Häuten und im Lungengewebe entfalten können. Für die Übertragung der nach intraperitonealer Injektion erhaltenen Ergebnisse auf die Lunge ist es deshalb von Bedeutung, dass die Biobeständigkeit von Künstlichen Mineralfasern in diesen Kompartimenten ähnlich ist. Diesbezügliche vergleichende Untersuchungen sind von Collier et al. (1995), Morris et al. (1996) und im BIA - Report 2/98 beschrieben worden.

Bei den Publikationen von Collier et al. (1995) und Morris et al. (1996) handelt es sich um Untersuchungen an zwei relativ löslichen Glasfasertypen. In der ersten Studie von Collier et al. wurden Ergebnisse einer Studie beschrieben, in der radioaktiv markierte Glasfasern intraperitoneal an Ratten verabreicht wurden. Angegeben sind Untersuchungszeiten nach 10 Minuten und 48 Stunden nach der Applikation. In einem anderen Teil des Versuchs wurde die Größenverteilung von Fasern in der Lunge im Vergleich zum Peritonealraum in einem Zeitraum bis zu 150 Tagen verglichen. Die Ergebnisse wurden so interpretiert, dass Fasern, die länger als 20 µm sind, im Peritonealraum eine höhere Beständigkeit aufweisen als in der Lunge. Die Autoren bezeichnen die Ergebnisse als vorläufig.

In der zweiten Studie von Morris et al. wurden die Untersuchungen an der Faser X7753 über einen Zeitraum von 360 Tagen durchgeführt. Es wurden die retinierten Fasern in der Lunge und im Zwerchfell gemessen. Bis zu einem Zeitraum von 100 Tagen ist der Verlauf zwischen Lunge und Zwerchfell relativ parallel; danach erscheint die Faserzahl im Zwerchfell wieder zuzunehmen. Da es sich um eine relativ wenig persistente Faser handelt, ist anzunehmen, dass nach 100 Tagen nur noch wenige Fasern verblieben sind. Deren Zahl kann nur mit relativ großen Unsicherheiten bestimmt werden (die Publikation enthält keine detaillierten Daten). Auch die Autoren stellten fest, dass im Allgemeinen die Faserzahl im Zwerchfell stark variiert und die gemessene Faserzahl eher diese Variabilität widerspiegelt als eine Faser clearance.

Im BIA-Report 2/98 wurden fünf verschiedene Fasertypen nach intraperitonealer Injektion auf ihr Retentionsverhalten untersucht und mit den Ergebnissen früherer Versuche nach intratrachealer Instillation verglichen. Es handelt sich um die Steinwollfaser MMVF21, die Schlackenwollfaser MMVF22, die Glasfaser MMVF11, die Keramikfaser RCF1 und eine gut lösliche Glasfaser B-01-09. Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 12 Monaten. Untersucht wurde das Retentionsverhalten in der Lunge und im Zwerchfell. Eine Bestimmung der Faser clearance im gesamten Bauchraum lässt sich experimentell nur schwierig durchführen, da die Wiederfindungsrate bei der Größe des Bauchraumes und der darin enthaltenen Organe relativ schwankend ist.

Die erhaltenen Halbwertszeiten sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Danach stimmen die Retentionshalbwertszeiten in der Lunge und im Zwerchfell relativ gut überein.

Ähnlich gut übereinstimmende Werte wurden für Fasern mit einer Länge größer 20 µm gefunden.

Tab.1: Halbwertszeiten verschiedener Fasertypen im Peritonealraum und in der Lunge von Ratten

Fasertyp	Halbwertszeit (Tage) von WHO-Fasern Mittelwerte (95% Vertrauensbereichs)	
	intraperitonealer Injektion.	intratrachealer Injektion.
MMVF 21	377 (190 - 20349)	326 (266 - 421)
MMVF 22	93 (72 - 131)	81 (75 - 89)
MMVF 11	165 (120 - 262)	199 (172 - 235)
RCF 1	371 (193 - 4743)	343(291 - 416)
B-01-09	26 (17 - 55)	32 (26 - 45)

3 Risikoabschätzung für Asbest

3.1 Asbestarten und mathematische Modelle zur Analyse der Expositions-Risikobeziehungen (ERB) für Lungenkrebs und Mesotheliome

Asbest ist ein Sammelbegriff für sechs faserige Mineralien bzw. für die faserigen Varianten der Mineralien. Zur mineralogischen Gruppe der Amphibole zählen Aktinolith, Amosit, Anthophyllit, Krokydolith und Tremolit. Zu diesen Amphibolasbesten hinzu kommt der Serpentin-asbest Chrysotil. Epidemiologisch sind sowohl erhöhte Risiken für Lungenkrebs als auch maligne Mesotheliome statistisch signifikant mit Asbestexpositionen assoziiert und werden kausal diesen Expositionen zugeordnet. Das maligne Mesotheliom ist in der Allgemeinbevölkerung selten und daher besonders deutlich mit Asbestexpositionen zu assoziieren; asbestbedingte Mesotheliome können sowohl die Pleura als auch das Peritoneum betreffen. In der Natur kommen auch weitere Fasermineralien vor (z.B. Erionit), diese werden nicht als Asbest bezeichnet. Erionit ist durch auffällig hohe Mesotheliomhäufigkeiten bei

Bewohnern einer Region in Anatolien bekannt geworden, in der Erionit natürlich und im Baumaterial der Bewohner vorkommt, wobei dort ebenfalls ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko beschrieben wurde.

Die epidemiologische Literatur zu den technisch verwendeten Asbesten ist außerordentlich umfangreich. Mehrfach wurden auch quantitative Risikoabschätzungen veröffentlicht. Im Jahr 1991 erschien ein umfangreicher Bericht von Health Effects Institute - Asbestos Research (HEI-AR), in dem die bis dahin vorliegende Information über Krebsrisiken durch Asbest in einer Gesamtbetrachtung bewertet wurden (15). Die von den US-amerikanischen Behörden US EPA (5) und OSHA (20) als mittlere oder „allgemeine“ ERB für „Asbest“ verwendete Risikoabschätzung ist sehr ähnlich dem Ergebnis, das HEI-AR (1991) zur Beurteilung von Asbestexpositionen empfohlen hat. Eine Risikoabschätzung einer Arbeitsgruppe des deutschen Länderausschusses für Immissionsschutz für die Aufstellung so genannter Beurteilungsmaßstäbe (Zielwerte für Umweltexpositionen) beruht auf Berechnungen von Fischer und Meyer (1993 (21)). Auch dabei wird ein Zahlenwert für die Steigung der ERB allgemeingültig für „Asbest“ angegeben. Eine neuere, sehr umfangreiche Auswertung liegt von Hodgson und Darnton (2000 (22)) vor.

In allen diesen Auswertungen wurden ähnliche, aber für das Lungenkrebsrisiko einerseits und das Mesotheliomrisiko andererseits unterschiedlich formulierte Expositions-Risiko-Modelle verwendet. Dies hängt ganz wesentlich damit zusammen, dass die Häufigkeiten dieser beiden Krebsarten in der *Allgemeinbevölkerung* sehr unterschiedlich sind. Die untersuchten Arbeiterkohorten bestanden überwiegend aus Männern und in der männlichen Allgemeinbevölkerung der Industriestaaten liegt seit Jahrzehnten infolge des Rauchens das Lebenszeitrisiko für *Lungenkrebs* bzw. sein Anteil an der Gesamtsterblichkeit im Prozentbereich. Für einen einzelnen Lungenkrebsfall in einer exponierten Kohorte kann daher in der Regel nicht mit Sicherheit angegeben werden, ob er asbestbedingt war oder andere Ursachen hatte, sondern es sind allenfalls Aussagen mit statistischen Wahrscheinlichkeiten möglich. In epidemiologischen Studien zu potentiell arbeitsstoffbedingten Lungenkrebsrisiken wird das „relative Risiko“ erfasst, d.h. ein Maß für das Verhältnis des Risikos der Exponierten zum Risiko einer nicht besonders exponierten Vergleichspopulation. Das *Mesotheliomrisiko* in der Allgemeinbevölkerung ist jedoch so niedrig, dass jeder in einer asbestexponierten Kohorte aufgetretene Mesotheliomfall in der Regel dieser Exposition zugeschrieben wird und für quantitative Betrachtungen absolute Risikomaße verwendet werden. Insbesondere Autoren wie Doll und Peto (1985) haben hierfür mathematische Formeln zur Beschreibung der (absoluten) altersspezifischen Mesotheliomraten entwickelt.

Zum Verständnis gewisser Unterschiede in den Ansätzen und Ergebnissen der Risikoabschätzungen verschiedener Autoren ist eine nähere Betrachtung der Modelle der ERB für Lungenkrebs und Mesotheliom hilfreich und daher nachfolgend kurz beschrieben. Für Lungenkrebs wird in der Regel eine lineare Abhängigkeit von der kumulativen Exposition (in der Einheit Jahre mal Fasern/mL Luft = „Faserjahre“) verwendet. Die Beziehung kann z.B. folgendermaßen formuliert werden:

$$rL^*_i = rL_{0i} (k_L C t_E + 1)$$

Dabei bedeutet:

rL^*_i : altersspezifische Lungenkrebsinzidenz- oder -mortalitätsrate der exponierten Kohorte für die Altersklasse i [pro Jahr]

rL_{0i} : altersspezifische Lungenkrebsinzidenz- oder mortalitätsrate der Vergleichspopulation für die Altersklasse i [pro Jahr]

$C t_E$: kumulative Exposition [(Fasern/mL) Jahre]; „Faserjahre“

k_L : Regressionskoeffizient [pro ((Fasern/mL) Jahre)]

Dabei wird das Verhältnis der Raten rL^*_i/rL_{0i} , als altersunabhängig betrachtet. Die Beziehung kann auch für das „relative Risiko“ (RR) folgendermaßen formuliert werden:

$$RR = 1 + k_L C t_E$$

oder (in mathematisch/physikalisch nicht ganz exakter Schreibweise, aber anschaulicher):

$$RR = 1 + k_L \text{ Faserjahre}$$

Häufig wird in der Epidemiologie als Maß des relativen Risikos das so genannte Standardized Mortality Ratio (SMR) ermittelt. Es wird berechnet als Verhältnis der beobachteten Fälle (*observed*, O) zur Zahl der „erwarteten“ Fälle (*expected*, E). Man kann deshalb auch schreiben:

$$SMR = O/E = 1 + k_L \text{ Faserjahre}$$

Dementsprechend kann man für k_L auch formulieren:

$$k_L = (SMR - 1) / \text{Faserjahre} = (O/E - E/E) / \text{Faserjahre} = (O - E) / (E \text{ Faserjahre})$$

All diese Formeln mögen unterschiedlich aussehen, sie haben aber letztlich dieselbe Aussage. Der Koeffizient, der hier als k_L bezeichnet ist, gibt das „*excess relative risk*“ pro Faserjahr an. Er kann als Dezimalbruch oder in Prozent ausgedrückt werden. Der nach der Gesamtbetrachtung von HEI-AR (1991) als „allgemeine Richtschnur“ empfohlene Zahlenwert beträgt 0,01; ausgedrückt „in Prozent“ bedeutet dies 0,01 = 1 %. In verschiedenen Arbeiten können für den Koeffizienten auch unterschiedliche Buchstabensymbole verwendet sein, z.B. wird das k bei HEI-AR (1991) groß geschrieben (K_L). Die bei Hodgson und Darnton (2000) unter dem Symbol R_L angegebenen Werte haben dieselbe Bedeutung.

Die Modelle für die Mesotheliome haben mathematisch eine andere Form. Basierend auf den Arbeiten von Doll und Peto wird bei HEI-AR (1991) auf folgenden Zusammenhang Bezug genommen:

$$rM^*(t) = K_M C [(t - t_1 - 10 \text{ Jahre})^3 - (t - t_2 - 10 \text{ Jahre})^3]$$

Dabei bedeutet:

$rM^*(t)$: Mesotheliomrate der exponierten Kohorte in Abhängigkeit vom Lebensalter [pro Jahr]

t: Lebensalter [Jahre]

t_1 : Lebensalter bei Beginn der Asbestexposition [Jahre]

t_2 : Lebensalter bei Ende der Asbestexposition [Jahre]

C: mittlere Expositionskonzentration [Fasern/mL]

K_M : Regressionskoeffizient [pro ((Fasern/mL) Jahre³)]

Das entscheidende Maß der kanzerogenen Potenz ist hier der Koeffizient K_M . Diese Formel wurde aus ähnlichen, früheren Fassungen des Modells entwickelt. Die Formeln modellieren eine gewisse Abhängigkeit des Mesotheliomrisikos vom Expositionszeitmuster. Es ist aber zu betonen, dass die mathematischen Modelle zwar vor dem Hintergrund mechanistischer Überlegungen zur Kanzerogenese im Allgemeinen und zur Erklärung der beobachteten Häufigkeiten entstanden, dass es sich aber in erster Linie - genau wie beim Lungenkrebs - letztlich um formale Ansätze handelt. Die Formeln bringen einen starken Anstieg der Mesotheliomrate mit dem Alter zum Ausdruck, der in der Formel für das Lungenkrebsrisiko scheinbar nicht enthalten ist. Da jedoch auch die Lungenkrebsraten ($r_{L_{0i}}$, s.o.) stark mit dem Alter ansteigen und in der k_L -Formel die relativen Raten modelliert werden, ist ein solcher Anstieg tatsächlich auch dort enthalten.

Bei HEI-AR (1991) heißt es z.B. zum Modell für Lungenkrebs: *„The model implies that the excess SMR or relative risk of lung cancer is ... proportional to average level of exposure for a given duration of exposure. ... The last and crucial prediction, that risk is proportional to average level of exposure, cannot be adequately tested, as historical exposure levels can never be estimated accurately ... and few cohorts have been simultaneously analyzed by both duration of exposure and average level of exposure“*. Zur Validität des Modells für Mesotheliome wird folgendes ausgesagt: *„The model for mesothelioma was proposed to explain the observation that mesothelioma incidence is independent of age and is approximately proportional to the third power of time since first exposure ... but neither the predicted relationship to duration nor the assumption of a linear dose-response relationship has been adequately tested. In spite of its widespread adoption as a basis for risk assessment, the model has been formally fitted in only one cohort in which individual exposure data were available.“*

Aus den unterschiedlichen mathematischen Formen der Expositions-Risikomodelle für asbestbedingten Lungenkrebs und Mesotheliome darf somit nicht der Schluss gezogen werden, ein grundsätzlich unterschiedlicher Wirkungsmechanismus für diese beiden Krebsarten sei nachgewiesen und die Formeln brächten gesichertes Wissen über diese Wirkungsmechanismen zum Ausdruck. Hervorzuheben ist, dass in all diesen Modellen (Lungenkrebs und Mesotheliome) eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung enthalten ist. D.h. bei gegebener Expositionsdauer ist gemäß den Modellen das Krebsrisiko proportional zur mittleren Expositionskonzentration: $k_L C$ bzw. $K_M C$.

3.2 Werte der Potenzmaße für verschiedene Asbestarten gemäß US EPA, Hodgson und Darnton (2000) und anderen

In den Tabellen 2 und 3 sind einige Werte aufgeführt, die für die Koeffizienten K_L und K_M (s.o.) bisher abgeleitet wurden. Diese Werte sind den besonders umfangreichen und viel beachteten Zusammenstellungen bei HEI-AR (1991) sowie Hodgson und Darnton (2000) entnommen. Tab. 2 enthält alle K_L -Werte, die in Table 6-1 von HEI-AR (1991) der US EPA zugeordnet sind, sowie die K_M -Werte der Table 6-2. Dabei sind auch die im Integrated Risk Information System (IRIS) der US EPA veröffentlichten Informationen berücksichtigt, die zwar im wesentlichen im Jahr 1988 erstmalig *online* veröffentlicht wurden, aber auch im Jahr 2008 einschließlich des Unit Risk-Wertes im Internet zur Verfügung standen (am Ende der Datei findet sich dort unter der Rubrik *Revision History* unter Bezug auf den 22.2.2001 der Hinweis „02/22/2001 I., II. This chemical is being reassessed under the IRIS Program“; US EPA, 2008). Tab. 3 enthält alle R_L - und K_M -Werte der zusammenfassenden Table 12 von Hodgson und Darnton (2000). Um die Bedeutungsgleichheit der weiter oben mit k_L , bei HEI-AR (1991) mit K_L und bei Hodgson und Darnton (2000) mit R_L gekennzeichneten Werte deutlich zu machen, ist in den Tabellen 2 und 3 einheitlich die Bezeichnung R_L verwendet.

Für das Mesotheliomrisiko verwenden Hodgson und Darnton (2000) neben K_M noch ein weiteres Maß, das sie als R_M bezeichnen. Im Unterschied zu K_L und R_L sind K_M und R_M nicht gleichbedeutend. R_M gibt vielmehr das Verhältnis der beobachteten Mesotheliomfälle zu der erwarteten Gesamtzahl von Todesfällen (adjustiert auf ein Alter von 30 Jahren bei Expositionsbeginn) und der mittleren kumulativen Exposition an (S. 566). Dieses Potenzmaß wird bei US EPA (2008) nicht verwendet und kann daher nicht unmittelbar verglichen werden. Hodgson und Darnton (2000) lehnen jedoch keineswegs das Maß K_M im Sinne von HEI-AR (1991) ab, sondern verwenden R_M lediglich im Sinne eines Ersatzwertes, der auch berechnet werden kann, wenn keine geeigneten Daten vorhanden sind, um K_M (mittels Regressionsanalyse) abzuleiten. Sie schreiben wörtlich (S. 598): „*One solution is to fit a statistical model. The following formulation was used in the HEI report, and is fairly typical:*

$r = K_M L [(t - 10)^3 - (t-10-D)^3]$ where L is exposure level expressed in f/ml, D is exposure duration in yr and the contents of the curly brackets $\{ \}$ are set to zero if < 0 . However not all cohorts have the data needed to fit the HEI (or similar) models. A pragmatic way of making an adjustment is to express observed mesothelioma numbers as a percentage of expected mortality from all causes, since this too is a measure which increases steeply with follow up time“.

Zunächst seien die Maße für das Lungenkrebsrisiko betrachtet. Um einen Vergleich der Werte zu erleichtern, sind die R_L -Werte (anders als in den Quellen) in den Tabellen A2 und A3 der Größe nach sortiert. Man erkennt, dass die Wertebereiche nach HEI-AR (1991) und Hodgson und Darnton (2000) fast gleich sind: 0,01 bis 6,7 % bzw. 0,03 bis 10 %. HEI-AR (1991) hat den Wert von 1 % pro Faserjahr seiner zur allgemeinen Verwendung empfohlenen ERB zugrunde gelegt. Deshalb ist der entsprechende Wert in den Tab. 2 und 3 fettgedruckt. Sowohl nach den Auswertungen der EPA als auch von Hodgson und Darnton (2000) findet sich eine ganze Reihe größerer Werte. Abgesehen vom größten und vom kleinsten Wert in Tab. 3 (0,011; 34) sind auch die Wertebereiche für K_M bei HEI-AR (1991) und Hodgson und Darnton (2000) nahezu identisch (1,0 bis 12 bzw. 0,9 bis 13,8).

Unterschiede bestehen allerdings in der Interpretation der Werte. Hodgson und Darnton (2000) interpretieren die Daten und Rechenergebnisse so, dass diese Ausdruck tatsächlich bestehender mineralspezifischer, für die jeweilige Asbestart typischer Unterschiede in der kanzerogenen Wirkungsstärke seien. Dabei wird dem Amosit eine geringere Wirkungsstärke zugeschrieben als dem Krokydolith und dem Chrysotil eine geringere Wirkungsstärke als den Amphibolen und es wird ferner zwischen Lungenkrebs und Mesotheliom differenziert. Im Abstract ihrer Arbeit schreiben Hodgson und Darnton (2000): *„It is concluded that the exposure specific risk of mesothelioma from these principal commercial asbestos types is broadly in the ratio 1:100:500 for chrysotile, amosite and crocidolite, respectively. For lung cancer the conclusions are less clear cut. ... The risk differential between chrysotile and the two amphibole fibres for lung cancer is thus between 1:10 and 1:50.“*

Diese Interpretationen sind problematisch. Ohne wesentliche neue Daten wird dabei vorausgesetzt, dass die besonders niedrigen Risikokoeffizienten für Lungenkrebs in den kanadischen Minen und Mühlenbetrieben valide und charakteristisch für „reinen“ Chrysotil sind, dass die von Dement et al. (1994) beschriebenen hohen Risikokoeffizienten in der Chrysotiltextilindustrie so etwas wie Ausreißer sind („looks untypically high“) und dass im übrigen höhere Risikokoeffizienten nach überwiegender Chrysotilexposition maßgeblich durch Amphibol-Verunreinigungen oder Ko-Expositionen bedingt sind. Diese Interpretation berücksichtigt nicht, dass die Faserkonzentrationen nicht auf wiederholt durchgeführten, scharf zuordenbaren mikroskopischen Fasermessungen und -zählungen mit einheitlichen Definitionen beruhen, sondern dass es sich häufig um recht unsichere „Expositionsermittlungen“ bzw. Abschätzungen handelt, die sich z.B. auf Teilchenzählungen in der

Einheit mppcf (million particles per cubic foot) stützen. Besonders schwierig - in Bezug auf vergleichbare Zahlen „kritischer“ Fasern mit der Definition Länge > 5 µm - sind die Expositionsangaben für die Chrysotilminen und -mühlen, weil Chrysotilfasern häufig in Bündeln, spiralförmig oder sonst unregelmäßig auftreten. Landrigan (1998) weist darauf hin, dass dort eine Expositionsüberschätzung wahrscheinlich ist, weil sich aufgrund der gewundenen Form der Chrysotilteilchen relativ große Agglomerate gebildet haben, die ungerechtfertigterweise als „Fasern“ gezählt wurden oder weil Nicht-Asbestpartikel mitgezählt wurden.

Die Einschätzung von Landrigan (1998, (24)) wird bei Betrachtung von Tab. 4 anhand der Daten von Hodgson und Darnton (2000) insofern gestützt, als den Quebec-*Chrysotil*minen eine besonders hohe Fasereexposition zugeordnet wurde, die wesentlich zu einem niedrigen Risiko/Expositions-Verhältnis beiträgt. Demgegenüber ist das hohe Risiko/Expositions-Verhältnis bei den Wittenoom-*Krokydolith*minen zum Teil auch durch einen besonders niedrigen Wert der Expositionsschätzung beeinflusst. Nach den Zahlen bei Hodgson und Darnton (2000) hat dort eine mittlere kumulative Exposition von nur 23 Faserjahren (das entspricht einer durchschnittlichen Konzentration von 1 F/mL während 23 Jahren) dazu geführt, dass mehr als 20 % der Exponierten an Lungenkrebs oder Mesotheliom verstorben sind. Im Übrigen zeigt Tab. 4, dass auch in anderen Asbest-Expositionssituationen die Folgen ähnlich oder noch dramatischer waren, wobei in der Tab. 4 Todesfälle infolge von Asbestose nicht ausgewiesen sind. Der Anteil von *Lungenkrebs und Mesotheliomen* beträgt bei zwei Studien mit „Mischexposition“ aus Amphibolen und Chrysotil ein *Drittel an allen Todesfällen*, gleichzeitig war - erkennbar am SMR für alle Ursachen - die Gesamtsterblichkeit deutlich erhöht (zum Vergleich: der Anteil

von Lungenkrebs an allen Todesfällen betrug 1980 in der männlichen Allgemeinbevölkerung in den USA $75.535 / 1.075.078 = 7,0 \%$; WHO, 2003 (25)).

Vor dem beschriebenen Hintergrund ist es verständlich, dass die US EPA seinerzeit die Streuung der R_L - und K_M -Werte weitaus weniger scharf auf vermeintlich bekannte, konkrete Ursachen zurückgeführt hat. So ändert sich auch die Schlussfolgerung aus den Werten von Hodgson und Darnton (2000) deutlich, wenn man die niedrigen Risikoeffizienten aus den Chrysotilminen und -mühlen als „untypisch“ bewertet und die Höhe der Risikoeffizienten gemäß Dement et al. (1994) sowie aus den anderen Chrysotilexpositionen auch maßgeblich dem Chrysotil selbst zuordnet. Es ist hier aber vor allem zu betonen, dass diese Interpretationen eine große Rolle bei der Bewertung des kommerziell besonders häufig verwendeten Chrysotil (Weißasbest) spielen, dass sie aber nur eine eingeschränkte Bedeutung für den hier durchgeführten Potenzvergleich zwischen Asbest und KMF haben, weil für diesen Vergleich *keine Daten zu Chrysotil verwendet* werden, sondern der Vergleich anhand der Intraperitonealdaten zu KMF und zu *Amphibolasbesten* (insbesondere Krokydolith) erfolgt. Die Bedeutung der Verwendung einer bestimmten Risikoschätzung aus der Epidemiologie für Krokydolith zu diesem Potenzvergleich ist nachfolgend näher erläutert.

Aus den Tabellen 2 und 3 können nicht unmittelbar Lebenszeitriskos abgelesen werden. Die angegebenen Koeffizienten lassen sich vielmehr zur Berechnung des Exzess-Lebenszeitriskos verwenden; dabei sind grundsätzlich mehrere Varianten der Berechnungsweise möglich (siehe auch Leitfaden, Anlage 2 zur Bekanntmachung zu Gefahrstoffen 910). Dies muss hier nicht vertieft werden, weil der Bericht von HEI-AR (1991) eine Table 6-3 enthält, in der für verschiedene Expositionszeitmuster Berechnungsergebnisse - offenbar nach der Sterbetafelmethode - aufgeführt sind. Für die Berechnung des absoluten Lungenkrebsrisikos nach der Sterbetafelmethode werden neben Koeffizienten des relativen Risikos Informationen zu den altersspezifischen Mortalitätsraten einer Referenzpopulation für Lungenkrebs und für „alle Ursachen“ benötigt. Bei HEI-AR (1991) ist angegeben, dass die altersspezifischen Lungenkrebsmortalitätsraten der US-Bevölkerung von 1986 verwendet wurden. Für $K_L (= R_L)$ wurde der Wert 1% pro Faserjahr und für K_M der Wert $1,0 \times 10^{-8}$ verwendet (vgl. Tab. 2).

Tab. 2: Koeffizienten für ERB für Asbest gemäß EPA-Berechnungen, zitiert nach HEI-AR (1991) und US EPA (2008). Daten zu Amosit kursiv gedruckt; Werte, die in ihrer Höhe den Empfehlungen bei HEI-AR (1991) entsprechen, fett gedruckt.

Arbeitsbereich, Berufsgruppe	Asbestart	Maß der Wirkungsstärke ^a	Datenquelle
Lungenkrebs		R_L (%)	
Cement Products	Mixed	6,7	Finkelstein 83
Insulation Products	<i>Amosite</i>	4,3	Seidman 84
Textile	Predom. chrysotile	2,8	Dement et al. 83b
Textile	Predom. chrysotile	2,5	McDonald et al. 83a
Textile	Predom. chrysotile	1,1	Peto et al. 85
Textile	Predom. chrysotile	1,4	McDonald et al. 83b
Insulation Workers	Mixed	0,75	Selikoff et al. 79
Mixed Products	Mixed	0,49	Henderson und Enterline 79
Cement Products	Mixed	0,53	Weill et al. 79
Mining and milling	Predom. chrysotile	0,17	Nicholson et al. 79
Mining and milling	Predom. chrysotile	0,075	Rubino et al. 79
Mining and milling	Predom. chrysotile	0,06	McDonald et al. 80
Friction	Predom. chrysotile	0,058	Berry und Newhouse 83
Friction	Predom. chrysotile	0,010	McDonald et al. 84
Mesotheliom		K_M (10⁻⁸)	
Cement Products	Mixed	12	Finkelstein 83
Insulation Products	<i>Amosite</i>	3,2	Seidman et al. 79
Insulation workers	Mixed	1,5	Selikoff et al. 79; Peto et al. 82
Textile workers	Predom. chrysotile	1,0	Peto 80; Peto et al. 82

^a R_L: Berechneter Wert für den Anstieg des relativen Risikos für Lungenkrebs pro „Faserjahr“ (F/mL-J)

K_M: Berechnetes Maß für den Anstieg der Mesotheliomrate pro F/mL gemäß einem bei HEI-AR (1991) formulierten Rechenmodell (siehe Text)

Tab. 3: Koeffizienten für ERB für Asbest gemäß Berechnungen von Hodgson und Darnton (2000). Daten zu Amphibolen kursiv gedruckt; Werte, die in ihrer Höhe den Empfehlungen bei HEI-AR (1991) entsprechen, fett gedruckt.

Kohorte, Name	Arbeitsbereich, Berufsgruppe	Asbesttyp	Maß der Wirkungsstärke ^a		Datenquelle
			Lungenkrebs R _L (%)	Mesotheliom K _M (10 ⁻⁸)	
Massachusetts	Other	<i>Crocidolite</i>	10		Talcott et al. 89
Carolina, women	Textile	<i>Chrysotile</i>	6,7		Dement et al. 94
Albin	Cement	<i>Ch.-am.-cro.</i>	6,2		Albin et al. 90a,b
Paterson	Insulation	<i>Amosite</i>	5,8	3,0	Seidman et al. 86
Ontario	Cement	<i>Chry.-croc.</i>	5,2	13	Finkelstein 84
SA crocidolite	Mines	<i>Crocidolite</i>	5,2	34	Sluis-Cremer et al. 92
Carolina, men	Textile	<i>Chrysotile</i>	4,6		Dement et al. 94
Wittenoom	Mines	<i>Crocidolite</i>	3,4	13,8	de Klerk et al. 94
SA Amosite	Mines	<i>Amosite</i>	1,9	2,7	Sluis-Cremer et al. 92
New Orleans, 2	Cement	<i>Chry.-croc.</i>	0,97		Hughes et al. 87
Pennsylvania	Textile, Friction	<i>Chry.-amos.</i>	0,80		McDonald et al. 83a,b
Connecticut	Friction	<i>Chrysotile</i>	0,80		McDonald et al. 84
US/Kanada	Lagging, insulation	<i>Ch.-am.-cro.</i>	0,53	1,7	Seidman und Selikoff 90
Vocklabruck	Cement	<i>Chry.-croc.</i>	0,45		Neuberger u Kundi 90
Rochdale	Textile	<i>Chry.-croc.</i>	0,37	0,9	Peto et al. 85
Johns Manville	Insulation	<i>Ch.-am.-cro.</i>	0,21		Enterline et al. 87
Quebec	Mines	<i>Chrysotile</i>	0,06	0,011	Liddell et al. 97
Balangero	Mines	<i>Chrysotile</i>	0,03		Piolatto et al. 90
Ferodo	Friction	<i>Chry.-croc.</i>	0		Newhouse und Sullivan 89
New Orleans, 1	Cement	<i>Chry.-amos.</i>	0		Hughes et al. 87

^a R_L: Berechneter Wert für den Anstieg des relativen Risikos für Lungenkrebs pro „Faserjahr“ (F/mL-J)

K_M: Berechnetes Maß für den Anstieg der Mesotheliomrate pro F/mL gemäß einem bei HEI-AR (1991) formulierten Rechenmodell (siehe Text)

Tab. 4: Deskriptive Daten zu den ausgewerteten Studien gemäß Table 12 und 13 von Hodgson und Darnton (2000) (zum Vergleich: der Anteil von Lungenkrebs an allen Todesfällen betrug 1980 in der männl. Allgmn.bev. in den USA $75.535 / 1.075.078 = 7,0 \%$; WHO, 2003).

Kohorte, Name	Bereich	Asbesttyp	Anzahl Todesfälle			SMR		Mittl. kum. Exposition (Faserjahre)	% Anteil Lungenkrebs + Mesotheliom an allen Todesfällen
			Alle	Lungenkrebs	Mesotheliom	alle Ursachen	Lungenkrebs		
Massachusetts	Other	Crocidolite	28	8	5	3,37	13,1	120	46,4
Ontario	Cement	Chry.-croc.	108	22	17	1,73	4,14	60	36,1
US/Kanada	Lagging	Chry., amo., croc.	4626	934	453	1,46	3,64	500	30,0
Wittencoom	Mines	Crocidolite	719	87	72	1,19	1,79	23	22,1
Paterson	Insulation	Amosite	593	98	17	1,67	4,78	65	19,4
New Orleans, plant 2	Cement	Chry., croc.	603	73	3	0,98	1,46	47	12,6
Carolina, men	Textile	Chrysotile	607	74	2	1,48	2,3	28	12,5
Carolina, women	Textile	Chrysotile	362	38	0	1,21	2,75	26	10,5
Ferodo	Friction	Chry., croc.	2577	241	13	0,97	0,99	35	9,9
Vocklabruck	Cement	Chry., croc.	540	47	5	--	1,11	25	9,6
Quebec	Mines	Chrysotile	6587	587	33	1,11	1,36	600	9,4
SA crocidolite	Mines	Crocidolite	423	19	20	1,27	1,86	16,4	9,2
Rochdale	Textile	Chry., croc.	727	56	10	1,21	1,51	138	9,1
Connecticut	Friction	Chrysotile	557	49	0	1,01	1,37	46	8,8
Johns Manville	Insulation	Chry., amo., croc.	944	73	8	1,24	2,57	750	8,6
New Orleans, plant 1	Cement	Chry.-amos.	259	21	1	0,88	0,93	79	8,5
Albin	Cement	Chry., amo., croc.	592	35	13	1,2	1,8	13	8,1
Pennsylvania	Textl., Frict.	Chry., amos.	895	50	14	1,09	1,48	60	7,2
Balangero	Mines	Chrysotile	317	19	2	1,41	1,1	300	6,6
SA amosite	Mines	Amosite	648	21	4	1,42	1,45	23,6	3,9

In Tab. 5 wird ein Auszug aus Table 6-3 von HEI-AR (1991) wiedergegeben. Das Szenario, das hier zu betrachten ist, besteht in einer 40jährigen Exposition am Arbeitsplatz, ungefähr zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr. Die längste Expositionsdauer, für die Table 6-3 von HEI-AR (1991) Angaben enthält, beträgt 20 Jahre. In Tab. A5 sind deshalb die Werte für Männer für Expositionen von 5 Jahren und von 20 Jahren ab dem Alter von 20 Jahren aufgenommen.

Tab. 5: Ergebnisse für das absolute Lebenszeitrisko (bis zum Alter von 80 Jahren) gemäß Table 6-3 von HEI-AR (1991)

Alter bei Expositionsbeginn	Krebsart	Exzess-„Lebenszeitrisko“ durch 0,0001 F/mL (berechnet bis zum Alter von 80 J.)	
		5 J. Exposition	20 J. Exposition
20 Jahre	Lungenkrebs	0,3 / 1.000.000	1,3 / 1.000.000
20 Jahre	Mesotheliom	0,3 / 1.000.000	0,9 / 1.000.000
20 Jahre	Summe	0,6 / 1.000.000	2,2 / 1.000.000

Die Angabe bei HEI-AR (1991) bezieht sich auf eine sehr niedrige Expositions-konzentration; da aber für beide Krebsarten lineare Dosis-Wirkungsbeziehungen zugrunde gelegt sind, kann sehr einfach umgerechnet werden. Für eine 20jährige Exposition gegenüber Asbest am Arbeitsplatz in einer mittleren Konzentration von 0,1 F/mL, d.h. nach einer kumulativen Exposition von 2 Faserjahren folgt dann ein expositionsbedingtes Krebsrisiko in Höhe von 2,2 zu 1.000. Für eine kumulative Exposition von 4 Faserjahren folgt dann ein Risiko von rund 4 zu 1.000. Gemäß Tab. 5 gilt dies (wegen der mathematischen Ungleichwertigkeit von Expositions-dauer und -höhe nach dem Mesotheliommodell) strenggenommen nur für eine 20jährige Exposition in Höhe von 0,2 F/mL, es ist aber plausibel (und lässt sich durch ausführliche Berechnungen auch zeigen), dass hier der Unterschied zu einer 40jährigen Exposition in Höhe von 0,1 F/mL nicht wesentlich ist.

Aus der allgemein empfohlenen ERB für Asbest bei HEI-AR (1991) mit den Parameterwerten $K_L = R_L = 1\%$ pro Faserjahr und $K_M = 1 \times 10^{-8}$ folgt also, dass einer 40jährigen Exposition am Arbeitsplatz in Höhe von **0,1 F/mL = 100.000 F/m³** ein Krebsrisiko von **rund 4 zu 1.000** zuzuordnen ist.

Das nahezu gleiche Ergebnis erhält man, wenn man das Unit Risk für eine Exposition in der Umwelt von US EPA (2008) auf die Arbeitsplatzsituation umrechnet. Das ist verständlich, wenn man annimmt, dass den Empfehlungen von HEI-AR (1991) und US EPA (2008) dieselben Annahmen und Zahlenwerte für die Risikoeffizienten zugrunde liegen. Nach US EPA (2008) beträgt das Unit Risk für Lungenkrebs und Mesotheliome $2,3 \times 10^{-1}$ pro F/mL. Dieses Exzess Risiko bezieht sich auf eine Exposition von 24 Stunden pro Tag, 365 Tage pro Jahr während 70 Jahren und einem Atemvolumen von 20 m³ pro Tag. Hieraus ergibt sich gemäß dem Leitfadens zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen ein spezifisches Arbeitsplatzrisiko (40 Jahre; 240 Arbeitstage pro Jahr; 8 Stunden pro Tag bzw.

Atemvolumen 10 m^3 pro Tag) von $0,43 \times 10^{-1} = 4,3 \%$ pro F/mL. Man sieht sofort, dass dieser Wert praktisch identisch ist mit dem oben genannten spezifischen Risiko von 4 zu 1.000 = $0,4 \%$ pro 0,1 F/mL.

OSHA (1999) nennt ein Exzess Krebsrisiko von 4,5 zu 1.000 nach 20jähriger Exposition gegenüber 0,2 F/mL. Auch dies entspricht offensichtlich demselben Ansatz; linear umgerechnet folgt ein Risiko von rund 4 zu 1.000 nach 40jähriger Exposition gegenüber 0,1 F/mL. OSHA (1999) betont, dass es keine hinreichende wissenschaftliche Grundlage gibt, exakte quantitative Differenzierungen für einzelne Asbestarten vorzunehmen oder für Chrysotil von einem beträchtlich niedrigeren Risiko auszugehen, es heißt dort: *„The Agency believes that the studies used to derive risk estimates remain valid and reliable, and that OSHA's decision to not separate fiber types for purposes of risk analysis is neither scientifically nor regulatorily incorrect“*. Und weiter: *„(t)here's not a clear difference, ... even in humans, for lung cancer in terms of distinguishing the potency of amphiboles vs. chrysotile“*.

In Deutschland hat eine Arbeitsgruppe im Auftrag der Umweltministerkonferenz Expositions-Risikobeziehungen für Asbest auf der Grundlage epidemiologischer Daten angegeben (LAI, 1992(29)). Die Berechnungen wurden von Fischer und Meyer (1993) durchgeführt. Dort wurde für die Umweltsituation ein Unit Risk von 2×10^{-5} pro 100 F/m^3 angegeben. Im Ergebnis ist dies ebenfalls praktisch identisch mit dem Wert der EPA (2×10^{-5} pro $100 \text{ F/m}^3 = 2 \times 10^{-1}$ pro F/mL; s.o.).

Alle diese genannten Risikoabschätzungen für „Asbest“ entsprechen also letztlich den Werten 1% und 1×10^{-8} für die Koeffizienten R_L und K_M gemäß den Tabellen 2 und 3. Es ist offensichtlich, dass diese Werte nicht die Obergrenze des Bereichs der Werte darstellen. Der Potenzvergleich mit KMF wird aber mit den Intraperitonealdaten von Amphibolen durchgeführt. Wenn man daher ähnlich Hodgson und Darnton (2000) einzelne Risikoschätzer fest bestimmten Asbestarten zuordnet, dann müssten für diesen Vergleich höhere Werte für die Koeffizienten verwendet werden. In den Tabellen 2 und 3 sind die nach (nahezu) ausschließlicher Amphibolexposition erhaltenen Werte kursiv gedruckt. Die Werte für R_L liegen bei *Krokydolith* zwischen $3,4$ und 10% , die K_M -Werte bei $13,8$ und 34×10^{-8} . Nach einem Vergleich der ip-Daten von Künstlichen Mineralfasern und *Krokydolith* wäre demnach das Lungenkrebsrisiko um einen Faktor zwischen $3,4$ und 10 höher anzusetzen als gemäß dem EPA-Unit Risk, das Mesotheliomrisiko wäre sogar um einen Faktor zwischen 13 und 34 höher anzusetzen als gemäß dem EPA-Unit Risk.

Im Hinblick auf mögliche Unsicherheiten in der Verwendung eines Risikowertes für Asbest ist daher festzustellen, dass unter den beschriebenen Gesichtspunkten die vorgeschlagene Methode sehr wahrscheinlich eine Unterschätzung des wahren amphibolbezogenen Risikos beim Menschen darstellt. Folgt man der Argumentation von Hodgson und Darnton (2000), dann stellt es sogar mit Sicherheit eine Risikounterschätzung dar. Dies lässt sich auch sehr einfach durch die bei Hodgson und Darnton (2000) zusätzlich angegebenen R_M -Werte weiter verdeutlichen. Es handelt sich dabei um Schätzwerte des absoluten Lebenszeit-Mesotheliomrisikos pro Faserjahr, berechnet aus dem Verhältnis der beobachteten Mesotheliomfälle zu der erwarteten Gesamtzahl an Todesfällen. Nach Table 1 von Hodgson und Darnton (2000) liegt dieser Wert für *Krokydolith* bei rund $0,5 \%$ pro Faserjahr. Für den oben genannten Bezugspunkt von 4 Faserjahren ergibt sich damit bereits alleine ein Mesotheliomrisiko in Höhe von 2% , während nach den Empfehlungen von HEI-AR

(1991), US EPA (2008) und OSHA (1999) das Risiko für Lungenkrebs plus Mesotheliom nur bei 0,4 % liegt.

3.3 Zusammenfassung zur epidemiologisch abgeleiteten Risikoabschätzung für Asbest und Beurteilung der Unsicherheiten

Aus dem bei US EPA (2008) angegebenen Unit Risk erhält man für eine 40jährige Exposition am Arbeitsplatz gegenüber Asbest ein spezifisches Risiko (Lungenkrebs + Mesotheliome) von 4,3 % pro F/mL. Nahezu identische Werte ergeben sich aus dem allgemein für Beurteilungen von Asbestexpositionen empfohlenen spezifischen Risiko von HEI-AR (1991), dem Wert von OSHA (1999) und dem für den Länderausschuss für Immissionsschutz in Deutschland entwickelten Unit Risk nach Fischer und Meyer (1993). Die Werte wurden für „Asbest“ aus Studien mit Expositionen gegenüber verschiedenen Asbestarten abgeleitet und sind für lichtmikroskopisch gemessene Faserkonzentrationen vorgesehen. Alle Risikoeffizienten, die aus Studien abgeleitet wurden, für die eine reine Exposition gegenüber Amphibolasbest angenommen wurden, sind höher als die für die Risikoabschätzung der EPA verwendeten Werte. Sofern man daher - wie z.B. Hodgson und Darnton (2000) - davon ausgeht, dass es für die einzelnen durch die unterschiedlichen mineralogischen Bezeichnungen unterschiedenen Asbestarten spezifische oder „typische“ Wirkungsstärken gibt, dann stellt das Unit Risk von US EPA (2008) unter diesem Gesichtspunkt *mit Sicherheit eine Risikounterschätzung* dar, wenn es auf Amphibolasbeste angewendet wird. Für Krokydolith ist die Unterschätzung dabei mit einem Faktor von 5 oder darüber anzusetzen.

Bei einem Vergleich von Asbest und KMF ist aber als weiterer Gesichtspunkt zu berücksichtigen, dass bei manchen Typen von KMF, insbesondere Mineralwollen einschließlich Aluminiumsilikatwollen (glasige „Keramikfasern“), die Durchmesser- und Verteilung im Vergleich mit Asbest deutlich zu dickeren Fasern verschoben ist und dass bei Asbest der Anteil besonders dünner Fasern, die lichtmikroskopisch nicht sichtbar sind, größer ist. Dies kann bei der hier gewählten Vergleichsmethode eine *Risikoüberschätzung* für solche KMF in Relation zu Asbest bedeuten. Der Prozentsatz der lichtmikroskopisch nicht erkennbaren Asbestfasern ist zwar nicht generell konstant, aber aufgrund der Messergebnisse von Riediger (1984, (26)) kann z.B. von einem Faktor von 4 ausgegangen werden. Nach neueren Ergebnissen von Dement et al. (2008, (27)) und Stayner et al. (2008, (28)) war die transmissions-elektronenmikroskopisch ermittelte Zahl der besonders dünnen Fasern in der Chrysotiltextilindustrie im Mittel nur ungefähr doppelt so hoch wie die Zahl der lichtmikroskopisch ermittelten (WHO)-Fasern. Insgesamt ist es nicht wahrscheinlich, dass das Maß der Risikoüberschätzung aufgrund dieser möglichen Fehlerquelle größer ist als das Maß der Risikounterschätzung durch die Anwendung des „mittleren Asbestrisikos“ auf Amphibole bzw. Krokydolith. Weil sich diese Unsicherheiten (in Bereichen unterhalb einer Größenordnung) nicht exakt quantifizieren lassen, sich aber nicht addieren oder multiplizieren, sondern eher gegenseitig ausgleichen, ist es angezeigt und gerechtfertigt, auf Korrekturfaktoren zu verzichten.

Die von der US-EPA auf der Basis von epidemiologischen Studien vorgenommene Abschätzung des Unit Risk für tödliche asbestverursachte Lungenkrebs- und Mesotheliomerkrankungen wird daher als Startpunkt für die Ermittlung der

Expositions-Risiko-Beziehung für Künstliche Mineralfasern gewählt. Es ergibt sich für Asbest ein arbeitsplatzspezifisches zusätzliches Lungenkrebs- und Mesotheliomrisiko von 4,3 % pro 40 Faserjahre bzw. pro 1 F/mL nach 40jähriger Exposition. Da keine Daten vorliegen, die eine andere Vorgehensweise ausreichend sicher begründen können, wird eine lineare Extrapolation auf unterschiedliche kumulative Expositionen vorgenommen.

4 Kanzerogene Potenz von Faserstäuben im Intraperitonealtest

Tabelle 6 enthält die Basisdaten der von der Arbeitsgruppe von Pott und Roller im Medizinischen Institut für Umwelthygiene in Düsseldorf geprüften Faserstäube, die eine praktische Relevanz besitzen und die für die Berechnung der BMD_{10} bzw. T_{10} gemäß dem Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen herangezogen wurden. Da keine Hinweise auf eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Geschlechter vorliegen, wurden bei gleichem Fasertyp Versuchsgruppen mit männlichen und weiblichen Ratten zusammengefasst, Auch die Versuchsgruppen mit granulärem Siliziumkarbid, es induziert nach intraperitonealer Injektion keine Mesotheliome, wurden gemeinsam mit den Kontrollen bzw. mit den Krokydolith-Gruppen betrachtet. Mit diesen Basisdaten erfolgte nach den Kriterien des Leitfadens mit den bevorzugten Modellen Multistage- und Gamma-Funktion die Berechnung der BMD_{10} bzw. der T_{10} .

Tabelle 7 enthält die BMD_{10} -Werte, für die die beste Kurvenanpassung erzielt wurde. Bei ähnlichen Faserdimensionen und identischer chemischer Zusammensetzung erfolgte eine weitere Zusammenfassung der Versuchsgruppen (Aluminiumsilikatfasern; Glas 475). Da eine derartige Zusammenfassung biologisch sinnvoll ist, erfolgte keine Prüfung, ob auch statistisch die Zusammenfassung begründet werden kann. Aus der Anlage ist zudem ersichtlich, dass bei Einzelbetrachtung der Versuchsgruppen keine wesentlich anderen Ergebnisse erzielt werden. In Ergänzung zum Leitfaden ist zu Vergleichszwecken für alle Fasertypen auch der T_{10} - Wert aufgeführt und abweichend vom Leitfaden wurde für den Fasertyp MMVF21 eine BMD_{10} - Berechnung durchgeführt. Für diesen Fasertyp liegen nur Tumorfrequenzen von mehr als 80% vor. Angesichts des Verlaufs der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei anderen Fasertypen, würde die lineare Extrapolation nach dem T_{10} - Verfahren zu einer Unterschätzung des Risikos führen (s.a. Tab.7).

Tab. 6: Injizierte Faserzahl und Tumorinzidenz für verschiedene Faserstäube

Art der Faser	Dosis [F x 10 ⁹]	Versuchstiere		L (µm) ^a	D (µm) ^a	Faser- definition	Quelle
		Anzahl	Tumore ^e				
Kontrolle NaCl ^b	0	433	2	-	-	L > 5 µm D < 3 µm L/D > 3/1	7
Crocidolite ^b	0,042	273	170	1,4	0,19		
Tremolit	0,061	40	9	2,4	0,27		
	0,28	40	30	2,4	0,27		
MMVF-11	0,46	40	12	13,5	0,94		
	1,19	23	16	13,5	0,94		
B-01-0.9	2,7 ^d	39	3	≈8	≈0,7		
	5,4 ^d	37	4	≈8	≈0,7		
	10,8 ^d	84	13	≈8	≈0,7		
	21,6 ^d	50	33	≈8	≈0,7		
MMVF-21	0,47	38	37	14,6	1,03		
	1,17	38	33	14,6	1,03		
M-Stone	0,11	68	4	8,8	0,84		
	0,33	68	17	8,8	0,84		
	1,11	35	22	8,8	0,84		
MMVF-22	0,4	40	4	7,8	0,77		
	1	40	8	7,8	0,77		
	2,9	38	18	7,8	0,77		
Kontrolle NaCl	0	102	2	-	-	L > 5 µm D < 3 µm L/D > 5/1	8
Basalt	0,059	53	30	17	1,1		
Ceramic Fiberfrax	0,15	47	33	13	0,89		
Ceramic MAN	0,021	54	12	16	1,4		
Glass 104/475	0,680	53	34	2,6	0,15		
Kontrolle NaCl	0	32	2	-	-	L > 5 µm D < 2 µm L/D > 5/1	9
Crocidolit S.A. ^c	0,042	32	18	2,1	0,20		
	0,169	32	28	2,1	0,20		
Glass 104/475 ^c	0,079	30	5	3,2	0,18		
	0,32	31	8	3,2	0,18		
Kontrolle NaCl	0	84	2	-	-	L > 5 µm D < 2 µm L/D > 5/1	10
Silicon carbide	0,005	16	2	3,1	0,31		
	0,027	23	5	3,1	0,31		
	0,13	21	13	3,1	0,31		
	0,67	30	23	3,1	0,31		
	2,68	37	36	3,1	0,31		
Potassium titanate	0,045	34	1	3,2	0,22		
	0,18	36	11	3,2	0,22		
Ceramic Fiberfrax II	0,021	36	17	13,1	0,84		
	0,069	36	29	13,1	0,84		
M-475	0,32	48	8	2,3	0,14		
Ceramic Manville	0,009	36	6	16,4	1,35		
Ceramic Fibrefrax I	0,029	35	15	5,5	0,47		

^a Median;

^b inklusive granuläre SiC-Gruppen;

^c Angaben zu injizierten Faserzahlen und Faserdefinition: persönliche Mitteilung Dr. Roller vom 6.2.08;

^d Mittelwert der spezifischen Faserkonzentrationen in (7);

^e Histologisch bestätigte, primäre epitheloide und sarkomatöse Mesotheliome bei (7); Bezeichnung in (8), (9) und (10) als Mesotheliome und Sarkome (vereinzelt wurden histologisch bestätigte Karzinome als potentiell substanzbedingt gezählt)

Tab. 7: BMD₁₀ und T₁₀ für verschiedene Faserstäube

(Faserdefinition: L > 5 µm; D < 3 µm oder D < 2 µm; L/D > 3/1 oder L/D > 5/1)

Fasertyp	L (µm) ^a	D (µm) ^a	BMD ₁₀ × 10 ⁹	T ₁₀ × 10 ⁹	Quelle
Asbest					
Krokydolith	1,4	0,19	-	0,007	7
Krokydolith	2,1	0,20	0,007	0,0079	9
Tremolit	2,4	0,27	0,0222	0,028	7
Superfeinfasern und Whisker					
Siliziumkarbid	3,1	0,31	0,011	0,0136	10
Glass 104/475	~ 3	~ 0,16	0,047	0,164	8 ; 9 ; 10
Aluminiumsilikat	5,5	0,47	-	0,007	10
Kaliumtitanat	3,2	0,22	0,066	0,062	10
Keramikfasern					
Aluminiumsilikat	~ 14	~ 1,0	0,0047	0,006	8 ; 10
Mineralwollen					
Basalt	17	1,1	-	0,010	8
MMVF-21	14,6	1,03	0,014	0,048	7
MMVF-11	13,5	0,94	0,12	0,155	7
M-Stone	8,8	0,84	0,13	0,134	7
MMVF-22	7,8	0,77	0,47	0,42	7
B-01-0.9	≈8	≈0,7	4,98	5,19	7

a: Median;

-: keine BMD-Berechnung möglich, entweder nur 1 Dosis getestet oder Kurvenanpassung zu schlecht

5 Abhängigkeit der BMD₁₀ / T₁₀ von der Faserdefinition und der Fasergrößenverteilung

Den BMD₁₀ - / T₁₀ -Werten der Tabelle 7 liegt teilweise eine andere Faserdefinition

(L/D > 5/1; L > 5 µm; D < 2 µm) zugrunde als die in der Regel von der WHO verwendete Definition (L/D > 3/1; L > 5 µm; D < 3 µm). Dies kann die zur Berechnung der BMD₁₀ / T₁₀ verwendete Faserdosis verändern und damit die resultierenden Werte. Gleiches gilt, wenn andere Faserlängen zur Berechnung herangezogen werden.

Für einige der im Intraperitoneal-Test geprüften Faserproben liegen Angaben zu spezifischen Fasergehalten in Abhängigkeit von den jeweiligen Faserdefinitionen und Faserlängen vor (Tabelle 2 in (7)). Diese Tabelle zeigt, dass bei Verwendung der Faserdefinition L/D > 5/1; L > 5 µm; D < 2 µm anstelle der Definition L/D > 3/1; L > 5 µm; D < 3 µm, die spezifischen Fasergehalte in den Längensklassen L > 5 µm, L > 10 µm und L > 20 µm nicht wesentlich voneinander abweichen. Insofern sind in Tabelle 8 nur die BMD₁₀ - / T₁₀ -Werte der genannten Längensklassen für die Faserdefinition L/D > 3/1; L > 5 µm; D < 3 µm aufgeführt.

Tab. 8: BMD₁₀ / T₁₀ -Werte für unterschiedliche Längenklassen mit der Faserdefinition L/D > 3/1; L > 5 µm; D < 3 µm

Fasertyp	L > 5µm		L > 10µm		L > 20µm	
	BMD ₁₀	T ₁₀	BMD ₁₀	T ₁₀	BMD ₁₀	T ₁₀
Krokydolith	-	0,007	-	0,002	-	0,0003
Tremolit	0,0222	0,028	0,0081	0,009	0,0024	0,003
M-753-104	-	0,13	-	0,048	-	0,015
MMVF-11	0,12	0,16	0,089	0,11	0,04	0,05
B-01-09	4,98	5,19	2,67	2,8	1,0	1,04
B-09-0.6	7,44	6,7	1,49	1,3	0,135	0,12
B-09-2.0	0,65	0,69	0,29	0,31	0,059	0,06
B-20-0.6	0,17	0,14	0,044	0,037	0,012	0,01
B-20-2.0	-	0,04	-	0,016	-	0,004
MMVF-21	0,014	0,048	0,0099	0,035	0,0055	0,02
R-stone-E3	1,6	1,04	1,18	0,77	0,65	0,42
M-stone	0,13	0,13	0,071	0,073	0,03	0,03
MMVF22	0,47	0,42	0,23	0,20	0,085	0,073

Wenn Faserproben unterschiedliche Längenverteilungen aufweisen kann die Bezugnahme auf unterschiedliche Längenklassen auch zu Verschiebungen der Relation der jeweiligen Faserprobe zum Krokydolith führen. Zur Verdeutlichung dieses Sachverhaltes sind in Tabelle 9 die T₁₀ -Werte für die unterschiedlichen Längenklassen auf die jeweiligen Werte des Krokydolith normiert worden. Die resultierenden Quotienten geben an, um welchen Faktor die Potenz des Faserstaubes kleiner ist als die Potenz des Krokydolith. Da dieser als Bezugspunkt für die Risikoabschätzung dient, führen andere Relationen letztlich auch zu anderen Risikohöhen (größerer Faktor führt zu kleinerem Risiko).

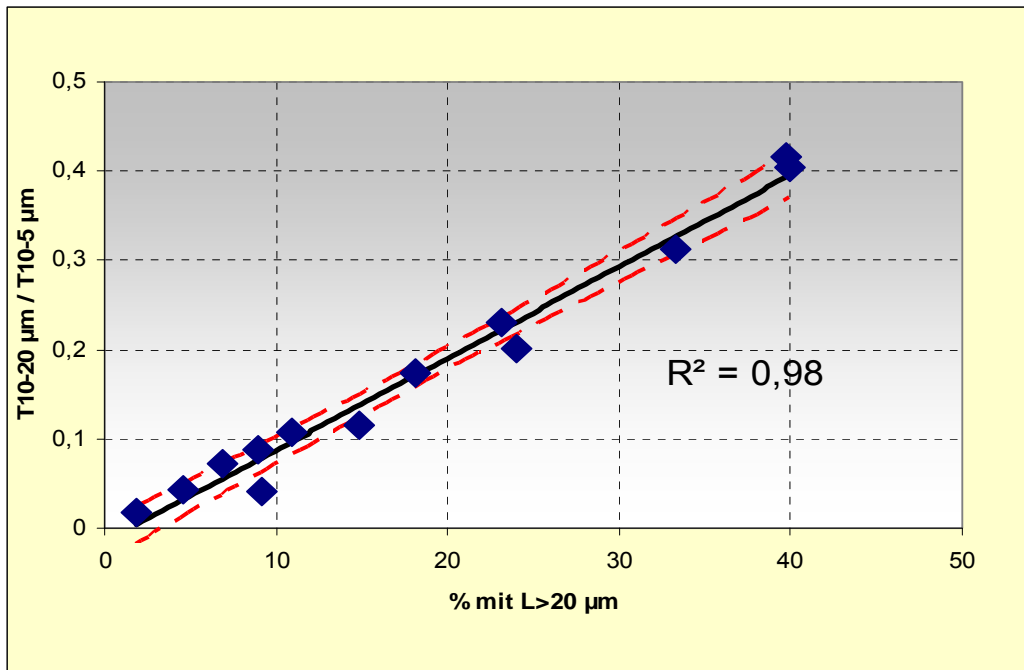
Tab. 9: Relation der kanzerogenen Potenz von KMF-Proben zu Krokydolith für unterschiedliche Längenklassen

Fasertyp	T ₁₀ -KMF / T ₁₀ -Krok			Faktor *	L > 20 µm [%]
	L > 5 µm	L > 10µm	L > 20µm		
Krokydolith	1	1	1	1	4,6
Tremolit	4,00	4,50	9,68	2,42	10,9
M-753-104	18,57	24,00	48,39	2,61	14,9
MMVF-11	22,86	55,00	161,29	7,06	33,3
B-01-09	741,43	1400,00	3354,84	4,52	24,0
B-09-0.6	957,14	650,00	387,10	0,40	1,8
B-09-2.0	98,57	155,00	193,55	1,96	8,9
B-20-0.6	20,00	18,50	32,26	1,63	6,9
B-20-2.0	5,71	8,00	12,90	2,26	9,2
MMVF-21	6,85	17,50	64,52	9,42	39,7
R-stone-E3	148,57	385,00	1354,84	9,12	40,0
M-stone	18,57	36,50	100,00	5,39	23,1
MMVF22	60,00	100,00	235,48	3,92	18,1

* Faktor, um den sich Potenz ändert, wenn der Potenzvergleich mit Krokydolith aufgrund des T₁₀-Wertes für Fasern mit L > 20 µm anstelle des T₁₀-Wertes für Fasern mit L > 5 µm durchgeführt wird

Aus Tabelle 9 ergibt sich für die T_{10} -Werte für Fasern mit $L > 10 \mu\text{m}$ im Vergleich zu Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$ kein als wesentlich anzusehender Unterschied (maximal Faktor 2,59 bei R-stone-E3). Die Unterschiede sind jedoch ausgeprägter (maximal Faktor 9,42), wenn die T_{10} -Werte für Fasern mit $L > 20 \mu\text{m}$ verglichen werden mit den T_{10} -Werten für Fasern mit $L > 5 \mu\text{m}$: sie sind dann besonders groß (MMVF21; MMVF11; R-stone-E3), wenn die Faserprobe im Vergleich zum Krokydolith besonders viele Fasern mit $L > 20 \mu\text{m}$ enthält, da ein enger Zusammenhang zwischen der Relation $T_{10-20 \mu\text{m}} / T_{10-5 \mu\text{m}}$ und dem Anteil der Fasern mit $L > 20 \mu\text{m}$ der jeweiligen Faserprobe besteht (Tabelle 9; Abb.1)

Abb.1



Häufig werden Diskussionen über die für die kanzerogene Wirkung primär verantwortliche Faserlänge ($L > 5 \mu\text{m}$?; $L > 20 \mu\text{m}$?) geführt. Im vorliegenden Fall ergeben sich bei ausschließlicher Berücksichtigung von Fasern mit $L > 20 \mu\text{m}$ maximal um den Faktor 9,4 kleinere Risiken (siehe Tabelle 9). Dies wird angesichts der Unsicherheiten in der Risikoabschätzung für Asbest (siehe oben) nicht als relevant angesehen und die Risikoabschätzung wird auf Basis der WHO-Fasern durchgeführt.

6 Faserdimensionen an Arbeitsplätzen und im ip-Experiment

Die unter 5. dargelegten Unsicherheiten sind auch zu bewerten im Lichte der geringen Kenntnisse zur Fasergrößenverteilung in der Luft an Arbeitsplätzen. Der Literatur (11; 12; 13) sind die in Tabelle 10 genannten Angaben zu Durchmessern und Längen zu Faserdimensionen an Arbeitsplätzen zu entnehmen.

Tab. 10: Vergleich der Faserdimensionen in der Luft von Arbeitsplätzen mit den im ip-Experiment geprüften Faserdimensionen

Fasertyp	Durchmesser [μm]		Länge [μm]	
	Arbeitsplatz	Experiment	Arbeitsplatz	Experiment
Krokydolith (SA)	0,075 - 0,12 ^a	0,19 ^a	0,9 - 1,7 ^a	1,8 ^a
Glasmikro	0,18 ^a	0,14 ^a	6,8 ^a	2,3 ^a
Glaswolle	0,75 - 1,9 ^b	0,77 ^a	9,2 - 30 ^b	14,6 ^a
Steinwolle	1,2 - 1,9 ^b	0,84 ^a	12 - 22 ^b	16,9 ^a
RCF	0,84 - 1,2 ^b	0,47 ^a	11 - 19 ^b	16,4 ^a
MMVF, lose, Binder	1,0 - 2,0 ^b		30 - 50 ^b	
MMVF, lose, o.B.	0,6 ^b		14 - 15 ^b	
MMVF-Matte	0,9 - 1,3 ^b		22 - 37 ^b	
Polykristalline Al ₂ O ₃ -Fasern	2,2 - 2,3 ^b		26,7 - 28,7 ^b	

a: Medianwert

b: geometrischer Mittelwert

Der im ip-Experiment geprüfte Krokydolith war tendenziell dicker und aber ähnlich lang wie die Krokydolith-Fasern am Arbeitsplatz; die künstlichen Mineralfasern waren hingegen tendenziell dünner und kürzer. Dies führt dazu, dass das aus den ip-Ergebnissen abgeleitete Risiko für Künstliche Mineralfasern tendenziell unterschätzt wird.

7 Expositions-Risiko-Beziehung für Künstliche Mineralfasern anhand der BMD₁₀ - / T₁₀ -Relationen

Im Gegensatz zu Asbest zeigen Künstliche Mineralfasern keine Längsspaltung, die zur schlecht bestimmbar Vergrößerung der Faserdosis führt. Je nach Asbestart ist diese Tendenz unterschiedlich ausgeprägt. Da sie bei Krokydolith am geringsten ist, wird dessen T₁₀ -Wert als Referenzwert zur Berechnung verwendet. In Tabelle 11 sind die BMD₁₀ / T₁₀ -Werte bezogen auf das epidemiologisch ermittelte Risiko von 4,3 % pro 1 Asbestfaser/mL umgerechnet worden.

Tab. 11: Quantitative Risikoabschätzung für Fasern der WHO-Definition anhand der $BMD_{10} - / T_{10}$ -Relationen, sowie die resultierenden Luftkonzentrationen, die gemäß AGS-Beschluss bei 40 jähriger Exposition dem Toleranz- und Akzeptanzrisiko (4:1000 bzw. 4:10.000 / 4:100.000) entsprechen

Fasertyp	BMD_{10} / T_{10} [F x 10 ⁹]	Faktor relativ zu Krokydolith	Risiko pro Faserjahre 40	Toleranz- risiko [F / m ³]	Akzeptanzrisiko [F / m ³]	
					übergangs- weise	ab 2018
Krokydolith	0,007	1,0	4,3 : 100	93.000	9.300	930
Tremolit	0,022	3,14	1,4 : 100	292.000	29.200	2.920
Silizium- karbid	0,011	1,57	2,7 : 100	146.000	14.600	1.460
Glass 104/475	0,047	6,71	6,4 : 1.000	625.000	62.500	6.250
Aluminium- silikat (superfein)	0,007	1,	4,3 : 100	93.000	9.300	930
Kaliumtitanat	0,066	9,43	4,6 : 1.000	877.000	87.700	8.770
Aluminium- silikat	0,0047	0,67	6,4 : 100	62.500	6.250	625
Basalt	0,010	1,43	3,0 : 100	133.000	13.300	1.330
MMVF-21	0,014	2,0	2,2 : 100	186.000	18.600	1.860
MMVF-11	0,12	17,14	2,5 : 1.000	1.590.000	159.000	15.900
M-Stone	0,13	18,57	2,3 : 1.000	1.730.000	173.000	17.300
MMVF-22	0,47	67,14	0,6 : 1.000	6.250.000	625.000	62.500
B-01-0.9	4,98	711,43	6,0 : 100.000	66.200.000	6.620.000	662.000

8 Plausibilitätsprüfung der Risikoabschätzung anhand epidemiologischer Befunde

Die hier verwendete Risikoabschätzung für Asbest sagt aus, dass nach einer kumulativen Exposition in Höhe von 1 Faserjahr mit einem expositionsbedingten Lebenszeit-Krebsrisiko (Lungenkrebs und Mesotheliom) in Höhe von 0,1 % zu rechnen ist. Eine kumulative Exposition von 1 Faserjahr liegt zum Beispiel dann vor, wenn eine 20jährige Exposition am Arbeitsplatz gegenüber einem Langzeitmittelwert der Konzentration an WHO-Fasern in Höhe von 0,05 F/mL (= 50000 Fasern pro Kubikmeter Luft) stattgefunden hat. Um die Anwendbarkeit dieser Risikoabschätzung für beständige künstliche Mineralfasern (Keramikfasern, Fasern „alter“ Mineralwollen aus Stein oder Glas) im Vergleich mit epidemiologischen Erkenntnissen zu beurteilen, ist es insbesondere notwendig, Informationen über die kumulativen Expositionen sowie den Umfang der in der Vergangenheit exponierten Kollektive zu betrachten.

Die Tabelle 12 gibt einen Überblick über die kumulativen Expositionen in epidemiologischen Studien, die bei IARC (2002) auf der Grundlage der verfügbaren Daten zusammengestellt wurden (12). In Tab. 12 sind nur diejenigen Studien aufgenommen, die Absolutwerte der kumulativen Exposition enthalten, also nicht diejenigen Studien, in denen Expositions-kategorien nur nach Beschäftigungsdauer gebildet wurden. Die Tabelle zeigt, dass mehrere Studien mehr als zwei Expositions-kategorien aufweisen. Dabei liegt die Exposition in den mittleren Kategorien zum Teil im Bereich von ungefähr 1 Faserjahr, zum Teil auch darunter. Die höchste Untergrenze zur obersten Kategorie findet sich bei der Studie von Marsh et al. (1996) mit 3,3 Faserjahren. Nach dem Erscheinen der IARC-Monographie von

2002 ist eine Veröffentlichung über eine Studie in der Keramikfaserindustrie erschienen (16). Dort finden sich ein Median der kumulativen Exposition von 12,1 Fasermonaten entsprechend rund 1 Faserjahr, sowie ein Mittelwert von 45,3 Fasermonaten entsprechend rund 4 Faserjahren. Aus all diesen Informationen ergibt sich, dass ein beträchtlicher Teil der kumulativen Expositionen unterhalb von 1 Faserjahr lag und dass eine kumulative Exposition von 4 Faserjahren als relativ hoher Wert - bei den großen KMF-Studien nicht als mittlerer Wert der Gesamtkohorten, sondern eher als mittlerer Wert der oberen Expositionskategorien zu betrachten ist.

Aus der Risikoabschätzung für Asbest folgt, dass nach einer kumulativen Exposition in Höhe von 4 Faserjahren mit einem expositionsbedingten Lebenszeit-Krebsrisiko (Lungenkrebs und Mesotheliom) in Höhe von 0,4 % zu rechnen ist. Wendet man diese Risikoabschätzung auf KMF-exponierte Kohorten an, so wären zum Beispiel unter 1000 Verstorbenen 4 expositionsbedingte Krebsfälle zu erwarten. Diese 4 Krebsfälle würden zusätzlich zum so genannten Hintergrundrisiko für Lungenkrebs und Mesotheliom auftreten. Das Risiko für Lungenkrebs in der männlichen Allgemeinbevölkerung der Industriestaaten ist relativ hoch, es lag nach Daten mehrerer Länder (USA, Großbritannien, Deutschland) in den letzten 20 Jahren im Bereich von 5 bis 10 %. Dies bedeutet, dass nach einer KMF-Exposition von 4 Faserjahren unter diesen Bedingungen die Zahl von 4 expositionsbedingt erwarteten Krebsfällen von einer Zahl von 50 bis 100 aus anderen Gründen erwarteten Lungenkrebsfällen abzugrenzen wären. Dies erscheint vernünftigerweise nicht möglich.

Tab. 12: Kumulative Expositionen gegenüber glasigen künstlichen Mineralfasern (KMF, MMVF) an Arbeitsplätzen gemäß IARC (2002)

Studienautoren	Kumulative Expositionen	
	Anzahl Expositions-kategorien und Expositionswerte in den bei IARC (2002) angegebenen Einheiten	umgerechnet auf „Faserjahre“ (F/mL*J)
Glass wool (Table 52)		
Chiazze et al. (1992, 1993)	3 Kategorien (F/cm ³ - days)	
	< 100	< 0,38
	100 - 299,99	0,38 - 1,15
	≥ 300	≥ 1,15
Rock (stone) wool and slag wool (Table 56)		
Marsh et al. (1996)	4 Kategorien (F/cm ³ -months)	
	< 3	< 0,25
	3 - 14	0,25 - 1,2
	15 - 19	1,2 - 3,25
	≥ 40	≥ 3,3
Wong et al. (1991)	2 Kategorien (F/cm ³ -months)	
	< 7	< 0,58
	≥ 7	≥ 0,58
Plato et al. (1995)	3 Kategorien (F/cm ³ -years)	
	< 1	< 1
	1 - 2	1 - 2
	> 2	> 2
Consonni et al. (1998)	4 Kategorien (F/cm ³ -years)	
	≤ 0,139	≤ 0,139
	0,140 - 0,729	0,140 - 0,729
	0,730 - 2,632	0,730 - 2,632
	≥ 2,622	≥ 2,622
RCF (Table 57)		
Chiazze et al. (1997)	3 Kategorien (F/cm ³ -days)	
	< 0,01	< 0,000038
	0,01 - 0,999	0,000038 - 0,0038
	1,0 - 39,24	0,0038 - 0,15
MMVF fibre type not otherwise specified (Table 58)		
Gustavson et al. (1992)	4 Kategorien (F/cm ³ -years)	
	< 0,02	< 0,02
	0,02 - 0,08	0,02 - 0,08
	0,05 - 0,13	0,05 - 0,13
	0,05 - 0,17	0,05 - 0,17
Brüske-Hohlfeld et al. (2000) Pohlabein et al. (2000)	2 Kategorien (F/cm ³ -years)	
	0,1 - 0,4	0,1 - 0,4
	> 0,4	> 0,4
Rödelsperger et al. (2001)	4 Kategorien (F/cm ³ -years)	
	≤ 0,015	≤ 0,015
	> 0,015 - 0,15	> 0,015 - 0,15
	> 0,15 - 1,5	> 0,15 - 1,5
	> 1,5	> 1,5

Neben Angaben wie Zahl der beobachteten Krebsfälle und Zahl der untersuchten Personen ist in epidemiologischen Studien die Angabe von Maßzahlen des relativen Risikos üblich. Das heißt, es wird ermittelt, um welchen Faktor sich das Risiko der (in einer bestimmten Kategorie) Exponierten vom Risiko der Nicht-Exponierten, z.B. von der Allgemeinbevölkerung, unterscheidet. Solche Maßzahlen sind das Standardisierte Mortalitätsverhältnis (Standardized Mortality Ratio, SMR) und das Odds Ratio (OR). Die Risikoabschätzungen von US EPA/OSHA für asbestbedingten

Lungenkrebs beruhen auf Modellen, die den Zusammenhang zwischen der SMR für Lungenkrebs und der kumulativen Faserexposition beschreiben. Bei HEI-AR (1991; (15) finden sich Formeln hierzu. Demnach liegt auch der hier durchgeführten Risikoabschätzung für Asbest folgender Zusammenhang zugrunde:

$$\text{SMR (Lungenkrebs)} = 1 + 0,01 \text{ mal Anzahl Faserjahre}$$

Für 4 Faserjahre ergibt sich: $\text{SMR} = 1 + 0,01 \text{ mal } 4 = 1,04$.

Aus den vorstehenden Informationen folgt, dass ein spezifisches Risiko von 0,1 % pro Faserjahr auf einen KMF-Typ dann nicht angewendet werden dürfte, wenn eine große Kohorte im Mittel gegenüber 4 Faserjahren exponiert gewesen wäre und ein absolutes zusätzliches Lebenszeit-Krebsrisiko in Höhe von 0,4 % (4 von 1000) beziehungsweise eine SMR von 1,04 für diese Kohorte hinreichend sicher ausgeschlossen werden könnte.

Hinsichtlich der Unsicherheiten in der epidemiologischen Ermittlung von SMR-Werten ist zum einen die Zufallsstreuung zu berücksichtigen, die in Form eines Vertrauensbereiches erfasst wird. Der statistische Vertrauensbereich der SMR hängt von der Zahl der beobachteten Fälle ab. Angenommen, es wären 2000 Lungenkrebsfälle beobachtet und eine SMR von 1,00 berechnet worden, dann erstreckt sich der 95%-Vertrauensbereich für diese SMR von 0,957 bis 1,045; selbst diese extrem hohe Zahl von Fällen würde also den Wert von 1,04 auf dem üblichen Signifikanzniveau nicht ausschließen. Es ist zu beachten: Die Zahl 2000 bezieht sich hier nicht auf die Größe des Kollektivs, sondern auf die Zahl der beobachteten Lungenkrebsfälle. In keiner der bei IARC (2002) bewerteten epidemiologischen Studien liegt die Zahl der beobachteten Lungenkrebsfälle in dieser Größenordnung (bei der größten Studie von Marsh et al., 2001, waren es 733; bei Walker et al., 2002 (16), wurden 6 Lungenkrebsfälle beobachtet). Die 95%-Vertrauensbereiche aller vorliegenden Studien schließen den Wert von 1,04 für die SMR ein (12; 16).

Der „engste“ der in den Tabellen von IARC (2002) aufgeführten Vertrauensbereiche ist erwartungsgemäß bei der Studie mit der größten Kohorte festzustellen (Zitat Marsh et al., 2001a, bei IARC, 2002). Die Beobachtung von 733 Todesfällen an „respiratory cancer“ war mit einer SMR von 1,07 mit einem engen 95%-Vertrauensbereich von 0,99 bis 1,15 verbunden. Rein rechnerisch ist die SMR also größer als 1,00, die untere Grenze des 95%-Vertrauensbereiches lässt erkennen, dass die Erhöhung formal nicht statistisch signifikant ist, aber kurz vor der Signifikanzgrenze steht. Für die Studie liegen keine Absolutangaben zu den Expositionen vor, aufgrund der Informationen der anderen Studien lässt sich aber schließen, dass die mittlere Exposition der Gesamt-Kohorte von 26679 Personen eher niedriger als 4 Faserjahre war. In Table 52 von IARC (2002) ist auch das Teilkollektiv der Studie derjenigen Beschäftigten aufgeführt, die „long-term“, d.h. mindestens 5 Jahre beschäftigt waren. Die Zahl der „respiratory cancers“ verringert sich dabei auf 138 und der Vertrauensbereich der SMR vergrößert sich entsprechend der geringeren Fallzahl auf 0,90 bis 1,26 mit der Punktschätzung von 1,06. Für das Teilkollektiv derjenigen Beschäftigten, die „mostly glass wool“ exponiert waren, beträgt die SMR 1,18 und ist mit einem Vertrauensbereich von 1,04 bis 1,34 formal statistisch signifikant erhöht. Die oberen Grenzen der relativen Risiken in den kleineren Studien reichen in der Regel bis deutlich oberhalb von 1,5 oder sogar bis 2,0 und darüber.

Zusätzlich zu den statistischen Vertrauensbereichen ist bei der Beurteilung von SMR-Werten zu berücksichtigen, dass sich die Mitglieder der exponierten Kohorte im Mittel von der zum Vergleich herangezogenen Allgemeinbevölkerung in wesentlichen Merkmalen unterscheiden können. Ein Beispiel hierfür ist das Rauchverhalten. Falls der Anteil der Zigarettenraucher in einer exponierten Kohorte höher ist als in der Allgemeinbevölkerung, dann ist bei ansonsten gleichen Eigenschaften auch bei Fehlen eines expositionsbedingten Effektes in der exponierten Kohorte eine SMR für Lungenkrebs größer als 1 zu erwarten. Diese Interpretation wurde in der Vergangenheit mehrfach zur Erklärung erhöhter SMR-Werte in exponierten Kohorten herangezogen. Unter diesem Gesichtspunkt wurden auch die bei einigen KMF-Studien statistisch signifikant erhöhten SMR-Werte diskutiert. Nach den Daten bei IARC (2002) betrifft dies z.B. 3 Studien von Boffetta et al. (1997) und Marsh et al. (1990). Dort traten 140, 73 bzw. 97 Lungenkrebsfälle auf. Die Punktschätzungen der SMR betragen 1,27, 1,36 bzw. 1,34. Die Erhöhungen sind formal statistisch signifikant, mit den unteren Grenzen der 95%-Vertrauensbereiche von 1,07, 1,06 bzw. 1,08. Die oberen Grenzen liegen bei 1,50, 1,71 bzw. 1,63. Das größte Teilkollektiv der Studie von Boffetta et al. (1997) in der europäischen Glaswollproduktion ist der „intermediate technological phase“ zugeordnet. Die 100 dort beobachteten Lungenkrebsfälle entsprechen einer SMR von 1,40, formal statistisch hoch signifikant erhöht mit einem Vertrauensbereich von 1,14 bis 1,70 ($p < 0,001$). Nicht nur die oberen, sondern sogar die unteren Vertrauensgrenzen all dieser SMR-Werte liegen höher als der für 4 Faserjahre berechnete Wert von 1,04. Formal statistisch argumentiert wären diese SMR-Werte mit der hier vorgenommenen Risikoabschätzung also in dem Sinne nicht vereinbar, dass die Risiken der KMF-exponierten Kollektive höher angesetzt werden müssten. Eine solch formale Argumentation trägt hier aber nicht, weil die Erhöhungen nicht konsistent beobachtet wurden und weil Unsicherheiten zu berücksichtigen sind, die durch die formalen statistischen Vertrauensbereiche und Signifikanzberechnungen nicht erfasst werden.

Es sind auch SMR-Werte kleiner als 1 in exponierten Kohorten ermittelt worden. Auch in diesen Fällen sind zusätzliche Unsicherheiten zu berücksichtigen. Neben der Zufallsstreuung ist dabei zum Beispiel in Betracht zu ziehen, dass harte körperliche Arbeit einen Selektionseffekt ausüben kann, so dass die Kohortenmitglieder im Mittel gesundheitlich weniger empfindlich sind als der Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung. Als Hinweis auf solche Effekte kann man erniedrigte SMR-Werte für alle Todesursachen deuten, die sich in manchen Arbeiterkohorten finden. So ist z.B. in der Studie von Lemasters et al. (2003) nicht nur die SMR für Lungenkrebs kleiner als 1, sondern auch das Sterberisiko für die Summe aller Ursachen niedriger als nach der Sterblichkeit aller Männer in den USA und aller Männer im Staate New York zu erwarten.

Vor dem Hintergrund der offenkundigen Schwierigkeiten, 4 zusätzliche Lungenkrebsfälle von 50 bis 100 ohnehin erwarteten Lungenkrebsfällen abzugrenzen, ist es offensichtlich, dass durch die vorliegenden epidemiologischen Daten ein Risiko beständiger KMF in der hier abgeleiteten Höhe nicht widerlegt werden kann. Die oberen Grenzen der 95%-Vertrauensbereiche für die SMR sind in den vorliegenden Studien deutlich höher als der - für 4 Faserjahre erwartete - Wert von 1,04. Außerdem können unquantifizierbare Merkmalsunterschiede zwischen einem Bevölkerungsdurchschnitt und einer Arbeiterkohorte (z.B. Rauchverhalten, Empfindlichkeit für Lungenerkrankungen) bei der Beurteilung von SMR-Werten so nahe an 1 eine gewisse Rolle spielen. Das Risiko könnte daher auch höher sein,

ohne dass dies durch die epidemiologischen Daten widerlegt ist und ohne dass die epidemiologischen Daten konsistente Hinweise darauf liefern, dass überhaupt ein Risiko besteht.

Die hier als „worst-case“ auf Basis der intraperitonealen Versuche und den epidemiologischen Studien zu Asbest durchgeführte quantitative Risikoabschätzung für Künstliche Mineralfasern ist also auch mit den vorliegenden epidemiologischen Studien zu Künstlichen Mineralfasern vereinbar.

Literatur

- [1] Umwelt und Gesundheit - Risiken richtig einschätzen; Sondergutachten des Sachverständigenrates für Umweltfragen, Dezember 19; Stuttgart: Metzler-Poeschel, 1999, 255 S. ISBN 3-8246-0604-6. (Bundestags-Drucksache 14/2300)
- [2] TRGS 906: Begründungen zur Bewertung von Stoffen der TRGS 905; Nr.1: Begründung für die Einstufung von anorganischen Faserstäuben (ausgenommen Asbest) Bundesarbeitsblatt 10, 46-51 (1995)
- [3] Pott F.: Krebserzeugende faserige Feinstäube. ASP 12(8):172-176 (1977)
- [4] Wardenbach P. et al. (2005): Classification of man-made vitreous fibers: Comments on the reevaluation by an IARC working group. Reg.Toxicol.Pharmacol. 43,181-193
- [5] US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0371. Asbestos (CASRN 1332-21-4). File First On-Line 09/26/1988. Last updated on Thursday, January 10th, 2008. Download am 28. Nov. 2008. <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0371.htm>
- [6] UA III des AGS: Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz Version 13, Stand: 10.1.2008
- [7] Roller, M., F. Pott, K. Kamino, G.-H. Althoff, and B. Bellmann: Results of current intraperitoneal carcinogenicity studies with mineral and vitreous fibres. Exp.Toxic.Pathol. 48 (1996) 3-12
- [8] Pott, F., M. Roller, U. Ziem, F.-J. Reiffer, B. Bellmann, R. Rosenbruch, F. Huth: Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test in rats. [Symposium Mineral fibres in the Non Occupational Environment. Lyon, 8.-10.9.1987]. In: Non-occupational Exposure to Mineral Fibres. Ed. by J. Bignon, J. Peto and R. Saracci.- Lyon: International Agency for Research on Cancer 1989. S. 173-179. (=IARC Scientific Publ. No. 90).
- [9] Pott, F., Ursula Ziem, F.-J. Reiffer, F. Huth, H. Ernst, U. Mohr: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. Experimental Pathology, 32 (1987), 129-152.

- [10] Pott, F., M. Roller, R.M. Rippe, P.-G. Germann, B. Bellmann: Tumours by the intraperitoneal and intrapleural routes and their significance for the classification of mineral fibres. In: Brown, R.C., J.A. Hoskins, N.F. Johnson (eds). Mechanisms in fibre carcinogenesis. New York, London: Plenum Press 1991. pp. 547-565. (= NATO ASI series. Series A: Life Sciences. Vol. 223.)
- [11] Rödelsperger K, Woitowitz HJ (1993) Längenverteilung natürlicher und künstlicher Mineralfasern am Arbeitsplatz und im Inhalationsexperiment an der Ratte. Staub Reinhalt Luft 53:115-123
- [12] IARC (2002): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Man-made vitreous fibres, Lyon, IARC Press Vol.81
- [13] Mitteilung von ECFIA an den AK-Fasern / Staub des AGS-UAIII vom Juni 2007
- [14] LeMasters G.K.; Lockey J.E.; Yiin J.H.; Hilbert T.J.; Levin L.S.; Rice C.H.: Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers. J. Occup. Environ. Med. 45 (2003) 440-450.
- [15] HEI-AR (Health Effects Institute - Asbestos Research, Hrsg.) Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge. Health Effects Institute - Asbestos Research, Cambridge, MA. 1991
- [16] Walker, A.M., Maxim, L.D., Utell, M.: Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers. Regul. Toxicol. Pharmacol. 35(2002) 95-104
- [17] Morris K.J., Collier C.G., et al (1996): Comparison of biopersistence of experimental glass fibres in the lung and peritoneal cavity. Exp. Toxicol. Pathol. 48(6), 490-493
- [18] Collier C.G. et al. (1995): The durability and distribution of glass fibres in the rat following intra-peritoneal injection. Ann. Occup. Hyg. 39(5), 699-704
- [19] BIA-Report 2/98: Fasern - Tests zur Abschätzung der Biobeständigkeit und zum Verstaubungsverhalten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (Herausgeber) ISBN 3-88383-462-9
- [20] OSHA (Occupational Safety and Health Administration): OSHA Preambles. Asbestos - [1994 - Amended Standard]. 59 FR 40964, Aug. 10, 1994; 60 FR 33973, June 29, 1995. <http://www.osha.gov>. Revision Date: Apr 28 1999
- [21] Fischer, M.; Meyer, E.: Asbest. In: Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen - Materialienband - Band I, Kapitel 5. Hrsg. v. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen. Düsseldorf: LAI Länderausschuss für Immissionsschutz. 1993
- [22] Hodgson, J.T.; Darnton, A.: The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. Ann Occup Hyg 44 (2000), 565-601
- [23] Doll, R.; Peto, J.: Asbestos, effects on health of exposure to asbestos. Ed. by Health and Safety Commission.- London: Her Majesty s Stationery Office 1985. 58 S
- [24] Landrigan, P.J.: Asbestos - still a carcinogen. N. Engl. J. Med. 338 (1998), 1618-1619

- [25] WHO (World Health Organization): WHO Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Data Base. Global Programme on Evidence for Health Policy Assessing Health Needs: Epidemiology and Burden of Disease Unit. Genf: World Health Organization. Last updated September 2003. <http://www3.who.int/whosis/menu.cfm>. 2003
- [26] Riediger, G.: Anorganische Fasern an industriellen Arbeitsplätzen: Ein meßtechnischer Vergleich von Asbestfasern mit künstlichen Mineralfasern. Staub-Reinhalt.Luft, 44 (1984), S. 38-45.
- [27] J M Dement, E D Kuempel, R D Zumwalde, R J Smith, L T Stayner and D Loomis: Development of a fibre size-specific job-exposure matrix for airborne asbestos fibres. Occup. Environ. Med. 2008;65;605-612
- [28] L Stayner, E Kuempel, S Gilbert, M Hein and J Dement: An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fibre dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. Occup. Environ. Med. 2008;65;613-619
- [29] LAI (Länderausschuss für Immissionsschutz, Hrsg.): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen - Entwicklung von „Beurteilungsmaßstäben für kanzerogene Luftverunreinigungen“ im Auftrage der Umweltministerkonferenz. Düsseldorf: Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NW 1992
- [30] Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS): Man Made Mineral Fibers (MMVF). The Hague, publication no. 1995/02WGD.

Anlage: BMD₁₀ für verschiedene Faserstäube (aus Gamma- und Multistage-Modell)

Art der Faser	Modell	Parameter Fixierung	BMD ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	BMDL ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	P	AIC	chi ²	Literatur
Tremolite	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						Roller et al. 1996
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,0222	0,0170	0,61	117,41	0,26	
MMVF-11	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,12	0,09	0,51	107,08	0,44	
B-01-0.9	Gamma	Identische Werte	6,24	4,36	0,009	223,09	9,45	
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	3,64	2,91	0,003	227,06	13,76	
	Multistage 2. Grades	Identische Werte	6,24	4,48	0,046	220,43	6,18	
	Multistage 3. Grades	Beta ≥0	6,73	4,66	0,18	217,61	3,38	
	Multistage 3. Grades	keine	4,98	1,68	0,98	216,49	0,00	
MMVF-21	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,034	0,026	0,00	90,03	25,20	
	Multistage 1. Grades¹	Identische Werte	0,014	0,008	-2	38,75	0,00	
M-Stone	Gamma	Power ≥1	0,16	0,10	0,54	184,95	0,37	
		Keine	0,16	0,09	0,54	184,95	0,37	
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,13	0,09	0,61	183,67	0,98	
	Multistage 2. Grades	Beta ≥0	0,15	0,10	0,41	185,28	0,67	
	Multistage 2. Grades	Keine	0,15	0,09	0,41	185,28	0,67	
MMVF-22	Gamma	Power ≥1	0,47	0,35	0,97	148,17	0,06	
		Keine	0,44	0,14	0,87	150,14	0,03	
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,47	0,35	0,97	148,72	0,06	
	Multistage 2. Grades	Beta ≥0	0,47	0,35	0,97	148,17	0,06	
		Keine	0,45	0,26	0,84	150,15	0,04	
Silicon carbide	Gamma	Power ≥1	0,045	0,033	0,00	146,20	27,57	
		keine	0,002	0,00018	0,51	133,09	2,31	
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,045	0,033	0,00	146,20	27,57	
	Multistage 2. Grades	Beta ≥0	0,045	0,033	0,00	146,20	27,57	
		Keine	0,029	0,021	0,01	140,83	11,09	
Multistage	Beta ≥0	0,045	0,033	0,00	146,20	27,57		

1 Für die BMD-Berechnung wurde hier nur die untere Dosisgruppe von 0,47 x10⁹ verwendet; die Verwendung des BMD-Verfahrens mit einer Dosisgruppe erscheint aufgrund der Datenlage zu MMVF-21 gerechtfertigt

2 Keine Angabe

Art der Faser	Modell	Parameter Fixierung	BMD ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	BMDL ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	P	AIC	chi ²	Literatur
	3. Grades	Keine ³	0,012	0,0079	0,66	133,43	0,82	
	Multistage	Beta ≥0	0,045	0,033	0,00	146,20	27,57	
	4. Grades	Keine	0,011	0,0051	0,39	135,38	0,73	
Potassium titanate	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,066	0,041	0,18	78,51	1,83	
Crocidolite	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur eine Dosisgruppe							Roller et al. 1996
Crocidolite 4	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						Roller et al. 1996; Pott et al. 1987
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,005	0,004	0,0006	487,14	11,85	
Crocidolite	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						Pott et al. 1987
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,007	0,006	0,24	88,27	1,40	
Crocidolite 5	Gamma	Power ≥1	0,005	0,004	0,002	487,14	12,28	Roller et al. 1996; Pott et al. 1987
		Keine	0,0002	0,0000002	0,51	482,26	0,44	
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,005	0,004	0,002	487,14	12,28	
	Multistage 2. Grades	Beta ≥0	0,005	0,004	0,002	487,14	12,28	
Glass 104/475 ⁶	Gamma	Power ≥1	0,17	0,083	0,009	243,71	9,34	Pott et al. 1987; Pott et al. 1989; Pott et al. 1991
		Keine	0,17	0,07	0,009	243,71	9,34	
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,098	0,078	0,033	243,02	8,74	
	Multistage 2. Grades	Identische Werte	0,18	0,097	0,033	241,75	6,85	
	Multistage 3. Grades	Beta ≥0	0,17	0,10	0,071	240,31	5,29	
Glass 104/475 ⁷	Gamma	Power ≥1	0,17	0,082	0,004	243,71	8,54	Pott et al. 1987; Pott et al. 1989; Pott et al. 1991
		Keine	0,17	0,07	0,004	243,71	8,54	
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,098	0,078	0,018	243,02	8,00	
	Multistage 2. Grades	Identische Werte	0,17	0,097	0,014	241,75	6,03	
Glass 104/475 „long“ ⁸	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						Pott et al. 1987
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,14	0,071	0,49	81,87	0,48	
Glass	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen						Pott et al.

³ Sehr schlechte optische Anpassung

⁴ Zusammenfassung der Daten aus Roller et al. 1996 und Pott et al. 1987; Addition der Kontrollen; Addition der Dosisgruppen mit injizierter Faserzahl 0,042 x10⁹

⁵ Zusammenfassung der Daten aus Roller et al. 1996 und Pott et al. 1987; Addition der Kontrollen; Dosisgruppe mit injizierter Faserzahl 0,042 x10⁹ separat betrachtet

⁶ Zusammenfassung der Daten aus Pott et al. 1987, Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991; Addition der Kontrollen; Dosisgruppe mit injizierter Faserzahl 0,32 x10⁹ separat betrachtet

⁷ Zusammenfassung der Daten aus Pott et al. 1987, Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991; Addition der Kontrollen; Addition der Dosisgruppe mit injizierter Faserzahl 0,32 x10⁹

⁸ Daten aus Pott et al. 1987 für Glass 104/475 „long“ (L = 3,2 µm; D = 0,18 µm)

Art der Faser	Modell	Parameter Fixierung	BMD ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	BMDL ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	P	AIC	chi ²	Literatur	
104/475 „short“ ⁹	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,096	0,074	0,008	162,70	7,04	1991; Pott et al. 1989	
Ceramic Fiberfrax I ¹⁰	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur eine Dosisgruppe							Pott et al. 1991	
Ceramic ¹¹	Gamma	Power ≥1	0,0080	0,0067	0,0000	297,94	25,77	Pott et al. 1991; Pott et al. 1989	
		Keine	0,0026	0,0006	0,0013	293,17	15,73		
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,0080	0,0066	0,0000	297,94	25,77		
	Multistage 2. Grades	Beta ≥0	0,0080	0,0066	0,0000	297,94	25,77		
		Keine	0,0047	0,0037	0,023	286,91	9,52		
	Multistage 3. Grades	Beta ≥0	0,0080	0,0066	0,0000	297,94	25,77		
		Keine	0,097	0,00000004	0,0000	>>300	1630		
Multistage 4. Grades	Beta ≥0	0,0080	0,0066	0,0000	297,94	25,77			
Multistage 4. Grades	Keine	Keine Modellanpassung ohne statistisch signifikante Abweichung möglich							
Ceramic ¹²	Gamma	Power ≥1	0,0080	0,0066	0,0003	297,94	18,77	Pott et al. 1991; Pott et al. 1989	
		Keine	0,0026	0,00066	0,0079	293,17	9,68		
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,0080	0,0066	0,0003	297,94	18,77		
	Multistage 2. Grades	Beta ≥0	0,0080	0,0066	0,0003	297,94	18,77		
		keine	0,0047	0,0037	0,156	286,91	3,71		
	Multistage 3. Grades	Beta ≥0	0,0080	0,0066	0,0003	297,94	18,77		
Multistage 3. Grades	keine	Keine Modellanpassung ohne statistisch signifikante Abweichung möglich							
Ceramic Fiberfrax II	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen							Pott et al. 1991
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,0041	0,0032	0,50	108,614	0,46		
Ceramic Fiberfrax „short“ ¹³	Gamma	Power ≥1	0,0078	0,0064	0,0000	207,53	25,35	Pott et al. 1991; Pott et al. 1989	
	Gamma	Keine	0,0000025	<<0,0000001	0,032	192,03	4,61		
	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,0078	0,0064	0,0000	207,53	25,35		
	Multistage 2. Grades	Beta ≥0	0,0078	0,0064	0,0000	207,53	25,35		
Keine		0,0031	0,0023	0,77	187,23	0,09			
Ceramic	Gamma	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur 2 Dosisgruppen							Pott et al.

⁹ Zusammenfassung der Daten aus Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991 für Glass 104/475 „short“ (L≈2 µm; D≈0,14 µm); Addition der Kontrollen

¹⁰ Keine Zusammenfassung mit anderen Keramikkfaserstäuben (z.B. Ceramic Fiberfrax II oder Ceramic MAN) aus Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991 möglich, da deutlich unterschiedliche Faserlänge

¹¹ Zusammenfassung der Daten aus Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991; Addition der Kontrollen; Dosisgruppe mit injizierter Faserzahl 0,021 x10⁹ separat betrachtet

¹² Zusammenfassung der Daten aus Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991; Addition der Kontrollen; Addition der Dosisgruppe mit injizierter Faserzahl 0,021 x10⁹

¹³ Zusammenfassung der Daten aus Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991 für Ceramic Fiberfrax „short“ (L≈13 µm; D ≈ 0,8 µm; Addition der Kontrollen)

Art der Faser	Modell	Parameter Fixierung	BMD ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	BMDL ₁₀ Faserzahl x 10 ⁹	P	AIC	chi ²	Literatur
MAN „long“ ¹⁴	Multistage 1. Grades	Identische Werte	0,0085	0,0057	0,39	132,97	0,73	1991; Pott et al. 1989
Basalt	Keine BMD-Berechnung möglich, da nur eine Dosisgruppe							Pott et al. 1989

14 Zusammenfassung der Daten aus Pott et al. 1989 und Pott et al. 1991 für Ceramic MAN „long“ (L≈16 µm; D≈1,4 µm; Addition der Kontrollen)