



IFA

Institut für Arbeitsschutz der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

Fallbeispiel Quarz

Eberhard Nies



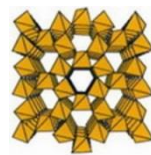
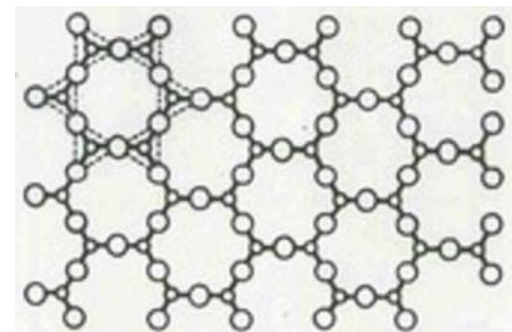
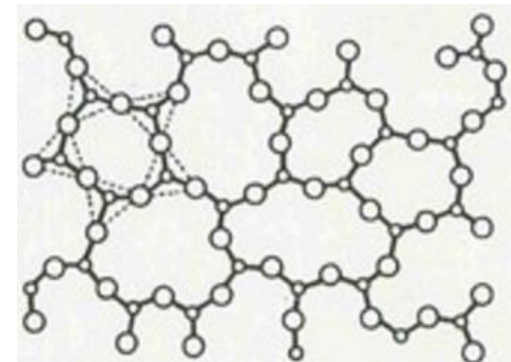
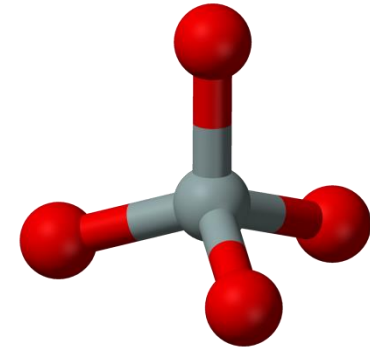
© Didier Descouens

Grenzen der Grenzwertableitung

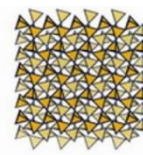
28.06.2017

Siliziumdioxid (SiO_2)

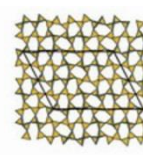
- SiO_4 -Tetraeder
 - eckenverknüpft über Sauerstoffatome
 - „Anhydrid“ der Kieselsäure
 - 3-dimensionale Strukturen
- Strukturen (kleine Auswahl)
 - amorph (keine Fernordnung)
 - kristallin (Fernordnung)
 - α -, β -Quarz
 - α -, β -Cristobalit
 - α -, β -Tridymit



Quarz



Cristobalit



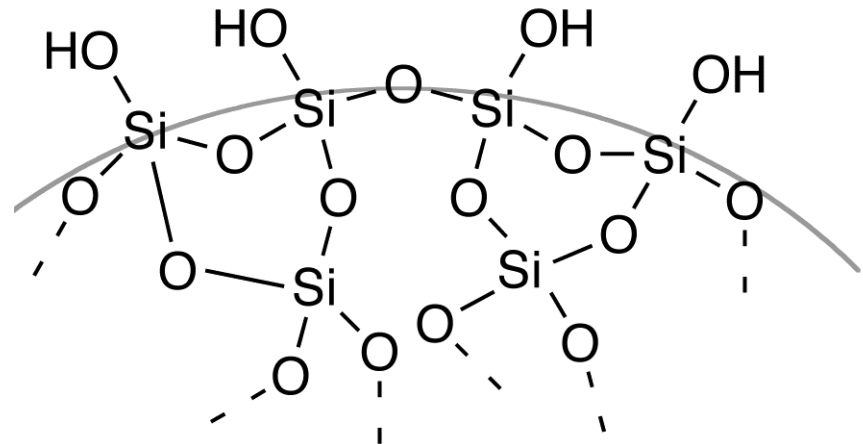
Tridymit

Siliziumdioxid (SiO_2)

Modifikation der Oberfläche

- physikalisch
- chemisch

=> Beeinflussung der Reaktivität



Siliziumdioxid (SiO_2): Befunde zur Wirkstärke

- Frisch gebrochene Oberflächen scheinen eine stärkere toxische Wirkung aufzuweisen als gealterte Oberflächen (Vallyathan et al., 1995).
- Behandlungen wie Erhitzen, Ätzen mit Chemikalien oder Mahlen von Quarz kann die Oberflächeneigenschaften und somit die Toxizität von Quarzpartikeln verändern (Fubini, 1998; Fubini et al., 1995).
- Durch Bindung dreiwertiger Ionen wie Al^{3+} oder Fe^{3+} kann die Wirkung von Quarz auf Zellmembranen abgeschwächt bzw. deren Zytotoxizität und Gentoxizität vermindert werden (Nolan et al., 1981; Schins et al., 2002).

Tierdaten

Grenzwertableitung

Humandaten

definierte
Expositionsbedingungen,
Response

Exposition → Effekt

Expositionsermittlung
m. Confoundern,
Bestimmung v.
Krankheitshäufigkeiten

Modellierung,
Extrapolation in den
Niedrig-Dosis-Bereich

Adjustierung,
Modellierung

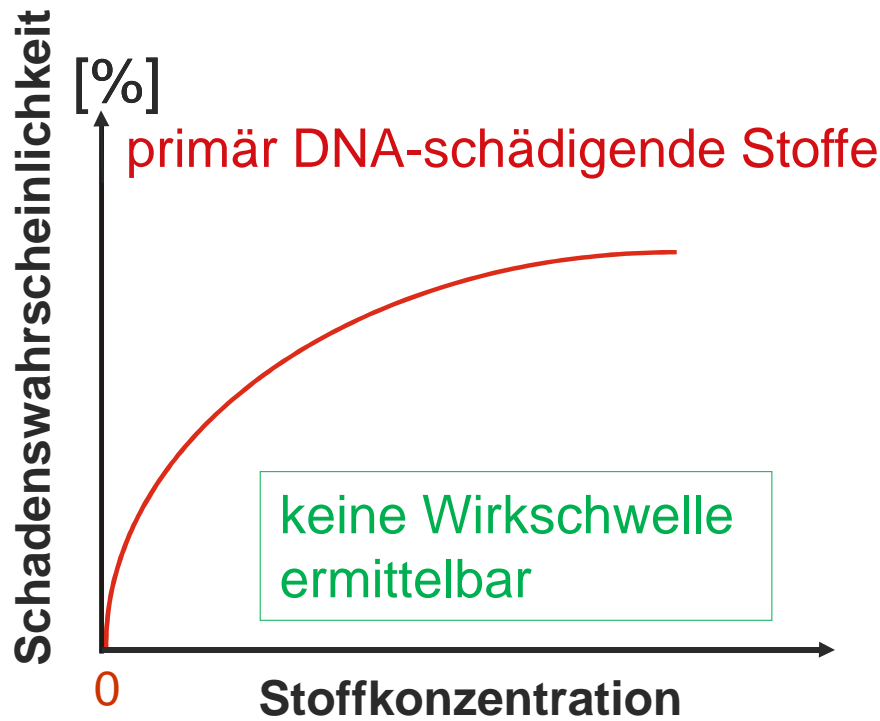
**Dosis-Wirkungs-Beziehung
NOAEL / LOAEL**

Übertragung auf
den Menschen

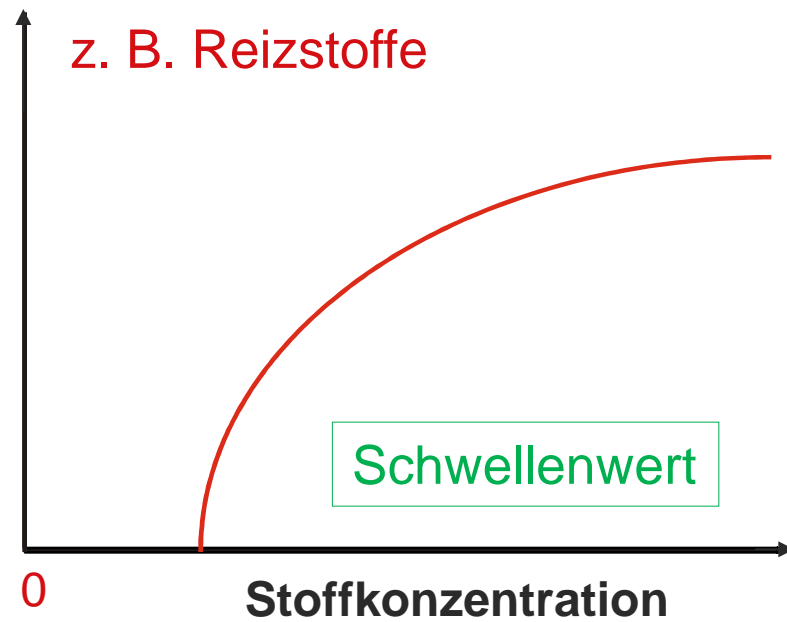
Bestimmung einer Schwelle
oder eines Risikos

AGW / ERB

Dosis-Wirkungs-Beziehungen

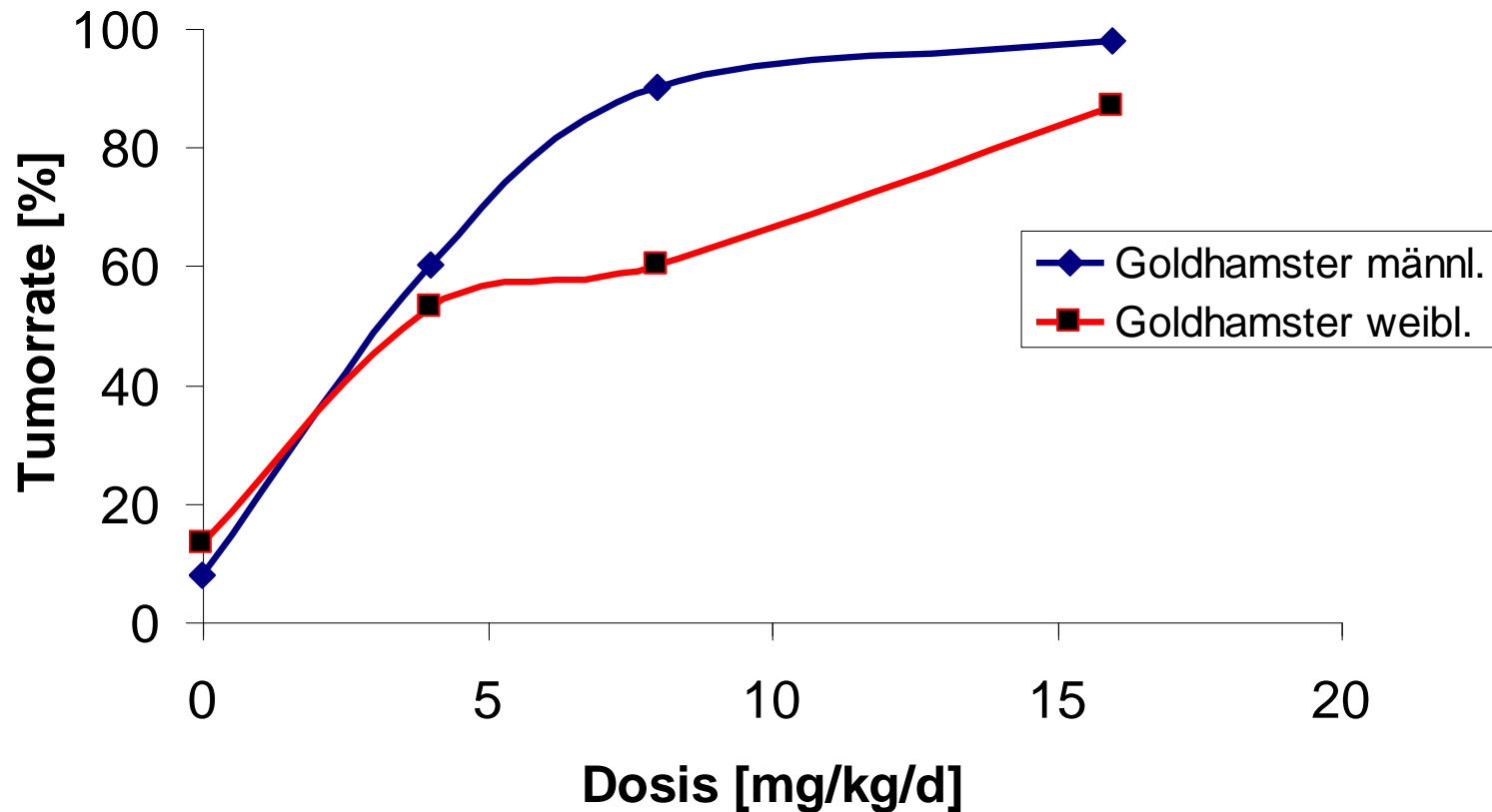


- Risikominimierung (ALARA)
- risikobasierter Grenzwert

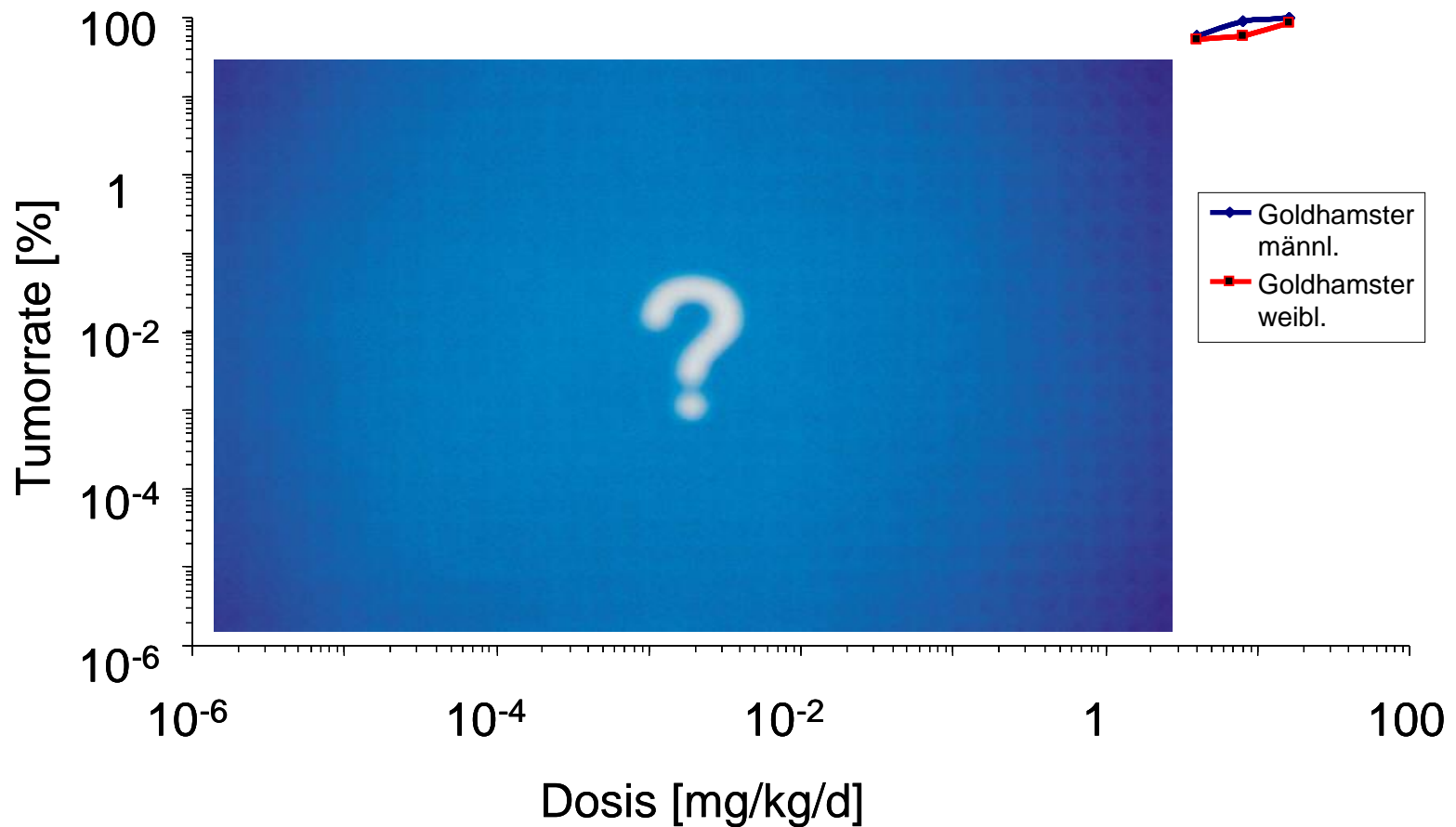


- gesundheitsbasierter Grenzwert (AGW)

Dosis-Wirkungs-Kurve für Hexachlorbenzol



Risikoextrapolation in den Niedrigdosisbereich



Ratten-Inhalationsstudien

- Muhle et al. (1991)
 - Übertragung auf den Menschen
 - lineare Extrapolation des Tumorrisikos
 - Toleranzkonzentration (4 : 1.000)
=> 19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

16% Tumorrates, 0,74 mg/m^3
104 W, 5 Tage/W, 6 Std./Tag

Extrapolation
Arbeitsstunden/Tag
x 6/8

Extrapolation
Arbeitswochen/Jahr
x 52/48

Extrapolation
Lebensarbeitszeit
x 75/40

Extrapolation
Ratte in Ruhe vs. Mensch
(leichte Aktivität)
x 6,7/10

Ratten-Inhalationsstudien

- Henderson et al. (1995)
 - Induktion von PMN
 - „AGW-analoger Wert“
=> 5,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$



Quarzwirkung und mechanistische Überlegungen

- **COPD**
 - Entwicklung einer COPD ohne vorherige Entzündung unwahrscheinlich
- **Silikose**
 - Silikose 1/1 bereits (schwache) manifeste Entzündung bei Unsicherheit der radiologischen Diagnostik
- **Lungenkrebs**
 - Genotoxizität von untergeordneter Bedeutung für Krebsentstehung; auch hierfür die chronische Entzündung entscheidend

Fazit: chronische Entzündung als relevanter Endpunkt analog zu GBS
=> **toxikologische Wirkschwelle anzunehmen**

Epidemiologie: Expositionserfassung

- Beurteilung/Ermittlung der Exposition
 - historische Expositionshöhen => oft nur Schätzungen
 - Dosis-Zeit-Beziehung: kumulierte Exposition UND Expositionszeit, in der die kumulative Dosis erreicht wird, sind von Bedeutung
 - Entwicklung v. Staubreduktionmaßnahmen: z. B. Nassbohren, Brechen nur über Tage
- unterschiedliche Wirkstärken verschiedener Stäube
 - Mischstäube (Quarz, Cristobalit)
 - Partikelgrößenverteilung
- Confounder
 - Rauchen
 - GBS (granuläre biobeständige Stäube)
 - Bergbau: Arsen, PAK, Radon, Asbest

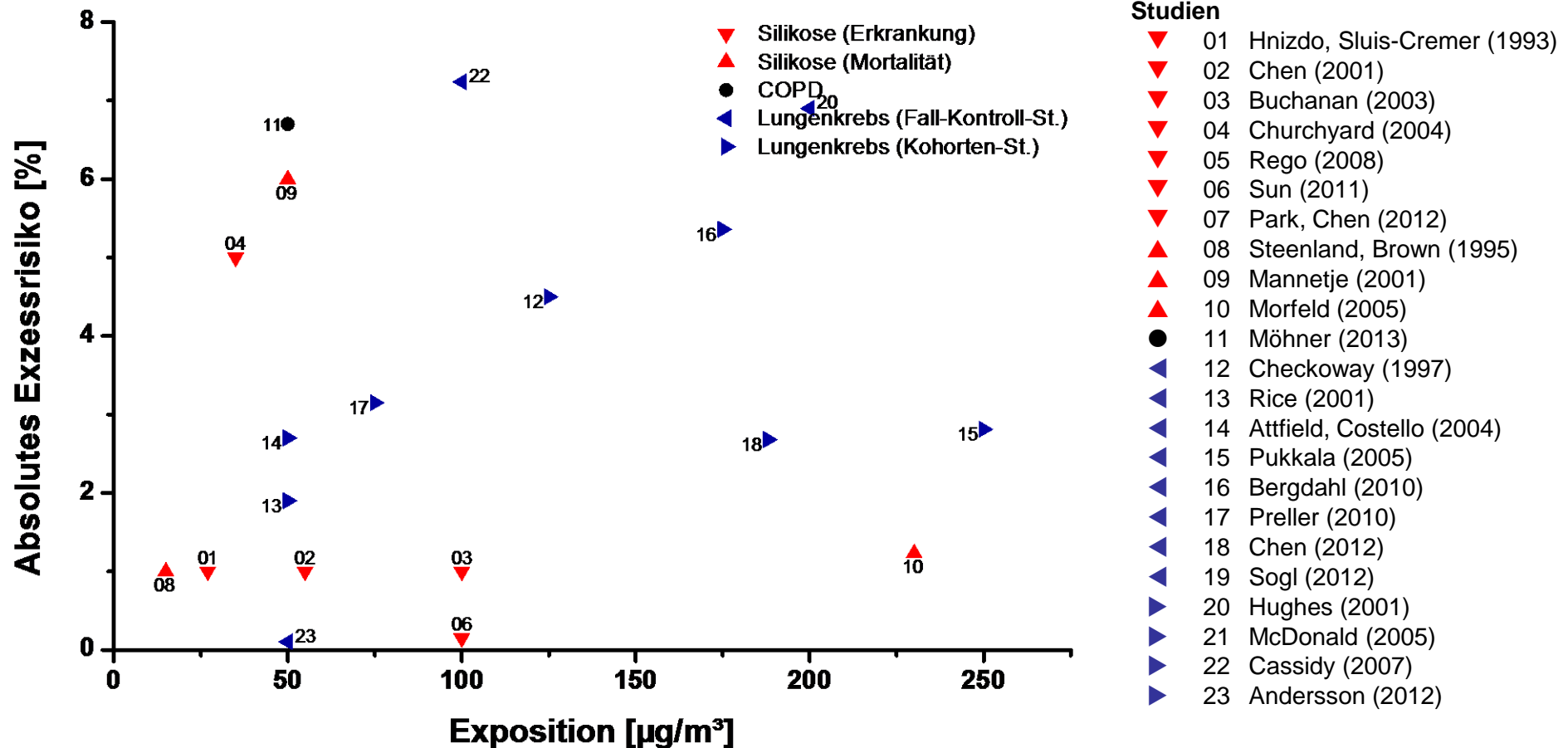
Epidemiologie: Diagnostik

- ILO- „Staublungen“-Klassifikation
 - ILO 1/1: Spezifität 97 bis 99%, aber Sensitivität nur 24-39 % (Baur, 2008)
 - Anzahl und die Kompetenz der Leser der Röntgenbilder variiert erheblich
- Latenzzeit
 - Silikose
 - Mittelwert ca. 35 Jahre in einem Bereich von 18 bis 50 Jahren
 - akute Silikose: wenige Monate bei türkischen Sandstrahlern von Jeans bei sehr hohen Expositionen (ca. 75 mg/m³ E-Fraktion Quarz)
 - => Bedeutung der Beobachtungszeit (variiert in verschiedenen Studien)
 - Lungenkrebs
 - längere Latenzzeit als nichtmaligne expositionsbedingte Todesursachen
 - => „Silikotiker haben geringeres Lungenkrebsrisiko“

Epidemiologie: Risikoquantifizierung

- hohes Hintergrundrisiko
 - Hintergrundrisiko Lungenkrebs: 5 – 7 %
 - Exzess-Risiko (zusätzl. Risiko) von 1 % entspricht einem relativen Risiko 1,2 – 1,14
 - Exzess-Risiko von 4 : 1.000 entspricht einem relativen Risiko von 1,08 – 1,05
=> schwer nachweisbar
- Konkurrierende quarzinduzierte Todesursachen
 - nichtmaligne Silikose und Silikotuberkulose
 - höheres Risiko als für Lungenkrebs
 - maligner Lungenkrebs

Epidemiologie: Risiken



Schlüsselstudie Silikose

- Deutsche Porzellanindustrie-Kohorte (Mundt et al., 2011)
 - 17.644 Kohortenmitglieder
 - Eintrittskriterium: Teilnahme an einem Screeningprogramm zwischen 1985 und 1987
 - aufwändige Rekonstruktion der Expositionssituation (JEM)
 - Evaluierung eines Schwellenwertes (Morfeld et al., 2013)
 - Modellierung umfasst auch ein Modell ohne Schwellenwert

Mundt, K.A. et al. (2011):

Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort.

Journal of Occupational and Environmental Medicine, 53, 282-289

Silikose: zur Frage der Wirkschwelle

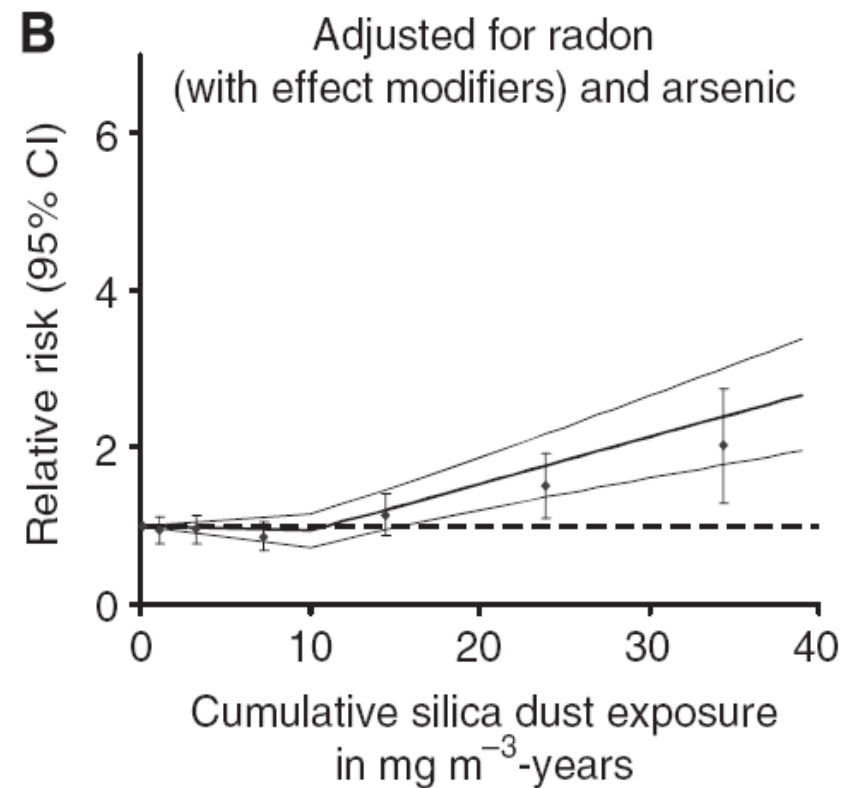
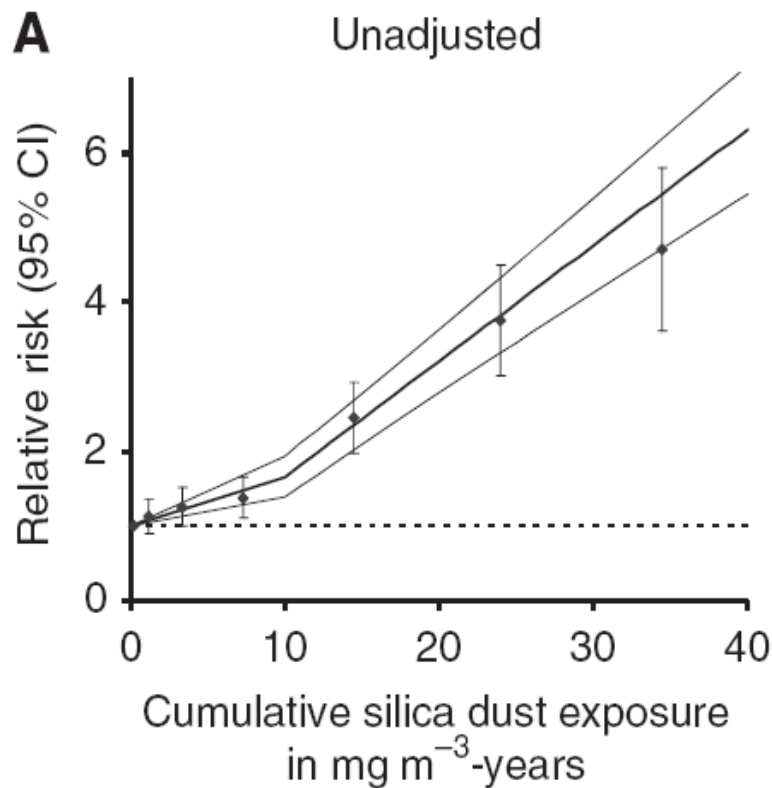
- Mundt et al. (2011), Morfeld et al. (2013), Sun et al. (2011):
 - insgesamt Effekte ab $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ unstrittig (LOAEL)
 - einzelne Fälle von Silikose 1/1 auch bei Exposition im Bereich von $0\text{-}150 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 - Schwellenwertmodellierung nach Morfeld ergibt höhere Werte: $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (95% KI: $160\text{-}300 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
 - Hinweis auf Relevanz von kurzfristig hohen Konzentrationen

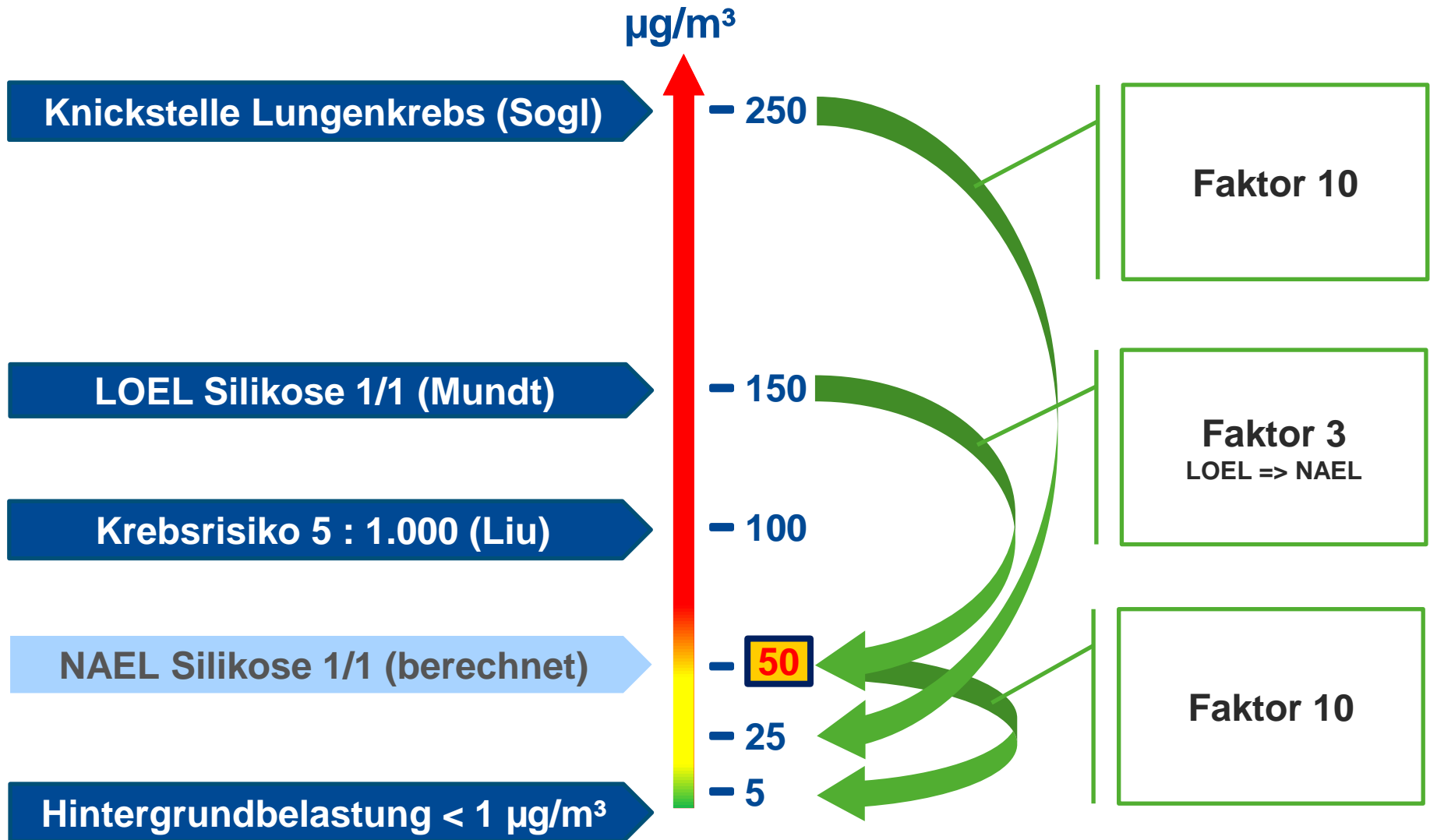
Schlüsselstudie Lungenkrebs

- Sogl et al. (2012): Neuauswertung der „Wismut-Kohorte“
 - deutscher Uranbergbau (58.987 Männer)
 - Beschäftigung zwischen 1946 und 1989 mind. ½ Jahr
 - bis Ende 2003 insgesamt 2.995 Todesfälle an Lungenkrebs
 - kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko je nach Modellauswahl bis zu 250 oder 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

*Sogl et al. (2012):
Quantitative relationship between silica exposure and
lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003.
British Journal of Cancer, 107, 1188-94*

Endpunkt Lungenkrebs (Sogl et al., 2012)





Umsetzung ins deutsche Regelwerk



- *Bekanntmachung des BMAS vom 6.7.2016, BMBI 2016, S. 623:*
„Der AGS hat einen **Beurteilungsmaßstab** zu Quarz (A-Staub) von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Überschreitungsfaktor 8) beschlossen.“
- *Bekanntmachung des BMAS vom 6.7.2016, BMBI 2016, S. 622:*
„Bei der Festlegung von Beurteilungsmaßstäben ist u. a. sicherzustellen, dass der Schutz der Beschäftigten gewahrt ist. [...] Der Beurteilungsmaßstab ist bei der Gefährdungsbeurteilung und zur Kontrolle der Wirksamkeit der Schutzmaßnahmen zu berücksichtigen und **einzuhalten**.“
- Der Beurteilungsmaßstab für Quarz soll in die Neufassung der TRGS 559 “Mineralischer Staub” einfließen.

Grenzwerte ausländischer Organisationen

- SUVA (CH) 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Quarz)
- INRS (F) 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Quarz)
50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Cristobalit, Tridymit)
- RIVM (NL) 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (kristallines SiO_2)
- SCOEL (EU) <50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (kristallines SiO_2)
- OSHA/NIOSH (USA) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (kristallines SiO_2)
- ACIGH (USA) 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (kristallines SiO_2)
- OCRC (Kanada) 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (kristallines SiO_2)
- TCEQ (Texas) 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Silikose (kristallines SiO_2)
0,27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Lungenkrebs (krist. SiO_2)