Ausgabe: Juni 2017

Stand: Mai 2016

Beryllium und Berylliumverbindungen
(CAS-Nr.: 7440-41-7)

1. Arbeitsplatzgrenzwert (AGW)

Schwellenwert für kanzerogene und nichtkanzerogene Effekte:
60 ng/m³ (AGW*) A-Staub; 140 ng/m³(AGW*) E-Staub

Mit AGW* werden Schwellenwertkanzerogene bezeichnet, bei denen kein erhöhtes Krebsrisiko bei Einhaltung des AGW (als TWA) zugeordnet wird.

Spitzen-/ Kurzzeitexposition: Faktor 1 (Spitzenkonzentration = TWA)

Die Konzentrationsangaben sind zu beziehen auf Beryllium (Be).

Hautresorption: keine Einstufung

Schwangerschaftsgruppe: keine Bewertung

2. Stoffcharakterisierung

Metallisches Beryllium:

Summenformel:	Be
Strukturformel:	entfällt
Atommasse:	9,01 g/Mol
CAS-Nr.:	7440-41-7 (metallisches Beryllium)
Schmelzpunkt:	1287 °C
Siedepunkt:	2970 °C
Wasserlöslichkeit:	unlöslich, Zersetzung in verdünnten Säuren und Laugen
Verteilungskoeffizient (log $P_{O/W}$):	entfällt
Umrechnungsfaktoren:	entfällt

Zu den gut wasserlöslichen Berylliumverbindungen zählen Berylliumfluorid und –chlorid sowie wasserhaltiges Berylliumnitrat, -phosphat und –sulfat. Berylliumhydroxid ist in Wasser schwer löslich, löst sich aber leicht in Säuren oder Laugen. Berylliumoxid ist schwer löslich, wobei das Verhalten stark von der Herstellungstemperatur abhängt. Hoch geglühtes Berylliumoxid weist keramikartige Eigenschaften auf und ist chemisch sehr widerstandsfähig (ATSDR, 2002).

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:[1]	
Beryllium	Karz. 1B Akut Tox. 2 * Akut Tox. 3 * STOT wdh. 1 Augenreiz. 2 STOT einm. 3 Hautreiz. 2 Sens. Haut 1 H350i, H330, H301, H372 **, H319, H335, H315, H317
Berylliumverbindungen mit Ausnahme von Aluminiumberylliumsilikaten und im Annex anderweitig spezifizierten	Karz. 1B Akut Tox. 2 * Akut Tox. 3 * STOT wdh. 1 Augenreiz. 2 STOT einm. 3 Hautreiz. 2 Sens. Haut 1 Aqu. chron. 2 H350i, H330, H301, H372 **, H319, H335, H315, H317, H411
Berylliumoxid	Karz. 1B Akut Tox. 2 * Akut Tox. 3 * STOT wdh. 1 Augenreiz. 2 STOT einm. 3 Hautreiz. 2 Sens. Haut 1 H350i, H330, H301, H372 **, H319, H335, H315, H317
Einstufung nach RL 67/548/EWG:	
Beryllium	Carc. Cat. 2; R49 T+; R26 R25-48/23 Xi; R36/37/38-43-48/23
Berylliumverbindungen mit Ausnahme von Aluminiumberylliumsilikaten und im Annex anderweitig spezifizierten	Carc. Cat. 2; R49 T+; R26 T; R25-48/23 Xi; R36/37/38 R43 N; R51-53
Berylliumoxid	Carc. Cat. 2; R49 T+; R26 R25-48/23 Xi; R36/37/38 R43

[1] Anwendung der Gefahrstoffverordnung und der Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) mit dem Inkrafttreten der GHS-Verordnung – Vom 15.Dezember 2008 (GMBl. Nr. 1 vom 22.01.2009 S. 13), Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; Bek. d. BMAS v. 15. 12. 2008 - IIIb3 – 35122: "Die 'Verordnung 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006' (Kurzbezeichnung: GHS-Verordnung oder CLP-Verordnung) wird am 20. Januar 2009 in Kraft treten. In der Gefahrstoffverordnung werden übergangsweise die Bezüge zur Einstufung nach den Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EWG, die erst zum 1. Juni 2015 außer Kraft treten, beibehalten. Mit diesem Vorgehen bleibt das bisherige Schutzniveau zunächst unverändert. Dies gilt auch für die bestehenden Technischen Regeln, die unabhängig von kurzfristig erforderlichen formalen Anpassungen zunächst unverändert Anwendung finden."

IARC (2012) ordnet Beryllium und Verbindungen als “eindeutiges Humankanzerogen” ein.

3. Einleitung

Beryllium ist ein seltenes Leichtmetall von stahlgrauer bis silbrig weißer Färbung. Es kommt in der Natur nur in Form von Verbindungen mit Sauerstoff vor, in aller Regel gemeinsam mit Silicium und oft auch mit Aluminium. Wichtige Verbindungen, aus denen Beryllium gewonnen wird, sind Bertrandit (ein Berylliumsilikat) und Beryll (ein Berylliumaluminiumsilikat), von dem sich der Name des Elements ableitet und der auch als Edelstein Verwendung findet. Gewonnen wird Beryllium aus diesen Verbindungen nach Abtrennung von Begleitstoffen durch Reduktion von Berylliumfluorid mit Magnesium oder Schmelzflusselektrolyse des Chlorids.

Aufgrund mehrerer Eigenschaften wie geringem spezifischem Gewicht, großer Härte und Zähigkeit, hohem Schmelzpunkt, Korrosionsbeständigkeit sowie Durchlässigkeit für Röntgenstrahlen wird Beryllium als Metall selbst oder meist als Legierungszusatz zu Kupfer, Magnesium oder Aluminium in hoch beanspruchten Werkstoffe eingesetzt, vor allem in der Luft- und Raumfahrt sowie in der Kerntechnik. Dagegen finden Berylliumverbindungen, soweit sie nicht als Zwischenprodukte der Gewinnung des Metalls dienen oder als natürlich vorkommende Kristalle zu Schmuck verarbeitet werden (Beryll und dessen Formen wie Aquamarin und Smaragd), nur beschränkte Anwendung, z.B. im Rahmen chemischer Synthesen.

Eine Aufnahme von Beryllium bzw. dessen Verbindungen erfolgt in erster Linie durch Inhalation. Wichtige Faktoren für die Bewertung der Wirkungen bei inhalativer Aufnahme sind neben der Partikelgröße die Löslichkeit in der Lungenflüssigkeit und die Aufnahme in die Zellen im Bronchialraum. Nach Inhalation hoher Berylliumkonzentrationen wurden im Tierversuch wie auch beim Menschen akute Pneumonitiden (akute Berylliose) beobachtet, die auf die Toxizität gelöster Berylliumverbindungen zurückgeführt werden. Fortgesetzte inhalative Exposition gegenüber sehr viel niedrigeren Konzentrationen kann, u. U. nach jahre- oder jahrzehntelanger Entwicklung, zu chronischer Berylliose (CBD: chronic beryllium disease) führen. Bei dieser Erkrankung spielen immunologische Prozesse im Sinne einer verzögerten zellvermittelten Typ IV-Hypersensitivitätsreaktion eine wichtige Rolle. Die CBD weist starke Ähnlichkeiten mit einer Sarkoidose (Morbus Boeck) auf und ist im Einzelfall ohne genaue Anamnese auf berufliche Berylliumexposition nicht immer klar von dieser abzugrenzen (Seidler et al., 2012)[2]. Es kann zur Bildung nicht zerfallender Granulome im Lungengewebe kommen, beim Fortschreiten der Erkrankung können Einschränkungen der Lungenfunktion, Fibrosierungen im Lungengewebe und infolge der Lungenveränderungen eine pulmonale Herzkrankheit (Rechtsherzinsuffizienz) auftreten (Greim, 2003). Eine CBD-Diagnose setzt heute immer einen positiven BeLPT Testbefund (Test auf durch Beryllium stimulierte Lymphozytenproliferation *in vitro*), d.h. eine Sensibilisierung (BeS) voraus, d.h. ohne Sensibilisierung keine CBD (wobei die Sensibilisierung nicht bei jeder Untersuchung nachweisbar sein muss).[3]

[2] Vgl. auch Müller-Quernheim et al. (2006), „Diagnosis of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients“, Eu.Respir. J., 2006, 27, 1190-1195

[3] http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-032l_S3_Beryllium-Exposition_Gesundheits%C3%BCberwachung_Beryllium_assoziierter_Erkrankungen_2012-11_01.pdf

Hinsichtlich der Gentoxizität stehen überwiegend fehlenden mutagenen Wirkungen bei Bakterien Befunde an Säugerzellen *in vitro* gegenüber, in denen lösliche Berylliumverbindungen gentoxische Wirkungen zeigten, allerdings nicht durchgängig in allen Untersuchungen. *In vivo* liegen nur wenige Untersuchungen vor, in denen z. T. ebenfalls gentoxische Wirkungen (Chromosomenaberrationen, maligne Zelltransformation, Mutationen von Onkogenen und Veränderungen im Methylierungsmuster) auftraten.

Die insgesamt spärliche Datenlage zur Reproduktionstoxizität lässt eine Einschätzung derartiger Wirkungen von Beryllium und dessen Verbindungen nicht zu.

Die für die Risikoabschätzung wesentlichen Wirkungen von Beryllium sind damit die bei Inhalation sowohl im Tierversuch wie beim Menschen beobachteten nicht-kanzerogenen und kanzerogenen Wirkungen auf die Lunge. Der lungenkanzerogenen Wirkung hat die IARC bereits im Jahr 1993 mit der Einstufung von Beryllium und dessen Verbindungen in die Gruppe "1" ("carcinogenic to humans") Rechnung getragen. Entsprechende Einstufungen für die Exposition am Arbeitsplatz haben auch die DFG (Kategorie 1) (Greim, 2003) sowie ACGIH ("A1 – Confirmed Human Carcinogen") vorgenommen (ACGIH, 2009).

Eine ausführlichere Beschreibung bewertungsrelevanter toxikologischer und epidemiologischer Studien findet sich in folgenden Übersichtsarbeiten: ACGIH (2009), ATSDR (2002), EPA (1998; 2008), Greim (2002; 2003), Hollins et al. (2009), IARC(2012) , NRC (2008; 2007), Strupp (2011a; b) sowie WHO (1990; 2001). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Möglichkeit der Ableitung einer ERB bzw. eines AGW maßgeblichen Studien.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Von Bedeutung ist in erster Linie die inhalative Aufnahme von Beryllium und dessen Verbindungen, am Arbeitsplatz meist in Form einatembarer Stäube. Angaben zur Resorptionsrate beim Menschen liegen nicht vor (DFG, 2003). In Versuchstieren werden Berylliumverbindungen nach Ablagerung im Lungengewebe sehr langsam entfernt, die Halbwertszeiten liegen – abhängig von der Art der Berylliumverbindung – im Bereich von Tagen bis zu mehreren Jahren. Bei Ratten wurde eine biphasische Kinetik der Elimination aus der Lunge beobachtet mit einer "schnellen" Phase (Halbwertzeit HWZ 1 – 60 d), die im Wesentlichen auf eine mukoziliäre Clearance zurückgeführt wird, und eine langsamere (HWZ 0,6 – 2,3 a), bei der Beryllium von Alveolarmakrophagen aufgenommen und in die tracheobronchiolaren Lymphknoten transportiert wird. Beim Menschen verbleibt inhaliertes Beryllium über Jahre in der Lunge und kann dort bei chronischer Berylliose in Gewebebiopsien nachgewiesen werden (Greim, 2003).

Die orale Resorption von Beryllium ist gering (< 1 %). Die systemische Verfügbarkeit von Beryllium nach Kontakt mit der intakten Haut wird überwiegend als unbedeutend angesehen (McCleskey et al., 2009). Beryllium kann jedoch, wie *in vitro* an der Haut von Meerschweinchen gezeigt wurde, an epidermale Zellbestandteile wie Enzyme (alkalische Phosphatase) und Nukleinsäuren gebunden werden (ATSDR, 2002; Greim, 2003). Aufgrund einer berichteten erhöhten inneren Belastung mit Beryllium bei nicht über den Luftpfad exponierten Personen wurde diskutiert, ob doch relevante Mengen von löslichen Berylliumverbingungen über die Haut aufgenommen werden (Duling et al., 2012; McCleskey et al., 2009).

Außer von der Art der Berylliumverbindung wird die Toxikokinetik bei Inhalation auch von der Partikelgröße und deren herstellungsbedingten Eigenschaften bestimmt. Für schwer lösliches Berylliumoxid (BeO) wurde nachgewiesen, dass dessen Toxikokinetik von der Herstellungstemperatur abhängt: Während bei niedriger Temperatur (500 °C) gesintertes BeO bei

Hunden mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 64 Tagen aus der Lunge entfernt wurde, lag die Halbwertszeit für BeO, das bei 1000 °C gesintert worden war, bei 240 Tagen. Was die Elimination aus dem Körper betrifft, so erfolgte diese für das "Niedrigtemperatur-BeO" mit einer biphasischen Kinetik, wobei 59 % der ursprünglichen Lungendosis mit einer HWZ von 54 Tagen eliminiert wurden. Für das Hochtemperatur-BeO betrug die HWZ hingegen über 1000 Tage (EPA, 2008; Greim, 2003; NRC, 2007).

Die Bildung von Ionen aus metallischem Berylliumpulver (in Pulverform, < 44 µm, davon 10 % < 10 µm) in künstlicher, proteinfreier Lungenflüssigkeit (Gamble´s solution, pH 7,4) wurde von Strupp (2011a) untersucht. Nach einem Tag konnten 0,17 %, nach 28 Tagen 0,57 % des eingesetzten Berylliums in ionischer Form in der Lösung nachgewiesen werden. Im Falle von Berylliumchlorid waren nach einem Tag 7 % und nach 28 Tagen 4,5 % in ionischer Form nachweisbar. Sehr viel höhere Gehalte an ionischem Beryllium konnten in einer sauren Lösung (pH 4,5), die an lysosomale Bedingungen erinnert, nachgewiesen werden: Hier nahm der Gehalt an ionischen Formen bei metallischem Beryllium von 1 % nach einem Tag auf 32,6 % nach 28 Tagen zu, im Falle von Berylliumchlorid lag er unabhängig von der Zeit gleichmäßig hoch um 90 % (Strupp, 2011a).

In Tierversuchen wurde nach inhalativer Aufnahme von Berylliumsulfat, - fluorid oder –chlorid der größte Teil des Berylliums in der Lungen und den hilären Lymphknoten gefunden, ein Teil aber auch in Leber und Niere sowie in den Knochen, in denen die Verweildauer besonders hoch war (Greim, 2003).

Beryllium bzw. Berylliumionen werden nicht metabolisiert, können jedoch in der Lunge in weniger lösliche Verbindungen umgewandelt werden (Greim, 2003).

Die Ausscheidung von Beryllium erfolgt nach inhalativer Aufnahme schwer löslicher Verbindungen bzw. Beryllium selbst überwiegend durch die üblichen Prozesse, mit der Stäube aus dem Atemtrakt eliminiert werden. In den Körper aufgenommene Berylliumverbindungen werden vor allem mit dem Urin ausgeschieden. Es liegen Hinweise darauf vor, dass systemisch verfügbares Beryllium die Plazentaschranke passieren und auch mit der Muttermilch ausgeschieden werden kann (ATSDR, 2002).

Bei Edelsteinschleifern, die chronisch mehr als 4 h/Woche gegenüber Beryllium (bis zu 20 µg/m³) exponiert waren, wurde Beryllium im Urin gefunden. Der Nachweis von Beryllium im Urin oder Gewebe als Kriterium einer beruflichen Belastung in Zusammenhang mit einer möglichen berylliumbedingten Erkrankung ist jedoch umstritten, da die ursächliche Exposition bereits lange zurückliegen kann und geringe Konzentrationen, die pathogenetisch bedeutsam sein können, möglicherweise nicht (mehr) nachweisbar sind (Greim, 2002; 2003).

Neuere Untersuchungen zur Löslichkeit von Berylliumverbindungen unterscheiden zwischen

- Löslichkeit im künstlichen Schweiß (pH 5,5 oder 6,5), relevant für mögliche Aufnahme in die Haut,
- Löslichkeit in der Atemwegsschleimbeschichtung („lining fluid“; pH 7,3; SUF) und
- Löslichkeit in der phagolysomalen Flüssigkeit (pH 4,5; PSF).

Bei der Löslichkeit in SUF und PSF wird mechanistisch zwischen der Löslichkeit durch Diffusion und der Löslichkeit durch Oberflächenreaktivität unterschieden.

Es ergab sich folgendes Bild:

Die Löslichkeit von natürlichem Berylliumerz als Bertrandit in künstlichem Schweiß war für diese Erze war höher als diejenige von aufbereiteten Metallen wie Berylliumoxid. Die Löslichkeit der Erze in SUF lag unter der Nachweisgrenze. Die Löslichkeit in PSF war zweiphasig und ergaben eine hohe Persistenz von Bertrandit in der Lunge:

Berylliummetallpulver: $5{,}2 \pm 0{,}2 \times 10^{-7}$ g/ cm^2 x Tag

Berylliumoxidpulver: $3,6 \pm 0,4 \times 10^{-8}$ g/ cm^2 x Tag

Berylliumerz Bertrandit (Mon Pit): $4 \pm 0,1 \times 10^{-9}$ g/ cm^2 x Tag (Diffusion)

Berylliumerz (BC Pit): $4 \pm 0,2 \times 10^{-9}$ g/ cm^2 x Tag (Diffusion)

Während, wie oben berichtet, die Löslichkeit der Betrandite in SUF für die Erze unter der Nachweisgrenze lag, war diejenige für Erz als Beryl oder Stäube, die aus der Bearbeitung von Legierungen oder Berylliumoxid gewonnen wurden, zwar ebenfalls gering, jedoch noch in einem möglicherweise relevanten Bereich (Stefaniak et al., 2012):

Beryllium Beryl: $2,0 \times 10^{-8}$ g/ cm^2 x Tag (Durchschnitt, Diffusion)

Beryllium oxid screener: $0,4 \times 10^{-8}$ g/ cm^2 x Tag (Durchschnitt, Oberflächenreaktion)

Berylliumoxid Pulver Fertigprodukt: $1,6 \times 10^{-9}$ g/ cm^2 x Tag (Durchschnitt, Oberflächenreaktion).

Es liegt ein biologischer Arbeitsplatzreferenzwert (BAR-Wert) von 50 ng/l (Beryllium im Urin) vor. Die Bestimmungsgrenze im Urin liegt bei 5 ng/l. Exponierte Kollektive in Deutschland wiesen nach einer neueren Auswertung der BAuA im 90.Perzentil eine Exposition von 29,7 ng/l, also unterhalb des BAR-Werts, aus (Paul und Wenzlaff, 2013).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung

Beobachtungen am Menschen

Den wesentlichen Endpunkt in der Wirkung von Beryllium bzw. dessen Verbindungen stellt hinsichtlich der nicht-kanzerogenen Wirkungen die Berylliose nach inhalativer Exposition dar. Zu unterscheiden ist zwischen einer akuten Erkrankung nach kurzfristiger inhalativer Einwirkung hoher Konzentrationen (> 100 µg/m³), die in ihren Symptomen einer akuten Pneumonitis ähnelt und auf der direkten Toxizität löslicher Berylliumverbindungen beruht, und einer chronischen Berylliumerkrankung (chronische Berylliose). Letztere kann auch durch unlösliche oder sehr wenig lösliche Berylliumverbindungen hervorgerufen werden, wobei unklar ist, wo hier die Grenze liegt. Die chronische Berylliose (CBD: chronic beryllium disease) stellt eine allergische Reaktion vom Spättyp dar. Es wird davon ausgegangen, dass Beryllium als Hapten fungiert und so die Akkumulation und Proliferation spezifischer T-Zellen in der Lunge anregt.

Die CBD ist definiert als als eine berylliuminduzierte Erkrankung der Lunge mit einer Dauer von über einem Jahr und einer Latenzzeit zwischen Erstexposition und Auftreten, die zwischen mehreren Wochen und 20 Jahren betragen kann (Greim, 2003). Andere Autoren geben an, dass bereits eine Einmalexposition für die Induktion der Erkrankung ausreichen könne und eine Latenzzeit bis zu 40 Jahren möglich sei (McCleskey et al., 2009). Diagnostisch kan eine CBD praktisch nicht von einer Sarkoidose unterschieden werden und wird häufiger fehldiagnostiziert (Seidler et al., 2012). Während die akute Berylliose unter heutigen Arbeitsplatzbedindungen praktisch nicht mehr auftritt, stellen die CBD und die Berylliumsensibilisierung die wesentliche nicht-kanzerogene Gefährdung bei beruflicher inhalativer Berylliumexposition dar.

Nach Hautkontakt mit löslichen Berylliumverbindungen oder bei Verletzungen, bei denen ungelöste berylliumhaltige Partikel in die Haut gelangten, wurden Hautschäden in Form schlecht heilender Dermatitiden bis hin zu Nekrosen beschrieben. Bei beruflich exponierten Arbeitern und bei Epikutantests an Freiwilligen mit unterschiedlichen wasserlöslichen Berylliumverbindungen wurden Hautsensibilisierungen beschrieben (Stefaniak, 2011; Stefaniak et al., 2011b; Tinkle et al., 2003). Darüberhinaus wurden nach Schnittverletzungen durch Leuchtstoffröhren, in denen früher Zinkmanganberylliumsilikate eingesetzt wurden,

oder nach Hautverletzungen bei der Bearbeitung von Beryllium Granulome und schlecht heilende starke Vernarbungen festgestellt (Greim, 2002).

Einen Überblick über die epidemiologische Datenlage geben insbesondere Greim (2002; 2003) und NRC (2008; 2007) sowie (ACGIH, 2009). Die folgenden Angaben wurden, wenn nicht anders erwähnt, der aktuellen Begündung des TLW der ACGIH (2009) entnommen.

Eine bevölkerungsbasierte Querschnittstudie an Beschäftigten einer Anlage, in der Kupfer-Beryllium-Legierungen hergestellt und verarbeitet wurden, hat die Häufigkeit eines positiven BeLPT (Test auf durch Beryllium stimulierte Lymphozytenproliferation *in vitro*) und das Auftreten von CBD bei insgesamt 153 Beschäftigten untersucht. Diese waren im Median 16 Jahre (< 1 – 45 Jahre) dort beschäftigt. 9 Personen mit zweifelhaften Testergebnissen wurden von der Untersuchung ausgenommen. Beim Vergleich der vier Werksbereiche (Herstellung von Stäben und Draht, Herstellung von Blech, Herstellungslager, Verwaltung) war die Prävalenz von CBD (7 %) siginifikant unter denjenigen erhöht, die jemals in der Herstellung von Stäben und Draht beschäftigt waren. Auch innerhalb von Untergruppen in diesem Bereich trat CBD häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Die Mediane der Berylliumkonzentration in diesen Teilbereichen lagen zwischen 0,03 und 0,12 µg/m³. Bei etwa 25 % der personenbezogenen Expositionen überstieg die Berylliumkonzentration 0,2 µg/m³. Die Autoren berichten jedoch, dass bei keinem der Fälle eine BeS oder CBD auftrat, wenn weniger als 5% Überschreitungen eines Grenzwerts von 200 µg/m³ (als T-Staub) auftraten ("None of the individual processes or jobs where fewer than 5% of samples may have exceeded 0.2 µg/m³ had a statistically significant risk of either sensitization or CBD"). Andererseits wird auf die kleine Fallzahl als limitierenden Faktor in der Aussagekraft verwiesen, auch darauf, dass das Kontrollkollektiv nicht unbelastet war und dass solche Querschnittsstudien dazu tendierten, das Risiko für Erkrankungen zu unterschätzen (Schuler et al., 2005).

Arjomandi et al. (2010) berichten vom Auftreten von CBD und Sensibilisierung im Lawrence Livermore National Laboratory und in Rocky Flats. In der Publikation werden zum Teil niedrige durchschnittliche Raumluftkonzentrationen von Beryllium berichtet, ohne dass diese Daten hinreichend der persönlichen Expositionshöhe zuzuordnen wären und ohne dass hinreichende historische Expositionsdaten bekannt wären. Für eine quantitative Auswertung ist die Studie daher ungeeignet.

Der Zusammenhang zwischen Berylliumexposition und dem Auftreten von BeS und CBD wurde von Kelleher et al. (2001) in einer Kohorte von Beschäftigten eines Betriebs untersucht, in dem Präzisionsteile aus Beryllium hergestellt werden. Verarbeitet wurden dort seit 1969 Berylliummetall, -legierungen und BeO. Die durchschnittliche Beschäftigungsdauer der Untersuchten lag bei 11,7 Jahren (1 Monat – 29 Jahre). Das erste Screening von 1995 – 1997 umfasste 235 Personen, das Follow-Up in 2-Jahres-Intervallen 187. Fünfzehn der 235 Personen hatten abnormale Befunde im BeLPT, weitere 7 in den Follow-Ups. Von diesen 22 unterzogen sich 19 einer klinischen Abklärung, die bei 13 die Diagnose CBD ergab und bei 2 weiteren eine wahrscheinliche CBD. Vier Personen hatten eine BeS. Achtzehn von 20 Arbeitern mit CBD/BeS waren zumindest zeitweilig als "Maschinisten" im Betrieb beschäftigt gewesen.

In Bereichen mit und ohne Berylliumbearbeitung wurden personenbezogene Messungen zur Berylliumbelastung durchgeführt. Mithilfe dieser Daten und Daten zur Tätigkeit wurden kumulative Berylliumbelastungen (in µg/m³ Jahre) berechnet und als als individuelle LTW (lifetime weighted averages) in µg/m³ ausgewiesen, indem die kumulative Belastung durch die Zahl der Beschäftigungsjahre geteilt wurde. Von den 100 personenbezogenen Messungen ergaben 50 Konzentrationen unterhalb von 0,2 µg/m³ Gesamtberyllium, der Median lag bei 0,13 µg/m³ (Bereich 0,006 – 22,62 µg/m³). Zwischen "Fällen" mit BeS/CBD und

"Kontrollen" (ohne nachgewiesene BeS/CBD) bestand kein Unterschied in der kumulativen Exposition. Zwölf der 20 Fälle hatten LTW > 0,2 µg/m³, 16 LTW > 0,1 µg/m³, und 4 hatten LTW im Bereich von 0,02 – 0,1 µg/m³. Unterhalb von 0,02 µg/m³ waren keine Fälle von BeS/CBD zu verzeichnen. Allerdings wurde bei vier Arbeitern, die weniger als drei Monate beschäftigt waren und für die keine Berylliumexposition angegeben wurde, die Diagnose BeS oder durch Lungenbiopsie bestätigte CBD gestellt. Madl et al. (2007) kritisieren an der Erhebung, dass historische Expositionen unterbewertet worden seien und dass bei den einzelnen Fällen teilweise erhebliche Abweichungen vom angenommenen LTW-Wert vorlagen. Ferner meinen sie, dass Spitzenexpositionen relevant zum Befund beitragen würden und dass dies in den bei Kelleher et al. berichteten Mittelwerten (Median) nicht berücksichtigt sei.

In einer späteren Untersuchung im selben Werk wurde eine umfassendere Expositionsabschätzung vorgenommen (Madl et al., 2007). Die Expositionsabschätzung erstreckte sich bis zum Jahr 2005. LTW wurde für sieben weitere Arbeiter abgeschätzt, für die inzwischen BeS oder subklinische CBD diagnostiziert worden war. Seit der Untersuchung von Kelleher et al. (2001) waren mehrere Verbesserungen vorgenommen worden, um die Belastung der Beschäftigten zu reduzieren. Von den 27 Personen im Werk mit BeS oder subklinischer CBD hatte eine Person eine mediane LTW von 0,02 – 0,05 µg/m³, sechs Personen hatten eine LTW von 0,05 – 0,1 µg/m³, acht von 0,1 – 0,2 µg/m³, sieben von 0,2 – 0,4 µg/m³ und fünf eine LTW > 0,4 µg/m³. Auf Basis der Mittelwerte statt der Mediane ergaben sich etwas höhere Werte, und kein Fall hatte eine Belastung von < 0,05 µg/m³. Nach der Interpretation der Autoren wird jedoch der Mittelwert als (LTW) als möglicherweise weniger geeignetes Maß betrachtet. Stattdessen werden z.B. die 95-Perzentile (mit 95-Prozent der Belastungen bei niedrigerer Exposition) als Bewertungsmaß herangezogen. Es wird wiederum vermutet, dass die Expositionsspitzen relevant zum Befunde beigetragen hätten. Schlussfolgernd diskutieren Madl et al., dass bei allen Fälle, die eine Berylliumsensibilisierung oder der CBD aufwiesen, eine Wahrscheinlichkeit von mindestens 41% bestehe, dass sie gegenüber 50 ng Be /m³ oder mehr exponiert waren. Die Autoren meinen, dass bei dieser Datenlage die Einhaltung von 200 ng/m³ in 95% der Zeit das Risiko für BeS und CBD gering sei.

Aus den Untersuchungen ergibt sich somit, dass eine Berylliumbelastung, ausgedrückt als LTW, zumindest in Höhe von 200 ng/m³ (Median oder Mittelwert), möglicherweise darunter, noch mit der Diagnose einer BeS oder CBD assoziiert ist (LOAEC). Eine neuere Studie von Mikulski et al. ((Mikulski et al., 2011a; Mikulski et al., 2011b) stützt die Größenordnung dieser Effektkonzentration.

Die Empfindlichkeit gegenüber Beryllium scheint eine genetische Komponente zu beinhalten, die mit einem Aminosäureaustausch in Position 69 des Exons 2 im HLA-DPB1-Genprodukt einhergeht (McCanlies et al., 2004). Verschiedene molekularepidemiologische Studien haben gezeigt, dass Allele mit Glutamsäure in Position 69 der B1-Kette des HLA-DPB1-Moleküls (DPßE69-Fälle) zu einem erhöhten Risiko sowohl für BeS wie für CBD führt. Die HLA-DPB1Glu69 Häufigkeit lag bei sensibilisierten Arbeitnehmern zwischen 39 und 90% und bei CBD-Erkrankten zwischen 53 und 97% im Vergleich zu Nichtsensibilisierten, die eine Häufigkeit im Bereich von 19-48% aufwiesen. Obwohl die Häufigkeit von HLA-DPB1Glu69 in Personen mit BeS und CBD erhöht ist (73-95%), führt das Vorliegen von HLA-DPB1Glu69 bei 30-40% nicht zu BeS oder CBD. Also spielen zusätzliche Faktoren eine Rolle, die nicht eindeutig geklärt sind. Zahlreiche weitere genetische Unterschiede werden signifikant mit CBD assoziiert (Rosenman et al., 2011; Yucesoy und Johnson, 2011). Der Zusammenhang zwischen HLA-DPB1Glu69 und CBD-Erkrankung wurde inzwischen durch weitere Studien bestätigt und erhärtet (McCleskey et al., 2009; Silveira et al., 2012)

Eine neue Fall-Kontroll-Studie von Van Dyke et al. (2011a) beschäftigte sich mit der Exposition gegenüber Beryllium in einer Nuklearwaffenherstellung in Oak Ridge, Tennesee. 19 Fälle von CBD und 35 Fälle von BeS wurde 127 Kontrollen gegenübergestellt. Für die Ausweisung als BeS-Fall wurden mindestens 2 positive BeLPT gefordert. Bei BeS-Fällen konnte nicht in allen Fällen CBD ausgeschlossen werden (teilweise nicht getestet). CBD-Fälle hatten zugleich BeS. Kontrollen durften keine positiven BeLPT-Befunde zeigen. Signifikant mehr exponierte Personen mit CBD waren farbige Afroamerikaner; hier konnten nicht genügend Kontrollpersonen gefunden werden. In einer der Hauptinstitutionen, die in die Beobachtung eingeschlossen wurden, lag die mittlere Expositionsdauer bei 25 Jahren (Median; Spanne: <1-47 Jahre). Die Expositionshöhe bei den CBD-Fällen betrug im Median 0,11 µg/m³ gegenüber der Kontrolle (Expositionshöhe 0,03 µg Be/m³ im Median) bzw. 0,13 µg/m³ (Kontrolle, Arithmetisches Mittel) vs. 0,32 µg/m³ (Exponierte). Für die BeS-Fälle lag die Expositionshöhe im Mittel bei 0,26 µg/m³ gegenüber der Kontrolle (Expositionshöhe 0,02 µg Be/m³ im Median). Die Genotypisierung der Exponierten zeigte, dass die DPBE69-Träger-Eigenschaft bei den BeS-Fällen (82%, p<0,0001) und CBD-Fällen (89%, p<0,001) gegenüber den Kontrollen (36%) erhöht war. Tatsächlich gab es nur 8 Personen mit BeS oder CBD, die nicht DpßE69-Träger waren. Die Odds Ratio für BeS/CBD lag für diese Gruppe bei 6,06 (95%-CI: 1,96-18,7) und für Expositionen (LTWA) über 0,1 µg/m³ bei 3,98 (95%-CI: 1,43-11,0) (Subkohorte mit qualifizierterer Expositionscharakteristik). Eine zunehmende Expositionsdauer war ab etwa 4,7 Expositionsjahren nicht mit einer Wirkungsverstärkung, sondern eher eine Risikoreduzierung verknüpft, wobei diese Beobachtung nach Meinung der Autoren auch an der Häufigkeitsverteilung der zur Verfügung stehenden Fälle oder an einem "healthy worker effect" gelegen haben könnte (van Dyke et al., 2011a). Proctor (2012)[4] kritisiert die Arbeit von van Dyke et al., da CBD die Exposition gegenüber Beryllium voraussetze, also keine unbegrenzte Regression bis zur Kontrolle zulässig sei. Aufgrund der kleinen Fallzahl seien die Konfidenzintervalle (und damit die Unsicherheiten) groß. Das Expositionsmaß der LTWA könnte eine Risikoüberschätzung darstellen, da hierbei auch Phasen mit einer Nullexpositon einbezogen gewesen wären.

LWA [µg/m³]	HLA-DPB1E69-Genotyp	Single *02 (with E69- Allel)	Single E69+, non-*02 (mit E69-Allel)	E69 Homozygot
0,02	1,02 (1,00-1,03)	3,52 (1,45-8,57)	12,16	22,9
0,05	1,04 (1,101-1,07)	3,61 (1,48-8,77)	12,45	23,46
0,1	1,08 (1,02-1,15)	3,75	12,96	24,41
0,2	1,18 (1,04-1,32)	4,06	14,03	26,43

In einer weiteren Studie der gleichen Forschungsgruppe (van Dyke et al., 2011b) wurde ebenfalls die Thematik eines möglichen Zusammenhang zwischen Berylliumexposition, Polymorphismen und CBD und BeS untersucht. Arbeiter (n=386) einer Waffenfirma der USA wurden in einer Fall-Kontrollstudie beobachtet, mit 70 Fällen von BeS, 61 Fällen von CBD und 255 Kontrollen. HLA-DPB1 Genotypen wurden erfasst. Die Berylliumexposition wurde mit Arbeiterinterviews und historischen Expositionsmessungen erfasst. Die folgende Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Befunde:

[4] D.Proctor (2012), Critique of van Dyke et al. (2011) study of beryllium exposed workers at Rocky Flats, ToxStrategies, unpublished document, Santa Margarita, CA, USA

Tabelle 1: Odds Ratio Schätzungen für CBD bei verschiedenen Expositionshöhen (LWA) bei Vorliegen bestimmter Genotypen nach van Dyke et al. (2011b)

Die Autoren schlussfolgern, dass der E69-Polymorphismus und die Berylliumexposition zu einer Erhöhung von CBD beitragen. Der Anstieg zwischen BeS und CBD entwickelt sich unterschiedlich in Abhängigkeit der vorliegenden Polymorphismen. In einer graphischen Darstellung (Abbildung 1) fassen die Autoren die beobachteten Dosis-Wirkungszusammenhänge zusammen:

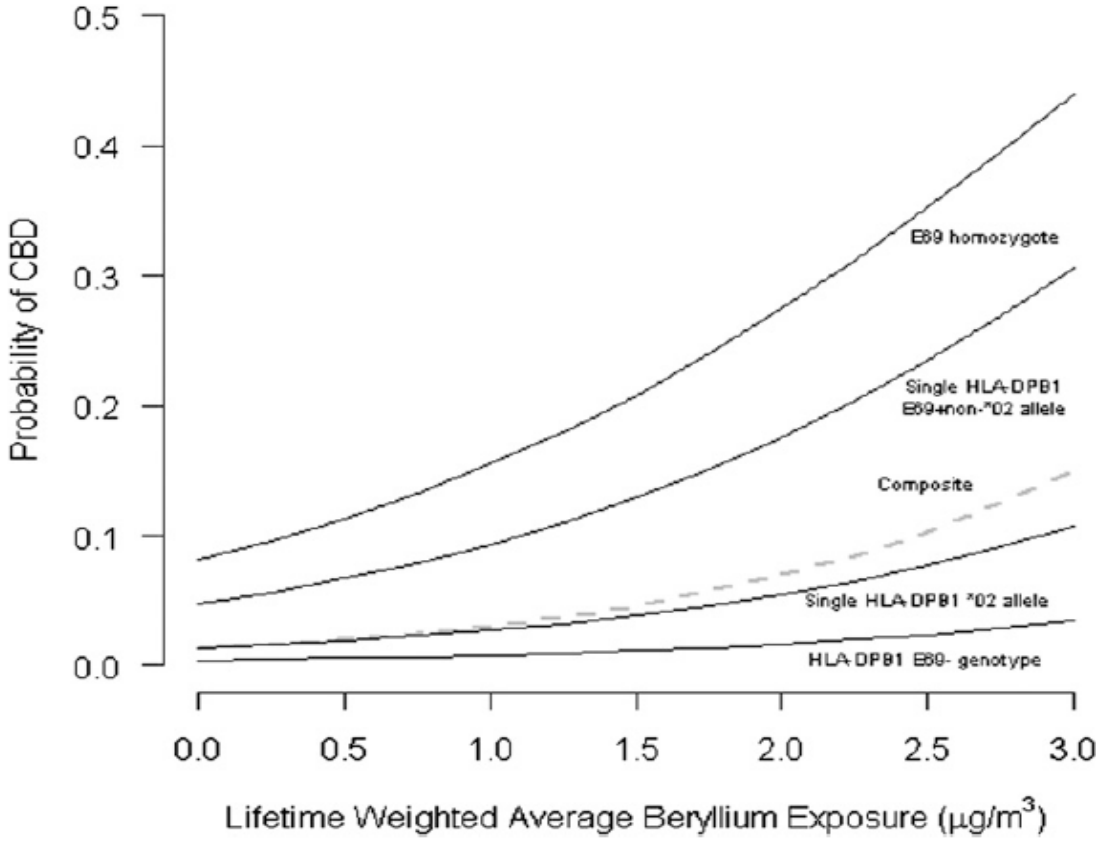

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Berylliumexposition und Wahrscheinlichkeit einer CBD; Übernommen aus van Dyke et al. (2011b)

Auch bei dieser Untersuchung gibt es jedoch Unsicherheiten. Insbesondere die hohe Inzidenz von CBD bei empfindlichen Personengruppen ohne erhöhte Berylliumexposition ist schwer abzugrenzen.

Weitere Untersuchungen bestätigen die Zusammenhänge zwischen BeS oder CBD, wobei in den hier untersuchten Werken die Berylliumkonzentrationen etwas höher lagen als in den genannten Studien (Park et al., 2012; Schuler et al., 2012; Virji et al., 2012):

In einem Kollektiv von 264 Berylliumexponierten zeigten 2,3% (i.e. 6 Personen) eine CBD. Die Gesamtkonzentration von Beryllium wurde abgeschätzt und auch die einatembare Massenfraktion. Die maximale Beschäftigungsdauer lag bei 6 Jahren. Beide Expositionsmaße waren positiv mit CBD (und Sensibilisierung) korreliert. Die niedrigste durchschnittliche Konzentration, bei der CBD gefunden wurde, lag bei 0,2 µg/m³ (Gesamtmasse) bzw. 0,17 µg/m³ (einatembare Fraktion). Keine Fälle wurden in dem Quartil mit der niedrigsten Exposition (< 0,05 µg/m³ Durchschnitt) gefunden. Die kumulierte Exposition in µg/m³-Jahren soll die beste Korrelation ergeben haben, ist jedoch nicht linear auf eine

Durchschnittkonzentration umrechenbar. Auch die Autoren dieser Studie meinen, dass die Sensibilisierung vermutlich mit erhöhten Spitzenexpositionswerten assoziiert war, wobei diese Aussage angesichts der absolut niedrigeren Sensibilisierungskonzentration (niedrigste berichtete Durchschnittskonzentration mit Sensibilisierung 90 µg/m³) für eine quantitative Bewertung von CBD nicht aussagekräftig ist. Die kürzeste Zeitspanne bis zur Diagnose einer CBD war 1,9 Jahre. Die Autoren verweisen darauf, dass bei einer früheren Bewertung eine ähnliche Prävalenz bestanden habe trotz höherer Belastung. Sie führen zudem aus, dass durch die kurze Gesamtbeschäftigungsdauer (≤ 6 Jahre) eine Beschränkung für die Verallgemeinerungsmöglichkeit bedeute ("the limited power to detect an effect for CBD, due to the truncated period of exposure, may have precluded identification of additional exposure-response patterns"). Sie verweisen auf die Notwendigkeit, weitere Einflussgrößen zu testen wie dermale Exposition, Spitzenkonzentrationseinflüsse, chemische Form von Beryllium und Löslichkeit der Verbindung (Schuler et al., 2012).

Verschiedene Berichte (Bailey et al., 2010; Cummings et al., 2007; Thomas et al., 2009; Thomas et al., 2013) dokumentieren eine Abnahme der Inzidenz von BeS und CBD durch Reduktion der Exposition, sind jedoch nicht geeignet, um eine Effektschwelle festzustellen.

In Untersuchungen an Beschäftigten der Herstellung von BeO-Keramiken wurde außerdem beschrieben, dass auch der demalen Exposition gegenüber Beryllium eine Rolle hinsichtlich der Prävalenz einer BeS zukommt (Cummings et al., 2007).

Eine neuere Kohortenstudie untersuchte erstmalig Zusammenhänge zwischen dem Tod durch Lungenkrebs, anderen Tumoren und nicht-kanzerogene Erkrankungen und der Berylliumexposition in allen sieben US-amerikanischen Werken, in denen seit den 1940er-Jahren Beryllium hergestellt und verarbeitet wird (Schubauer-Berigan et al., 2011a). Nähere Einzelheiten zu dieser Studie werden im Kapitel 7.2 (humankanzerogene Wirkungen) gegeben (Tabelle 4). Hinsichtlich der nicht-kanzerogenen Effekte zeigten sich folgende Zusammenhänge: Die Gesamtsterblichkeit war im Vergleich zur US-Bevölkerung leicht erhöht (SMR 1,04, 95 % C.I. 1,02 – 1,07). Aufgeschlüsselt nach Todesursachen zeigte sich für die Gesamtkohorte neben der schon früher beobachteten erhöhten Sterblichkeit durch Lungenkrebs auch ein erhöhtes Risiko, an Pneumokoniose und anderen Atemwegserkrankungen zu sterben (SMR 1,99, 95 % C.I. 1,67 – 2,35). Bei einer Betrachtung multipler Todesursachen fanden sich ebenfalls signifikant erhöhte Risiken für Pneumokoniose (unter Ausschluss von Asbestose und Silikose), COPD und für Gefäßerkrankungen einschließlich denen des Lungenkreislaufs; numerisch erhöht waren (neben den Risiken für Harnwegstumoren) chronische und unspezifische Nierenerkrankungen. Die Ergebnisse für die einzelnen Werke standen in Einklang mit der Gesamtbewertung, waren aber meist nur in den größten Werken (Lorain, Reading, Lucky) signifikant, vermutlich wegen der nur dort ausreichend hohen Fallzahlen. Mit Ausnahme von "Pneumokoniose und anderen Atemwegserkrankungen" bestand kein Zusammenhang zwischen Beschäftigungsdauer (nach Quartilen) und SMR. Zwischen Pneumokoniose (ohne Asbestose und Silikose) und der Beschäftigungsdauer (nach Quartilen: <1, 1 - <5, 5 - <10, ≥ 10 Jahre) bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang, der mit jedem Quartil zunahm und bei der höchsten Beschäftigungsdauer ein SMR von 25 (95 % C.I. 18,3 – 33,5) erreichte.

Für eine Subkohorte von 5436 Beschäftigten in Reading, Elmore und Hazleton konnten ab den 1950er (Elmore, Hazleton) bzw. den 1970er Jahren (Reading) Berylliummessungen ausgewertet und anhand dieser Daten eine Arbeits-Expositions-Matrix erstellt werden. Für andere Todesursachen außer Krebs bestanden erhöhte Risiken im höchsten Quartil bzw. positive Trends für COPD. Wurden Kurzzeitbeschäftigte ausgenommen, waren auch die Risiken bzw. Trends für Pneumokoniose und für Gefäßerkrankungen erhöht. Soweit sich Luftkonzentratio-

nen zuordnen lassen, lag die Expositionshöhe in der Kohortenstudie von Schubauer-Berigan et al. (2011a) höher als diejenigen Konzentrationen, die oben für CBD genannt wurden (vgl. Tabelle 4). Eine Extrapolation auf vergleichbare Expositionshöhen zur Ermittlung eines LOAEL höhen wäre mit zusätzlichen relevanten Unsicherheiten verbunden.

Es liegen auch Daten vor, nach denen in der Nachbarschaft von Beryllium verarbeitender Industrie eine erhöhte Anzahl von CBD-Fällen in der Allgemeinbevölkerung beobachtet worden seien. Die meisten Studien hierzu liegen lange Zeit zurück (alle Daten vor 1969). Allerdings gibt es eine neuerliche Studie von 2008, in der historische Daten (Luftanalysen aus dem Jahr 1958) im Bereich von Reading (Pennsylvania) ausgewertet wurden. Die geschätzte damalige Expositionshöhe lag bei 15-28 ng/m³, möglicherweise mit Spitzenexpositionen mit mehr als 350 ng/m³. Berufliche Exposition wurde ausgeschlossen. 8 Fälle (5 definitive, 3 wahrscheinliche) wurden diagnostiziert. Die Autoren vermuten, dass noch mehr Fälle bekannt werden, da lange Latenzzeit und Fehldiagnosen eine umfassende Dokumentation bisher verhindert haben (Maier et al., 2008).

In neueren Arbeiten zur Expositionsmessung wurde angemerkt, dass klassische Expositionserfassungen an Berylliumarbeitsplätzen, für die die „Gesamtmasse“ („total mass“) erfasst wurde, ein Verfahren angewandt wurde, dass nur Berylliumpartikel mit einem Durchmesser ≤ 37 mm damit berücksichtigt wurden. Gleichzeitig sei jedoch für die Berylliumsensibilisierung wahrscheinlich nicht nur der Teil relevant, der in die Lunge geht, sondern auch der Teil, der in den oberen Atemwegen deponiert wird, ggfs. auch mit einem Durchmesser > 37 mm. Deshalb wird angenommen, dass die Erfassungsmethode zu einer Expositionsunterschätzung geführt habe (Sleeth, 2013). Diese Bedenken betreffen alle hier dokumentierten Studien (vgl. zur Diskussion: Abschnitt 9.3).

Tierexperimentelle Daten

Nach einmaliger oder wiederholter inhalativer Exposition gegenüber hohen Konzentrationen Berylliumverbindungen oder metallischem Beryllium zeigen sich bei Versuchstieren ähnlich wie beim Menschen entzündliche Wirkungen im Sinne einer akuten Berylliose. Für die Bewertung einer chronischen Exposition am Arbeitsplatz mit niedrigen Konzentrationen, die beim Menschen zu einer chronischen Berylliose führen können, liegen Daten aus einer russischen Studie vor (Litvinov et al., 1983):

Untersuchungen zu BeO und $BeCl_2$

Eingesetzte Tiere:
Für die Be-Exposition:
320 weiße, nicht näher spezifizierte weibliche Ratten (155 – 160 g);
pro Dosisgruppe 30 oder 50 Tiere

Anzahl der Kontrolltiere:	160 weiße, nicht näher spezifizierte weibliche Ratten
Exposition:	Ganzkörperexposition; 4 Monate; 5d/Woche; 1h/Tag
Partikelgröße:	75 % :0,5 – 1,5 µm
	25 %: 1,5 – 4 µm

Eingesetzte Konzentrationen:

BeO:	0,4 ± 0,08 mg/m³
	0,03 ± 0,008 mg/m³
	0,004 ± 0,0004 mg/m³
	0,0008 ± 0,0002 mg/m³
$BeCl_2$	0,4 ± 0,06 mg/m³
	0,03 ± 0,005 mg/m³
	0,004 ± 0,0003 mg/m³
	0,0008 ± 0,0001 mg/m³

Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf Be-Ion.

Untersuchungen an der Lunge
Histopathologische Untersuchungen
Sektionen nach 2 (während der Exposition) 4 (Expositionsende) sowie 6, 12 und 24 Monate nach Expositionsende (Nachbeobachtungszeit)
Anzahl der pro Sektion untersuchten Tiere: 5 Kontrolltiere und 5 exponierte Tiere pro Dosisgruppe

Autorenaussagen zu pathologischen und immunologischen Untersuchungen zu den einzelnen Be - Expositionskonzentrationen:

Be - Expositionskonzentration*: 0,4 mg/m³*
Deutliche toxische Symptome in der Lunge in Form von ausgeprägten entzündlichen Veränderungen
chronische interstitielle Pneumonie mit Stromasklerose*
BeO: Sklerose mit diffus-fokalem Charakter
$BeCl_2$: perivaskulär, peribronchial; fokaler Charakter der Sklerose

* der Begriff der Stromasklerose wird heute nach Aussagen der Pathologen für die Lungenfibrose verwendet

Be - Expositionskonzentration*: 0,03 mg/m³*

Schwächere toxische Effekte in Form von ausgeprägten entzündlichen Veränderungen in Form von chronischer Lungenentzündung besonders bei BeO

Verstärkung von Stromasklerose* nach Expositionsende

BeO: Sklerose mit diffus-fokalem Charakter; ausgeprägte Autoimmunreaktion

$BeCl_2$: perivaskulär, peribronchial; fokaler Charakter der Sklerose, ausgeprägte Autoimmunreaktion gegen Bronchiolen, Epithel, Stroma (Interstitium)

Be - Expositionskonzentration: 0,004 mg/m³

Keine auffälligen toxischen Effekte

Herde kleiner fokaler Pneumonien am Ende der Expositionszeit nach 4 Monaten

$BeCl_2$: geringe Ansammlungen von perivaskulären Infiltraten

BeO: verdickte Alveolarzwischenwände

Autoimmunprozesse ähnlich wie bei 0,03 (gleiche Zielstrukturen), aber geringer in der Ausprägung und Tendenz zur Abschwächung nach 24 Monaten

Hypotrophie in den Bronchien – aber nicht signifikant erhöht

Be - Expositionskonzentration*: 0,0008 mg/m³*

Keine toxischen Effekte

Keine pathologischen Veränderungen in der Lunge

Keine Veränderung in der Überlebensrate

Immunologie: leichte Anzeichen einer Reaktion des lymphoiden Gewebes zum Ende der Beobachtungszeit

$BeCl_2$: Erhöhung von Antikörpern im Blut (Lymphozyten mit Antikörpern gegen Lungengewebe)

Parallel wurden kanzerogene Effekte in dieser Studie ausgewertet (siehe Abschnitt 7).

In-vitro-Stimulation von Lymphozyten auftreten, fehlt bisher. Neuere Untersuchungen weisen auf Parallelen in der Reaktion auf Beryllium im Mausmodell hin, doch wurden die Tiere dabei kurzzeitig hohen Berylliumkonzentrationen ausgesetzt (20 – 60 µg/m³), sodass die Übertragbarkeit der Exposition auf Arbeitsplatzbedingungen als nicht gegeben angesehen wird (ACGIH, 2009).

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Immuntoxizität nach subakuter Expositionsdauer (inhalative Exposition gegenüber 250 µg/m³) in der Maus zeigte im Vergleich zwischen Beryllium, Berylliumoxid und Berylliumaluminium Beryllium die stärksten Entzündungen in der Lunge sowie erhöhten Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α) und CD4+T-Level, während bei Berylliumoxid die höchsten Interleukin I2(IL-I2) und Interferon-γ (IFN-γ)-Werte induzierte. BeAl erwies sich als am wenigsten toxisch, was jedoch auch durch die unterschiedliche Partikelgröße bedingt sein kann (Muller et al., 2011). Die Beobachtung stimmt grundsätzlich mit der Vermutung überein, dass lösliche Be-Verbindungen weniger toxisch sein könnten als gering lösliche Verbindungen.

Reproduktionstoxizität

Es liegen keine ausreichenden Studien zu Effekten auf die Fertilität oder zur Entwicklungstoxizität von Beryllium vor (ATSDR, 2002). Angesichts des sehr sensitiven Endpunkts der CBD gibt es keine konkreten Anhaltspunkte, dass reproduktionstoxische Effekte zur kritischen Toxizität würden.

6. Gentoxizität

In vitro

Beryllium bindet im zellfreien System an DNA-Polymerasen und verringert durch eine Hemmung der Korrekturlesefunktion die Exaktheit der DNA-Synthese; dabei nimmt die Zahl von Basensubstitutionen proportional zur Konzentration an Beryllium zu. Darüber hinaus bewirkt Beryllium die Bildung von DNA-Protein-Komplexen (Greim, 2003).

Neuere Untersuchungen mit metallischem Beryllium (Pulver, Durchmesser < 44 µm, Reinheit 99,4 %, 0,4 % BeO) erbrachten in Tests (durchgeführt nach OECD guidelines, sofern für den Test entwickelt) auf mutagene Wirkungen an Bakterien (Ames-Test mit *Salmonella typhimurium* TA1535, 1537, 98, 100 sowie mit *Escherichia coli* WP2 uvrA), im HPRT-Test an V79-Zellen und im Test auf Chromosomenaberrationen in Humanlymphozyten in An- und Abwesenheit von S9 keine Hinweise auf mutagene bzw. klastogene Wirkungen. In derselben Studie fanden sich auch keine Hinweise auf eine Steigerung der DNA-Reparatur im UDS-Test an Rattenhepatozyten. Hingegen zeigte sich eine Hemmung der durch 2-Acetylaminofluoren induzierten UDS in Rattenhepatozyten sowie eine Zunahme der Zelltransformation in SHE-Zellen. Die analytisch bestimmten Konzentrationen an Beryllium lagen in diesen Tests im Bereich von 4 – 61 µg/l (im unverdünnten Be-Extrakt) (Strupp, 2011a). Die Arbeiten wurden jedoch wegen ihres Versuchsdesigns kritisiert (vgl. hierzu Abschnitt 8).

Berylliumverbindungen (Berylliumoxid, -sulfat, -chlorid, -nitrat) zeigten in Standardtests an Bakterien (Ames-Test) durchweg keine mutagenen Wirkungen, in zwei Untersuchungen zeigte sich eine komutagene Wirkung in Anwesenheit von 9-Aminoacridin, nicht aber bei UV-Bestrahlung (IARC, 1993; NRC, 2007). Rec-assays mit *Bacillus subtilis* und *Escherichia coli* und ein Biolumineszenztest mit *Photobacterium fischeri* erbrachten sowohl positive wie negative Befunde, wobei sich kein Zusammenhang mit der Art der eingesetzten Berylliumverbindung erkennen lässt. In Tests mit der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* auf Rekombinationen bzw. im host-mediated assay zeigte sich keine gentoxische Wirkung (NRC, 2007).

In mehreren Tests an Säugerzellen zeigten sich gentoxische Wirkungen. So erbrachten zwei HPRT-Tests mit Berylliumchlorid an CHO- bzw. V79-Zellen positive Befunde. In Untersuchungen an Lymphozyten von Menschen wie von Schweinen sowie in SHE-Zellen fanden sich nach Einwirkung von Berylliumsulfat oder –chlorid Chromosonenaberrationen, in einer vierten Studie an CHO-Zellen konnte dies ebenso wie in einer zytogenetischen Studie an Lungenzellen des Chinesischen Hamsters nicht beobachtet werden. Die Rate von Schwesterchromatidaustauschen (SCE) war in der Mehrzahl der Untersuchungen erhöht. Im UDS-Test an Rattenhepatozyten führte Berylliumsulfat nicht zu verstärkter DNA-Reparatur. Hingegen ließen sich in der DNA von Tracheaepithelzellen der Ratte nach Einwirken von Berylliumsulfat oder –oxid DNA-Schäden nachweisen. Dabei war nur solches Berylliumoxid (BeO) aktiv, das bei niedrigerer Temperatur gebrannt worden war, während das bei höherer Temperatur gebrannte BeO keine Wirkung zeigte.

Ähnliche Unterschiede zeigten sich auch im Zelltransformationstest an Tracheaepithelzellen, in denen bei höheren Temperaturen gebranntes BeO unklare Effekte zeigte, bei niedrigen

Temperaturen gebranntes BeO jedoch Zelltransformation induzierte (NRC, 2007). In anderen Studien an SHE-Zellen, BALBc/3T3-Zellen (Keshava et al., 2001) und in virusinfizierten Embryonalzellen von F344-Ratten führte Berylliumsulfat ebenfalls vermehrt zu Zelltransformationen. Sofern geprüft (nur 3T3-Zellen), induzierten diese transformierten Zellen in Nacktmäusen Tumoren. Diese Tumoren zeigten eine Amplifizierung von Onkogenen und eine verstärkte Expression von Onkogenen bei supprimierter Expression von Genen, deren Proteine für DNA-Synthese, -Reparatur und Rekombination eine Rolle spielen (Greim, 2003).

Untersuchungen zur Gentoxizität von Berylliumverbindungen, die in der Natur vorkommen und als Ausgangsstoffe zur Berylliumherstellung dienen (Beryll und Bertrandit), liegen nicht vor.

In vivo

Berylliumsulfat induzierte im Knochenmark von CBA-Mäusen keine vermehrte Bildung von Mikrokernen. Die oral verabreichten Dosen entsprachen 50 bzw. 80 % der über 4 Tage maximal möglichen Dosis und führten zu einer starken Suppression der Erythropoese im Knochenmark (IARC, 1993).

In einer neueren Untersuchung an männlichen Mäusen wurden nach einmaliger und nach wiederholter oraler Verabreichung von Berylliumchlorid (93,75 – 375 mg/kg · d, einmalig oder bis zu 21 Tage) jedoch dosisabhängig Chromosomenaberrationen sowohl in Knochenmarkzellen als auch in Spermatozyten festgestellt. Außerdem stieg dosisabhängig der Prozentsatz abnormaler Spermien. Die verabreichten Dosen entsprachen 1/16 bis ½ LD_{50}. Alle Wirkungen wurden durch die gleichzeitige Gabe von Selen in Verbindung mit den Vitaminen A, C und E abgeschwächt (Fahmy et al., 2008).

Attia et al. (2013) fanden DNA-Schäden (Strangbrüche, Micronuclei, Schäden nach Comet-Assay) bei Swiss-Albino Mäusen, denen 5,75 bis 23 mg/kg Berylliumchlorid, gelöst in Salzwasser, per Schlundsonde verabreicht wurden (einmalig/Tag für bis zu sieben Tagen, je nach Einzeltest). Auch hier fanden die Autoren, dass oxidative Schädigungen eine zentrale Rolle bei der Gentoxizität gespielt hatten: *„Increased oxidative stress was directly correlated with increased bone marrow DNA strand breaks and MN formation, which further indicated that involvement of oxidative stress and oxidative DNA damage may be one of the most important factors responsible for the bone marrow genotoxicity induced by $BeCl_2$."* Allerdings weisen sie auch darauf hin, dass zugleich eine Veränderung in der DNA- Reparaturkapazität nachgewiesen worden sei: die durch oxidativen Stress geschädigte DNA sei demnach nach Berylliumexposition auch unzureichend repariert worden (Attia et al., 2013).

Aus Embryonen von Syrischen Hamstern, deren Mütter während der Gestation mit Berylliumsulfat (i.p.) behandelt worden waren, konnten transformierte Zellen isoliert werden. Bei Ratten, die nach einmaliger Inhalation von Berylliummetall Tumoren der Lunge entwickelten, fanden sich keine Mutationen im p53- und c-raf-1-Onkogen, bei einem Teil der Tiere konnten jedoch Anzeichen von Mutationen im K-ras-Onkogen nachgewiesen werden. In anderen Untersuchungen an Ratten konnte nach chronischer Exposition gegenüber metallischem Beryllium in den so erzeugten Lungentumoren eine Hypermethylierung und damit Deaktivierung des Tumorsuppressorgens p16 und des Östrogenrezeptor-α-Gens beobachtet werden (Greim, 2003; NRC, 2007).

Bei Edelsteinschleifern, die mehr als vier Stunden in der Woche gegenüber berylliumhaltigem Staub exponiert waren, zeigten sich im Vergleich zu Schleifern mit geringerer Exposition

keine Unterschiede in der Häufigkeit von SCE oder Mikrokernen. Eine Kontrollgruppe ohne Berylliumexposition gab es nicht (Greim, 2003).

Weitere *In-vivo*-Befunde liegen uns nicht vor.

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

Es liegen Untersuchungen an Ratten, Mäusen, Hamstern, Kaninchen und Affen vor, in denen Beryllium bzw. Berylliumverbindungen inhalativ, intratracheal, oral, intravenös, intraperitoneal oder intramedullär verabreicht wurden. Dabei handelt es sich um ältere Studien, die mit nur einer Dosis und z. T. ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurden, oft fehlen auch Informationen zum Tierstamm, zur Zahl und zum Alter der eingesetzten Tiere, zur analytischen Bestätigung der eingesetzten Konzentrationen, zur genauen Expositions- oder Beobachtungsdauer oder/und zur statistischen Auswertung. Praktisch alle diese Studien weisen daher aus heutiger Sicht Defizite im Studiendesign oder/und der Dokumentation auf.

Im Vordergrund steht die kanzerogene Wirkung von Beryllium bzw. dessen Verbindungen auf die Lunge nach inhalativer oder intratrachealer Exposition. Bei Kaninchen und Mäusen verursachten Beryllium und dessen Verbindungen (Berylliumoxid, Zinkberylliumsilikat, Berylliumsilikat, Berylliumoxid) nach intravenöser oder intramedullärer Verabreichung außerdem Osteosarkome, einen insbesondere bei Kaninchen seltenen Tumor. Dieser Tumor wurde bei Kaninchen auch nach inhalativer Exposition gegenüber Berylliumoxid gefunden, allerdings zeigte sich dabei keine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Greim, 2003; WHO, 1990). Tumoren in anderen Organen wurden nicht festgestellt.

Inhalativ

Eine Übersicht über Studien zum Auftreten von Lungentumoren nach inhalativer Exposition gegenüber Berylliumverbindungen gibt Tabelle 2. Bei den gefundenen malignen Tumoren handelt es sich um Adeno- und Plattenepithelkarzinome sowie um epidermoide Karzinome und in einigen Fällen auch um Pleuramesotheliome (Greim, 2003). Auch wenn die einzelnen Studien - wie genannt - Mängel aufweisen und nicht den heutigen Anforderungen an Studienqualität und –dokumentation genügen, so zeigen die Befunde in ihrer Gesamtheit, dass Berylliumverbindungen ein kanzerogenes Potenzial zuzuschreiben ist. Dies gilt sowohl für die wasserlöslichen bzw. relativ leicht bioverfügbaren Verbindungen (Berylliumsulfat, - chlorid, -fluorid, -hydrogenphosphat) wie auch für schwer lösliche wie metallisches Beryllium, Berylliumoxid (BeO) und Beryll mit Ausnahme von Bertrandit. Einige der Untersuchungen (Finch et al., 1998b; Nickell-Brady et al., 1994) zeigen, dass die Lungendosis, die bei entsprechend hoher Kurzzeitexposition mit Beryllium über einen oder wenige Tage erreicht wird, Monate später zum Entstehen von Lungentumoren führen kann. Andere Untersuchungen (Reeves und Deitch, 1971) weisen darauf hin, dass das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der ersten Exposition größeren Einfluss haben könnte als die Expositionsdauer: So lag die Tumorinzidenz bei jungen Ratten, die gegenüber 35,66 µg Be/m³ in Form von Berylliumsulfat exponiert wurden, nach 3 wie nach 18 Monaten Exposition gleich hoch bei 86 %, war damit aber deutlich höher als bei älteren Tieren, die 3 Monate exponiert worden waren (15 – 40 %).

Das Berylliummineral Bertrandit führte bei Ratten zwar zur Entstehung von granulomatösen Schäden und atypischen Zellproliferationen in der Lunge, nicht aber zu Tumoren. Bei Hamstern traten 12 Monate nach Beginn sowohl der Beryll- als auch der Bertranditexposition atypische Proliferationen und Schäden auf, die nur hinsichtlich ihrer Größen nicht als bronchiolare

Alveolarzelltumoren angesehen wurden. Bei Affen traten Anzeichen staubbedingter Veränderungen auf (Ansammlungen staubbeladener Makrophagen und Entzündungszellen), aber keine Tumoren. Das untersuchte Beryllerz enthielt neben 4,1 % Beryllium 63,6 % Silikat und 1,9 % Quarz, der untersuchte Bertrandit neben 1,4 % Beryllium 63,9 % Silikat, davon je 23,5 % Quarz und Crystobalit. Es wurden jedoch keine Anzeichen einer Silikose festgestellt. Die nicht festgestellte kanzerogene Wirkung von Bertrandit im Vergleich zu Beryll kann weder auf unterschiedliche Partikelgrößen noch auf den niedrigeren Berylliumgehalt des Bertrandits und damit in der Expositionsluft zurückgeführt werden, da in anderen Untersuchungen, insbesondere denen mit dem ebenfalls schwer löslichen BeO, bereits sehr viel niedrigere Be-Expositionen Lungentumoren hervorriefen.

Die Versuchsbedingungen der Studien von Litvinov (1983) sind gesondert berichtet (siehe Tabelle 3) und Abschnitt 4 (Toxizität nach wiederholter Exposition).

Es wurde die Anzahl der Tiere mit malignen epithelialen Blastomen und Adenokarzinome in der Lunge erfasst (Der Begriff des Blastoms wurde früher häufig als Synonym für Tumoren verwendet. Die WHO charakterisierte mit dem Begriff „Blastom“ einen Tumor, der „aus unreifen oder primitiven epithelialen und stromalen Elementen“ besteht und sich „als Ansammlung kleiner polygonaler oder sternförmiger Zellen in einem lockeren Stroma zeige, welches embryonalem Mesenchym ähnele, in das unregelmäßige azinäre oder tubuläre epitheliale Strukturen eingebettet seien“. Pulmonale Blastome sind typischerweise peripher lokalisiert und kommen in allen Altersgruppen beim Menschen vor. Ein Verweis zur WHO-Charakterisierung fehlt in der Veröffentlichung, so dass mit dem Begriff Blastom eher das Synonym für den Lungentumor allgemein gemeint scheint.)

BeO: Tumoren wurden nicht weiter differenziert

$BeCl_2$: epitheliale Tumoren

Bei hoher Expositionskonzentration ist die Aktivität zur Tumorbildung bei Exposition gegen $BeCl_2$ höher als bei BeO, bei geringeren Expositionen dreht sich das Verhältnis um.

Zu Details der Befunde vgl. Tabelle 3.

Zu der Studie ist kritisch anzumerken, dass der getestete Rattenstamm nicht genau charakterisiert ist. Es erfolgen keine Angaben über die mittlere Lebenszeit der Kontrollen. Da die geringste Konzentration keine adversen Effekte hatte und eine Lebenszeit von 2 Jahren angegeben ist, kann nur vermutet werden, dass die Kontrollen ebenfalls 2 Jahre gelebt haben. Es fehlt aber für beide Gruppen die Angabe der mittleren Lebenszeit. Ferner gibt es keine Information über die histologische Befundung der Kontrolltiere (besonders auch der Lunge).

Tabelle 2: Lungentumoren im Tierexperiment nach inhalativer Exposition gegenüber Berylliumverbindungen

Art; Anzahl, Geschlecht	Konzentration in Luft (µg Be/m³)	Dauer der Exposition	Tumorinzidenz	Studie
Beryllium				
F344 Ratte (4 Gr.; je 30 ♀, 30♂)	0 410000 500000 830000 980000	Kontrolle; außerdem jeweils 1 x: 30 min, Lungendosis 40 µg 8 min, Lungendosis 110 µg 48 min, Lungendosis 360 µg 39 min, Lungendosis 430 µg	n.u. nach 14 Monaten insgesamt 64 % Tumoren	Nickell-Brady et al. (1994), Finch et al. (1996)
Ratte	0 470000 k.A. 960000	Kontrolle; außerdem jeweils 1 x: 10 min, Lungendosis 33 µg k.A., Lungendosis 84 µg 41 min, Lungendosis 420 µg	Tumorinzidenz erhöht, höchste Dosis: hohe akute Letalität (37 % M, 49 % W)	Finch et al. (1996), Strupp (2011b)
Maus, p53-knockout (je 15 ♀, 15♂)		1- 3 h (Kontrolle), außerdem jeweils 1- 3 h, 1 x , Lungendosis 15 µg Be 2,3 h/d, 3 d, Lungendosis 60 µg Be	0/30 0/29 4/28 nach 19 Monaten	Finch et al. (1998a)
Maus, p53-Wildtyp (je Gr 15 ♀, 15♂)		1 – 3 h (Kontrolle), außerdem 1 x 2,3 h/d, 3 d, Lungendosis 60 µg Be	0/30, 0/28 nach 23 Monaten	Finch et al. (1998a)
Maus (C3H) (je 34 ♀)	0 18000 73000 138000 998000	Kontrolle 10,5 min, Lungendosis 1,7 µg 23 min, Lungendosis 2,6 µg 62 min, Lungendosis 12 µg 90 min, Lungendosis 34 µg	Keine Tumoren beschrieben nach 350 d	Finch et al. (1998b)
Berylliumsulfat $BeSO_4 \cdot 4 H_2O$				
Ratte (k. w. A.)	1,8 – 2	8 – 21 Monate, 33 – 38 h/Woche 9 – 24 Monate, 33 – 38 h/Woche 13 – 16 Monate, 33 – 38 h/Woche	25/50 43/95 3/15	Vorwald (1962)[4]
Ratte	2,8	18 Monate, 33 – 38 h/Woche	13/21	Vorwald et al. (1966)
Ratte (k. w. A.)	18	3 – 22 Monate, 33 – 38 h/Woche 8 – 21 Monate, 33 – 38 h/Woche 9 – 24 Monate, 33 – 38 h/Woche 11 – 16 Monate, 33 – 38 h/Woche	72/103 31/63 47/90 9/21	Vorwald (1962)
Ratte	21 – 42	18 Monate, 33 – 38 h/Woche	Fast 100 %	Vorwald (1962)
Wistar Ratte 27 ♀,♂, Sherman	32 – 35	6 – 9 Monate, 44 h/Woche	58/136 (18 Adenome, 7	Schepers et al. (1957)

Art; Anzahl, Geschlecht	**Konzentration in Luft (µg Be/m³)**	**Dauer der Exposition**	**Tumorinzidenz**	**Studie**
Ratte (109 ♀,♂; Kontrolltiere: 69♂, 70 ♀ Wistar; je 70 Sherman)			Schleimhauttumoren, 47 karzinome, 1Pleutamesotheiom, 3 Sarkome)	
Ratte	33 – 35	12 – 24 Monate, 33 – 38 h/Woche 13 – 18 Monate, 33 – 38 h/Woche	4/8 17/17	Vorwald (1953)[5]
SD CD Ratte (150 ♀, 150 ♂)	34	13 Monate, 35 h /Woche	43/43	Reeves et al. (1967)
Ratte (Charles-River, 20 – 30 Tiere)	36	3 Monate, 35 h /Woche 6 Monate , 35 h/Woche 9 Monate, 35 h/Woche 12 Monate, 35 h/Woche 18 Monate, 35 h/Woche	19/22 33/33 15/15 21/21 13/15	Reeves und Deitch[4] (1969)
Ratte (k. w. A.)	55 180 9000	3 – 18 Monate, 33 – 38 h /Woche 12 Monate, 33 – 38 h/Woche 3- 12 Monate, 33 – 38 h/Woche	55/74 11/27 22/36	Vorwald (1962)[4]
Me.*	3,7 – 30,4	18 – 24 Monate, 30 h/Woche	0/58	Reeves et al. (1972)
Me.*	35	12 Monate	0	Schepers (1961)
Rhesusaffe (4♀)	35 – 200	8 Tage, 6 h/d	0/4	Schepers (1964)
Rhesusaffe (7♂, 6♀)	35	36 Monate, 15 h/Woche	8/11	Vorwald (1968)
Berylliumfluorid BeF_2				
Ratte	9	6 – 15 Monate	10 – 20/200	Schepers et al. (1961)
Rhesusaffe (4♀)	180	8 Tage, 6 h/d	0/4	Schepers (1964)[6]
Berylliumhydrogenphosphat $BeHPO_4$				
Ratte	32 – 35	1 – 12 Monate	35 – 60/170	Schepers et al. (1961)
Ratte	227	1 – 12 Monate	7/40	Schepers et al. (1961)
Rhesusaffe	200 1100 8300	8 Tage, 6 h/d	0/4 1/4 0/4	Schepers (1964)

[5] Daten nach WHO (WHO, 1990)
[6] Widersprüchliche Daten zu Greim (Greim, 2002; 2003)

Art; Anzahl, Geschlecht	Konzentration in Luft (µg Be/m³)	Dauer der Exposition	Tumorinzidenz	Studie
Zinkmanganberylliumsilikat				
Ratte	850 – 1250	1 -9 Monate	4 – 20/200	Schepers et al. (1961)
K.*	1000	24 Monate	0	Schepers (1961)
Me.*	100	22 Monate	0	Schepers (1961)
Beryll				
Charles River CD Ratte (♂); 33 Kontrolltiere	210 620[a]	12 Monate, 30 h/Woche 17 Monate, 30 h/Woche	5/11 18/19	Wagner et al. (1969)
H.* (48, ♂)	620[a]	17 Monate, 30 h/Woche	0/48	Wagner et al. (1969)
A.* (12 ♂)	620[a]	23 Monate, 30 h/Woche	0/12	Wagner et al. (1969)
Bertrandit				
Charles River CD Ratte (60 ♂)	210[a] 620	12 Monate, 30 h/Woche 17 Monate, 30 h/Woche	0/60 0/60	Wagner et al. (1969)
H.* .(48, ♂)	210[a]	17 Monate, 30 h/Woche	0/48	Wagner et al. (1969)
A.* (12 ♂)	210[a]	23 Monate, 30 h/Woche	0/12	Wagner et al. (1969)

*: A. Totenkopfaffe, K. Kaninchen, H. Hamster, Me. Meerschweinchen.
a: Jeweils in 15 mg/m³ Erzstaub (mittleres geometrisches Mittel der Partikelgröße ± Standardabweichung bei Beryll 0,64 ± 2,5 µm, bei Bertrandit 0,27 ± 2,4 µm).

Tabelle 3: Ergebnisse der Inhalationsexperimente von Litvinov (1983)

Verbindung	Konzentration mg Be/m³	Untersuchte Tiere					Lebensdauer der Tiere (Latenzzeit bis zur Tumorbildung)	
		eingesetzte Tiere	Überlebensrate	Lungentumoren				
				Anzahl (abs.)	[%] bezogen auf die überlebenden Tiere*	[%] bezogen auf die eingesetzten Tiere**	Ø	min - max
BeO	0,4	30	21	8	38,1	26,7	480±37	352 - 656
	0,03	30	26	6	23,1	20,0	527±29	436 - 699
	0,004	50	39	4	10,2	8,0	625±56	552 - 711
	0,0008	50	44	3	6,8	6,0	716±43	682 - 761
$BeCl_2$	0,4	30	19	11	57,9	36,7	460±45	331 – 602
	0,03	30	24	8	33,3	26,7	501±42	428 - 648
	0,004	50	42	2	4,8	4,0	650±56	588 – 722
	0,0008	50	41	1	2,4	2,0	-	720
Kontrolle		160	0	0	0		-	-

* Angaben des Autors; bezieht sich auf die Anzahl der Tiere, die bis zum Auftreten eines Tumors bzw. ohne Tumor überlebt haben; keine weiteren Angaben in der Arbeit

** Spalte wurde von den Verfassern der ERB-Begründung ergänzend eingefügt

Intratracheal

Studien mit intratrachealer Verabreichung bestätigen die in Versuchen mit inhalativer Exposition beobachteten lungenkanzerogene Wirkung von Beryllium bzw. Berylliumverbindungen. Neben reinem Berylliummetall führte auch passiviertes Beryllium sowie eine Legierung von 62 % Beryllium mit 38 % Aluminium bei Ratten zur Entstehung von Lungentumoren, während bei je 35 Tieren, die mit Legierungen mit niedrigerem Be-Gehalt (Beryllium-Kupfer-Cobalt mit 2,4 % Be und Beryllium-Nickel mit 2,2 % Be und 97,8 % Ni) behandelt worden waren, ebenso wie in der Kontrollgruppe keine Lungentumoren auftraten (Groth et al., 1980).

Untersuchungen mit Berylliumoxid (BeO) weisen darauf hin, dass die Temperatur, bei der das Oxid gebrannt wurde, die kanzerogene Potenz beeinflusst: Nach intratrachealer Instillation von 0,036, 0,36, 3,6 und 18 mg/kg KG und anschließender Beobachtung über die Lebenszeit entwickelten 0/76, 0/84, 2/77 (2,6 %) und 2/103 (1,9 %) Ratten, die mit "Hochtemperatur-BeO" (bei 2000 °C gebrannt) behandelt worden waren, maligne epitheliale Lungentumoren. Bei Ratten, die mit "Niedrigtemperatur-BeO" (bei 600 °C gebrannt) behandelt worden waren, traten hingegen bei 3/69 (4,3 %), 7/81 (8,6 %), 18/79 (22,8 %) und 8/26 (30.8 %) Tieren derartige Tumoren auf. Kontrolltiere (104 Ratten) entwickelten keine derartigen Tumoren (Litvinov et al., 1983). Diese Befunde einer unterschiedlichen Wirkungsstärke von "Hoch-" und "Niedrigtemperatur-BeO" spiegeln sich auch in der gentoxischen Wirkung und in der Löslichkeit beider Formen wieder (siehe Kapitel 4 sowie Kapitel 6).

oral

In einer Untersuchung erhielten Ratten ab Entwöhnung über die gesamte Lebenszeit Berylliumsulfat (5 mg/l) im Trinkwasser, das zugleich auch 5 mg/l, Chrom(III)acetat, 50 mg/l Zinkacetat, 5 mg/l Kupferacetat, 10 mg/l Mangan(II)chlorid je 1 mg/l Cobalt(II)chlorid und Natriummolybdat(VI) enthielt. Zwischen den so behandelten und den Kontrolltieren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Tumorinzidenz. Auch in einer entsprechenden Studie an Mäusen wurden keine Unterschiede in der Tumorinzidenz zwischen behandelter und Kontrollgruppe festgestellt (Schroeder und Mitchener, 1975a; b). Wegen der niedrigen Konzentration von Beryllium im Trinkwasser und der Mischexposition mit anderen Schwermetallverbindungen sind die Befunde nicht bewertbar.

Nach chronischer oraler Verabreichung über 104 Wochen von bis zu 500 ppm Berylliumsulfat im Futter an Ratten fanden sich in allen Dosierungen und bei den Kontrolltieren Retikulumzellsarkome (ein Typ von Lymphomen). Die Inzidenz dieser Tumoren in der Lunge und die Inzidenz von Tieren mit diesen Tumoren unterschied sich bei den behandelten Tieren jedoch nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe (Morgareidge et al., 1975; Morgareidge et al., 1977).

In einer Studie an Hunden mit Verabreichung von bis zu 50 mg Be/kg KG (als Berylliumsulfat im Futter, je 5 Männchen und Weibchen pro Dosisgruppe) über einen Zeitraum von 172 Wochen wurden in der histopathologischen Auswertung keine Tumoren beobachtet (Morgareidge et al., 1976).Weitere Angaben liegen nicht vor.

dermal

Es liegen keine Angaben vor.

7.2 Humandaten

Untersuchungen sind in erster Linie in mehreren Anlagen zur Gewinnung und Verarbeitung von metallischem Beryllium in den USA durchgeführt worden, darunter mehrere Reevaluierungen mit zunehmend längerem Follow-Up. Außerdem liegen einige Auswertungen von Daten an Patienten mit Lungenkrebs vor, die im "Beryllium Case Registry" (BCR) erfasst sind. Schließlich gibt es in Kohortenstudien eingebettete Fall-Kontroll-Studien.

Die epidemiologischen Studien an Arbeitern liefern deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der inhalativen Exposition gegenüber Beryllium bzw. dessen Verbindungen und einem erhöhten Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken und zu sterben. Die Datenlage ist in den in der Einleitung genannten Übersichtsarbeiten zusammengefasst, zuletzt in EPA (2008) sowie Hollins et al. (2009).

Brown et al.(2004) fanden kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko (Mortalität) durch Asbest, Beryllium, Chrom (VI) oder Nickel sowie kumulativer Strahlendosis bei einem beruflich exponierten Kollektiv. Die Autoren führten eine eingebettete Fall-Kontrollstudie durch, wobei das Kollektiv Der Rocky Flat- Firma in Colorado (Exposition zwischen 1951-1989) als Grundlage diente. 180 Fälle wurden mit 720 Kontrollen (angepasst auf Alter, Geschlecht und Geburtsjahr) verglichen.

In den USA sind seit den 1930er Jahren insgesamt sieben Produktionsstätten zur Gewinnung von Berylliummetall in Betrieb gewesen, davon fünf der Brush Beryllium Company in Ohio (Lorain, Luckey, Elmore, Perkins, St. Clair, die beiden letzteren werden in den Studien zuweilen als "Cleveland" zusammengefasst) und zwei der Kwecki Berylco Company in Pensylvania (Reading und Hazelton). Diese Betriebe waren bis in die späten 1970er Jahre in unterschiedlichen Bereichen der Gewinnung und Aufarbeitung von Berylliumerz, der Herstellung von BeO und metallischem Beryllium sowie dessen Weiterverabeitung aktiv. Am intensivsten untersucht wurden die gesundheitlichen Auswirkungen in den beiden ältesten Anlagen, Lorain und Reading, da in diesen beiden Anlagen die meisten Fälle von Lungenkrebs und Personenjahren unter Exposition zu verzeichnen sind.

Die Anlage in Lorain war bis 1948 in Betrieb und verarbeitete als einzige Beryllium in einem Prozess unter Einsatz von Schwefelsäure. Die Berylliumkonzentration in der Luft überschritt häufig Werte von 1000 µg/m³ und somit erheblich den Bereich von 100 µg/m³, dessen Überschreiten mit dem Auftreten akuter Berylliose verbunden ist. Erst mit der Überwachung der Exposition und der Festsetzung von Grenzwerten, wie sie wegen der Gefahr der chronischen Berylliose von der US-Atomenergiebehörde seit 1949 gefordert wurden, nahm die Berylliumexposition der Beschäftigten erheblich ab.

Kontroversen hinsichtlich der Bewertung von Kanzerogenitätsstudien und das anhaltende Auftreten von berylliumbedingten Atemwegserkrankungen führten in den USA neben Bemühungen um die Festsetzung eines Arbeitsplatzgrenzwerts in der Folge auch dazu, dass ein Krankheitsregister, das BCR, geschaffen wurde, in dem medizinische Daten und Angaben zur Exposition von Patienten mit berylliumbedingten Erkrankungen in standardisierter Form erfasst wurden. Das BCR wurde anfänglich von Universitätsinstituten geführt, bevor es in den Aufgabenbereich des NIOSH übertragen wurde.

Die folgende Übersicht greift, sofern nicht anders erwähnt, auf die Zusammenfassung der EPA (2008) sowie der DFG (Greim, 2003) zurück und ergänzt diese um die Befunde seither publizierter neuerer Untersuchungen (siehe Tabelle 4).

In einer der ersten Untersuchungen an etwa 8000 in Berylliumfabriken früher und zum Studienzeitpunkt Beschäftigten zeigte sich ein schwach erhöhtes Risiko für Lungenkrebs bei männlichen Arbeitern, die zwischen 1942 und 1967 beschäftigt waren. Die Studie weist meh-

rere Schwächen auf, u. a. wurden 2000 Arbeiter wegen unvollständiger Daten von der Analyse ausgenommen (Bayliss et al., 1971).

In einer Kohortenstudie von Mancuso (1979; 1980) wurden 3685 Beschäftigte, die in zwei Werken (Lorain und Reading) zwischen 1937 und 1945 tätig waren, mit 5929 Arbeitern einer Viskosefabrik verglichen. Dabei zeigte sich für die Berylliumarbeiter ein signifikant erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu sterben. Am stärksten erhöht war das Risiko für Langzeitbeschäftigte (länger als 49 Monate), weniger stark erhöht war es für Arbeiter, die weniger als 12 Monate beschäftigt waren. Für die Gruppe mit einer Beschäftigungsdauer von 13 – 48 Monaten zeigte sich kein im Vergleich zu Viskosearbeitern erhöhtes Risiko. Begrenzt wird die Aussagekraft dieser Untersuchung dadurch, dass der Raucherstatus nicht berücksichtigt, keine Expositionsabschätzung und keine Analyse möglicher Latenzzeiten vorgenommen wurden. Außerdem ist unklar, ob die Viskosearbeiter gegenüber Substanzen exponiert waren, die ebenfalls im Verdacht stehen, Lungentumoren hervorzurufen.

In einer weiteren Kohortenstudie an 3055 männlichen weißen, von 1942 – 1967 in Reading Beschäftigten (Follow-Up bis 1975) diente die weiße männliche US-Bevölkerung als Referenzgruppe – da für den Zeitraum 1968 – 1975 für diese Gruppe keine Daten vorlagen, wurden die Standardmortalitätsraten (SMR) für Lungenkrebs auf Basis der Bevölkerungsstatistik für 1965 – 1967 berechnet (Wagoner et al., 1980). Retrospektive Expositionsabschätzungen wurden wiederum nicht vorgenommen, aber eine Stratifizierung der Daten nach dem Zeitraum seit der Einstellung (als Näherung für Latenzzeit), dem Datum der Einstellung (als Näherung für Verbesserungen der Lufthygiene) und nach Beschäftigungsdauer. Die SMR für Lungenkrebs war am höchsten für die Gruppe mit über 25 Jahren Latenzzeit, eine signifikant erhöhte SMR zeigte sich auch für die Gruppe der Beschäftigten, die vor 1953 eingestellt wurden. Eine Reevaluierung der EPA (1987) mit neueren Daten zur Bevölkerungsstatistik und Daten zum Rauchen bestätigte prinzipiell die Befunde der Studie, allerdings erreichte die Erhöhung des SMR für die Gruppe mit > 25 Jahren Latenzzeit nicht mehr das Signifikanzniveau.

Infante et al. (1980) untersuchten Zusammenhänge zwischen Lungenkrebs und Berylliumexposition bei 421 männlichen Weißen, die zwischen 1952 und 1975 mit Diagnose "Berylliumkrankheit" und in die BCR aufgenommen wurden, als sie noch am Leben waren. Der überwiegende Teil der Betroffenen war in der Berylliumgewinnung oder der Herstellung von Fluoreszenzlampen tätig gewesen, einige lebten in der Nähe derartiger Anlagen. Es zeigten sich im Vergleich zur entsprechenden US-Bevölkerung erhöhte SMR für Krebs insgesamt sowie Krebs von Luftröhre, Bronchien und Lunge. Die Erhöhung war nicht signifikant, was auch durch die geringen Fallzahlen bedingt gewesen sein könnte. Eine Aufschlüsselung der Fälle nach Diagnose "akute Berylliose" und "chronische Berylliose" zeigte für erstere ein signifikant erhöhtes Lungentumorrisiko, wobei die meisten Fälle Personen mit mehr als 15 Jahren Latenzzeit betrafen. Dagegen war in der erheblich größeren Gruppe der Fälle mit chronischer Berylliose nur ein einziger Fall von Lungenkrebs zu verzeichnen. Dies könnte auf die hohe Letalität infolge nicht-neoplastischer Atemwegserkrankungen unter diesen Personen zurückzuführen sein (SMR: 64,6, 95 % C.I. 47,16 – 86,51).

Eine zweite Studie (Follow-Up) schloss vermutlich alle zu dem Zeitpunkt bekannten Fälle von Berylliose in den USA ein (Steenland und Ward, 1991). Im Vergleich zur vorgenannten Studie wurden der Zeitraum um fünf Jahre erweitert und auftretende Krebsfälle bis 1988 beobachtet. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register hatte keiner der Patienten Lungenkrebs. Die Krebsraten der US-Bevölkerung dienten als Vergleichsbasis. Angaben zum Raucherstatus lagen für ein Drittel der Kohorte vor. Eine Verzerrung durch das Rauchverhalten in Richtung auf falsch erhöhte SMR schließen die Autoren aus, da die Patienten aufgrund ihrer Lungenerkrankungen vermutlich insgesamt weniger rauchen als die Allgemeinbevölkerung.

Insgesamt war das Risiko für Tod infolge Lungenkrebs doppelt so hoch wie in der US-Bevölkerung. Für Frauen war – bei allerdings geringen Fallzahlen – das Risiko etwa doppelt so hoch wie für Männer. Das Risiko war für Patienten mit akuter Berylliose etwa 1,5fach höher als für Patienten mit chronischer Berylliose, allerdings bei überlappenden Konfidenzintervallen. Latenzzeit und Dauer der Exposition waren auf die SMR ohne Einfluss. Auch hier zeigte sich also ein höheres Lungenkrebsrisiko für Patienten mit akuter Berylliose. Dies könnte ein Zufall sein (überlappende Konfidenzintervalle), aber auch damit zusammenhängen, dass sich infolge der hohen Letalität der chronischen Berylliose keine Lungentumoren entwickeln, die diese eine längere Latenzzeit aufweisen würden.

Die retrospektive Kohortenstudie von Ward et al. (1992) erstreckte sich auf alle sieben berylliumverarbeitenden Werke in den USA. Sie umfasste 9225 Männer, die von 1940 – 1969 mindestens zwei Tage in einem dieser Werke beschäftigt waren. Das Follow-Up reichte bis Ende 1988. Die Tätigkeiten beinhalteten die Extraktion von Berylliumhydroxid aus dem Erz, die Herstellung von Berylliumoxid und Berylliummetall sowie berylliumhaltigen Legierungen und die maschinelle Bearbeitung berylliumhaltiger Werkstoffe. Vor 1949 waren hohe Berylliumkonzentrationen in der Luft von über 1000 µg/m³ nicht ungewöhnlich. Zu den Berylliumverbindungen, denen die Beschäftigten prinzipiell ausgesetzt sein konnten, zählten Ammoniumfluoroberyllat (Nebel und Rauch), Berylliumoxid (Staub) sowie Beryllium und Berylliumlegierungen (Staub und Rauch). Außerdem bestand Exposition gegenüber Erzstaub, Siliziumdioxid, Blei- und Kupfersulfid, Schwefeltrioxid, sauren fluorhaltigen Nebeln, Fluorwasserstoff und Ammoniumfluorid sowie im Werk in Lorain auch Schwefelsäure. Eine spezifische Zuordnung der Beschäftigten nach Art der Exposition wurde nicht vorgenommen.

Im Vergleich zur US-Bevölkerung (und auch zu den Daten des jeweiligen Counties) war das Risiko für Lungenkrebs in allen sieben Betrieben zusammengefasst signifikant erhöht (SMR: ,1,26; 95 % C.I. 1,12 – 1,42). Dies war vor allem durch die erhöhten SMR in den zwei ältesten Betrieben, Lorain und Reading, bedingt. In diesen beiden Betrieben waren die SMR außerdem höher für Fälle mit mindestens 15 oder sogar 30 Jahren Latenzzeit seit Einstellung sowie für Beschäftigte, die vor 1950 dort beschäftigt waren. Stratifiziert nach Dekade der Beschäftigung zeigte sich nur für die Zeit vor 1950 ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko, für die späteren Dekaden waren die SMR zwar erhöht, aber nicht signifikant. Aufgeschlüsselt nach Dauer der Beschäftigung zeigten sich signifikant erhöhte Risiken nur für weniger als 1 Jahr Beschäftigte (alle Werke) oder für bis zu 5 Jahre Beschäftigte (Lorain). Abschätzungen zum Einfluss des Raucherstatus ergaben nach wie vor erhöhte SMR für Berylliumexposition, die aber z. T. nicht mehr signifikant ausfielen.

Die Befunde von Ward et al. (1992) sind in einer Reanalyse von Levy et al. (2002) mit Hinweis auf die Verwendung county-spezifischer Mortalitätsraten für die Vergleichsgruppe kritisiert worden. In ihrer Reanalyse verwendeten die Autoren Korrekturfaktoren und ermittelten niedrigere, nur für den Betrieb in Lorain signifikant erhöhte SMR für Lungenkrebs. Diese Korrekturen sind jedoch anzuzweifeln, da sie zu einer Überschätzung der Krebsmortalität in der Referenzpopulation geführt haben dürften (Greim, 2003).

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie untersuchte 142 Fälle von Lungenkrebs aus der Kohorte in Reading, die hinsichtlich der Mortalität infolge Lungenkrebs bis 1992 beobachtet wurde (Sanderson et al., 2001b). Die an Lungenkrebs Verstorbenen waren zwischen 1940 und 1969 beschäftigt. Für die Auswertung wurde eine Arbeits-Expositions-Matrix erstellt (Sanderson et al., 2001a), basierend auf 7300 Messungen der Berylliumbelastung der Luft, die Mehrzahl davon (7150) aus der Zeit nach 1971. Vor 1959 waren Schutzvorrichtungen wie funktionierende Absaugeinrichtungen kaum vorhanden, berylliumhaltige Stäube von den Öfen kontaminierten andere Bereiche und führten häufig zu sichtbaren Rauch- oder Aerosolschwaden in anderen Teilen der Werke. Regeln zum Tragen von Atemschutzgeräten wurden oft missach-

tet. Zur Expositionsabschätzung verwendeten Sanderson et al. (2001b) das geometrische Mittel des DWA (daily weight average). Dieser DWA wurde zeitlich gewichtet, indem die durchschnittliche Berylliumexposition bei jeder Tätigkeit oder in jedem Bereich mit der Zeit multipliziert wurde, die Arbeiter für die Verrichtung dieser Tätigkeit benötigten, und anschließend durch die Länge eines Arbeitstages dividiert wurde. Dabei wurde angenommen, dass der Zeitbedarf für die einzelnen Tätigkeiten zwischen den Jahren 1935 und 1971 unverändert geblieben war, es sei denn, Aufzeichnungen wiesen auf erhebliche Veränderungen hin. Das geometrische Mittel der DWA-Messungen, die für eine Tätigkeit innerhalb eines Jahres ermittelt wurden, wurde als abgeschätzte Berylliumexpositionskonzentration des Arbeiters, der die betreffende Tätigkeit ausübte, in dem betreffenden Jahr verwendet. Unterschiede bestanden zwischen Arbeitern in Gewinnung, Produktion und Verarbeitung von Beryllium einerseits und andererseits "Professionals": Personen, die über die Hälfte ihrer Beschäftigungsdauer mit Aufgaben außerhalb der Produktion zu tun hatten (Verkauf, Ingenieuraufgaben, Forschung und Entwicklung, Management, Verwaltung). Diese Gruppe unterschied sich von den Arbeitern auch durch einen wahrscheinlich geringeren Anteil an Rauchern.

Für die Fälle und die jedem Fall (gemäß Alter und Ethnie) zugeordneten 5 Kontrollen konnten anhand der Matrix Zahl der Expositionstage sowie kumulative, durchschnittliche und maximale Berylliumexposition (elementar und in Verbindungen, als Rauch oder Aerosol) abgeschätzt werden. Anhand der Arbeits-Expositions-Matrix wurden die durchschnittliche, maximale und kumulative Berylliumexposition jedes Beschäftigten abgeschätzt. Die Rate von Todesfällen infolge Lungenkrebs war – auch bei Berücksichtigung des Rauchverhaltens - signifikant erhöht (SMR: 1,22; 95 % C.I. 1,03 – 1,43). Personen, die an Lungenkrebs gestorben waren, waren im Vergleich zu den Kontrollen kürzere Zeit beschäftigt und hatten niedrigere kumulative Berylliumdosen erhalten als die Kontrollen. Wenn jedoch eine Lagphase von 10 oder 20 Jahren angenommen wurde, die letzten 10 oder 20 Jahre vor der Erkrankung also unberücksichtigt blieben, so hatten die Fälle längere Expositionszeiten und höhere kumulative Belastungen als die Kontrollen. Auch die durchschnittliche und die maximale Berylliumexposition war bei Berücksichtigung einer Lagphase von 10 oder 20 Jahren signifikant erhöht. Die Mehrzahl der Fälle war in den 1940er und 1950er Jahren beschäftigt, als häufig hohe Belastungen zu verzeichnen waren. Da Hochexponierte oft nur kurz im Werk beschäftigt waren und somit keine hohen kumulativen Dosen erhielten, könnte die durchschnittliche DWA ein besseres Indiz für das Krebsrisiko darstellen als die kumulative Exposition.

Die Untersuchungen von Sanderson et al. (2001a; 2001b) sind wegen möglicher methodischer Schwächen kritisiert worden. Dies betraf im Wesentlichen mögliche Verzerrungen durch einen "Geburtskohorteneffekt" (unterschiedliche Lungentumorraten bei vor und nach 1900 Geborenen, vermutlich durch Unterschiede im Rauchverhalten), das Alter zum Zeitpunkt der Erstanstellung und Fragen der Expositionsmodellierung (Zuordnung eines niedrigen "Startwerts" für alle, auch Kontrollen, bei der log-linearen Expositionsmodellierung, um ein Logarithmieren aller Expositionswerte zu ermöglichen).In einer Reanalyse wurden mögliche Auswirkungen dieser Punkte untersucht (Schubauer-Berigan et al., 2008). Dabei konnten die Ergebnisse der früheren Untersuchungen, nach denen zwischen Berylliumexposition und dem Tod durch Lungenkrebs ein Zusammenhang besteht, weitestgehend bestätigt werden. Die stärksten Zusammenhänge zeigten sich, wenn die durchschnittliche Exposition als Maß der Berylliumbelastung herangezogen wurde. Allerdings waren die Zusammenhänge am stärksten bei einer Latenzzeit von 10 Jahren und nicht nach 20 Jahren wie in der früheren Studie. Eine Veränderung des "Startwerts" hatte keinen nennenswerten Einfluss auf das Ergebnis.

Eine neuere Kohortenstudie untersuchte erstmalig Zusammenhänge zwischen dem Tod durch Lungenkrebs, anderen Tumoren und nicht-kanzerogene Erkrankungen und der Berylliumexposition in allen sieben US-amerikanischen Produktionsstätten (Schubauer-Berigan et al., 2011a). Die Kohorte umfasste Personen, die – wie in den früheren Untersuchungen – zwi-

schen 1940 und 1970 mindestens zwei Tage in einem der Werke beschäftigt waren. Das Follow-Up reichte bis Ende 2005. Von den 9199 Personen waren 63 % verstorben. Die Gesamtsterblichkeit war im Vergleich zur US-Bevölkerung leicht erhöht (SMR 1,04, 95 % C.I. 1,02 – 1,07). Die Ergebnisse hinsichtlich nicht-kanzerogener Todesursachen sind in Kapitel 2 berichtet. Aufgeschlüsselt nach Todesursachen zeigte sich für die Gesamtkohorte die schon früher beobachtete erhöhte Sterblichkeit durch Lungenkrebs. Bei einer Betrachtung multipler Todesursachen fand sich außerdem ein numerisch erhöhtes Risiko für Harnwegstumoren. Die Ergebnisse für die einzelnen Werke standen in Einklang mit der Gesamtbewertung, waren aber meist nur in den größten Werken (Lorain, Reading, Lucky) signifikant, vermutlich wegen der nur dort ausreichend hohen Fallzahlen.

Für eine Subkohorte von 5436 Beschäftigten in Reading, Elmore und Hazleton konnten ab den 1950er (Elmore, Hazleton) bzw. den 1970er Jahren (Reading) Berylliummessungen ausgewertet und anhand dieser Daten eine Arbeits-Expositions-Matrix erstellt werden. Es zeigte sich, dass die SMR für Lungenkrebs im höchsten Quartil der kumulativen Berylliumbelastung erhöht war, ein signifikanter Trend zeigte sich nur, wenn Kurzzeitbeschäftigte (unter 1 Jahr beschäftigt) von der Analyse ausgenommen wurden. Für andere Todesursachen bestanden erhöhte Risiken im höchsten Quartil bzw. positive Trends für Harnwegstumoren und für COPD. Als Expositionsmaß wurde der „daily weighted average“ (DWA) herangezogen. Dieser Begriff ist identisch zu verwenden wie der gebräuchliche Terminus des TWA (time weighted average) (Couch et al., 2011). Wurde die maximale Berylliumbelastung betrachtet, war die SMR für Lungenkrebs in Gruppe mit ≥ 10 µg/m³ Exposition signifikant erhöht (SMR 1,40, 95 % C.I. 1,21 – 1,61). Wurden Kurzzeitbeschäftigte ausgenommen, waren auch die Risiken bzw. Trends für Pneumokoniose und für Gefäßerkrankungen erhöht (Schubauer-Berigan et al., 2011a).

In einer neuerlichen Analyse wurden die vorliegenden Studien von Bofetta et al. (2012) sowie Rothmann und Mosquin (Rothman und Mosquin, 2013) kritisch bewertet (vgl. Abschnitt 9.2).

Tabelle 4: Epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen Lungenkrebsmortalität und beruflicher Berylliumexposition

Kohorte bzw. Ort des Betriebs (Kohortengröße)	**Beschäftigungszeitraum**	**Ende Follw-up**	**Vergleichsgruppe**	**Mortalitätsfälle infolge Lungenkrebs**	**SMR, OR, oder HR (95 % C.I.)**	**Studie**
USPHS (~ 8000)	1942 - 1967	1967	Allgemeinbevölkerung	37	SMR 1,07 (0,75 – 1,47)	Bayliss (1971)*
Lorain und Reading (3685)	1937 – 1948	1974	Weiße männliche US-Bevölkerung	25 40 22 36	SMR, Lorain: 1,97 (1,32 – 2,90) Reading: 1,37 (1,0 – 1,85) *≥ 15 a seit Anstellung* Lorain: 2,23 (1,43 – 3,32) Reading: 1,63 (1,16 – 2,24)	Mancuso (1979)*
Lorain und Reading (3685)	1937 – 1948	1976	Arbeiter eines Viskosefaserwerks	80 52 14 14	SMR, gesamt: 1,40 (1,12- 1,74) *Beschäftigungsdauer:* ≤ 12 Monate: 1,38 (1,04 – 1,80) 13 – 48 Monate: 1,06 (0,60 – 1,73) ≥ 49 Monate: 2,22 (1,26 – 3,62)	Mancuso (1980)*
Reading (3055)	1942 – 1967	1975	Weiße männliche US-Bevölkerung	47 9 18 20	SMR, gesamt: 1,37 (1,01 – 1,81) *Zeit seit Anstellung:* < 15 a: 0,95 (0,46 – 1,75) 15 – 24 a: 1,28 (0,78 – 1,98) ≥ 25 a: 1,85 (1,16 – 2,81)	Wagoner et al. (1980)*
BCR (421)	Registereintrag 1952 - 1975	1975	Weiße männliche US-Bevölkerung	7 6 1	SMR, gesamt: 2,12 (0,93 – 4,19) *Nach Atemwegserkrankung:* akut: 3,14 (1,27 – 6,53) chronisch: 0,72 (0,04 – 3,58)	Infante et al. (1980)*
BCR (689)	Registereintrag 1952 - 1980	1988	US-Bevölkerung	28 10 18	SMR, gesamt: 2,0 (1,33 – 2,89) *Zeit seit Erstexposition* ≤ 20 a: 1,95 (0,94 – 3,59) > 20 a: 2,03 (1,20 – 3,21)	Steenland und Ward (1991) *

Kohorte bzw. Ort des Betriebs (Kohortengröße)	**Beschäftigungszeitraum**	**Ende Follw-up**	**Vergleichsgruppe**	**Mortalitätsfälle infolge Lungenkrebs**	**SMR, OR, oder HR (95 % C.I.)**	**Studie**
7 Berylliumwerke (9225)	1940 – 1969	1988	Männliche US-Bevölkerung	280 27 119 134	SMR, gesamt: 1,26 (1,12 – 1,42) *Latenzzeit* ≤ 15 a: 0,89 (0,60 – 1,28) 15 – 30 a: 1,20 (1,0 – 1,43) > 30 a: 1,46 (1,22 – 1,71)	Ward et al. (1992)*
Reanalyse von Ward et al.	1940 – 1969	1988	US-Veteranen	280	SMR, gesamt: 1,04 (0,92 – 1,17)	Levy et al. (2007)*
Reading (242 Fälle von Lungenkrebs)	1940 – 1969	1992	Männliche US-Bevölkerung Arbeiter desselben Werks	142	SMR, gesamt: 1,22 (1,03 – 1,43) *Durchschnittesexposition > 20 µg/m³* OR, ohne Lagphase: 2,23 Lagphase 10 a: 4,17 Lagphase 20 a: 2,19 *Maximalexposition > 20 µg/m³* OR, ohne Lagphase: 2,22 Lagphase 10 a: 4,48 Lagphase 20 a: 2,34	Sanderson et al. (2001b)*
Reading (242 Fälle von Lungenkrebs)	1940 – 1969	1992	Arbeiter desselben Werks	142	*Kumulative Exposition (µg/m³ d):* < 1425, OR: 1,00 1426 – 5600, OR: 0,73 (0,44 – 1,18) 5601 – 28123, OR: 0,85 (0,53 – 1,36) ≥ 28124, OR: 0,57 (0,34 – 0,96) (Ergebnisse ähnlich für lag 0, 10, 20 a) *Durchschnittsexposition in µg/m³, 10 a lag:* < 9,5, OR: 1,0 9,6 – 23,6, OR: 2,41 (1,36 – 4,28) 23,7 – 32,8, OR: 2,70 (1,53 – 4,79) > 32,9, OR: 1,81 (1,00 – 3,29) (ähnliche Ergebnisse auch für 0 oder 20 a Lagphase sowie für Maximal- statt Durchschnittsexposition)	Schubauer-Berigan et al. (2008)

Kohorte bzw. Ort des Betriebs (Kohortengröße)	**Beschäfti-gungszeit-raum**	**Ende Follw-up**	**Vergleichsgruppe**	**Mortalitäts-fälle infolge Lungenkrebs**	**SMR, OR, oder HR (95 % C.I.)**	**Studie**
7 Berylliumwerke (9199)	1940 – 1970	2005	Männliche US-Bevölkerung	545	SMR, gesamt: 1,17 (1,08 – 1,28)	Schubauer-Berigan et al. (2011a)
					SMR, Beschäftigungsdauer (10 a lag)	
				293	0 - < 1 a: 1,22 (1,09 – 1,37)	
				120	1 - < 5 a: 1,09 (0,91 – 1,31)	
				39	5 - < 10 a: 1,14 (0,81 – 1,56)	
				93	≥ 10 a: 1,15 (0,93 – 1,41)	
					SMR, Zeit seit Ersteinstellung:	
				27	< 15 a: 0,89 (0,59 – 1,29)	
				71	15 - < 25 a: 1,12 (0,88 – 1,42)	
				123	25 - < 35 a: 1,06 (0,88 – 1,26)	
				324	≥ 35 a: 1,28 (1,14 – 1,42)	
					SMR, kumulative Be-Exposition (µg/m³ d):	
				73	< 550: 1,08 (0,85 – 1,36)	
				73	550 - < 2500: 1,12 (0,88 – 1,41)	
				73	2500 - < 10300: 1,10 (0,86 – 1,38)	
				74	≥ 10300: 1,31 (1,03 – 1,65)	
					SMR, w.o., nur ≥ 1 a beschäftigt:	
				11	< 550: 0,63 (0,32 – 1,13)	
				27	550 - < 2500: 0,91 (0,60 – 1,32)	
				44	2500 - < 10300: 1,04 (0,75 – 1,39)	
				64	≥ 10300: 1,26 (0,97 – 1,61)	
					SMR, maximale Be-Exposition (µg/m³):	
					< 10: 0,83 (0,67 – 1,02)	
				95	10 - < 25: 1,45 (1,06 – 1,94)	
				45	25 - < 70: 1,49 (1,19 – 1,83)	
				88	≥ 70: 1,27 (0,98 – 1,62)	
				65	alle ≥ 10: 1,40 (1,21 – 1,61)	
					SMR, w.o., nur ≥ 1 a beschäftigt:	
				95	< 10: 0,85 (0,66 – 1,07)	
				45	10 - < 25: 1,80 (1,13 – 2,73)	
				88	25 - < 70: 0,96 (0,60 – 1,47)	

Kohorte bzw. Ort des Betriebs (Kohortengröße)	**Beschäfti-gungszeit-raum**	**Ende Follw-up**	**Vergleichsgruppe**	**Mortalitäts-fälle infolge Lungenkrebs**	**SMR, OR, oder HR (95 % C.I.)**	**Studie**
				65	≥ 70: 1,40 (0,97 – 1,97) alle ≥ 10: 1,32 (1,04 – 1,65)	
3 Berylliumwerke: Elmore, Hazleton, Reading (5436, mind. 2 Tage Beschäftigte)	1940 – 1970	2005	Männliche US-Bevölkerung	293	HR für mittlere DWA-Exposition von 1 µg/m³, *log-lineares Modell*: **2,83 (1,30 – 6,16)** HR für mittlere DWA-Exposition von 0,5 µg/m³, unterschiedliche Modellierungen: *Log-linear, monotone EWB von 0- 2 µg/m³:* alle Arbeiter: 1,68 (1,16 – 2,54) ohne Professionals und Asbestarbeiter: 1,26 (0,77 – 2,20) *Quintile:* HR-Schätzer 1. Quintil: 1,39 (1,10 – 1,75) HR-Schätzer 2. Quintil: 1,09 (1,01 – 1,19) Quintile, ohne Professionals und Asbestar-beiter: HR-Schätzer 1. Quintil: 1,11 (0,81 – 1,55) HR-Schätzer 2. Quintil: 1,09 (1,01 – 1,19) *Log-linear, log-transformierte Exposition:* alle Arbeiter: 1,45 (1,22 – 1,73) ohne Professionals und Asbestarbeiter: 1,74 (1,31 – 2,31)	Schubauer-Berigan et al. (2011b)

*: Angaben aus EPA (2008)

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Die Untersuchungen zur Gentoxizität von Beryllium und dessen Verbindungen sind hinsichtlich einer direkten mutagenen Wirkung uneinheitlich. In Standardtests an Bakterien mit prinzipiell wasserlöslichen Verbindungen wurden überwiegend keine mutagenen Effekte festgestellt. Nach Bewertung der IARC (1993) könnte dies zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass Berylliumionen bei physiologischen pH-Werten in den verwendeten Testsystemen schwerlösliche Kolloide bilden und keine hinreichenden intrazelluären Berylliumkonzentrationen erreicht werden. In Säugerzellen wurden jedoch sowohl mutagene wie auch klastogene Wirkungen beobachtet, und Berylliumverbindungen sind in der Lage, Zellen so zu transformieren, dass diese im Tiermodell bei Nacktmäusen maligne Tumoren hervorrufen. Diese Befunde lassen eine direkte mutagene Wirkung von Berylliumverbindungen nicht ausgeschlossen erscheinen. Untersuchungen an Versuchstieren und *in vitro* zeigen eine schwache Aktivierung von Onkogenen und weisen darüber hinaus auf eine Beteiligung epigenetischer Prozesse wie Inaktivierung von Suppressorgenen durch berylliuminduzierte Hypermethylierung hin.

Metallisches Beryllium selbst hat sich in einer neueren *In-vitro*-Studie nicht als gentoxisch erwiesen (Strupp, 2011a), was jedoch am Versuchsdesign gelegen haben kann. Die Wirkung sollte unter Bedingungen geprüft werden, bei denen die Verbindung auch in die Zelle aufgenommen werden kann. Dann gelangt der Stoff in die Lysosomen, wo er sich unter sauren Bedingungen auflösen kann. Auf diese Weise kann dann die Gentoxizität der Metallionen beurteilt werden. Die Zellgängigkeit wäre bei einer Partikelgröße von bis zu 5 µm zu erwarten, während in der oben genannten Arbeit ein Durchmesser kleiner 44 µm angegeben wird. Somit geht zu wenig des Partikels in Lösung und eine Aussage zur Gentoxizität kann nicht angemessen erfolgen (siehe auch Auswertungen von Strupp (2011a)). Auch wurden die Partikel in der Studie abzentrifugiert, so dass die Inkubation nur mit sehr geringen und wenig aussagekräftigen Berylliumkonzentrationen stattfand. Eine direkte Gentoxizität oder Klastogenität auch von metallischem Beryllium kann somit nicht völlig ausgeschlossen werden (dennoch stehen – wie bei vielen Metallen – statt einer direkten Gentoxizität vermutlich sekundäre Mechanismen im Vordergrund).

Unter Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz ist auch davon auszugehen, dass Berylliumpartikel sich mit einer oberflächlichen Oxidschicht umgeben, die eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist. Für Berylliumoxid ist *in vitro* nachgewiesen, dass es – in Abhängigkeit von der Sintertemperatur bei der Herstellung –DNA-Schäden und Zelltransformationen bewirken kann.

Beryllium besitzt aber auch eine antiproliferative Wirkung. Durch die Substanz kann es zu Zellzyklusstillstand und vorzeitiger Alterung von Zellen führen, wie unter anderem in menschlichen Lungenfibroblasten belegt ist (McCleskey et al., 2009).

Die EPA (2008) führt in ihrem aktuellen Entwurf zu Beryllium außer einer nicht auszuschließenden direkten mutagenen Wirkung weitere plausible Wirkungsmechanismen auf. So wird diskutiert, dass Beryllium durch eine geringe, klinisch nicht diagnostizierte Entzündungsreaktion eine oxidativen DNA-Schädigung bewirkt, die schließlich zu Lungentumoren führen könnte. Auch andere Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen der Metall-Kanzerogenese und oxidativem Stress bei Beryllium (Beyersmann und Hartwig, 2008; Lee et al., 2012). Entsprechender oxidativer Stress konnte in vivo nach Exposition von Ratten gegenüber Berylliumchlorid nachgewiesen werden (El-Beshbishy et al., 2012).

Positive Ergebnisse in Transformationstests durch metallbedingten oxidativen Stress sind grundsätzlich bekannt (Martín et al., 2011).

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Beobachtungen, die auch in Korrelation mit CBD erhöhtes Auftreten von oxidativem Stress zeigen konnten (Comhair und Erzurum, 2002; Dobis et al., 2008; Kokturk et al., 2009). Möglicherweise führt dieser oxidative Stress also (zusammen mit immuntoxischen Mechanismen) zu CBD und auch zu sekundärer Gentoxizität, so dass eine enge Verknüpfung der Endpunkte gerechtfertigt erschiene. Der Zusammenhang zwischen Entzündung, Granulomatose, Fibrose, DNA-Schädigung, und daraus sich entwickelndem Lungenkrebs wird in der Literatur beschrieben (O'Callaghan et al., 2010; Sawyer und Maier, 2011).

Strupp interpretiert die im Tierexperiment beobachteten Lungentumoren bei Ratten als „Overload"-Effekt und damit als unspezifischen Partikeleffekt (Strupp und Furnes, 2010), so dass dieser Mechanismus für die Expositionssituation am Arbeitsplatz nicht relevant sei. Overload-Effekte wurden bisher bei wesentlich höheren Belastungen (Luftkonzentrationen von 1-4 mg/m³) vor allem mit Titandioxid oder Eisen(III)oxid erfasst. Die jeweiligen Dichten betragen 1,848 g/cm^3 (Beryllium), 3,02 g/cm^3 (Berylliumoxid), 4,23 g/cm^3 (Titandioxid), 5,24 g/cm^3 (Eisen(III) oxid) – es erscheint unwahrscheinlich oder ist zumindest nicht hinreichend belegt, dass der Dichteunterschied, der zwischen Titandioxid und Berylliumoxid etwa identisch ist wie derjenige zwischen Titandioxid und Eisenoxid, eine Interpretation der genannten Wirkungen als overload erlaubt. In den Studien von Litvinov (1983) wurden etwa noch bei 30 µg/m³ entzündliche Prozesse im Versuchstier beobachtet. Wenn zugleich, wie bei Beryllium, spezifische Mechanismen bekannt, sind, die eine Toxizität im Respirationstrakt erklären, ist eine Einordnung der Beobachtungen zur Entzündung und Kanzerogenese als unspezifischer Partikeleffekt (overload) nicht zu stützen.

Die eindeutige Wirkung im (*in vitro*-) Zelltransformationstest konnte für metallisches Beryllium (Strupp, 2011a) trotz der oben genannten – wenig geeigneten – Versuchsbedingungen gezeigt werden. Mehrere weitere Zelltransformationstest – unter anderem mit Berylliumsulfat und Berylliumoxid - waren ebenfalls positiv (vgl. Abschnitt 6). Auch diese Beobachtung widerspricht einem rein unspezifischen Partikeleffekt bei der Kanzerogenese.

Zusammengefasst scheint vor allem eine Verknüpfung sowohl von CBD wie auch von Kanzerogenität mit oxidativem Stress als MoA hinreichend als Mechanismus wahrscheinlich. Damit ist zwar keine Kausalkette: Oxidativer Stress→ Immunologische Effekte→ Berylliumsensibilisierung → CBD →Kanzerogenität aufzustellen, es erscheint jedoch plausibel, dass die oxidativen Effekte und möglicherweise auch die immunologischen Veränderungen gemeinsame Ursache von sowohl CBD wie von Lungenkrebs sind. Damit liegt es nahe, dass durch die Vermeidung berylliumbedingter oxidativer Schädigungen zugleich CBD und Kanzerogenität vermieden werden können. Zwar ist dieser Mechanismus nicht notwendigerweise der einzige und es verbleiben gewisse Unsicherheiten, wir gehen jedoch davon aus, dass es sich hierbei um den dominierenden Mechanismus handelt.

9. Ableitung der ERB

9.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

In den epidemiologischen Studien an Arbeitern aus der Berylliumproduktion wurden überwiegend erhöhte Risiken für Lungenkrebs beobachtet. Auch in einer Vielzahl von Tierversu-

chen wurden bei Ratten sowie bei Affen nach inhalativer oder auch intratrachealer Exposition gegenüber verschiedenen Berylliumverbindungen Lungentumoren festgestellt.

Für andere Tumorlokalisationen außer der Lunge liegen mit Ausnahme einer aktuellen epidemiologischen Studie (Schubauer-Berigan et al., 2011a) keine Hinweise vor. Die Befunde dieser neuesten Untersuchung, in der mögliche Zusammenhänge zwischen Berylliumexposition und Harnwegstumoren beschrieben wurden, bedürfen jedoch weiterer Abklärung und können nicht für eine Krebsrisikobewertung herangezogen werden.

Tierexperimentelle Daten

Bei einer quantitativen Risikoabschätzung für Lungenkrebs wird geprüft, ob die tierexperimentellen Befunde für eine Risikocharakterisierung ausreichen. Wenn versuchsweise eine quantitative Abschätzung des Krebsrisikos auf Basis von tierexperimentellen Ergebnissen vorgenommen wird, führen diese bei linearer Extrapolation zu sehr hohen Risiken (T25-Ansatz). Da jedoch alle tierexperimentellen Daten nicht den Anforderungen genügen, um eine quantitative Risikoabschätzung vorzunehmen, wird dieser Ansatz im vorliegenden Fall verworfen. Nicht zuletzt gibt es Hinweise aus Tierversuchen, dass eine Exposition gegenüber Beryllium bei jüngeren Tieren eine stärkere kanzerogene Wirkung hat als eine Exposition älterer Tiere. Die Relevanz dieses Befundes für die kanzerogene Wirkung von Beryllium beim Menschen ist unklar. Ein möglicher Einfluss von CBD auf das Krebsgeschehen kann im Tierexperiment nicht adäquat abgebildet werden. Die Datenlage ist zudem sehr heterogen und basiert auf Erkenntnissen zu sehr unterschiedlich löslichen Berylliumverbindungen, so dass auch ein „weight of evidence“- Ansatz mit Hilfe tierexperimenteller Daten keine Risikoquantifizierung zulässt.

Humanstudien

Für eine quantitative Krebsrisikoabschätzung wurde ferner geprüft, ob sich die die Befunde der epidemiologischen Studien an berylliumexponierten Arbeitern heranziehen lassen. Allerdings bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Expositionsabschätzung: Viele Arbeiter waren nur kurzzeitig in den Berylliumwerken beschäftigt. In der Anfangszeit der Berylliumherstellung und -verarbeitung waren die Beschäftigten oftmals kurzzeitig Konzentrationen ausgesetzt, die aus heutiger Sicht als sehr hoch anzusehen sind und die seit langem nicht mehr auftreten. Es ist möglich, dass der Zusammenhang zwischen Berylliumexposition und dem Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, stark durch solche kurzzeitig hohen Belastungen beeinflusst wird. Zugleich liegen für diese frühen Beschäftigungszeiträume nur wenige Messungen vor, so dass die Expositionsabschätzungen, die den Arbeits-Expositions-Matrizes zugrunde liegen, hier auch auf plausible Annahmen gestützt werden müssen.

Deubner (persönliche Kommunikation, 2013) analysierte und korrigierte die epidemiologischen Auswertungen von Ward et al.(1992) und Steenland et al. (1991) und fügt aktuelle Abschätzungen des Lungenkrebsrisikos beim Umgang mit löslichen Berylliumverbindungen hinzu (unveröffentlichte Entwurfsunterlage). Diese Analyse ist im Annex 1 zu dieser ERB-Ableitung beigefügt und stellt die persönliche Einschätzung des Autors dar. Deubner schlussfolgert, dass eine Absenkung der Exposition auf ein Niveau, dass zugleich CBD und Be-Sensibilisierung vermeidet, auch zum Schutz vor Lungenkrebs führen sollte und zugleich einen umfassenden “margin of safety” beinhalten würde. Er macht aber auch plausibel, dass die vorliegenden Risikoabschätzungen zu unsicher sind, um für eine ERB herangezogen werden zu können.

Boffetta et al. (2012) kritisieren die frühen Studien von Mancuso et al. und Wagoner et al., da dort das Hintergrundrisiko nicht korrekt quantifiziert worden sei (das Lungenkrebsrisiko der

weißen männlichen U.S. Bevölkerung sei damals bereits gestiegen gewesen und damit in den Studien nicht korrekt gewesen). Zudem seien die Effekte nur dann signifikant gewesen, wenn eine entsprechende Latenzzeit angenommen würde, was nicht gut zum mechanistischen Verständnis passe. Ein Zuwachs mit der Dauer der Beschäftigung sei zu erwarten, sei jedoch nicht beobachtet worden. Das Raucherverhalten sei teilweise ungenügend berücksichtigt worden, auch sei das Untersuchungskollektiv aus nicht nachvollziehbaren Gründen verkleinert worden.

Auch die nachfolgende Studie (Mehrfabrikenstudie unter Einschluss weiterer Kollektive (Ward et al., 1992)) wird von Boffetta et al. (2012) grundlegend kritisiert. Hier wurde unter anderem infrage gestellt, ob ein bestimmtes Teilkollektiv der richtigen Risikogruppe zugeordnet worden sei. Wiederum sei keine Korrelation zur Beschäftigungsdauer und nur bei kurzer Expositionszeit eine Signifikanz zu finden gewesen.

Die zentrale Kritik von Boffetta et al. bezieht sich auf die eingebettete Fall-Kontrollstudie von Sanderson et al. (2011), welche auch von Deubner (2001; 2009) sowie Rothman und Mosquin (2011) geäußert wird.

Die gleichen Kritikpunkte von Boffetta et al. richten sich auch an die Studie von Schubauer-Berigan et al. (2011a), die ein Update der Daten von Ward et al. enthält. Wiederum bestehe keine Korrelation zur kumulierten Exposition und die Korrektur des Raucherverhaltens sei möglicherweise noch immer unzureichend gewesen.

Rothman und Mosquin (2013) kritisieren die Studie von Schubauer-Berigan et al., weil dort durch die wenigen Daten pro Expositionskategorie sich ein zentraler Fehler eingeschlichen hat. Da Arbeitnehmer mit hoher Exposition und Arbeiter mit niedriger Exposition sich in der Verteilung gravierend hinsichtlich der Zeit seit der ersten Einstellung unterschieden, muss dieser Umstand berücksichtigt werden. Die Autoren zeigen, dass nur 29 % des ursprünglichen Effekts dem expositionsbedingten Zusammenhang zuzurechnen sind, während 71 % dem Fehler aufgrund des Bias durch die geringe Datenmenge pro Expositionskategorie zuzuordnen sind. Nach diesen Korrekturen und der erneuten Berechnung der Risiken war zwar noch immer eine Risikoerhöhung festzustellen, jedoch nur, wenn als Maß die kumulative Exposition mit einer Latenzzeit von 10 Jahren oder die Maximalexposition ohne Latenzzeiteinfluss herangezogen wurden. Ein Zusammenhang mit der Beschäftigungsdauer zeigte sich nicht. Da die entsprechenden Risikowerte (standard risk ratio = SRR) ohne Vertrauensbereich angegeben wurden und da es unklar ist, inwieweit die Kritikpunkte von Boffetta et al. in der Berechnung berücksichtigt wurden, können die von Rothman und Mosquin berechneten SRR nicht für die weitere Risikoquantifizierung herangezogen werden.

Auf einem Workshop im Juni 2013 zur Toxizität von Beryllium in Berlin[7] wurde u.a. von Boffetta die Frage der Kanzerogenität von Beryllium grundsätzlich eingeordnet: Für ein kanzerogenes Potenzial spreche das beobachtete Exzessrisiko in Arbeitnehmern bei hoher Exposition, der Trend mit der Zeit seit der ersten Exposition, die positiven Befunde auf Basis von Tierexperimenten und die Beobachtung von Krebs in anderen Situationen, in denen chronische Entzündung eine Rolle spielt. Gegen eine Kanzerogenität spreche, dass das Exzessrisiko nur in der frühen Phase in zwei U.S. Firmen beobachtet worden sei (Lorain und Redding), dass kein Trend mit der Expositionsdauer oder der kumulierten Exposition gefunden wurde, dass keine unabhängige Evidenz aus Studien auf Basis von Totenregistern gezeigt wurde und dass das „confounding“ durch Tabakrauchen nicht ausgeschlossen werden könne.

Insgesamt bleiben die Schlussfolgerungen von Boffetta und Mitarbeitern bei der abschließenden Einschätzung des Lungenkrebsrisikos (Potenzial) für Beryllium sehr vage:

[7] http://www.pacitaproject.eu/wp-content/uploads/2013/06/Draft-Agenda-Workshop-Berlin-on-Be-5June2013.pdf

- "although beryllium exposure remains a plausible explanation for the increased lung cancer mortality experienced by these workers, alternative explanations cannot be excluded"
- „Little doubt that excess lung cancer risk occurred in workers …employed before 1949… it is debatable whether this finding should be interpreted as demonstrating that beryllium is a human carcinogen" (Boffetta et al., 2012).

Vor dem Hintergrund der Unsicherheiten und der überwiegend nachvollziehbaren Kritikpunkte an den bestehenden Studien bleibt keine der epidemiologischen Studien übrig, die eine hinreichend eindeutige Basis für eine Risiko*quantifizierung* darstellen könnte.

Für eine Differenzierung nach Art der Berylliumverbindung reichen die epidemiologischen Daten ebenfalls nicht aus. Die Beschäftigten waren außer elementarem Beryllium sowohl schwer- wie leichtlöslichen Berylliumverbindungen ausgesetzt. Im Falle von Beryllium selbst ist davon auszugehen, dass sich staubförmige Berylliumpartikel an der Luft mit einer Oxidschicht überziehen, die prinzipiell biologisch wirksam ist. Im Tierversuch haben sich sowohl leicht- wie auch schwerlösliche Berylliumverbindungen als lungenkanzerogen erwiesen. Dabei zeigten sich für Berylliumoxid Unterschiede in der kanzerogenen Potenz in Abhängigkeit von der Sintertemperatur und damit der Löslichkeit im Lungengewebe und der Bioverfügbarkeit. Strupp (Strupp, 2011a; b) stellt grundsätzlich infrage, ob metallisches Beryllium in der Lunge hinreichend löslich ist, um die fraglichen Effekte auszulösen, oder, ob es sich auf dem Hintergrund der geringen Löslichkeit bei Befunden nicht um unspezifische Partikeleffekte handeln müsse, ggfls. bedingt durch overload, der bei üblicher Humanexposition keine Rolle mehr spielen würde. Die absoluten Konzentrationen mit lungenkrebsauslösender Wirkung im Tierexperiment (Litvinov et al., 1984), die beobachtete Löslichkeit von Beryllium und Berylliumoxid in Lungenflüssigkeit (Stefaniak et al., 2011a), sowie die epidemiologischen Befunde (Schubauer-Berigan et al., 2011b) sprechen gegen eine solche Einordnung.

9.2 Exposition-Risiko-Beziehung bei krebserzeugender Wirkung

Wie ausgeführt, liefern weder die tierexperimentellen Daten noch die epidemiologischen Abschätzungen eine geeignete Grundlage für einen „point of departure" (POD) und damit für eine Risikoquantifizierung.

Es liegen verschiedene „unit risk" Schätzungen auf Basis epidemiologischer Daten vor, die jedoch danach ungeeignet sind. Wir übernehmen beispielsweise die Risikoabschätzung der U.S.EPA (vgl. Abschnitt 9.4). Danach läge – bei linearer Extrapolation – das Akzeptanzrisiko nach 2013 bei 100 ng/m³ (als Risiko 4:100000). Mit der Abschätzung auf Basis der (umfassend kritisierten) Studien von Schubauer-Berigan et al. könnten jedoch nahezu beliebige andere Risikohöhen extrapoliert werden.

Wenn unterstellt wird, dass erste oxidative Schäden in der Lunge sowohl für CBD wie für Kanzerogenität maßgeblich sind, dann muss ein extrapolierter Schwellenwert für Kanzerogenität, Gentoxizität und nichtkanzerogene Effekte deutlich unter dem LOAEC für CBD liegen (vgl. Abschnitt 9.3).

9.3 ERB-relevante nichtkanzerogene Effekte

Greim (2002; 2003) und NRC (2008; 2007) sowie (ACGIH, 2009) diskutieren Berylliumsensibilisierung und CBD in Hinblick auf die Festsetzung möglicher tolerabler Höchstwerte am Arbeitsplatz.

CBD ist eine granulomatöse Lungenerkrankung. Beryllium-Exposition kann zu einer zellvermittelten Hypersensibilität (verzögert, Typ IV) führen, die auf einer Reaktion von Beryllium mit Proteinen gründet. Eine Akkumulation von CD4(+) T Zellen und eine persistierende Lungenentzündung spielen eine Schlüsselrolle bei der Immunopathogenese von CBD (McCleskey et al., 2009).

Allgemein wird davon ausgegangen, dass eine Berylliumsensibilisierung (BeS) nur bei einem Teil der Beschäftigten auftritt, der aber nicht mit hinlänglicher Sicherheit im Voraus erkannt werden kann. Für eine Testung steht ein Test zur Verfügung, der die durch Beryllium stimulierte Lymphozytenproliferation misst (BeLPT). Der Test ist vielfältig zum Screening berylliumexponierter Beschäftigter eingesetzt worden, wird aber trotz hoher Spezifität wegen seiner niedrigen Sensitivität und fraglicher Intra- und Interlaborvariabilität kritisiert. In einer größeren Untersuchung in 18 Bereichen des U.S. DoE (Department of Energy) wurde die Wirksamkeit des BeLPT daraufhin untersucht, BES und CBD bei über 12 000 Arbeitern vorherzusagen. Dabei wurde der positive prediktive Wert dieses Tests als vergleichbar mit dem anderer allgemein akzeptierter medizinischer Screening-Tests bewertet (Stange et al., 2004).

Nach anderen Untersuchungen weist etwa 1 % der Beschäftigten bei der Ersteinstellung ein positives Ergebnis im BeLPT auf, ohne dass eine vorherige Berylliumexposition bekannt wäre. Im Median vergehen bis zu einem ersten positiven Testbefund fünf Monate Expositionsdauer, und die kumulative Inzidenz scheint mit der Zeit anzusteigen. Allerdings zeigen sich bei einem Teil von Test zu Test nicht immer positive, sondern zwischendurch auch negative Befunde (Donovan et al., 2007). Deshalb wurde zur besseren Absicherung in der Fall-Kontrollstudie von van Dyke et al. (2011a) auch zur Voraussetzung zur Auswahl als Fall gemacht, dass mindestens zweimal ein positiver Befund im BeLPT zugeordnet werden kann. Diese erforderliche Bestätigung entspricht dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft (Hines et al., 2012; McCleskey et al., 2009; Mikulski et al., 2011a).

Nur ein Teil der berylliumexponierten Beschäftigten (2 – 19 %) entwickelt eine Sensibilisierung gegen Beryllium, jedoch kann sich auch bei nur gering exponierten Personen eine Sensibilisierung bzw. eine CBD entwickeln. Eine BeS kann, muss aber nicht notwendigerweise zu einer CBD fortschreiten (Seidler et al., 2012). Personen mit Berylliumsensibilisierung sind daher als Risikogruppe hinsichtlich der Entwicklung einer CBD anzusehen. Eine Arbeitsgruppe des Los Alamos National Laboratory vermutet, dass Beryllium als inerte Spezies für Jahre in der Lunge verbleiben kann bis dann aufgrund nicht bekannter veränderter Umweltbedingungen sich die Spezies in eine reaktive Form verwandelt und dann zu Immunreaktionen und CBD führt (McCleskey et al., 2009).

Die Empfindlichkeit gegenüber Beryllium beinhaltet eine genetische Komponente, die mit einem Aminosäureaustausch in Position 69 des Exons 2 im HLA-DPB1-Genprodukt einhergeht (McCanlies et al., 2004). Der Zusammenhang zwischen HLA-DPB1Glu69 und CBD-Erkrankung wurde inzwischen durch weitere Studien bestätigt und erhärtet (Falta et al., 2013; McCleskey et al., 2009; Silveira et al., 2012).

Für die Ableitung eines AGW-analogen Schwellenwerts wird der LOAEC epidemiologischer Studien herangezogen. Als LOAEC werden auf Basis der Studien von Madl et al. (2007) und Schuler et al. (2005; 2012) 200 ng/m³ angenommen, gestützt durch die Daten von van Dyke et al. (2011a; 2011b).

a) Madl. et al.(2007)

Ergebnis dieser Studie ist, „maintaining beryllium exposures below 0.2 µg/m³ 95 percent of the time may prevent beryllium sensitization and CBD." [8]. Diese Bewertung ist kompatibel mit der Aussage, dass bei einem Mittelwert ("time weighted average") bei 200 ng/m³ noch entsprechende Effekte erwartet werden können (Wert erfasst als T-Staub). Madl et al. beobachteten bei einem durchschnittlichen („median") Lebenszeitmittelwert (LTW) von > 50 -100 ng/m³ noch in 3 Fällen subklinische CBD und in 3 Fällen noch Berylliumsensibilisierung.

Es ist möglich, dass eine LTW-Angabe die tatsächlich relevante Expositionshöhe unterschätzt, weil bei der Mittelung auch Phasen mit deutlich geringerer Exposition eingeschlossen wurden und Spitzenkonzentrationen einen Einfluss auf die Effektausprägung haben könnten. Andererseits scheint bei CBD (anders als bei Berylliumsensibilisierung) die kumulierte Exposition wichtiger als die Spitzenkonzentration. Bei relevanten Unsicherheiten über die genauen Einflussgrößen (kumulierte Dosis vs. Spitzenkonzentration, Latenzzeiten, Vorsensibilisierung) ist es gerechtfertigt, bei dieser Beobachtung einen TWA von 200 ng/m³ als LOAEL (T-Staub) anzunehmen.

Es ist ferner möglich, dass es sich bei den Beobachtungen im Bereich bei oder unter 200 ng/m³ um „subklinische" CBD gehandelt hat. Bei einer subklinischen CBD sind die Individuen (meist) gegenüber Be sensibilisiert und haben histologische Evidenz für Lungengranulome, ansonsten fehlen klinische Zeichen. In ca. 60 % der Personen mit subklinischer CBD kommt es bei körperlicher Aktivität jedoch zu leichten Veränderungen der Lungenfunktion. Bei klinischer CBD treten neben den Granuloma auch Atemwegseffekte auf, Veränderungen im Röntgenbild und/oder veränderte Lungenfunktion (McCleskey et al., 2009). Daraus ist jedoch kein NOAEC von 200 ng/m³ abzuleiten, weil auch dem subklinischen Geschehen Adversitätscharakter zuzuordnen ist.

Außerdem wird in der Studie von Madl et al. nicht ausreichend belegt, dass Polymorphismen im Exponiertenkollektiv hinreichend vertreten waren, um auch für empfindliche Personengruppen aussagekräftig zu sein.

Die Studie sollte nicht als isolierte Entscheidungsbasis herangezogen werden.

b) Schuler et al. (2012) und Schuler et al. (2005)

In Schuler et al. (2005) wird wiederum ausgeführt: „none of the individual processes or jobs where fewer than 5 % of samples may have exceeded 0.2 µg/m³, had a statistically significant risk of either sensitization or CBD". Es gilt die gleiche Bewertung wie bei Madl et al., dass diese Aussage mit einem Effektniveau (LOAEC) von 200 ng/m³ als TWA kompatibel ist. Zudem führen die Autoren aus, dass die beschränkte statistische Aussagekraft der relativ geringen Anzahl der Exponierten zu berücksichtigen sei („true risk among this group may not be zero").

In der neueren Studie von Schuler et al. (2012) lag das niedrigste Effektniveau für CBD (bei Zugrundelegen der Durchschnittsbelastung) bei 200 ng/m³ (Gesamtmassenkonzentration) bzw. bei 170 ng/m³ (alveolengängiger Staub) (vgl. Tabelle 2b, dort).

Nach einer Kategorisierung unter Einbezug des Einflusses von Maximalbelastungen („Highest job worked") lag das niedrigste Effektniveau für CBD bei 220 ng/m³ (Ge-

[8] Persönliche Kommunikation mit der Wirtschaftsvereinigung Metalle vom 15.2.2013

samtmassenkonzentration[9]) bzw. bei 190 ng/m³ (alveolengängiger Staub) (vgl. Tabelle 2b, dort).

Für Sensibilisierung lagen die Effektkonzentrationen als Spitzen- oder Durchschnittskonzentration noch darunter: das niedrigste Effektniveau für BeS (bei Zugrundelegen der Durchschnittsbelastung) bei 90 ng/m³ (Gesamtmassenkonzentration) bzw. bei 40 ng/m³ (alveolengängiger Staub) (vgl. Tabelle 2a, dort). Nach einer Kategorisierung unter Einbezug des Einflusses von Maximalbelastungen („Highest job worked") lag das niedrigste Effektniveau für BeS bei 120 ng/m³ (Gesamtmassenkonzentration als „total mass") bzw. bei 40 ng/m³ (alveolengängiger Staub), mit ungenügender Dosis-Wirkungsbeziehung (vgl. Tabelle 2a, dort).

Die jeweiligen kumulierten Konzentrationen (µg/m³-Jahre) können für die Ableitung eines AGW-analogen Wertes nicht herangezogen werden, weil keine lineare Umrechnung auf ein AGW-relevantes Expositionsszenario möglich ist. Die Studie ist durch die Beschränkung auf eine Beschäftigungsdauer bis zu sechs Jahren eingeschränkt. Ebenso wie für die Studie von Madl et al. ist auch hier unsicher, ob die Anzahl der empfindlichen Personen aufgrund des hochrelevanten Einflusses des Polymorphismus adäquat vertreten waren. Nach Einschätzung von Deubner (persönliche Kommunikation, 2013) war dies aber der Fall. Deubner überlegt, ob der Polymorphismus sich in einer Verschiebung der Effektschwelle auswirken würde oder nur in der Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung. Angaben hierzu liegen nicht vor.

Obwohl keine CBD-Fälle bei Expositionshöhen von 90 ng/m³ berichtet sind, ist die Ausweisung eines NOAEC in dieser Höhe aus gleichen Gründen (geringe statistische Power,) nicht möglich.

Die Studien sollte nicht als isolierte Entscheidungsbasis herangezogen werden.

c) Van Dyke et al. (2011b)

In der genannten Publikation wird kein eindeutiger Schwellenwert für CBD ausgewiesen, sondern berichtet, dass aufgrund des Polymorphismus bei empfindlichen Personengruppen bereits deutlich unter 200 ng Be/m³ noch ein relevantes Risiko für CBD besteht. Auch andere Autoren berichten von gravierenden Einfüssen der genetischen Disposition auf das Risiko für Sensibilisierung und CBD. McCeskey et al. (2009) geben einen Variabilitätsfaktor für die Effektkonzentration von ca. 10 an. Die Arbeit von van Dyke et al. wurde kritisiert (ToxStrategies, 2011), da eine Extrapolation des Risikos auf eine Nullexposition nicht zulässig sei, weil CBD nur bei tatsächlicher Exposition auftreten könne.

Die Ermittlung eines LOAEC oder NOAEC für CBD auf Basis dieser Datenlage löste in der Fachwelt umfangreiche Diskussionen aus. Die Expositionshöhe von 200 ng/m³ wird von einigen Fachleuten mit folgenden Gründen als NOAEC interpretiert:

- Es liegen Verweise von Schuler et al. und von Madl et al. vor, nach denen bei Einhaltung einer Expositionshöhe von 200 ng/m³ (Gesamt-Staub) nicht mit einer Berylliumsensibilisierung oder CBD zu rechnen sei. Die jeweiligen Autoren sagen wörtlich:

[9] Gemessen mit closed face filter cassette (CFC-E37).

"*None of the individual processes or jobs where fewer than 5% of samples may have exceeded 0.2 µg/m³ had a statistically significant risk of either sensitization or CBD" (Schuler et al., 2005) bzw. "maintaining beryllium exposures below 0.2 µg/m³ 95 percent of the time may prevent beryllium sensitization and CBD*".(Madl et al., 2007). Diese Einordnung liefert jedoch keine direkte Aussage zu einer Durchschnittskonzentration (TWA) beim LOAEC. Die Zahlenwerte aus den Datenpräsentationen der Arbeiten von Schuler (2011) zeigen jedoch, dass die niedrigste durchschnittliche Effektkonzentration („total mass") in diesem Kollektiv bei 200 ng/m³ lagen (Tabelle 2a, b in dieser Publikation).

- Bei den meisten Expositionen mit einem TWA von 200 ng/m³ könnten kurzfristige Spitzenkonzentrationen deutlich höher gelegen haben. Es ist jedoch unzureichend belegt, dass CBD mit der Spitzenkonzentration korreliert. Stattdessen bieten die Untersuchungen von Schuler et al. (2011) eher die Basis, CBD mit der kumulierten Dosis zu korrelieren.
- Unter Berücksichtigung der Sammelmethode CFC E37 ist die Angabe „total mass" (T-Staub; „Gesamt"-Staub) nicht identisch zur Angabe als inhalierbarer Staub (E-Staub). Die tatsächliche Exposition als E-Staub war vermutlich höher. Insbesondere, wenn vorausgesetzt wird, dass eine Sensibilisierung auch im oberen Atemtrakt erfolgen könnte und damit nicht etwa nur lungengängiges Beryllium relevant ist, könnte für den Endpunkt der Sensibilisierung tatsächlich auch eine höhere Exposition maßgeblich sein (Sleeth, 2013). In der Arbeit von Schuler et al. (2011) wurde eine sehr ähnliche Konzentration als niedrigste Effektkonzentration „total mass" (0,2 µg/m³) bzw. „respirable concentration" (0,17 µg/m³) gefunden, was darauf hindeutet, dass der alveolengängige Teil maßgeblich für die CBD verantwortlich sein könnte.
- Einige Effektbeschreibungen in Verknüpfung mit 200 ng/m³ werden mit dem Expositionsmaß der LTW (lifetime weighted average) verknüpft. Eine LTW mittelt zwischen Phasen mit Nullexposition und deutlich erhöhten Konzentrationen und führt demnach zu einer wenig aussagekräftigen (zu niedrigen) mittleren Expositionshöhe. Es ist jedoch zu beachten, dass die Abschätzungen von Madl et al. auf vier unterschiedliche Maßzahlen der Expositionsabschätzung beziehen und nicht auf das Maß "LTW" beschränken. Die Daten von Schuler et al. (2011) sind keine LTW-Zahlen.
- Teilweise werden subklinische Effekte nicht mehr als advers eingeordnet. Eine "subklinische" CBD beschreiben McCleskey et al. (2009): "In subclinical CBD, individuals are sensitized to Be and have histologic evidence of lung granulomas, but show no clinical signs. Although slight alterations of lung function during exercise have been observed in ≈ 60 % of individuals with subclinical CBD, no other consistent alterations in lung function were found." Im vorliegenden Rahmen wird auch eine subklinische CBD als advers bewertet.

Somit ergeben sich aus den genannten Hinweisen keine maßgeblichen Gründe, einen höheren LOAEC als 200 ng/m³ (total dust) bzw. 170 ng/m³ (A-Staub) anzunehmen. Auf Basis der alveolargängigen Konzentration unterstellen wir einen LOAEC von 170 ng/m³.

- Es ist unsicher, inwieweit in den Arbeiten von Madl et al. und Schuler et al. hinreichend die maßgeblichen Polymorphismen berücksichtigt wurden. Es könnte sein, dass bei den nicht sehr umfangreichen getesteten Kollektiven die Anzahl der in ihrer genetischen Ausstattung besonders empfindlichen Personen unterrepräsentiert war, so dass die Notwendigkeit eines zusätzlichen „Intraspeziesfaktors" zu diskutieren wäre.

- In ähnlichem Sinn ist es plausibel, dass gegenüber Beryllium sensibilisierte Personen vorzeitig den Arbeitsplatz verlassen haben, so dass die Fallzahlen an CBD entsprechend das Risiko nicht vollständig widerspiegeln.
- In der Arbeit von Schuler et al. (2011) wurde nur eine Expositionsdauer von max. 6 Jahren abgedeckt. Es wurde gezeigt, dass nur Sensibilisierte auch CBD bekommen haben (jedoch nicht alle) und dass mit zunehmender Zeit eine zunehmende Anzahl von BeS-Fällen auch CBD aufwies. Hier ist es durchaus möglich, dass auch in künftigen Jahren zusätzliche CBD-Fälle auftreten würden, wenn denn die Beobachtung länger gedauert hätte.
- Berylliumsensibilisierung kann als eine Vorstufe zur CBD angesehen werden (auch wenn nicht jede Sensibilisierung zur CBD führen muss), so dass nach Möglichkeit bereits eine BeS zu vermeiden ist. BeS wurde noch bei einer Effektkonzentration von 90 ng/m³ im Einzelfall gefunden.

In der Diskussion der Datensätze von Madl et al. sowie von Schuler et al. wurde hinterfragt, ob die Ergebnisse nicht durch einen „healthy worker effect“ beeinflusst sein können. Dies würde z.B. bedeuten, dass Personen mit Berylliumsensibilisierung ihren Arbeitsbereich in der Berylliumverarbeitenden Industrie aufgegeben hätten, nachdem sie die entsprechende Diagnose erfahren haben, oder dass ihnen ein Arbeitsplatzwechsel aus gesundheitlichen Gründen nahegelegt wurde. Hierzu liegen keine eindeutigen Auswertungen vor. Nach Deubner (persönliche Kommunikation, 2013) wird diesem möglichen Störfaktor keine hohe Bedeutung zugemessen.

Es kann jedoch kein klarer NOAEC ausgewiesen werden. Für eine Ableitung einer Benchmarkkonzentration ist die Datenlage unzureichend. Es wird deshalb die Abschätzung eines NOAEC über einen Extrapolationsfaktor LOAEC zu NOAEC in Höhe von 3 vorgesehen. Dieser Faktor ist derzeit beim AGW-Konzept nicht vorgesehen. Es ist auch nicht von einer eindeutigen Schwelle auszugehen, sondern von einer sehr niedrigen Wahrscheinlichkeit für CBD bei Einhaltung des extrapolierten Werts von 170/3 = 57 ng/m³ (aufgerundet auf 60 ng/m³). Es wird dabei davon ausgegangen, dass auch empfindliche Personengruppen eingeschlossen sind.

Es ergibt sich eine Konzentration von

60 ng/m³ (AGW-analoger Wert) (A-Staub)

zum Schutz vor nicht-kanzerogenen Effekten (CBD). Dieser Wert schützt nicht sicher vor Sensibilisierung durch Beryllium. Der Wert gilt auch für staubförmiges Be-Metall und Be-Oxid.

Für Gesamt-Staub (T-Staub) wurde mit der angewandten analytischen Methode ein LOAEC von 200 ng/m³ ermittelt. Vergleichsrechnungen mit der heute (unter anderem in Deutschland) angewandten Messmethodik für E-Staub legen es nahe, dass dieser E-Staub-Wert einen Teil der gröberen Partikel nicht erfasst, so dass ein Korrekturfaktor von 2 (Abschätzung eines E-Staubwerts auf Basis eines T-Staubwerts mit E37 Filter) zu berücksichtigen ist[10]. Ferner muss

[10] Wolfgang Koch, Heiko Kock, Beryllium Concentrations at European Workplaces: Comparison of “Total” and Inhalable Particulate Measurements; Division of Aersosol Research and Analytical Chemistry, Fraunhofer Gesellschaft, Hannvover, 2015 (in press); Werner,Mark A.,

eine Extrapolation vom LOAEC auf den NOAEC vorgenommen werden. Es ergibt sich eine Konzentration von

140 ng/m³ (AGW-analoger Wert) (E-Staub)

(200 ng/m³ /3= 67 ng/m³ x 2 = 134 ng/m³ ≈ 140 ng/m³).

McCleskey und Mitarbeiter (2009) geben an, dass lösliche und unlösliche Berylliumverbindungen zu CBD führen können („The disease can be caused by virtually any form of beryllium dust or fumes, ranging from beryllium alloys (for example, aluminium-, copper-, nickel- and magnesium-Be) and beryllia caramics to pure metal"). Die Datenlage ist nicht ausreichend, um eine Differenzierung der Wirkstärke vorzunehmen.

Nach der Auswertung von Duling et al. (2012) war die Löslichkeit in künstlichem Schweiß für Erze höher als diejenige von aufbereiteten Metallen wie Berylliumoxid, welches für Sensibilisierung in Mäusen bekannt ist. Die Löslichkeit der Erze in SUF lag unter der Nachweisgrenze. Die Löslichkeit in PSF war zweiphasig und ergab eine hohe Persistenz von Bertrandit in der Lunge. Die Autoren schlussfolgern: „that it is prudent to control exposures to reduce inhalation of bertrandite dusts based at least on risk of developing sensitization and possibly risk of CBD." Aufgrund des derzeitigen Sachstand zu mechanistischen Erkenntnissen wird angenommen, dass für die Entstehung der CBD eine lang anhaltende langsame Freisetzung des Berylliumions durch Lösung von (wenig löslichen) Partikeln in den Alveolarmakrophagen erforderlich ist, um zu einem Granulom zu führen und über chronische Entzündung (Immunreaktion) zu fibrotischen Erkrankungen. Allerdings liegt bisher keine diagnostizierte CBD bei gegenüber Berylliumerz exponierten Personen vor. Dies kann an der Partikelgröße und auch an der Löslichkeit liegen, die zu gering sein könnte, um die (toxikologisch kritische) Immunreaktion aufrecht zu erhalten. Dies widerspricht jedoch der relativen Löslichkeit im Vergleich zu Metall und Berylliumoxid. Vor diesem Hintergrund empfehlen die Autoren, sowohl die Erze wie auch metallisches Beryllium wie Berylliumoxid in ähnlicher Weise als CBD-relevant einschätzen (Duling et al., 2012).

In der Begründung von Arbeitsplatzgrenzwerten der DFG wird darauf hingewiesen: *„Auch bei Einhaltung der MAK-Werte sind Induktion oder Auslösung einer allergischen Reaktion nicht sicher auszuschließen.*" (DFG, 2013). Dies bedeutet jedoch nicht, dass beobachtete Sensibilisierungen nicht bei der Festlegung eines MAK-Wertes (oder, bei vergleichbarer Methodik, eines AGW-Wertes) zu berücksichtigen wären. Eine eindeutige Abgrenzung zu der Thematik liegt nicht vor. Entsprechend könnte auch der oben genannte LOAEC von 90 ng/m³ (total mass) für Berylliumsensibilisierung bei der Bewertung als maßgeblich angesehen und als Basis für einen AGW-analogen Wert unter Einbeziehung eines Extrapolationsfaktors von 3 (LOAEC/NOAEC) dienen. Ein solches Vorgehen wäre auch dadurch zu stützen, dass die Sensibilisierung nicht unabhängig von der CBD betrachtet werden kann. BeS stellt eine Vorstufe für CBD dar, die sich oft (jedoch nicht immer) zur CBD weiter entwickelt. Demnach gibt es zwar von der Beobachtungsstatistik einen höheren LOAEC für CBD (170 ng/m³ , alveolargängige Fraktion), jedoch könnten auch Vorläuferwirkungen in niedrigere Expositionshöhe (BeS mit 90 ng/m³ LOAEC, „total mass") bei der Ermittlung des AGW-analogen Werts berücksichtigt werden.

Spear, Terry M., Vincent, James H., Investigation into the impact of introducing workplace aerosol standards based on the inhalable fraction, *Analyst*, 1996,121, 1207-1214;

9.4 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

IARC (2012)

IARC bestätigt 2012 eine Einstufung von Beryllium und anorganische Verbindungen als für den Menschen krebserzeugend (Gruppe 1). Eine Risikoquantifizierung erfolgt nicht.

NAS (2008)

Ein Komittee der National Academy of Science ("Committee on Beryllium Alloy Exposures") spricht sich in einer umfassenden Bewertung dafür aus, Beryllium als vermutliches Humankanzerogen zu bewerten („likely to be a human carcinogen"). Das Gremium verwirft den OSHA-PEL von 2 µg/m³, sieht sich aber nicht in der Lage einen neuen OEL vorzuschlagen und empfiehlt eine Minimierungsstrategie (NAS, 2008).

IRIS (EPA, 1998), Nichtkanzerogene Effekte

Die US EPA hat für die Allgemeinbevölkerung 1998 eine Referenzkonzentration zum Schutz vor CBD abgeleitet. Dabei legte sie einen LOAEL von 0,2 µg/m³ zugrunde, der aus einer älteren Studie mit beruflicher Exposition stammt (Kreiss et al., 1996). Außerdem wurde eine Studie berücksichtigt, die Effekte in der Allgemeinbevölkerung zu Grunde legte (Eisenbud und Lisson, 1983). Es wurde ein Faktor 3 wegen der schlechten Datenqualität herangezogen und ein Faktor 3, um vom LOAEC auf einen NOEC zu schließen. Entsprechend ergab sich ein RfC von 20 ng/m³.

IRIS (EPA, 1998), Kanzerogenität

Die US EPA hat in ihrer Bewertung von Beryllium und dessen Verbindungen (EPA, 1998) ein inhalatives Unit Risk in Höhe von $2.4 \times 10^{-3}/(\mu g/m^3)$ abgeleitet. Die Ableitung stützt sich auf Befunde der Kohortenstudie von Wagoner et al. (1980), in der bei Arbeitern der Berylliumindustrie ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko ermittelt wurde. Die SMR war insbesondere für Arbeiter erhöht, die vor 1950 beschäftigt worden waren, als die Exposition gegenüber Beryllium sehr hoch war, und die zumindest 25 Jahre lang nachbeobachtet wurden (SMR: 1,87).

Die Studie von Wagoner et al. (1980) selbst enthält keine Abschätzungen auf Basis gemessener oder abgeschätzter Berylliumkonzentrationen. Die EPA hat daher für die quantitative Krebsrisikoabschätzung auf Angaben von NIOSH (1972) sowie von Eisenbud und Lisson (1983) zurückgegriffen. Danach lag der untere Bereich der Exposition im Median bei über 100 µg/m³, und Konzentrationen über 1000 µg/m³ traten häufig auf. Als Median der Exposition innerhalb der Werke wurde für die Krebsrisikoabschätzung von der EPA daher ein Bereich von 100 – 1000 µg/m³ zugrunde gelegt. Die Krebsrisikoabschätzung der EPA (1998) basiert somit nicht auf einer Arbeits-Expositions-Matrix und berücksichtigt auch keine Veränderungen in der Höhe der Exposition der Beschäftigten im Laufe der Jahre.

Eine Reanalyse der Daten von Wagoner et al. (1980) durch die EPA (1987), bei der Unterschiede im Raucherstatus und neuere Bevölkerungsstatistiken verwendet wurden, ergab im Vergleich zur ursprünglichen Analyse (nicht mehr signifikant) erhöhte SMR im Bereich von 1,44 – 1,36. Zur Berechnung des Unit Risks wurden das obere 95 %-Konfidenzintervall (1,98 bzw. 2,09) dieser SMR und eine Lungenkrebsrate in der US-Bevölkerung in Höhe von 3,6 % verwendet.

Bei der Berechnung wurden die tägliche (8/24 h) und die jährliche Expositionsdauer (240/365 d) berücksichtigt, außerdem das Verhältnis f von Expositionsdauer zur "duration at risk", d.h., die Zahl an Jahren innerhalb des Gesamtzeitraums (ab Beginn der Tätigkeit bis zum Ende des

Follow-Up). Hierfür wurden zwei Werte angesetzt, f = 1 (gesamte Expositionszeit beinhaltet Risiko) und f = 0,25 (nur dieser Teil der Gesamtexpositionszeit trägt zum Risiko bei). Anlass für letztere Annahme war die Beobachtung von Reeves und Deitch (1971) an Be-exponierten Ratten, dass die Tumorinzidenz nicht von der Expositionsdauer, sondern vom Alter der Tiere abhängt (siehe Kapitel 7.1). Daraus ergeben sich insgesamt folgende Abschätzungen des Unit Risks (Tabelle 5).

Tabelle 5: Abschätzung des Unit Risks nach inhalativer Exposition gegenüber Berylliumverbindungen (Angaben aus EPA, 2008)

Berylliumkonzentration am Arbeitsplatz (µg/m³)	**Verhältnis von Jahren unter Exposition zu Jahren unter Risiko**	**Effektive Dosis (µg/m³)**	**Oberes 95 %-Konfidenzintervall des relativen Risikos**	**Unit Risk $(\mu g/m^3)^{-1}$**
100	1,00	21,92	1,98	$1{,}61 \times 10^{-3}$
			2,90	$1{,}79 \times 10^{-3}$
	0,25	5,48	1,98	6.44×10^{-3}
			2,09	$7{,}16 \times 10^{-3}$
1000	1,00	219,18	1,98	$1{,}61 \times 10^{-3}$
			2,09	$1{,}79 \times 10^{-3}$
	0,25	54,79	1,98	$6{,}44 \times 10^{-3}$
			2,09	$7{,}16 \times 10^{-3}$

Geometrisches Mittel: $2.4 \times 10^{-3}/(\mu g/m^3)$

Auf Basis dieser Berechnung ergeben sich Risiken von
1:10000 → 40 ng/m³
1:100000 → 4 ng/m³
1:1Mio → 0,4 ng/m³,

Die Bewertung wird zurzeit überarbeitet, gegenwärtig liegt der Entwurf der Übersicht zur Toxikologie von Beryllium und dessen Verbindungen vor. Das inhalative Unit Risk wurde in diesem Entwurf zunächst beibehalten (EPA, 2008). Die neueren Studien des NIOSH (Schubauer-Berigan et al., 2011a; Schubauer-Berigan et al., 2011b) wurden im Entwurf der EPA (2008) naturgemäß noch nicht berücksichtigt, die Vorarbeiten wurden jedoch bereits als mögliche Basis für eine Neubewertung diskutiert.

Dieses Unit risk gilt für Lebenszeitexposition. Bei Umrechnung auf Arbeitsplatzbedingungen ergibt sich:

$40/75 \times 5/7 \times 48/52 \times 10/20 \times 2{,}4 \times 10^{-3} = 4 \times 10^{-4}$ / µg/m³.

Und daraus für das

- Toleranzrisiko (4:1000) ein Wert von 10 µg/m³, das
- Akzeptanzrisiko (4:10000) ein Wert von 1 µg/m³, und das
- Akzeptanzrisiko (4:100000) ein Wert von 100 ng/m³.

Das Risiko bei 60 ng/m³ läge bei 2,5 x 10^{-5}, also unter dem Akzeptanzrisiko bei Annahme von Linearität.

Diese Konzentrationen sind deutlich höher als die, die sich aus den Hazard Ratios der Studie von Schubauer-Berigan et al. (2011b) berechnen lassen und zeigen damit die Unsicherheiten einer Risikoquantifizierung auf epidemiologischer Basis. Dennoch lässt sich schlussfolgern, dass bei einer Expositionshöhe von 0,06 µg/m³ (AGW-analoger Wert, dieses Dokument) nicht noch mit einem hohen Krebsrisiko gerechnet werden muss.

SCOEL

Eine Bewertung von Beryllium durch SCOEL findet sich in Arbeit (Stand: 2013). Nach unbestätigten Informationen hebt der dort geplante Ansatz nicht auf die Kanzerogenität (oder eine Kanzerogenitätsschwelle) ab, sondern auf CBD. Dabei soll ein OEL von 20 ng/m³ in der Diskussion sein. Eine Bestätigung dieser Bewertung steht aus.

INRS

In Frankreich (ANSES/INRS) ist derzeit ein Arbeitsplatzgrenzwert von 10 ng/m³ in Planung [11].

OEL der AEC, darauf basierende Werte anderer Organisationen und deren Weiterentwicklung

Im Jahr 1949 wurde der erste Arbeitsplatzgrenzwert für Beryllium von der damaligen US-amerikanischen Atomenergiebehörde (Atomic Energy Commission, heute zum DOE: Department of Energy gehörend) festgelegt. Dieser OEL von 2 µg/m³ wurde in den Jahren darauf von ACGIH (TLV, 1959), NIOSH (REL, 1972), OSHA (PEL, 1971), AIHA (Hygienic standard, 1964) und dem ANSI (OEL, 1970) übernommen. Der Wert wurde allerdings nicht auf Basis von Daten zur Toxizität von Beryllium festgelegt, sondern aufgrund der Annahme, dass die Toxizität von Beryllium auf molarer Basis mit der von Schwermetallen vergleichbar wäre. Für Quecksilber und Blei galten damals OEL im Bereich von 100 µg/m³. Dieser Wert wurde durch 20 geteilt, da die Atommasse von Beryllium (9) etwa 1/20 von der des Quecksilbers (201) bzw. des Bleis (207) beträgt. Auf den so erhaltenen Wert wurde für eine "margin of safety" ein Sicherheitsfaktor von 2,5 angewendet, der mit dem mangelnden Verständnis über das Entstehen der chronischen Berylliose begründet wurde (NAS, 2008).

Später wurden die von diesen Organisationen festgelegten Arbeitsplatzgrenzwerte mehrfach abgesenkt oder Absenkungen angekündigt. So wurde vom DOE im Jahre 1999 ein "action level" von 0,2 µg/m³ eingeführt, da der bisherige OEL als unzureichend angesehen wurde, die Gesundheit von Beschäftigten zu schützen. NIOSH hatte mit Hinweis auf die vermutete humankanzerogene Wirkung das REL für Beryllium bereits 1977 auf 0,5 µg/m³ gesenkt. Auch OSHA hatte bereits 1975 angekündigt, das PEL wegen der vermuteten kanzerogenen Wirkung von Beryllium auf 1 µg/m³ abzusenken, hat diese Ankündigung aber nicht umgesetzt (Kolanz, 2008; Michaels und Monforton, 2006; 2008).

ACGIH hat nach der Einstufung von Beryllium und –verbindungen als vermutliches ("suspected") (1975) bzw. gesichertes ("confirmed") Humankanzerogen (1977) den TLV-TWA schrittweise über 0,2 µg/m³ (1999) auf zuletzt 0,05 µg/m³ (2005) abgesenkt. Die Ableitung des TLV basiert auf Beobachtungen zum Auftreten von subklinischer oder klinischer chroni-

[11] http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/BIO_SD_012/$File/Visu.html

scher Berylliose. Es ist zu beachten, dass der Grenzwert in den USA von 50 ng/m³ sich auf die inhalierbare Fraktion von Beryllium bezieht (Sleeth, 2013). In der Begründung führt ACGIH aus, dass bei Personen mit beruflicher Belastung gegenüber Beryllium bei berechneten gewichteten Langzeit-Durchschnittsbelastungen (LTW) in Höhe von 0,05 – 0,1 µg/m³ noch vereinzelte Fälle von BeS aufgetreten sind. Auf dieser Grundlage wurde der TLV-TWA auf 0,05 µg/m³ festgesetzt (inhalable fraction; ACGIH, 2009). Der Wert deckt sich gut mit der hier vorgeschlagenen Ableitung in Höhe von 60 ng/m³, der auch neuere Literatur (Madl et al., 2007; Schuler et al., 2012; van Dyke et al., 2011a; van Dyke et al., 2011b) einbezieht. Allerdings wurde im vorliegenden Positionspapier differenzierter die Messmethodik einbezogen, so dass der Wert von 60 ng/m³ als A-Staub-Wert interpretiert wird. Vor dem Hintergrund der Expositionshöhen bei CBD wurde im Jahr 2000 eine Risikoabschätzung des Department of Energy (DoE) veröffentlicht, in der ein OEL (TWA) von 100 ng/m³ vorgeschlagen werden(Wambach und Tuggle, 2000).

9.5 Schlussfolgerung

Risiko/ Basis	**Konzentration an Beryllium (als alveolengängiger Staub/ als einatembarer Staub)**
LOAEC für CBD in Höhe von 170 ng/m³ (A-Staub; Nichtkanzerogene Effekte bei empfindlicher Subpopulation); Basis: Studien von Schuler et al., (2012), van Dyke et al. (2011a,b) und Madl et al. (2007); Extrapolationsfaktor: 3;LOAEC für CBD in Höhe von 200 ng/m³ (E-Staub) Basis: Studien von Schuler et al., (2012), van Dyke et al. (2011a,b) und Madl et al. (2007); Extrapolationsfaktor: 3 ***(je aufgerundet)*** ***Zugleich wird auf Basis einer „worst case" Extrapolation von (das Risiko überschätzenden) epidemiologischen Daten angenommen, dass bei dieser Expositionshöhe kein erhöhtes Krebsrisiko für Lungenkrebs mehr besteht (Unterschreitung des Risikos 4:100.000 unter diesen Bedingungen).***	***60 ng/m³ (A-Staub) als AGW*/*** ***140 ng/m³ (E-Staub) als AGW****

Ein Korrekturfaktor von 2 zur Berücksichtigung des Messverfahrens (Originalexpostionserfassung mit CFC E-37 Verfahren) wurde herangezogen. Die übliche Erfassung in Europa erfolgt nach GSP- (IOM-) Methode. Bei Erfassung der Staubbelastung über „total mass" (T-Staub) kann ein E-Staub-Wert (über einen Korrekturfaktor berechnet aus T-Staub) nur dann begründet werden, wenn zugleich ein A-Staub-Wert etabliert wird.

Damit ergibt sich ein AGW-analoger Wert von 60 ng/m³ (A-Staub) / 140 ng/m³ (E-Staub), der als AGW-Wert auszuweisen ist, also – bei einem eingestuften Kanzerogen (CLP, Kanz.Kat. 1B) – als AGW* in die TRGS 900 übernommen werden kann (mit *-Markierung als Hinweis auf das kanzerogene Potenzial). Zwar ist eine Wirkungsschwelle für die sekundäre Gentoxizität und Kanzerogenität nicht eindeutig zu quantifizieren. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass selbst bei einer eindeutigen Risikoüberschätzung (Verwendung des unit risk der EPA mit linearer Extrapolation) bereits ein Risiko von 4:100000 bei den für CBD bzw. BeS maßgeblichen AGW-Werten unterschritten wird. Eine bessere Risikoquantifizierung ist nicht möglich, da weder auf Basis der epidemiologischen Daten noch der tierexperimentellen Daten ein „point of departure“ (POD) für die Kanzerogenität benannt werden kann.

Der Wert enthält Unsicherheiten hinsichtlich des Wirkprinzips der Kanzerogenese. Zu den Unsicherheiten trägt die höhere Potenz im Tierversuch bei.

Als Spitzenbegrenzung sollte ein Faktor 1 angesehen werden, da nicht auszuschließen ist, dass Berylliumsensibilisierung und chronische Berylliumerkrankung mit kurzfristigen Expositionsspitzen verknüpft sind.

Der abgeleitete Werte gilt – analog der bestehenden Einstufung – für Beryllium und alle Berylliumverbindungen mit Ausnahme von Aluminiumberylliumsilikaten (die bisher nicht als kanzerogen eingestuft sind).

Für Beryllium und seine Verbindungen wurde ein (unterdessen ausgesetzter) TRK-Wert von 0,005 mg/m³ (Schleifen von Be-Metall und –Legierungen) bzw. 0,002 mg/m³ (im übrigen) angegeben (DFG, 2003). Bereits im Jahr 1982 wurde in der Kommentierung des TRK-Werts (BArbl 9/82) jedoch ausgeführt, dass der "technisch begründete TRK-Wert von 2 µg Be/m^3 … nach den vorliegenden toxikologischen Ergebnissen zumindest für lösliche Berylliumverbindungen zu hoch [ist]“.

Die Frage der Einstufung von Beryllium und seinen Verbindungen als „Hautsensibilisierend“ ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. In neuerlichen Bewertungen der herstellenden Industrie von Berylliummetall wird auf einen negativen Meerschweinchen-Maximierungstest nach OECD-Richtlinie 406 verwiesen und mit der schlechten Löslichkeit des Metalls begründet, das etwa ähnlich schlecht löslich wie Berylliumoxid sei (AGS, 2010; Strupp, 2011a; c). In einer Kommentierung dieses Befundes durch Stefaniak (2011) wird jedoch berichtet, dass Beryllium (Metall) sich im künstlichen Schweiß als besser löslich als Berylliumoxid erwiesen hat (Stefaniak et al., 2011b), so dass verschiedene positive Befunde zur Sensibilisierung durch Berylliumoxid auch auf Berylliummetall zu übertragen seien. Für lösliche Berylliumverbindungen ist die hautsensibilisierende Wirkung gut belegt (Bircher, 2011; Tinkle et al., 2003; Toledo et al., 2011).

Die Substanz wird nach Kontakt mit der intakten Haut nur geringfügig aufgenommen, so dass keine Hinweise für die Aufnahme über die Haut erfolgen müssen (keine „skin“-Notierung). Allerdings könnte bei löslichen Verbindungen eine verstärkte Aufnahme mit der Haut stattfinden ((Duling et al., 2012; McCleskey et al., 2009).

Zur Reproduktionstoxizität ist die Datenlage unbefriedigend. Eine Zuweisung der Kennzeichnungen als „Y“ kann daher nicht erfolgen.

Es liegt ein biologischer Arbeitsplatzreferenzwert (BAR-Wert) von 50 ng/l (Beryllium im Urin) vor. Die Bestimmungsgrenze im Urin liegt bei 5 ng/l. Exponierte Kollektive in Deutschland wiesen nach einer neueren Auswertung der BAuA im 90.Perzentil eine Exposition von 29,7 ng/l, also unterhalb des BAR-Werts, aus (Paul und Wenzlaff, 2013). Apostoli und Schaller (2001) assoziieren eine Exposition gegenüber 200 ng/m³ mit einer Ausscheidung von 150 ng/l im Urin. Demnach deutet das 90.Perzentil der Belastungswerte auf eine übliche Expositionshöhe << 200 ng/m³.

Die Bestimmungsgrenze von Beryllium in der Raumluft liegt bei 2 ng/m³ (GF-AAS)[12].

10. Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2009)
Beryllium and Compounds
In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, Cincinnati, OH,

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010)
In-depth Analysis of Beryllium Sensitisation. Interne Diskussionsvorlage für den UA III des AGS vom 8. September 2010

Apostoli, P.; Schaller, K.H. (2001)
Urinary beryllium - a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure?
International Archives of Occupational and Environmental Health, 74, 162-166

Arjomandi, M.; Seward, J.; Gotway, M.B.; Nishimura, S.; Fulton, G.P.; Thundiyil, J.; King, T.E.; Harber, P.; Balmes, J.R. (2010)
Low prevalence of chronic beryllium disease among workers at a nuclear weapons research and development facility
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 52, 647-652

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2002)
Toxicological Profile for Beryllium. Update
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

Attia, S.M.; Harisa, G.I.; Hassan, M.H.; Bakheet, S.A. (2013)
Beryllium chloride-induced oxidative DNA damage and alteration in the expression patterns of DNA repair-related genes
Mutagenesis, 28, 555-559

Bailey, R.L.; Thomas, C.A.; Deubner, D.C.; Kent, M.S.; Kreiss, K.; Schuler, C.R. (2010)
Evaluation of a preventive program to reduce sensitization at a beryllium metal, oxide, and alloy production plant
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 52, 505-512

Bayliss, D.L.; Lainhart, W.S.; Crally, L.J.; Ligo, R.; Ayer, H.; Hunter, F. (1971)
Mortality pattern in a group of former beryllium workers

[12] BAuA, Protokoll des Fachgesprächs am 17.5.2006 in Berlin zum Thema: Berylliumexposition; http://www.baua.de/cae/servlet/contentblob/676774/publicationFile/49899/Beryllium.pdf

In: Transactions of the 33rd annual meeting of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists, May 24–28, Toronto, Canada, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 94-107, zitiert nach EPA, 2008

Beyersmann, D.; Hartwig, A. (2008)
Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms
Archives of Toxicology, 82, 493-512

Bircher, A.J. (2011)
Patch tests with beryllium salts
Contact Dermatitis, 64, 363-364

Boffetta, P.; Fryzek, J.P.; Mandel, J.S. (2012)
Occupational exposure to beryllium and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence
Critical Reviews in Toxicology, 42, 107-118

Brown, S.C.; Schonbeck, M.F.; McClure, D.; Barón, A.E.; Navidi, W.C.; Byers, T.; Ruttenber, A.J. (2004)
Lung Cancer and Internal Lung Doses among Plutonium Workers at the Rocky Flats Plant: A Case-Control Study
American Journal of Epidemiology, 160, 163-172

Comhair, S.A.A.; Erzurum, S.C. (2002)
Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases
American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology, 283, L246-L255

Couch, J.R.; Petersen, M.; Rice, C.; Schubauer-Berigan, M.K. (2011)
Development of retrospective quantitative and qualitative job-exposure matrices for exposures at a beryllium processing facility
Occupational and Environmental Medicine, 68, 361-365

Cummings, K.J.; Deubner, D.C.; Day, G.A.; Henneberger, P.K.; Kitt, M.M.; Kent, M.S.; Kreiss, K.; Schuler, C.R. (2007)
Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitisation among new workers
Occupational and Environmental Medicine, 64, 134-140

Deubner, D.C.; Lockey, J.L.; Kotin, P.; Powers, M.B.; Miller, F.; Rogers, A.E.; Trichopoulos, D. (2001)
Re: Lung cancer case-control study of beryllium workers. Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Am. J. Ind. Med. 2001. 39:133-144
American Journal of Industrial Medicine, 40, 284-288

Deubner, D.C.; Roth, H.D. (2009)

Rejoinder: Progress in understanding the relationship between beryllium exposure and lung cancer
Epidemiology, 20, 341-343

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2003. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 39
WILEY-VCH Verlag GmbH Weinheim

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2013. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 49
WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

Dobis, D.R.; Sawyer, R.T.; Gillespie, M.M.; Huang, J.; Newman, L.S.; Maier, L.A.; Day, B.J. (2008)
Modulation of lymphocyte proliferation by antioxidants in chronic beryllium disease
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 177, 1002-1011

Donovan, E.P.; Kolanz, M.E.; Galbraith, D.A.; Chapman, P.S.; Paustenbach, D.J. (2007)
Performance of the beryllium blood lymphocyte proliferation test based on a long-term occupational surveillance program
International Archives of Occupational and Environmental Health, 81, 165-178

Duling, M.G.; Stefaniak, A.B.; Lawrence, R.B.; Chipera, S.J.; Abbas Virji, M. (2012)
Release of beryllium from mineral ores in artificial lung and skin surface fluids
Environmental Geochemistry and Health, 34, 313-322

Eisenbud, M.; Lisson, J. (1983)
Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease: a 30-year update
Journal of Occupational Medicine, 25, 196-202, zitiert nach EPA, 2008

El-Beshbishy, H.A.; Hassan, M.H.; Aly, H.A.; Doghish, A.S.; Alghaithy, A.A. (2012)
Crocin "saffron" protects against beryllium chloride toxicity in rats through diminution of oxidative stress and enhancing gene expression of antioxidant enzymes
Ecotoxicology and Environmental Safety, 83, 47-54

EPA, Environmental Protection Agency (1987)
Health Assessment Document for Beryllium, Final Report. EPA/600/8-84/026F
U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC
online: http://nepis.epa.gov/EPA/html/Pubs/pubtitleORD.htm

EPA, Environmental Protection Agency (1998)

Toxicological Review of Beryllium and Compounds. EPA/635/R-98/008. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)
U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC

EPA, Environmental Protection Agency (2008)
Toxicological Review of Beryllium and Compounds. Draft
U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC

Fahmy, M.A.; Hassan, N.H.; Farghaly, A.A.; Hassan, E.E. (2008)
Studies on the genotoxic effect of beryllium chloride and the possible protective role of selenium/vitamins A, C and E
Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 652, 103-111

Falta, M.T.; Pinilla, C.; Mack, D.G.; Tinega, A.N.; Crawford, F.; Giulianotti, M.; Santos, R.; Clayton, G.M.; Wang, Y.; Zhang, X.; Maier, L.A.; Marrack, P.C.; Kappler, J.W.; Fontenot, A.P. (2013)
Identification of beryllium-dependent peptides recognized by $CD4^+$ T cells in chronic beryllium disease
Journal of Experimental Medicine, 210, 1403-1418

Finch, G.L.; Hoover, M.D.; Hahn, F.F.; Nikula, K.J.; Belinsky, S.A.; Haley, P.J.; Griffith, W.C. (1996)
Animal models of beryllium-induced lung disease
Environmental Health Perspectives, 104, Suppl. 5, 973-979

Finch, G.L.; March, T.H.; Hahn, F.F.; Barr, E.B.; Belinsky, S.A.; Hoover, M.D.; Lechner, J.F.; Nikula, K.J.; Hobbs, C.H. (1998a)
Carcinogenic responses of transgenic heterozygous *p53* knockout mice to inhaled $^{239}PuO_2$ or metallic beryllium
Toxicologic Pathology, 26, 484-491

Finch, G.L.; Nikula, K.J.; Hoover, M.D. (1998b)
Dose-response relationships between inhaled beryllium metal and lung toxicity in C3H mice
Toxicological Sciences, 42, 36-48

Greim, H. (2002)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 34. Lfg
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2003)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 37. Lfg
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Groth, D.H.; Kommineni, C.; MacKay, G.R. (1980)
Carcinogenicity of beryllium hydroxide and alloys
Environmental Research, 21, 63-84

Hines, S.E.; Pacheco, K.; Maier, L.A. (2012)
The role of lymphocyte proliferation tests in assessing occupational sensitization and disease
Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology, 12, 102-110

Hollins, D.M.; McKinley, M.A.; Williams, C.; Wiman, A.; Fillos, D.; Chapman, P.S.; Madl, A.K. (2009)
Beryllium and lung cancer: a weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature
Critical Reviews in Toxicology, 39 Suppl 1, 1-32

IARC, International Agency for Research on Cancer (1993)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 58. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufactoring Industry
WHO World Health Organization Geneva

IARC, International Agency for Research on Cancer (2012)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100C. A Review of Human Carcinogens. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts
WHO, World Health Organization, Lyon, France

Infante, P.F.; Wagoner, J.K.; Sprince, N.L. (1980)
Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry
Environmental Research, 21, 35-43, zitiert nach EPA, 2008

Kelleher, P.C.; Martyny, J.W.; Mroz, M.M.; Maier, L.A.; Ruttenber, A.J.; Young, D.A.; Newman, L.S. (2001)
Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 43, 238-249

Keshava, N.; Zhou, G.; Spruill, M.; Ensell, M.; Ong, T. (2001)
Carcinogenic potential and genomic instability of beryllium sulphate in BALB/c-3T3 cells
Molecular and Cellular Biochemistry, 222, 69-76

Kokturk, N.; Sabag, M.; Stark, M.; Grief, J.; Fireman, E. (2009)
High extracellular induced sputum haem oxygenase-1 in sarcoidosis and chronic beryllium disease
European Journal of Clinical Investigation, 39, 584-590

Kolanz, M. (2008)

Beryllium history and public policy
Public Health Reports, 123, 423-428; author reply 428-432

Kreiss, K.; Mroz, M.M.; Newman, L.S.; Martyny, J.; Zhen, B. (1996)
Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2µg/m3
American Journal of Industrial Medicine, 30, 16-25

Lee, J.-C.; Son, Y.-O.; Pratheeshkumar, P.; Shi, X. (2012)
Oxidative stress and metal carcinogenesis
Free Radical Biology and Medicine, 53, 742-757

Levy, P.S.; Roth, H.D.; Deubner, D.C. (2007)
Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: a reexamination of findings from a nested case-control study
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 49, 96-101

Levy, P.S.; Roth, H.D.; Hwang, P.M.; Powers, T.E. (2002)
Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study
Inhalation Toxicology, 14, 1003-1015

Litvinov, N.N.; Kazenashev, V.F.; Buryshev, P.F. (1983)
[Blastomogenic activities of various beryllium compounds]
Eksperimental'naya Onkologiya, 5, 23-26, zitiert nach IARC, 1993

Litvinov, N.N.; Popov, V.A.; Vorozheikina, T.V.; Kazenashev, V.F.; Bugryshev, P.F. (1984)
[Data for more precise determination of the maximum allowable concentration of beryllium in the air of the workplace]
Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniia, 34-37

Madl, A.K.; Unice, K.; Brown, J.L.; Kolanz, M.E.; Kent, M.S. (2007)
Exposure-response analysis for beryllium sensitization and chronic beryllium disease among workers in a beryllium metal machining plant
Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 4, 448-466

Maier, L.A.; Martyny, J.W.; Liang, J.; Rossman, M.D. (2008)
Recent chronic beryllium disease in residents surrounding a beryllium facility
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 177, 1012-1017

Mancuso, T.F. (1979)
Occupational lung cancer among beryllium workers
In: Lemen, R.; Dement, J., Dusts and Disease: Proceedings of the Conference on Occupational Exposures to Fibrous and Particulate Dust and Their Extension into the Environment, December 4-7, Washington, DC, Park Forest South, IL: Pathotex Publishers, 463-482, zitiert nach EPA, 2008 und Greim, 2003

Mancuso, T.F. (1980)
Mortality study of beryllium industry workers occupational lung cancer
Environmental Research, 21, 48-55, zitiert nach EPA, 2008 und Greim 2003

Martín, S.A.; Emilio, R.; Mahara, V. (2011)
Role of oxidative stress in transformation induced by metal mixture
Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2011, 935160

McCanlies, E.C.; Ensey, J.S.; Schuler, C.R.; Kreiss, K.; Weston, A. (2004)
The association between HLA-DPB1Glu69 and chronic beryllium disease and beryllium sensitization
American Journal of Industrial Medicine, 46, 95-103

McCleskey, T.M.; Buchner, V.; Field, R.W.; Scott, B.L. (2009)
Recent advances in understanding the biomolecular basis of chronic beryllium disease: a review
Reviews on Environmental Health, 24, 75-115

Michaels, D.; Monforton, C. (2006)
The beryllium occupational exposure limit: historical origin and current inadequacy
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 48, 998-1000; author reply 1000-1001

Michaels, D.; Monforton, C. (2008)
Michaels and Monforton Respond
Public Health Reports, 123, 428-432

Mikulski, M.A.; Leonard, S.A.; Sanderson, W.T.; Hartley, P.G.; Sprince, N.L.; Fuortes, L.J. (2011a)
Risk of beryllium sensitization in a low-exposed former nuclear weapons cohort from the Cold War era
American Journal of Industrial Medicine, 54, 194-204

Mikulski, M.A.; Sanderson, W.T.; Leonard, S.A.; Lourens, S.; Field, R.W.; Sprince, N.L.; Fuortes, L.J. (2011b)
Prevalence of beryllium sensitization among Department of Defense conventional munitions workers at low risk for exposure
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 53, 258-265

Morgareidge, K.; Cox, G.E.; Bailey, D.E. (1975)
Chronic feeding studies with beryllium sulfate in rats: evaluation of carcinogenic potential
Submitted to Alcan Research and Development, Ltd. by Food and Drug Research Laboratories, Inc., zitiert nach EPA, 2008

Morgareidge, K.; Cox, G.E.; Bailey, D.E.; Gallo, M.A. (1977)
Chronic oral toxicity of beryllium in the rat. Abstr. No. 175
Toxicology and Applied Pharmacology, 41, 204-205

Morgareidge, K.; Cox, G.E.; Gallo, M.A. (1976)
Chronic feeding studies with beryllium in dogs
Submitted to the Aluminum Company of America, Alcan Research & Development, Ltd., Kawecki-Berylco Industries, Inc., and Brush-Wellman, Inc., zitiert nach EPA, 2008

Muller, C.; Salehi, F.; Mazer, B.; Bouchard, M.; Adam-Poupart, A.; Chevalier, G.; Truchon, G.; Lambert, J.; Zayed, J. (2011)
Immunotoxicity of 3 chemical forms of beryllium following inhalation exposure
International Journal of Toxicology, 30, 538-545

NAS, National Academy of Science (2008)
Managing Health Effects of Beryllium Exposure
Committee on Beryllium Alloy Exposures, Committee on Toxicology, National Research Council, National Academies Press, Washington D.C.
http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12464&page=R1

Nickell-Brady, C.; Hahn, F.F.; Finch, G.L.; Belinsky, S.A. (1994)
Analysis of K-*rasp*$_{53}$ and *c-raf*-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors
Carcinogenesis, 15, 257-262

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1972)
Occupational Exposure to Beryllium. DHHS (NIOSH) Publication No. 72-10268
U.S. Department of Health Education and Welfare

NRC, National Research Council (2007)
Health Effects of Beryllium Exposure: A Literature Review
National Academies Press, Washington, DC

O'Callaghan, D.S.; O'Donnell, D.; O'Connell, F.; O'Byrne, K.J. (2010)
The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer
Journal of Thoracic Oncology, 5, 2024-2036 2010.1097/JTO.2020b2013e3181f2387e2024

Park, J.Y.; Virji, M.A.; Stefaniak, A.B.; Stanton, M.L.; Day, G.A.; Kent, M.S.; Schuler, C.R.; Kreiss, K. (2012)
Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 2: validation of historical exposures
Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 38, 259-269

Paul, R.; Wenzlaff, D. (2013)
Berylliumexposition und Biomonitoring

In: Sonderpublikation von DGAUM / ÖGA / SGARM und ASU, 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin, Frühjahrstagung der Schweizerischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. Abstracts der Vorträge und Poster. Bregenz 13.-16. März 2013, Gentner Verlag GmbH & Co. KG, Stuttgart, 65, http://www.asu-arbeitsmedizin.com/Gentner.dll/dgaum-jahrestagung-2013_Mzk2015Nzcw.PDF?UID=CC2635AF2008E2885AA2011FDE2066E2443DEEA2055E150417F150419D150504C150410

Reeves, A.L.; Deitch, D. (1969)

Influence of age on the carcinogenic response to beryllium inhalation

In: Harishima, S., Proceedings of the 16th International Congress on Occupational Health, Tokyo, Japan Industrial Safety Association, Tokyo, 651-652, zitiert nach WHO, 1990

Reeves, A.L.; Deitch, D. (1971)

Influence of age on the carcinogenic response to beryllium inhalation

In: Harishima, S., XVI International Congress on Occupational Health, September 22-27, 1969, Tokyo, Japan, 651-652, zitiert nach EPA, 2008

Reeves, A.L.; Deitch, D.; Vorwald, A.J. (1967)

Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol

Cancer Research, 27, 439-445

Reeves, A.L.; Krivanek, N.D.; Busby, E.K.; Swanborg, R.H. (1972)

Immunity to pulmonary berylliosis in guinea pigs

Internationales Archiv fur Arbeitsmedizin, 29, 209-220, zitiert nach WHO, 1990

Rosenman, K.D.; Rossman, M.; Hertzberg, V.; Reilly, M.J.; Rice, C.; Kanterakis, E.; Monos, D. (2011)

HLA class II DPB1 and DRB1 polymorphisms associated with genetic susceptibility to beryllium toxicity

Occupational and Environmental Medicine, 68, 487-493

Rothman, K.J.; Mosquin, P.L. (2011)

Confounding after risk-set sampling in the beryllium study of Sanderson et al

Annals of Epidemiology, 21, 773-779

Rothman, K.J.; Mosquin, P.L. (2013)

Sparse-data bias accompanying overly fine stratification in an analysis of beryllium exposure and lung cancer risk

Annals of Epidemiology, 23, 43-48

Sanderson, W.T.; Petersen, M.R.; Ward, E.M. (2001a)

Estimating historical exposures of workers in a beryllium manufacturing plant

American Journal of Industrial Medicine, 39, 145-157

Sanderson, W.T.; Ward, E.M.; Steenland, K.; Petersen, M.R. (2001b)
Lung cancer case-control study of beryllium workers
American Journal of Industrial Medicine, 39, 133-144

Sawyer, R.T.; Maier, L.A. (2011)
Chronic beryllium disease: an updated model interaction between innate and acquired immunity
Biometals, 24, 1-17

Schepers, G.W. (1964)
Biological action of beryllium: Reaction of the monkey to inhaled aerosols
Industrial Medicine and Surgery, 33, 1-16

Schepers, G.W.H. (1957)
The biological action of inhaled beryllium sulfate
Archives of Industrial Health, 15, 32-58

Schepers, G.W.H. (1961)
Neoplasia experimentally induced by beryllium compounds
Progress in Experimental Tumor Research, 2, 203-244

Schroeder, H.A.; Mitchener, M. (1975a)
Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice
Journal of Nutrition, 105, 452-453

Schroeder, H.A.; Mitchener, M. (1975b)
Life-term studies in rats: effects of aluminium, barium, beryllium, and tungsten
Journal of Nutrition, 105, 421-427

Schubauer-Berigan, M.K.; Couch, J.R.; Petersen, M.R.; Carreon, T.; Jin, Y.; Deddens, J.A. (2011a)
Cohort mortality study of workers at seven beryllium processing plants: update and associations with cumulative and maximum exposure
Occupational and Environmental Medicine, 68, 345-353

Schubauer-Berigan, M.K.; Deddens, J.A.; Couch, J.R.; Petersen, M.R. (2011b)
Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort
Occupational and Environmental Medicine, 68, 354-360

Schubauer-Berigan, M.K.; Deddens, J.A.; Steenland, K.; Sanderson, W.T.; Petersen, M.R. (2008)

Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer
Occupational and Environmental Medicine, 65, 379-383

Schuler, C.R.; Kent, M.S.; Deubner, D.C.; Berakis, M.T.; McCawley, M.; Henneberger, P.K.; Rossman, M.D.; Kreiss, K. (2005)
Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility
American Journal of Industrial Medicine, 47, 195-205

Schuler, C.R.; Virji, M.A.; Deubner, D.C.; Stanton, M.L.; Stefaniak, A.B.; Day, G.A.; Park, J.Y.; Kent, M.S.; Sparks, R.; Kreiss, K. (2012)
Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 3: exposure-response among short-term workers
Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 38, 270-281

Seidler, A.; Euler, U.; Müller-Quernheim, J.; Gaede, K.I.; Latza, U.; Groneberg, D.; Letzel, S. (2012)
Systematic review: progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease
Occupational Medicine, 62, 506-513

Silveira, L.J.; McCanlies, E.C.; Fingerlin, T.E.; Van Dyke, M.V.; Mroz, M.M.; Strand, M.; Fontenot, A.P.; Bowerman, N.; Dabelea, D.M.; Schuler, C.R.; Weston, A.; Maier, L.A. (2012)
Chronic beryllium disease, HLA-DPB1, and the DP peptide binding groove
The Journal of Immunology, 189, 4014-4023

Sleeth, D.K. (2013)
The impact of particle size selective sampling methods on occupational assessment of airborne beryllium particulates
Environmental Science: Processes & Impacts, 15, 898-903

Stange, A.W.; Furman, F.J.; Hilmas, D.E. (2004)
The beryllium lymphocyte proliferation test: relevant issues in beryllium health surveillance
American Journal of Industrial Medicine, 46, 453-462

Steenland, K.; Ward, E. (1991)
Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study
Journal of the National Cancer Institute, 83, 1380-1385

Stefaniak, A.B. (2011)
Comment on Strupp papers on beryllium metal toxicity
Annals of Occupational Hygiene, 55, 556-557

Stefaniak, A.B.; Virji, M.A.; Day, G.A. (2011a)
Dissolution of beryllium in artificial lung alveolar macrophage phagolysosomal fluid

Chemosphere, 83, 1181-1187

Stefaniak, A.B.; Virji, M.A.; Day, G.A. (2011b)
Release of beryllium from beryllium-containing materials in artificial skin surface film liquids
Annals of Occupational Hygiene, 55, 57-69

Stefaniak, A.B.; Virji, M.A.; Day, G.A. (2012)
Release of beryllium into artificial airway epithelial lining fluid
Archives of Environmental & Occupational Health, 67, 219-228

Strupp, C. (2011a)
Beryllium metal I. Experimental results on acute oral toxicity, local skin and eye effects, and genotoxicity
Annals of Occupational Hygiene, 55, 30-42

Strupp, C. (2011b)
Beryllium metal II. A review of the available toxicity data
Annals of Occupational Hygiene, 55, 43-56

Strupp, C. (2011c)
Reply to Stefaniaks "Comment on beryllium toxicity papers"
Annals of Occupational Hygiene, 55, 558-559

Strupp, C.; Furnes, B. (2010)
Beryllium. Expert Study Evaluation of the Epidemiological and Toxicological Scientific Literature on Carcinogenicity of Beryllium Metal & Beryllium-containing Alloys. Harlan Project B52020
Harlan Laboratories Ltd., 4452 Itingen, Switzerland
http://beryllium.eu/?wpfb_dl=64

Thomas, C.A.; Bailey, R.L.; Kent, M.S.; Deubner, D.C.; Kreiss, K.; Schuler, C.R. (2009)
Efficacy of a program to prevent beryllium sensitization among new employees at a copper-beryllium alloy processing facility
Public Health Reports, 124, Suppl. 1, 112-124

Thomas, C.A.; Deubner, D.C.; Stanton, M.L.; Kreiss, K.; Schuler, C.R. (2013)
Long-term efficacy of a program to prevent beryllium disease
American Journal of Industrial Medicine, 56, 733-741

Tinkle, S.S.; Antonini, J.M.; Rich, B.A.; Roberts, J.R.; Salmen, R.; DePree, K.; Adkins, E.J. (2003)
Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease
Environmental Health Perspectives, 111, 1202-1208

Toledo, F.; Silvestre, J.F.; Cuesta, L.; Latorre, N.; Monteagudo, A. (2011)
Contact allergy to beryllium chloride: report of 12 cases
Contact Dermatitis, 64, 104-109

ToxStrategies (2011)
Critique of Van Dyke et al (2011) study of beryllium exposed workers at Rocky Flats
http://beryllium.eu/resources/Health%20&%20Safety%20Studies%20&%20Literature/Chronic%20Beryllium%20Disease/Proctor%20-%20Critique%20of%20Van%20Dyke%20et%20al%20Study%20of%20Beryllium%20Exposed%20Workers%20at%20Rocky%20Flats,%202012.pdf?9d7bd4

van Dyke, M.V.; Martyny, J.W.; Mroz, M.M.; Silveira, L.J.; Strand, M.; Cragle, D.L.; Tankersley, W.G.; Wells, S.M.; Newman, L.S.; Maier, L.A. (2011a)
Exposure and genetics increase risk of beryllium sensitisation and chronic beryllium disease in the nuclear weapons industry
Occupational and Environmental Medicine, 68, 842-848

van Dyke, M.V.; Martyny, J.W.; Mroz, M.M.; Silveira, L.J.; Strand, M.; Fingerlin, T.E.; Sato, H.; Newman, L.S.; Maier, L.A. (2011b)
Risk of chronic beryllium disease by HLA-DPB1 E69 genotype and beryllium exposure in nuclear workers
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 183, 1680-1688

Virji, M.A.; Park, J.Y.; Stefaniak, A.B.; Stanton, M.L.; Day, G.A.; Kent, M.S.; Kreiss, K.; Schuler, C.R. (2012)
Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 1: historical exposure reconstruction
Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 38, 247-258

Vorwald, A.J. (1953)
Adenocarcinoma in the lung of albino rats exposed to compounds of beryllium
In: Cancer of the lung, an evaluation of the problem. Proceedings of the Scientific Session, Annual Meeting of the American Cancer Society, New York, November 1953, American Cancer Society Inc., New York, 103-109, zitiert nach WHO, 1990

Vorwald, A.J. (1962)
Progress Report of the American Cancer Society (unpublished report), Grant No. E253-C, zitiert nach WHO, 1990

Vorwald, A.J.; Reeves, A.L.; Urban, E.C.J. (1966)
Experimental beryllium toxicology
In: Stokinger, H.E., Beryllium. Its Industrial Hygiene Aspects, Academic Press New York, 201-234

Wagner, W.D.; Groth, D.H.; Holtz, J.L.; Madden, G.E.; Stokinger, H.E. (1969)
Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores, bertrandite, and beryl with production of pulmonary tumors by beryl
Toxicology and Applied Pharmacology, 15, 10-29

Wagoner, J.K.; Infante, P.F.; Bayliss, D.L. (1980)
Beryllium: An etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers
Environmental Research, 21, 15-34, zitiert nach EPA, 2008

Wambach, P.F.; Tuggle, R.M. (2000)
Development of an eight-hour occupational exposure limit for beryllium
Applied Occupational and Environmental Hygiene, 15, 581-587

Ward, E.; Okun, A.; Ruder, A.; Fingerhut, M.; Steenland, K. (1992)
A mortality study of workers at seven beryllium processing plants
American Journal of Industrial Medicine, 22, 885-904

WHO, World Health Organization (1990)
Environmental Health Criteria 106, Beryllium
IPCS International Programme on Chemical Safety; World Health Organization Geneva

WHO, World Health Organization (2001)
Concise International Chemical Assessment Document No. 32. Beryllium and Beryllium Compounds
Geneva

Yucesoy, B.; Johnson, V.J. (2011)
Genetic variability in susceptibility to occupational respiratory sensitization
Journal of Allergy, Article ID 346719, 7 pages

Annex 1: Kommentierung der epidemiologischen Befunde durch Dr. David Deubner

(persönliche Kommunikation, Februar 2013)

Deubner Response:
A striking finding of the Ward et al. 1992 paper is the reduction of the SMR for lung cancer over the hire periods pre-1950, 1950-9 and 1960-9, as well as the lower overall SMR in the plants which began production after 1950. (Table 1 below). Also, the paper calculated a smoking adjustment of 1.1323 as it was concluded that the beryllium workers smoked more heavily than the US population. Interestingly, in the paper the smoking adjustment was applied only to the overall SMR, reducing it from 1.26 to 1.12, and to the Lorain Plant (incorrectly so, as workers from Lorain were not included in the beryllium worker smoking survey) and the Reading plant (SMR reduced from 1.24 to 1.09), and not to other SMR data presented in the paper. In the table below we have applied the smoking adjustment to all the SMRs, and used the adjusted SMR to calculate smoking adjusted expected numbers of lung cancer deaths. With this adjustment, the lung cancer SMR for those hired before 1950 was 1.26, for 1950-9, 1.10, and for 1960-9, 0.55. The smoking adjusted SMR for the three pre-1950 plants combined was 1.14 and for the three post-1950 plants was 0.92.

The explanations offered by Ward et al. for the fall in lung cancer SMR risks with later period of hire and later plants was 1) that beryllium exposures decreased with time and that excess lung cancer risk was delayed until 25 years or more after hire, and the later date of hire cohorts had a relatively smaller proportion of person-years 25 or more years after hire.

This latter caused us to expect that with longer follow-up and a greater proportion of person years occurring in the >25 year post hire period, that SMRs in Schubauer-Berigan et al. 2005 would rise substantially with longer follow-up (Table 2). However, with the 17 years of additional follow-up from 1988 through 2005, the overall smoking unadjusted SMR fell from 1.26 to 1.17. The period of hire unadjusted SMRs changed as follows: Pre-1950, 1.42 to 1.37; 1950-9, 1.24 to 1.14; and 1960-9, 0.62 to 0.74. For the pre-1950 and post 1950 plants, the smoking unadjusted SMRs changed from 1.29 and 1.04 to 1.22 and 0.99 respectively. The Schubauer-Berigan et al. 2011 study, in contrast to Ward et al. 1992, concluded that the smoking adjustment was nil, probably due to use of a low RR for heavy smoking which minimized the effect of the higher proportion of heavy smokers among the beryllium workers. If the smoking correction thought appropriate by Ward et al., 1.1323, were applied to the Schubauer-Berigan et al. data, the findings would be altered. For example the overall SMR of 1.17, smoking adjusted, would become 1.03.

We are supplying a draft unpublished table of results from the ongoing work of Mandel and Boffetta (Table 3). This table examines the SMRs for plants and periods without the high soluble beryllium salt exposures associated with primary production of beryllium metal. This includes the Reading (Reading NGK) population hired after mid 1966, when the primary production of beryllium metal was stopped at the Reading plant. The Delta plant is the Materion mine and ore extraction mill in Utah (high proportion of Morman non-smokers). The Shoemakersville is the Materion alloy strip and wire finishing plant in Pennsylvania. The Materion Tucson plant manufactures beryllium oxide ceramics fabrication plant in Arizona. Cleveland is the same two Ohio plants as in Ward et al. with a wider range of

years of hire. Together these plants have a lung cancer SMR of 0.87. All of these plants have documented CBD cases yet no excess of lung cancer. This has led Materion (and others) to the conclusion that lowering beryllium exposure to a level sufficient to prevent beryllium sensitization and CBD will entirely control lung cancer risks with a wide margin of safety, even if one assumes there is an association of beryllium exposure at much higher levels and lung cancer.

Power considerations: Power refers to the chances of avoiding Type II error, or accepting the null hypothesis when the alternate hypothesis is true. When the 95% confidence limits do not include 1.0, power is of little importance as the null hypothesis is rejected and one is not concerned with accepting the null hypothesis. Neil Roth (Roth Associates) calculated the power for the Ward data in Table 1 for the overall SMR, smoking unadjusted and adjusted, for the date of hire groups.

The overall SMR, smoking unadjusted, confidence limits do not include 1.0, so the power is of little interest. However, the confidence limits for the overall SMR, smoking adjusted, do include 1.0, so the power calculation is of interest. The chances are 0.72 (1 sided test) and 0.62 (2 sided test) that accepting the null hypothesis would not be an error. For the pre-1950 hires, the confidence limits do not include 1.0, so the power calculations are of little interest.

For the 1950-9 hires, the confidence limits include 1.0. , and for smoking unadjusted, the powers for the 1.24 (0.99, 1.54) SMR are 0.62, 0.51 respectively. For the smoking adjusted SMR of 1.10 (0.88, 1.36) the power is much lower, 0.23, 0.15 respectively. What does this mean? It appears that for the smaller SMR we will both be accepting the null hypothesis with somewhat more confidence yet also be somewhat more likely to be making an error is doing so. What is happening (the number and distribution of person years is identical in both the smoking adjusted and unadjusted instances) is that, the formal rules for accepting or rejecting the null hypothesis notwithstanding, as the SMRs come closer to 1.0, it becomes more difficult to make a meaningful choice between the SMR and 1.0.

For the 1960-1969 hires, both the smoking unadjusted and adjusted SMR confidence limits do not include 1.0, so here again the power has little interest.

These patterns are repeated for the Schubauer-Berigan et al. period of hire data in Table 2, as the pre-1950 and 1960-9 SMR confidence limits do not include 1.0, and the 1950-9 SMR confidence limits do.

Although the power is not shown for the pre-1950 vs. post 1950 plants or for the populations in Table 3, the pre-1950 plants have SMR confidence limits that do not include 1.0 and the post 1950 plants and the additional populations have SMRs (Ward 1.04 smoking adjusted 0.92), Schubauer-Berigan 0.99, and other populations 0.87) that cannot be meaningfully differentiated from 1.0, due to the combination of the confidence limits including 1.0 and the low power.

Table 1 - Ward et al 1992 showing results by year of hire and year plants started operations. The expected lung cancer deaths, SMRs and whether confidence limits include 1.0 are given in crude form and after smoking adjustment (in parentheses). 95% CL and Power calculations by Neil Roth, Roth Associates

Study	Year of first opera-tion/hire	Year of last hire	Date of follow up	N	Observ lung cancer deaths	Ex-pected Lung cancer deaths	SMR Crude	95% CL	Power Alpha = 0.05, 1,2 sided
All	1935	1969	1988	9255	280	222 (250)	1.26 (1.12)	1.12, 1.42 (0.99, 1.26)	0.98, 0.96 **0.72, 0.60**
Pre 1950 hires	1935	1949	1988	4021	177	124 (141)	1.42 (1.26)	1.22, 1.65 (1.08, 1.45)	1.00, 0.99 0.91, 0.85
1950-9 hires	1950	1959	1988	2908	85	68.4 (77)	1.24 (1.10)	0.99, 1.54 (0.88, 1.36)	**0.62, 0.51 0.23, 0.15**
1960-9 hires	1960	1969	1988	2296	18	28.9 (32.8)	0.62 (0.55)	0.37, 0.98 (0.33, 0.84)	**0.69, 0.54 0.90, 0.80**
Plants starting operations before and after 1950									
Lorain	1935	1948	1988	1192	57	33.8 (38.3)	1.69 (1.49)	1.25, 2.17 (1.13, 1.93)	
Reading	1935	1969	1988	3569	120	96.9 (110.1)	1.24 (1.09)	1.03, 1.48 (0.90, 1.30)	
Cleveland		1969	1988	1593	44	40.7 (46.1)	1.08 (0.95)	0.79, 1.45 (0.69, 1.28)	
All pre-1950	1935	1969	1988	6354	221	171.4 (194.5)	1.29 (1.14)	1.13, 1.47 (0.99, 1.30)	
Lucky	1950	1958	1988	405	9	11 (12.5)	0.82 (0.72)	0.37, 1.50 (0.33, 1.37)	
Elmore	1952	1969	1988	1323	15	15.2 (17.2)	0.99 (.87)	0.55, 1.63 (0.49, 1.44)	
Hazleton	1958	1969	1988	590	13	9.4 (10.6)	1.39 (1.23)	0.74, 2.36 (0.65, 2.10)	
All post 1950 plants	1950	1969	1988	2318	37	35.6 (40.3)	1.04 (0.92)	0.73, 1.43) (0.65, 1.27)	

Table 2 Schubauer-Berigan et al 2011 showing results by year of hire and year plants started operations

Study	Year of first operation /hire	Year of last hire	Date of follow up	N	Observ lung cancer deaths	Expected Lung cancer deaths	SMR	95% CL
All	1935	1969	2005	9197	545	464.1	1.17	1.08, 1.28
Pre-1950 hires	1935	1949	2005	4004	297	216.1	1.37	1.22, 1.54
1950-9 hires	1950	1959	2005	2901	180	157.9	1.14	0.98, 1.32
1960-9 hires	1960	1969	2005	2290	67	90.0	0.74	0.58, 0.95
Plants starting operations before and after 1950								
Lorain	1935	1948	2005	1179	90	62.8	1.43	1.15, 1.76
Reading	1935	1969	2005	3555	218	182.3	1.20	1.04, 1.37
Cleveland		1969	2005	1593	97	89.0	1.09	0.88, 1.33
All pre-1950 plants	1935	1969	2005	6327	405	332.7	1.22	1.10, 1.34
Lucky	1950	1958	2005	430	24	26.1	0.92	0.59, 1.37
Elmore	1952	1969	2005	1268	45	44.6	1.01	0.74, 1.35
Hazleton	1958	1969	2005	613	30	29.1	1.03	0.70, 1.47
All post-1950 plants	1950	1969	2005	2311	99	99.8	0.99	0.80, 1.21

Table 3 Populations studied by Mandel and Boffetta defined by absence of high exposures to beryllium fluoride (soluble salt). This is a draft table.

Study	Year of first operation/hire	Year of last hire	Date of follow up	N	Observed lung cancer deaths	Expected Lung cancer deaths	SMR	95% CL
NGK-Reading	1966	1998	2009	824	15	21.3	0.70	0.39, 1.16
Delta	1968	2007	2009	435	0	7.9	0.0	-
Shoemakersville	1953	2007	2009	690	6	12.1	0.49	0.18, 1.08
Tucson	1980	2008	2009	1171	1	4.2	0.24	0.01, 1.33
Cleveland	1925	2008	2009	2514	107	103.0	1. 04	0.88, 1.26
TOTAL	**1925**	**2008**	**2009**	**5622**	**129**	**148.2**	**0.87**	**0.73, 1.03**