

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Aluminiumsilikatfasern (Refractory Ceramic Fibres, RCF)

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Aluminiumsilikatfasern; RCF; Lunge; Entzündung; Kanzerogenität; Lungentumoren; Mesotheliome

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Aluminiumsilikatfasern (Refractory Ceramic Fibres, RCF). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1228–1252]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb0234fasd0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0234fasd0067>

Manuskript abgeschlossen: 21 Mrz 2018

Erstveröffentlichung (Online): 01 Aug 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Aluminium silicate fibres (refractory ceramic fibres, RCF)¹⁾

[Aluminiumsilikatfasern (Refractory Ceramic Fibres, RCF)]

MAK value documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb0234fasd0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated aluminium silicate fibres considering all toxicological endpoints.

Aluminium silicate fibres cause mesotheliomas and lung tumours in rats and hamsters. In epidemiological studies, cancer risk was not associated with exposure to aluminium silicate fibres. Tumour formation in animals is a result of chronic inflammation; therefore, aluminium silicate fibres are a candidate for Carcinogen Category 4. However, the re-evaluation showed that a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived and aluminium silicate fibres thus remain classified in Carcinogen Category 2.

Aluminium silicate fibres are not taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. There are no studies of sensitization.

Keywords

Aluminiumsilikatfasern; RCF; Keramikfasern; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub-)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) Cristobalite can develop from aluminium silicate fibres used in building materials under thermal load. Exposure to cristobalite that occurs during the removal or demolition of these types of products is to be assessed separately.

Aluminiumsilikatfasern (Refractory Ceramic Fibres, RCF)¹⁾

Nachtrag 2019

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1993)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
EKA	–

Seit der letzten Begründung („Faserstäube“ 1993) sind zahlreiche Studien zu Aluminiumsilikatfasern veröffentlicht worden, die eine Neubewertung erforderlich machen. Die vorliegende Begründung basiert teilweise auf der SCOEL-Dokumentation zu RCF (SCOEL 2011).

Die heute übliche Bezeichnung lautet Aluminiumsilikatfasern. Da die zitierten Publikationen die ältere Bezeichnung Keramikfasern (RCF) benutzen, wird sie in dieser Begründung mit verwendet.

Allgemeine Charakterisierung

Aluminiumsilikatfasern (*Refractory Ceramic Fibres, RCF*) sind oxidische keramische Materialien unterschiedlicher Zusammensetzung auf Basis von $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, die als Hitzeschutz verwendet werden (siehe Tabelle 1). RCF bestehen näherungsweise zu 50 % aus faserförmigem und zu 50 % aus nicht-faserförmigem weitgehend nicht lungen-gängigem Material mit einem Durchmesser von 1,2–3,5 μm und variabler Länge (Fireman 2014). Die Fasern spalten sich nicht wie Asbestfasern längsseitig in dünnere Fasern (Fibrillen), stattdessen in Bruchstücke senkrecht zur Faserlängsseite bis hin zu granulärem Staub (Mast et al. 2000 a).

1) Durch die thermische Belastung kann in verbauten Aluminiumsilikatfasern Cristobalit entstehen. Beim Ausbau/Rückbau solcher Produkte auftretende Cristobalit-Expositionen sind separat zu bewerten.

1230 MAK Value Documentations

Tab. 1 Physikalisch-chemische Eigenschaften und prozentuale Zusammensetzung von Asbest und Keramikfasern. Je nach Produkt kann es in der Zusammensetzung zu Abweichungen kommen (BMI 2003; Drummond et al. 2016; Schnegelsberg 1999; SCOEL 2011; Sonnenschein G 2003; Tonnesen und Telle 2007). RCF4-Fasern entstehen aus RCF1-Fasern nach 24-stündiger Sinterung bei 1300 °C.

	Chrysotil	Krokydolith	RCF1	RCF2	RCF3	RCF4 ^{c)}
Chemische Zusammensetzung in %						
SiO ₂	35–44	49–57	50–54	48–50	49–54	50–54
Al ₂ O ₃	0–9	20–40	45	29	53	45
MgO	35–45	3–15	< 0,01	0,01	< 0,01	< 0,01
Fe ₂ O ₃	0–9	20–40	0,97	< 0,05	< 0,2	0,97
Cr ₂ O ₃	k. A.	k. A.	< 0,03	< 0,01	< 0,01	< 0,03
CaO	0–2	2–8	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01
K ₂ O	k. A.	0,07–0,4	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Na ₂ O	0–2	2–8	0,5	< 0,3	0,2	0,5
TiO ₂	k. A.	0,01	2	0,04	0,02	2
ZrO ₂	k. A.	k. A.	0,1	15–17	0,2	0,1
Dichte (g/m ³)	2,2–2,6	2,8–3,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Faserdurchmesser	18–30 nm	60–90 nm	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
T _m (°C) ^{a)}	1500	1180	1800	1690	1800	1800
c ^{b)} (kJ/(kg × K))	1,1	0,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Oberfläche m ² /g	10–60	10	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

^{a)} Schmelztemperatur, ^{b)} spezifische Wärmekapazität, ^{c)} after service materials, k. A. = keine Angaben

RCF unterscheiden sich nach der Art ihrer Zusammensetzung in die RCF-Typen 1, 2, 3 und 4. RCF4-Fasern sind RCF1-Fasern, die bei 1300 °C über 24 h gesintert wurden (siehe Abschnitt 5.7). RCF1-Fasern können sich bei technischer Anwendung unter hoher thermischer Belastung über einen längeren Zeitraum in RCF4-Fasern umwandeln. Die Fasern RCF1, RCF3 und RCF4 bestehen zu über 50 % aus Siliciumdioxid und Aluminiumoxid. In den RCF2 ist Aluminiumoxid teilweise durch Zirkoniumdioxid ersetzt. Aus den Unterschieden in der Zusammensetzung ergibt sich eine wachsende Hitzebeständigkeit der Aluminiumsilikatfasern von mindestens 1050 °C und höher, für die Zirkoniumaluminiumsilikatfasern von mindestens 1424 °C und höher.

Die wichtigsten physikalischen Eigenschaften der RCF sind geringe Wärmeleitfähigkeit, niedrige Wärmekapazität und geringe Dichte. RCF werden produziert und verwendet in verschiedenen technischen Formen wie Schüttgut, feuerfestem Wärmedämmstoff in Form von Matten, Platten, Abdichtungsmaterial, Zementen, Textilien (IARC 2002).

Exposition

Obwohl in einigen epidemiologischen Studien die Häufigkeit und der Schweregrad von Gesundheitsschäden bei exponierten Arbeitern untersucht wurden, ist es schwierig, aus den Daten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abzuleiten, da häufig höhere Expositionen vorausgingen und eine zusätzliche Belastung mit anderen Stäuben vorlag. Eine Studie beschreibt die Ergebnisse eines Hygienegutachtens von Mitte der 1970er Jahre über die Gesamtmenge des Staubes und der RCF der drei größten Produktionsanlagen in den USA (Esmen et al. 1979). Für die einzelnen Luftproben ergaben sich Werte zwischen $< 0,01$ und 16 Fasern/ml und Durchschnittskonzentration zwischen $0,05$ und $2,6$ Fasern/ml. Die höchsten Konzentrationen wurden in Fabriken und Herstellungsbetrieben ohne Belüftungsanlagen festgestellt. Die Gesamtstaubbelastung lag zwischen $0,05$ und 100 mg/m^3 , die durchschnittlichen Mittelwerte zwischen $0,85$ und $6,05$ mg/m^3 . Die luftgetragenen Fasern waren $< 4,0$ μm im Durchmesser und < 50 μm in der Länge, mit geometrischen Mittelwerten des Durchmessers von $0,7$ μm und der Länge von 13 μm .

Zuletzt wurden die Konzentrationen zusammengefasst, die bei den laufenden epidemiologischen Studien an europäischen und US-amerikanischen Arbeitsplätzen zwischen 2004 und 2008 gemessen wurden (Tabelle 2; SCOEL 2011). Die Konzentrationen betragen zwischen $0,146$ Fasern/ml in der Faserproduktion und $0,579$ Fasern/ml während des Ausräumens des Brennofens. Diese Daten stimmen mit den früheren Konzentrationsmessungen überein und belegen, dass seit 1993 die Konzentrationen in der Regel unter einem Wert von $0,6$ Fasern/ml liegen.

Tab. 2 Zusammenfassung personenbezogener Expositionsdaten europäischer und US-amerikanischer Arbeitsplätze zwischen 2004 und 2009 (modifiziert von SCOEL 2011). Für diesen Zeitraum liegen 1482 Untersuchungen aus Europa und 2679 aus den USA (geometrischer Mittelwert) vor.

Arbeitsplatzsparte	Arbeitsplatzbeschreibung	Arbeitsplatzkonzentration (Fasern/ml)
Faserproduktion	Alle Arbeitsplätze der Herstellung von Matten und Dichtungen	0,146
Mischen/Formen	Nass-Endproduktion von Formen, Platten-, Papier-, Misch- und Spachtelmassen, Verbindungen oder Betone	0,162
Endbehandlung	Schneiden, Schleifen oder Bearbeitung der Produkte	0,322
Zusammenbau	Kombination mit anderen Materialien z. B. Module herstellen, Laminieren, Vergießen	0,152
Installation	Installation in Öfen, Kessel-, Petrochemie-Anlagenbau, Gießerei-Anlagen, Stromgeneratoren, umfasst die Wartung, Formenentwicklung und Autobau	0,254
Rückbau	Entfernung aus Industrieöfen, Kesseln etc.; Formen, Ofenwagen	0,579

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Siehe Begründung „Faserstäube“ 1993 und Nachtrag „Faserstäube, anorganisch“ 2018.

2 Wirkungsmechanismus

Die wichtigsten Faktoren, die einen Einfluss auf die Toxizität von RCF haben, sind Länge, Durchmesser und Biobeständigkeit (IARC 2002; Mast et al. 2000 b; Nachtrag „Faserstäube, anorganisch“ 2018). Je länger eine Faser in einem empfindlichen Bereich der Lunge oder des Brustfells ihre Reizwirkung entfalten kann, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Gewebe an der betroffenen Stelle entartet und sich in der Folge ein Tumor ausbildet.

Für Keramikfasern wurde die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und reaktiven Stickstoffspezies (RNS) sowohl in zellfreien Systemen (IARC 2002) als auch in Zellsystemen, wie alveolären Makrophagen von Ratten und Meerschweinchen, menschlichen polymorphkernigen Leukozyten sowie menschlichen aus Monozyten hervorgegangenen Makrophagen nachgewiesen (IARC 2002).

Für den Menschen und Nagetiere gilt: Fasern, die in den Lungen deponiert sind, werden von Phagozyten (Makrophagen und polymorphkernigen Granulozyten) völlig oder teilweise aufgenommen. Die unvollständige Phagozytose solcher Fasern, deren Länge die Aufnahmefähigkeit der Phagozyten überschreitet, bildet einen starken Entzündungsreiz, der mit der Freisetzung von ROS und RNS sowie speziellen Entzündungsmediatoren verbunden ist. Dies wurde auch für Keramikfasern in mehreren Studien nachgewiesen (Brown et al. 2005; IARC 2002; Mast et al. 2000 b; Nachtrag „Faserstäube, anorganisch“ 2018).

Die reaktiven Spezies können DNA-Schäden induzieren, die wiederum, wenn sie nicht vollständig repariert werden, sekundäre genotoxische Effekte bewirken. Für Keramikfasern wurden in vitro solche genotoxischen Effekte in CHO-Zellen, trachealen Hamster-Epithelzellen, pleuralen Mesothel-Zellen von Ratten, embryonalen Fibroblasten des Syrischen Hamsters sowie menschlichen Amnion-Zellen nachgewiesen (IARC 2002). Allerdings wird diesen Mutagenitäts/Genotoxizitäts-Daten für RCF nur eine geringe Bedeutung zugeschrieben (Mast et al. 2000 a).

Die chronische Entzündung, die eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Fibrosen und Tumoren spielt, wurde in zahlreichen tierexperimentellen Studien nach Exposition gegenüber Keramikfasern gezeigt (IARC 2002; SCOEL 2011). Die chronische Entzündung wird von einer Beeinträchtigung der Faser-Clearance gefördert; dabei werden zunächst von Makrophagen, Alveolarzellen und Mesothelzellen entzündungsfördernde Chemokine und Cytokine sowie Wachstumsfaktoren und Proteasen freigesetzt, welche ihrerseits Zellproliferation und eine schrittweise Entartung der „Target“-Zellen auslösen (Nachtrag „Faserstäube, anorganisch“ 2018).

Eine Wechselwirkung mit dem Spindelapparat, die zum Verlust von Chromosomen oder Fehlsegregationen führte, wurde in mehreren Studien auch für Keramikfasern festgestellt, wobei jedoch keine Dosis-Wirkungsabhängigkeit nachgewiesen werden konnte (Dopp et al. 1997; Dopp und Schiffmann 1998). Weiterhin können Fasern

die Stimulierung von Zellrezeptoren und Inflammasomen, die intrazelluläre Signalwege aktivieren und dadurch Impulse der Zellproliferation und Apoptose-Resistenz setzen, induzieren. Allerdings können die Auswirkungen dieser Mechanismen nach der derzeitigen Datenlage nicht abgeschätzt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Tumorentstehung in der Lunge und auch an der Pleura hauptsächlich eine Folge der chronischen Entzündung ist.

Keramikfasern können nach inhalativer, intratrachealer oder intraperitonealer Verabreichung maligne Mesotheliome und Lungentumoren in Nagetieren induzieren (Begründung „Faserstäube“ 1993; IARC 2002; SCOEL 2011). Bisher liegen nur negative epidemiologische Befunde bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Keramikfasern und der Entstehung von Mesotheliomen oder Lungentumoren beim Menschen vor. Keramikfasern induzieren analog zu Asbest- und Erionitfasern Pleuraplaques beim Menschen (IARC 2002; Lockey et al. 1996, 1998, 2002, 2012; Utell und Maxim 2010). Es ist zwar nicht bewiesen, dass Pleuraplaques als kausale Folge entzündlicher Vorgänge gebildet werden, jedoch liefern mehrere Studien Hinweise auf entzündliche Infiltrationen im Bereich der Plaques. Pleuraplaques sollten daher als adverse Effekte betrachtet werden (Brockmann 1991; Konstantinidis 2001; Roberts 1971). Zur fibrosierenden Wirkung von RCF beim Mensch liegen keine belastbaren positiven Befunde vor. Dagegen gibt es mehrere tierexperimentelle Studien, die zeigen, dass eine Exposition gegen RCF zu Lungenfibrosen führt (IARC 2002; SCOEL 2011).

Biobeständigkeit

Die Beständigkeit der Fasern kann *in vivo* und *in vitro* gemessen werden. In den *In-vitro*-Experimenten haben Krokydolithfasern die höchste Beständigkeit, RCF haben eine um eine Größenordnung geringere Beständigkeit, Steinwolle und Schlackenwolle sind wiederum noch weniger beständig (Zoitos et al. 1997).

Die Biobeständigkeit von RCF *in vivo* wurde wiederholt in Tierstudien untersucht. Wesentliche Einflussfaktoren waren die Dosis-Zeit-Beziehung der Clearance, das Vorhandensein von nicht-fasrigen Anteilen und die Aufnahmezeit der Fasern. Für die *in vivo* gemessene Biopersistenz betrug der arithmetische Mittelwert $WT_{1/2}$ (weighted halftime) 59 Tage (Hesterberg et al. 1998). In einer anderen Studie wurde über eine Verlängerung der Clearance-Halbwertszeit bei der Ratte von 50 bis 100 Tagen auf etwa 1200 Tage berichtet (Creutzenberg et al. 1997). Die Lungenbelastung durch RCF nach 24 Monaten erreichte $5,6 \times 10^4$ bis 30×10^4 Fasern/mg trockenen Lungengewebes (Mast et al. 1995 a, b). Die Clearance-Rate der RCF1a, eine Faser mit spezifisch reduzierter Masse, war hingegen normal ($t_{1/2} < 100$ Tage).

Dieser Unterschied lässt sich durch die höhere inflammatorische Potenz der RCF1 gegenüber der RCF1a erklären. RCF1a wurden speziell für Inhalationsversuche an der Ratte präpariert. Darüber hinaus haben mehrere Studien gezeigt, dass die Biobeständigkeit von RCF1 in der Rattenlunge ungefähr zweimal so hoch ist wie die von RCF1a (Mast et al. 2000 a). Die Ergebnisse zeigen ferner, dass Faserexpositionen, die keine inflammatorischen Prozesse in der Lunge verursachen, auch nicht die Lungen-clearance beeinflussen.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Der Abtransport von Fasern durch Makrophagen ist ein wesentlicher Mechanismus für die Faserelimination aus der Lunge. Dieser Prozess der Makrophagen-vermittelten Lungenclearance ist beim Menschen wesentlich langsamer als bei der Ratte (Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997).

Die Clearance-Funktion alveolärer Makrophagen wurde von Bellmann et al. (2001) untersucht. Hierbei wurden weibliche Wistar-Ratten über einen Zeitraum von drei Wochen für sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen in der Woche gegen RCF1 sowie RCF1a exponiert. Das Aerosol enthielt 125 Fasern/ml mit einer Länge von über 20 µm. Der Behandlung folgte eine 12-monatige Nachbeobachtung. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Clearance durch RCF1 stark eingeschränkt wurde.

Bei RCF1a wurde eine Beeinträchtigung der Clearance nicht beobachtet (Drummond et al. 2016).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.2 Wiederholte Exposition

In verschiedenen Studien wurden respiratorische Symptome, Lungenfunktion, radiologische Befunde und die Sterblichkeit in Beschäftigten-Kohorten in den USA und in Europa untersucht (NIOSH 2006). Die erste kommerzielle Produktion von RCF und RCF-Produkten in den USA startete 1953; in Europa begann die RCF-Produktion 1968. Im Jahre 1986 betrug die durchschnittlich längste Beschäftigungsdauer einer europäischen Kohorte 10,2 Jahre (zwischen 7,2 und 13,8 Jahren) (Trethowan et al. 1995) sowie 13,0 Jahre im Jahr 1996 (Cowie et al. 2001).

Effekte auf die Lunge

Respiratorische Symptome/Fragebogen

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Atembeschwerden und die Lungenfunktion von 742 Arbeitnehmern in fünf verschiedenen US-amerikanischen Fabriken mit einer dauerhaften Expositionshöhe unterhalb 1 Faser/ml untersucht. Es wurde ein Fragebogen zur Funktion des Atemsystems erarbeitet, um Informationen über chronischen Husten, chronischen Schleim, Dyspnoe, Giemen, Asthma, Pleuritis und Brustschmerz zu erhalten. Die Analyse erfasste verschiedene weitere Parameter wie Rauchen, Asbestexposition, Beschäftigungsdauer sowie den Zeitraum zwischen der Befragung und der Tätigkeit an dem letzten RCF-Arbeitsplatz. Das Auftreten von Dyspnoe nach RCF-Exposition war das am häufigsten berichtete Symptom. Die in der Produktion beschäftigten männlichen Arbeiter (n = 517) verglichen mit den nicht in der Produktion Beschäftigten (n = 80) zeigten ein OR von 2,9 (95 %-KI: 1,4–6,2) für ein oder mehrere Symptome. Bei den weiblichen Beschäftigten wurde ein OR von

2,4 (95 %-KI: 1,1–5,3) ermittelt. Die Autoren stellten zusammenfassend fest, dass im Allgemeinen die Anzahl der Atemwegsreaktionen vergleichbar mit der bei anderen staubexponierten Populationen ist (LeMasters et al. 1998).

In einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 1995 wurde die Lungenfunktion von Beschäftigten aller RCF herstellenden Betriebe in Europa untersucht. Die Faserstaubkonzentrationen betragen für die einatembare Fraktion 1,7–3,4 mg/m³ bei den Primärproduktions-Arbeitern und 1,8–11,2 mg/m³ bei den Sekundärproduktions-Arbeitern und für die lungengängigen Fasern 0,2–0,88 Fasern/ml bei den Primärproduktions-Arbeitern und 0,49–1,36 Fasern/ml bei den Sekundärproduktions-Arbeitern. Hierbei gab es einen Zusammenhang zwischen der Staubkonzentration wie auch der Konzentration der einatembaren Fasern und der Prävalenz von respiratorischen Symptomen, einschließlich trockenem Husten, verstopfter Nase, Augen- und Hautreizungen sowie Atemnot (Burge et al. 1995). Ergänzend wurde für o. g. Beschäftigte über einen signifikanten Anstieg von Atemnot berichtet bei ansteigender kumulativer Exposition mit RCF (2,88 bis 6,83 Faserjahre/ml) (Trethowan et al. 1995). In sechs von sieben vorher untersuchten Fabriken (774 Beschäftigte: 692 Männer und 82 Frauen) wurde das Auftreten von chronischer Bronchitis, Atemnot, Anhäufung von Thorax-Erkrankungen und pleuritischen Brustschmerzen als Reaktion auf die vorausgegangene kumulative Exposition erfasst. Das Auftreten dieser Symptome war zwar selten, stand aber in Abhängigkeit zur vorherigen kumulativen Exposition atembarer Fasern (Cowie et al. 2001).

Lungenfunktion/spirometrische Messungen

In einer Lungenfunktionsquerschnittsstudie für die Parameter FVC (Forcierte Vitalkapazität), FEV₁ (Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde), FEV₁/FVC oder FEF_{25–75} (Maximal expiratorischer Spitzenfluss) wurden keine statistisch signifikanten Abhängigkeiten von RCF-Expositionen beobachtet. Bei Rauchern und Ex-Rauchern (Männer), die 10 Jahre in der RCF-Produktion gearbeitet hatten, wurde jeweils ein signifikanter Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Höhe von 165 ml und 156 ml deutlich im Vergleich mit 40,6 ml für Nichtraucher. Nur männliche Raucher, die in der RCF-Produktion beschäftigt waren, zeigten einen Abfall von FEV₁ (135 ml pro 10 Jahre Exposition). Bei den Nichtrauchern war kein signifikanter Abfall zu verzeichnen. Ein signifikanter Abfall des FVC-Parameters wurde auch bei den in der RCF-Produktion beschäftigten Nichtraucherinnen beobachtet. Die vorherigen Faser- und Staubexpositionen, Beschäftigungsdauer (stratifiziert) und Dauer der einzelnen Tätigkeitsarten bestimmten die Stärke der Expositions-Wirkungs-Beziehung. Die mittlere geschätzte Durchschnittsexposition ergab sich mit 0,03–0,61 Fasern/ml in der Trockenfabrikation, 0,01–0,27 Fasern/ml in der Nassfabrikation, 0,01–0,47 Fasern/ml bei Arbeitsabläufen an Brennöfen und 0,02–0,62 Fasern/ml für die Instandhaltung. Die aktuelle Faserbelastung lag in dieser Kohorte unter 1 Faser/ml (LeMasters et al. 1998).

In fünf US-amerikanischen Fabriken wurde eine Langzeitanalyse bei 361 männlichen in der Produktion beschäftigten Arbeitern durchgeführt. Dabei erfolgten fünf oder mehr Spirometrietests. Sie zeigten einen Abfall der FVC- und FEV₁-Parameter zwischen dem ersten (1987) und dem letzten Test (1994). Die Expositions-Wirkungs-Beziehung wurde mit zwei unterschiedlichen Expositionsvariablen veranschaulicht: Berufsjahre in einem Produktionsbereich („production job“) und kumulative Faser-

exposition (Fasermonate/ml). Vergleichsgruppen waren Beschäftigte im Nicht-Produktionsbereich und Beschäftigte mit einer kumulativen Exposition bis zu 15 Fasermonaten/ml. Eine statistisch signifikante Abnahme des FVC-Parameters zeigte sich für die vor dem Ausgangstest über sieben Jahre in der Produktion beschäftigten Arbeiter. Ein ähnliches, aber nicht statistisch signifikantes Ergebnis ergab sich für den FVC-Parameter bei Beschäftigten mit einer kumulativen Exposition von mehr als 60 Fasermonaten/ml vor dem Lungenfunktionstest. Ähnliche Resultate ergaben sich auch für den FEV₁-Parameter. Solche Ergebnisse wurden in der nachfolgenden Zeit nach 1984 nicht erhalten. Geringe RCF-Expositionen seit den 1980er Jahren dürften für den Ausschluss weiterer Einflüsse auf die Lungenfunktion verantwortlich sein. Die Autoren stellten zusammenfassend fest, dass weitere kurzzeitige Expositionseinwirkungen von den späten 1980er Jahren bis 1994 keine Verschlechterung der FVC- und FEV₁-Parameter zur Folge hatten (Lockey et al. 1998).

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit älteren höheren Expositionsbedingungen aus den 1950er Jahren (geschätztes Maximum von 10 Fasern/ml) im Vergleich zu den am kürzesten zurückliegenden Expositionen, die sich schätzungsweise von 1 Faser/ml bis unterhalb der Nachweisgrenze bewegten (Rice et al. 1997).

In einer Querschnittstudie wurde die respiratorische Funktion von Beschäftigten (n = 628) in sieben europäischen RCF-Herstellungsbetrieben untersucht. Die mittlere kumulative Exposition war 3,84 Faserjahre/ml. Die mittlere Dauer der Beschäftigung betrug durchschnittlich 10,2 Jahre. Nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht, Größe, Rauchgewohnheiten und Exposition in vergangenen Jahren gegen lungengefährdende Substanzen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen reduziertem FEV₁ und FEF₅₀ einerseits und kumulativer Exposition bei aktiven Rauchern andererseits. Der gleiche Zusammenhang wurde für FEV₁ bei ehemaligen Rauchern gefunden. Hingegen wurde keine Veränderung der Lungenfunktion nach RCF-Exposition bei Nichtrauchern gesehen (Trethowan et al. 1995).

In einer Studie mit 774 Personen war im Vergleich zur Studie von Trethowan et al. (1995) mit 1987 Personen lediglich eine geringfügige Absenkung der FVC- und FEV₁-Parameter in Abhängigkeit von der kumulativen RCF-Exposition für männliche aktive Raucher zu beobachten (Cowie et al. 2001). Hierbei wurde kein Abfall des FEV₁/FVC-Quotienten bzw. der CO-Diffusionskapazität im Lungenfunktionstest in Bezug auf die Exposition ermittelt. Bei der Trennung der Gruppen bezüglich der Rauchgewohnheiten wurden nur Einflüsse bei aktiven und ehemaligen Rauchern gemessen. Nur bei aktiven Rauchern zeigte sich eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch die kumulative Exposition mit Keramikfasern. So scheint das Rauchen ein essentieller Kofaktor bei der Beeinflussung der Lungenfunktion durch keramische Faserexposition zu sein.

Im Durchschnitt hatten die Untersuchten 13 Jahre in Fabriken gearbeitet, meist ungefähr 8 Jahre in der Produktion. Der hauptsächlich geschätzte kumulative Expositionsindex für einatembare Fasern war 4,9 (0,01–36) Faserjahre/ml; für nicht einatembare Fasern lag der Expositionsindex bei 0,7 (0,001–5,0) Faserjahre/ml. Beide Werte der Faserexposition waren in den produzierenden Berufen höher und wiederum in diesen Berufsgruppen proportional vermehrt bei Rauchern und Ex-Rauchern. Der Mittelwert der Exposition für die Gesamtstaubbelastung lag bei 15,9 (0,05–79) mg/m³ × Jahre und für den einatembaren Staub bei 5,2 (0,02–45) mg/m³ × Jahre.

Das Staubvorkommen erschwert die Zuordnung des Einflusses speziell der Faserexposition auf die Lunge (Cowie et al. 2001) (Tabelle 3).

In einer Studie aus dem Jahr 2010 wurden 933 männliche und weibliche Beschäftigte untersucht, die einem bestimmten Grad kumulativer RCF-Exposition ausgesetzt waren und längsorientiert nach Altersgruppen ausgewählt wurden (McKay et al. 2011). Die Studie erfasste Beschäftigte von fünf RCF-Fabrikstandorten und Formarbeiter 17 Jahre lang, die den bei Maxim et al. (2008) beschriebenen Expositionsbedingungen ausgesetzt waren. Die Untersuchungen von 1987 bis 1994 wurden jährlich durchgeführt und danach alle 3 Jahre bis 2004. Es konnte kein konstanter Abfall der FVC- oder FEV1-Parameter auf die Exposition zurückgeführt werden.

Röntgenuntersuchungen

Röntgenologische Veränderungen wie die Häufigkeit von Pleuraplaques bei gegen RCF exponierten Arbeitern wurden mit Hilfe von Thoraxübersichtsaufnahmen festgestellt. In einer Studie an 1008 Personen war die Häufigkeit der parenchymalen Veränderungen nicht zu unterscheiden von denen der gegen andere Staubarten exponierten Beschäftigten. Pleuraveränderungen wurden bei 27 Beschäftigten, die gegen RCF exponiert waren, festgestellt. In 22 Fällen handelte es sich um Pleuraplaques. Von den Beschäftigten, die anfänglich in der Produktion gearbeitet hatten und nach einer Latenzzeit von > 20 Jahren untersucht wurden, oder die 20 Jahre in einem Produktionsbetrieb beschäftigt waren, zeigten jeweils 16 bzw. 5 Beschäftigte pleurale Veränderungen. Als „Pleuraveränderungen“ wurden diffuse Pleuraverdickung und Pleuraplaques mit definierten Verdickungen zusammengezählt. Die Analyse der Daten nach kumulativer Exposition ergab ein OR von 6,0 (1,4–31,0) für pleurale Veränderungen nach kumulativer Exposition > 135 Fasermonate/ml, bei Beschäftigten mit einer Exposition > 45–135 Fasermonaten/ml ein OR von 5,6 (1,5–28,1), jeweils bezogen auf Beschäftigte mit einer Exposition < 15 Fasermonate/ml. Die Autoren schlossen daraus, dass RCF signifikant mit pleuralen Veränderungen assoziiert sind, ohne dass dabei ein statistisch signifikanter Anstieg der interstitiellen Veränderungen zu beobachten ist (Lockey et al. 2002).

Tab. 3 Mittlere Exposition [f/ml × Jahre] von einatembaren und nicht einatembaren Fasern, einatembarem Staub und Gesamtstaub [mg/m³ × Jahre] sowie gemittelte Arbeitsjahre in der Produktion (Cowie et al. 2001)

Jahre	mittlere Exposition einatembare Fasern	mittlere Exposition nicht einatembare Fasern	mittlere Exposition einatembarer Staub	mittlere Exposition Gesamtstaub	mittlere Arbeitsjahre in der Produktion
vor 1971	0,88	0,12	1,93	4,98	2,88
1971–1976	1,22	0,17	1,44	4,43	2,38
1977–1981	1,92	0,29	2,02	6,12	3,74
1981–1986	2,05	0,31	2,16	6,52	3,80
1987–1991	1,66	0,24	1,75	5,29	3,98
1992–1996	1,06	0,15	0,96	3,13	3,91

1238 MAK Value Documentations

In ähnlicher Weise wurde keine Beziehung von Schatten der Kategorie 1/0+ zur Exposition festgestellt. Auf eine schwache Assoziation zwischen der Kategorie 0/1+, kleiner Schatten, und der kumulativen RCF-Exposition wurde hingewiesen, der Zusammenhang aber nicht näher untersucht. Pleurale Veränderungen unter Berücksichtigung des Alters und der Exposition gegenüber Asbest wurden nachgewiesen. Hingegen sind keine signifikanten Zusammenhänge mit einer Abhängigkeit von der Dauer seit der ersten Exposition gegenüber RCF beschrieben (Cowie et al. 2001).

So kann aus den in den USA vorhandenen Studien geschlossen werden, dass Pleuraplaques, die bei der untersuchten US-amerikanischen Kohorte der RCF-Fabriken beobachtet wurden, im Zusammenhang mit der kumulativen Exposition standen (Lockey et al. 2002). Ähnlich wurde bei den Studien in Europa über einige Nachweise eines Zusammenhangs zwischen Latenzzeit und Pleuraplaques, aber nicht zwischen Dauer und Höhe der RCF-Exposition berichtet (Cowie et al. 2001). In keiner der Studien wurde ein Nachweis für parenchymale Krankheiten erbracht.

Die Häufigkeit der Pleuraplaques ist signifikant abhängig von der kumulativen RCF-Exposition. Personen mit Pleuraplaques zeigen keine anderen Symptome oder Einschränkungen der Lungenfunktion (Utell und Maxim 2010). Dies setzt allerdings voraus, dass die Pleuraplaques von einer geringen Häufigkeit sind und nicht eine kritische Dicke überschreiten (Pairon et al. 2013).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine neuen Angaben vor.

4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.7 Kanzerogenität

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die Krebsmortalität von 942 männlichen Arbeitern, die zwischen 1952 und 2000 in zwei RCF-Fabriken beschäftigt waren, untersucht. Im Zeitraum von 1987–1988 während des Studienbeginns betrug die zeitlich gewichteten durchschnittlichen Faserstaubkonzentrationen 0,03–0,61 Fasern/ml in der Trockenherstellung, 0,01–0,27 Fasern/ml in der Nassherstellung,

0,01–0,47 Fasern/ml bei den Arbeitsabläufen an Brennöfen und 0,02–0,62 Fasern/ml in der Instandhaltung. Anschließend blieben die Expositionshöhen relativ stabil mit der zuletzt geschätzten zeitlich gewichteten durchschnittlichen Exposition von 0,03–0,57 Fasern/ml in der Trockenherstellung, 0,07–0,40 Fasern/ml in der Nassherstellung, 0,11–0,12 Fasern/ml bei Brennofenarbeiten und 0,05–0,53 Fasern/ml in der Instandhaltung. Es fand sich keine höhere Sterblichkeit für alle Todesursachen (SMR = 69,8) als für Todesfälle durch alle Krebsarten (SMR = 94,2), für Krebs der Lunge und Atemwege inklusive Mesotheliome (SMR = 78,8) und für Krankheiten des Atemsystems (SMR = 106,8). Es konnte eine signifikante Beziehung der Exposition zu Krebsarten der Harnorgane festgestellt werden: SMR = 334,8 mit einem Konfidenzintervall von 95 % (111,6–805,4). Bezogen auf das Alter und das Geschlecht trat keine signifikante Zunahme an Todesfällen nach der Exposition gegen RCF auf (LeMasters et al. 2003).

Eine Parallelanalyse mit 10 Jahren Exposition kam zu den gleichen Ergebnissen. Beim Vergleich der Kategorien der Expositionen mit der Ausgangsexposition von < 1 Fasermonat/ml im Hinblick auf Alter und Geschlecht, betrug der Risikoanteil 1,35 (95 %-KI: 0,47–3,88), 1,45 (95 %-KI: 0,48–4,37), 1,90 (95 %-KI: 0,64–5,59) und 1,45 (95 %-KI: 0,46–4,59) für die Kategorien >1–15, >15–45, >45–135 bzw. >135 Fasermonate/ml. Ein Nachteil dieser Studie war, dass sie wegen des niedrigen Alters und der verhältnismäßig kleinen Zahl der Kohortenmitglieder (942 untersuchte männliche Beschäftigte) nicht geeignet war, eine erhöhte Sterblichkeit durch Atemwegserkrankungen aufzuzeigen (Lemasters et al. 2003).

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob RCF in ihrer kanzerogenen Wirkung Asbest-ähnlich sind. Die Autoren untersuchten 605 in der Produktion dieser Fasern beschäftigte Personen ab 1987 auf Krebsarten, die mit der Exposition assoziiert waren. Die Teilnehmer wurden durchschnittlich 27,8 Jahre lang beobachtet. Bei insgesamt 15 281 Personenjahren wurden 12 durch Lungenkrebs verursachte Todesfälle verzeichnet, gegenüber 11,8 erwarteten. Die Autoren schlussfolgern entsprechend, dass bei den Arbeitern die Exposition gegen Aluminiumsilikatfasern zu keinem erhöhten Aufkommen von Lungenkrebs oder Mesotheliomen führte (Walker et al. 2012 a, b).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Es wurden 140 F344-Ratten gegen vier verschiedene Fasern RFC1, RCF2, RCF3, RCF4 jeweils in einer Konzentration von 30 mg/m³ an 5 Tagen/Woche, 6 Stunden/Tag, 24 Monate lang exponiert. Als Positivkontrolle diente eine Exposition gegen

1240 MAK Value Documentations

10 mg/m³ Chrysotil. Am Ende der Exposition war der Fasergehalt der Lunge 2,6 bis $9,6 \times 10^3$ pro mg trockenem Lungengewebe. Histopathologisch wurden dosisabhängig eine Makrophageninfiltration, Bronchiolisation der Alveoli, Mikrogranula, interstitielle Fibrose und minimale lokale Fibrose der Pleura festgestellt (Mast et al. 1995 a; s. a. Abschnitt 5.7).

In einer weiteren Studie wurden 140 F344-Ratten gegen drei verschiedene Expositionskonzentrationen von 3, 9 oder 16 mg/m³ (ca. 26, 91 oder 162 Fasern/cm³) von RCF1 (geometrischer mittlerer Durchmesser $0,8 \pm 1,96 \mu\text{m}$; geometrische mittlere Länge $16,5 \pm 2,6 \mu\text{m}$), 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag, 24 Monate lang exponiert. Die Lungen-Clearance war unverändert über die Expositionsdauer bei den Ratten, die gegen 3 mg/m³ exponiert waren. Es wurde eine 35%ige Lungengewichtserhöhung bei den Tieren, die gegen 16 mg/m³ exponiert waren, festgestellt. Die Lungenfaserbelastung (Burden) am Ende der Exposition betrug $4,3 \times 10^4$ Fasern/mg trockenem Lungengewebe für die Tiere, die gegen 3 mg/m³ exponiert wurden, und $22,1 \times 10^4$ Fasern/mg trockenem Lungengewebe für die gegen 16 mg/m³ exponierten Ratten. Eine histopathologische Untersuchung des Lungengewebes zeigte einen dosisabhängigen Zuwachs von faserhaltigen Makrophagen, minimal faserhaltigen Mikrogranulomen an der broncho-alveolären Verbindungsstelle und frühe Bronchiolisation mit einem minimalen Fortschreiten der Effekte über die Zeit. Eine interstitielle Fibrose wurde bei den Tieren, die gegen 9 bzw. 16 mg/m³ exponiert wurden, festgestellt. Auf einer Intensitätsskala von 1–4 wurden Veränderungen in der Lunge für die Tiere, die gegen 3 mg/m³ exponiert wurden, als verschwindend gering angesehen. Die Reaktionen waren abhängig von der Lungenfaserbelastung (Mast et al. 1995 b).

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die Studien sind im Kapitel 5.7 zusammengefasst.

5.2.5 Intratracheale Aufnahme

Die Studien sind im Kapitel 5.7 zusammengefasst.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine neuen Angaben vor.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In azellulären Systemen können RCF direkt oxidative Schädigungen der DNA verursachen (Gilmour et al. 1995). RCF bilden DNA-Addukte aus den Endprodukten der Lipidperoxidation (Howden und Faux 1996).

Positive Ergebnisse im In-vitro-Mikronukleustest (MN-Test) und dem In-vitro-Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Fruchtwasserzellen und embryonalen Fibroblasten aus dem syrischen Hamster (SHE-Zellen) wurden für 0,5–10 µg/cm² Amosit-, Chrysotil- und Krokydolith-Asbest und Keramikfasern berichtet (Dopp et al. 1997; Dopp und Schiffmann 1998). In Anwesenheit von RCF wurden eine Induktion der Mikronuklei und eine erhöhte Apoptoserate in syrischen Hamster-Embryozellen beobachtet (Dopp et al. 1995). Allerdings fehlen in diesen Arbeiten Angaben zur Zytotoxizität. Die Autoren beschreiben jedoch, dass Zellen teilungsfähig bleiben können (Dopp et al. 1997).

In vitro verursachten RCF1, RCF2 und RCF3 DNA-Schäden (Brüche und Quervernetzung) in der humanen Lungeneithelzelllinie A549 in einer Dosis von 200 µg/ml (40 µg/cm²). Zudem wurden strukturelle Chromosomenanomalien in embryonalen humanen Lungenzellen nach der Behandlung mit RCF beobachtet. Auch in diesem Test wurde keine Zytotoxizität untersucht, was eine Bewertung der genotoxischen Eigenschaften ebenfalls nicht ermöglicht. Allerdings werden auch Störungen der DNA-Reparatur berichtet, was auf einen möglichen Wirkungsmechanismus hinweist (Wang et al. 1999 b).

Kernanomalien (mikronukleäre und polynukleäre Strukturen) wurden in Chinesischen Hamsterovar(K1)-Zellen nach einer Behandlung mit RCF festgestellt (Hart et al. 1992, 1994). RCF1 in Dosen bis 40 µg/cm² verursachten in humanen Hamster-Hybrid-A1-Zellen keine HPRT-Mutationen (Okayasu et al. 1999).

Untersuchungen an humanen Mesothelzellen (MeT-5A) mit Glaswolle, Steinwolle, RCF und Krokydolith zeigten für RCF im Vergleich zu eisenhaltiger Steinwolle (ca. 8 % Fe) nur eine sehr geringe oxidative DNA-Schädigung. Dafür zeigten aber Comet-Tests bei den RCF selbst im Niedrigdosis-Bereich von 1 µg/cm² direkte DNA-Schädigungen (DNA-Strangbrüche) und eine deutliche Reduktion von Mikrovilli auf den Zelloberflächen, ohne dass es allerdings in höheren Dosierungen bis 10 µg/cm² zu einem weiteren Anstieg kam (Cavallo et al. 2004).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass RCF in vitro klastogene Effekte in Zellen verursachen können (IARC 2002). Die Aufnahme der Fasern in die Zellen und eine

1242 MAK Value Documentations

mechanische Störung der Chromosomen-Segregation gefolgt von oder assoziiert mit Zellteilung, kann chromosomale/nukleäre Abnormalitäten und genetische Veränderungen verursachen. Eine mögliche Folge sind Zelltransformationen. Ferner zeigen mehrere Studien, dass die Behandlung von Alveolarmakrophagen von Nagern und humanen Granulozyten mit RCF zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies führt. Die reaktiven Sauerstoffspezies können DNA schädigen (IARC 2002).

5.6.2 In vivo

In *Drosophila melanogaster* wurde nach Fütterung mit unterschiedlichen Keramikfaserproben Aneuploidie beobachtet. Jedoch wurde in diesen Untersuchungen nicht über eine Dosis-Wirkungs-Beziehung berichtet (Osgood 1994).

5.7 Kanzerogenität

Schon in der Begründung „Faserstäube“ aus dem Jahr 1993 wurde auf positive Inhalationsversuche an Hamstern und Ratten hingewiesen. Es wurden bei Ratten sowohl Lungentumoren als auch Mesotheliome, bei Hamstern nur Mesotheliome gefunden.

In neueren Studien wurden Ratten inhalativ gegen Fasern exponiert. Die Fasern hatten einen geometrischen Mittelwert des Durchmessers von 1 µm oder kleiner, mit einem großen Anteil an langen Fasern, 50 % der Fasern hatten einen arithmetischen Mittelwert der Länge von 20 µm und wurden in einer für die Arbeitsplatz-Exposition repräsentativen Konzentration inhalativ verabreicht (Hesterberg und Hart 2001).

Zwei Langzeit-Inhalationsstudien mit RCF wurden an F344-Ratten durchgeführt. Eine Studie verwendete eine Konzentration von 30 mg Fasern/m³ (schätzungsweise 190 WHO-Fasern/ml für vier verschiedene Typen von RCF (RCF1, RCF2, RCF3 und RCF4)) (Mast et al. 1995 a). Es wurden 140 männliche Ratten 6 Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 24 Monate lang inhalativ exponiert. Zusätzlich wurden 80 Ratten gegen 10 mg Chrysotil/m³ exponiert. Die Ratten wurden lebenslang beobachtet. Die Zahl der WHO-Fasern wurde mit für RCF1 187 ± 53, für RCF2 220 ± 82, für RCF3 182 ± 66, für RCF4 206 ± 48 und für Chrysotil 1,06 × 10⁴ Fasern/m³ bestimmt. Tabelle 4 zeigt die Inzidenz pulmonaler und mesothelialer proliferativer Läsionen und Tumoren der behandelten Tiere. Ein vermehrtes Auftreten von expositionsbezogenen Tumoren (broncho-alveoläre Adenome und Karzinome) wurde bei allen vier Typen von RCF (RCF1–4) beobachtet. Auch eine kleine Anzahl von Mesotheliomen wurde bei den exponierten Tieren gesehen (Mast et al. 1995 a).

Die zweite Studie (gleicher Studienverlauf: 5 Tage pro Woche, 6 Stunden pro Tag, 104 Wochen) erfolgte mit Expositionskonzentrationen von 3, 9 oder 16 mg RCF1/m³, die 26, 75 und 120 WHO-Fasern/ml entsprachen. Es wurde keine statistisch signifikante Erhöhung der Neoplasien in der Lunge festgestellt. Nur ein Tier, das gegen 9 mg/m³ exponiert wurde, entwickelte ein sehr kleines Mesotheliom (Mast et al. 1995 b).

Nachträglich wurde festgestellt, dass zur Gewinnung einatembare Faserproben die kommerziellen RCF ausgiebig gemahlen wurden und deswegen die Tiere mit einem relativ hohen Partikel-zu-Faser-Verhältnis von 25 % des Gewichtes und 10 Partikeln pro Faser exponiert worden waren (Turim und Brown 2003).

Tab. 4 Inzidenz pulmonaler und mesothelialer proliferativer Läsionen und Tumoren in männlichen Ratten (F344) nach Exposition gegen RCF und Chrysotil-Asbest (Prozente in Klammern) (nach Mast et al. 1995 a)

Gruppe	n ^a	BAH ^b	Adenome	Karzinome	Adenome und Karzinome	Mesothelproliferation	Mesotheliome
Kontrolle	130	5 (3,8)	2 (1,5)	0	2 (1,5)	0	0
Chrysotil	69	13 (18,8)	7 (10,1)	6 (8,7)	13 (18,5)	0	1 (1,4)
RCF1	123	17 (13,8)	8 (6,5)	8 (6,5)	16 (13,0)	9 (7,3)	2 (1,6)
RCF2	121	15 (12,4)	4 (3,3)	5 (4,1)	9 (7,4)	2 (1,7)	3 (2,5)
RCF3	121	15 (12,4)	10 (8,3)	9 (7,4)	19 (15,7)	13 (10,7)	2 (1,7)
RCF4	118	8 (6,8)	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (3,4)	9 (7,6)	1 (0,8)

^{a)} Anzahl der Tiere mit Risiko (Anzahl der Tiere, die eine 12-monatige Exposition überlebt haben)

^{b)} bronchioalveoläre Hyperplasie

In einer weiteren Langzeitstudie wurden 140 Hamster gegen 30 mg/m³ (260 Fasern/ml) für 6 Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 18 Monate lang inhalativ exponiert. In dieser Untersuchung wurden die gleichen RCF-Fasertypen wie in der Studie von Mast et al. (1995 a, b) verwendet. Die exponierten Hamster entwickelten Lungenfibrosen und eine signifikante Anzahl von Pleuramesotheliomen (42/102, 41 % der Tiere), aber keine Lungentumoren. Tiere, die gegen 10 mg Chrysotil/m³ exponiert wurden, dienten als positive Kontrollgruppe. Diese Tiere entwickelten keine Neoplasien in der Lunge und im Mesothel, jedoch eine starke Fibrose (McConnell et al. 1995).

Nach intraperitonealer Injektion an Ratten traten Mesotheliome in Abhängigkeit von der Länge und der Dosis der Fasern auf (Miller et al. 1999). Gruppen von je 24 Ratten wurden gegen verschiedene Fasern (SiC-Whiskers, Amosit-Asbest, Man-Made Vitreous Fibres MMVF10, MMVF21, MMVF22, MMVF100/475 sowie RCF1, RCF2 und RCF4) in einer Dosis von 10⁹ Fasern exponiert. 88 % der Ratten, die gegen Amosit-Asbest und RCF1-Fasern exponiert waren, entwickelten Mesotheliome, wie auch 92 % der gegen SiC-Fasern-exponierten Tiere und 72 % der mit RCF2-Fasern behandelten Tiere. Die Tiere, die eine Injektion von RCF4-Fasern bekamen, entwickelten keine Mesotheliome.

In einer Untersuchung wurde das Risiko für das Auftreten eines Tumors anhand der Daten einer chronischen Studie an weiblichen Wistar-Ratten nach intraperitonealer Applikation errechnet. Insgesamt 330 Ratten erhielten 5 bis 20 mg verschiedene Fasern i.p. verabreicht und wurden 2 Jahre lang beobachtet. Alle Ratten, denen 10 mg SiC-Whiskers injiziert wurden, entwickelten Mesotheliome. In der Gruppe, der Chrysotil-Asbest verabreicht wurde, entwickelten 85 % der Ratten Mesotheliome. Mesotheliome entwickelten auch 20 % der Ratten, die 20 mg RCF2, und 10 % der Tiere, die 20 mg RCF1 erhalten hatten (Adachi et al. 2001).

In einer Studie wurden biologische Effekte dargestellt, welche RCF1-Keramikfasern auf die Lunge und die Pleura von Nagern ausüben, um die Übertragbarkeit des Tier-

1244 MAK Value Documentations

modells auf den Menschen zu klären. Dazu bekamen 55 *Nf2*^(+/-)-Mäuse (homozygot für das Tumorsuppressorgen *Nf2* = Neurofibromatosis-2) intraperitoneal zwei Injektionen von 3 mg RCF1-Fasern (22,4 ± 19,0 µm Länge und 1,1 ± 0,8 µm Durchmesser) in einem Abstand von zwei oder drei Monaten (Andujar et al. 2007). In der Kontrollgruppe erhielten 33 Mäuse eine Injektion mit Kochsalzlösung. Die Dosierung wurde in Anlehnung an Studien mit gegen Krokydololith exponierten Mäusen festgelegt (Lecomte et al. 2005). Der Median der Überlebenszeit der behandelten Tiere war 478 Tage und 629 Tage für die Kontrollgruppe. Ab dem 233. Tag entwickelten 26 (55 %) der behandelten Mäuse Mesotheliome. Diese gliederten sich auf in 7 epitheliale, 10 fusiforme und 9 biphasische Mesotheliome. Demgegenüber entwickelten die Tiere der Kontrollgruppe zwei biphasische Mesotheliome (7,1 %) an den Tagen 450 und 676. Ähnlich wie beim Menschen fand sich eine Assoziation zwischen Aszites und Mesotheliomen. *Nf2*^(+/-)-Mäuse waren jedoch nicht deutlich empfindlicher als der entsprechende Wildtypstamm (Andujar et al. 2007).

Auf der Basis dieser Studien klassifizierte die IARC die Keramikfasern (RCF, Aluminiumsilikatfasern) in die Kategorie 2B für Kanzerogene aufgrund hinreichender Nachweise bei Tieren und unzureichendem Nachweis bei Menschen (IARC 1988, 2002). Weitere Angaben finden sich bei Baan und Grosse (2004).

Eine Sonderstellung nehmen sogenannte „after service materials (ASM)“ ein. Dies können Auskleidungen von Heizöfen sein, die nach Ablauf ihrer Einsatzdauer ausgetauscht werden müssen. Es ist bekannt, dass RCF, wenn sie über einen längeren Zeitraum hohen Temperaturen ausgesetzt werden, auskristallisieren können. Hierbei entstehen kristallines Siliciumdioxid, Cristobalit und andere Spezies, die beim Entfernen der Ofenauskleidung freigesetzt werden können. Der Umwandlungsprozess findet vorwiegend bei langanhaltenden Temperaturen von etwa 1300 °C statt, jedoch auch in geringerem Maße bei niedrigeren Temperaturen (Gualtieri et al. 2009). Fasern, die nahe der Oberfläche der Öfen sind, werden vollständig auskristallisiert. Da Siliciumdioxid ein Kanzerogen ist, wurde befürchtet, dass diese „after service materials“ bei Exposition schwerwiegende Erkrankungen nach sich ziehen könnten. Es konnte jedoch in verschiedenen In-vitro-Studien gezeigt werden, dass der Gehalt an kristallinem Siliciumdioxid keine oder nur eine sehr geringe Auswirkung auf die toxische Wirkung der erhitzten RCF hat, und dass hitzebehandelte RCF sogar eine geringere Toxizität aufweisen als unbehandelte (Brown und Harrison 2014). Die Autoren vermuten, dass das Siliciumdioxid bei dem Prozess der Auskristallisierung nicht an der Oberfläche der Fasern, sondern vorwiegend im Inneren der Fasern gebildet wird, sodass keine Wechselwirkungen auftreten können und die Fasern dementsprechend toxikologisch inaktiv sind. Andere Studien haben hingegen gezeigt, dass dieser Sachverhalt nicht zutreffend ist (Binde und Bolender 2002).

5.8 Sonstige Wirkungen

In einer Studie wurde die nukleare Translokation von NFκB mittels immunohistochemischer Färbung mit einem Antikörper gegen p50 (NFκB-Untereinheit) als Marker für oxidativen Stress und potenziellem Aktivator von pro-inflammatorischen Genen in humanen A549-Lungenepithelzellen untersucht. Wasserstoffperoxid verursacht

eine dosisabhängige Aktivierung von NF κ B. Die RCF1- und SiC-Fasern wurden wie auch Amosit-Asbest positiv getestet (Brown et al. 1999).

In einem In-vitro-Versuch an Alveolarmakrophagen von Ratten wurde untersucht, ob verschiedene Fasern Hydroxylradikale aus Wasserstoffperoxid generieren können (Hill et al. 1996). Die Zellen wurden gegen verschiedene Fasertypen (Amosit-Asbest, MMVF21, MMVF100/475, SiC und RCF1) exponiert und anschließend mit Immunglobulin der Ratte (IgG), einer Komponente der Alveolarflüssigkeit, behandelt. Die „nackten“ Fasern induzierten nur eine schwache Freisetzung des Wasserstoffperoxids. Fasern mit adsorbierten IgG zeigten eine höhere Freisetzung von Wasserstoffperoxid. RCF1 und MMVF21-Fasern bewirkten eine starke Freisetzung von Wasserstoffperoxid, welche mit ihrer hohen Affinität zu IgG korrelierte. Die SiC-Whiskers und MMVF100/475-Fasern zeigten eine geringe Affinität zu IgG und nur eine geringe Freisetzung von Wasserstoffperoxid. Amosit-Asbest zeigte trotz einer niedrigen Affinität zu IgG eine hohe Freisetzung von Wasserstoffperoxid und damit auch von Hydroxylradikalen.

Im azellulären System können RCF direkt oxidative Schädigungen der DNA verursachen. RCF1–4-Fasern wurden verwendet, um die Schädigungen freier Radikale an einem Plasmid zu untersuchen. Endpunkt war die Reduzierung an supercoiled DNA im Plasmid. Die Aluminiumsilikatfasern erzeugten geringe Schäden (Gilmour et al. 1995). In einem weiteren Versuch bildeten RCF-1 in geringem Umfang DNA-Addukte aus den Endprodukten der Lipidperoxidation (Howden und Faux 1996).

Anomalien in Anaphase oder Telophase konnten in Pleuramesothelzellen von Ratten, die mit unterschiedlichen Hochtemperatur-Keramikkfasern behandelt wurden, nicht beobachtet werden (Yegles et al. 1995). In retikulären Zellen der Sarkom-Zelllinie (J774) trat nach Behandlung mit Hochtemperatur-Keramikkfasern keine Desoxy-Guanosin-Hydroxylierung auf (Murata-Kamiya et al. 1997).

Für genetische Analysen wurden frühe Passagen von Zellkulturen genutzt, die aus Aszites von 12 RCF1-exponierten *Nf2*^(+/-)-Mäusen mit Mesotheliomen gewonnen wurden. In allen Kulturen war *Nf2* (das Neurofibromin-2-Gen) inaktiviert, häufig zusammen mit der Inaktivierung von Genen der *Cdkn*-Genorte; diese kodieren für Tumorsuppressorproteine s. u., seltener durch Ko-Inaktivierung durch Mutationen im *Trp53*-Gen (transformation related protein 53). Die genetischen Analysen der Aszites-Kulturen zeigten, dass Inaktivierung der *Cdkn2a/2b/2d*-Genorte in Mesotheliomen häufig ist, seltener sind Mutationen im *Trp53*-Gen. Die Autoren sind der Meinung, dass diese somatischen Zelltransformationen verschiedene Wege der mesothelialen Zelltransformation bestimmen können. Ähnliche genetische Veränderungen hatten 12 Aszites-Kulturen aus Krokydolith-behandelten Mäusen und 12 Aszites-Kulturen von Mesotheliom-Patienten gezeigt (Lecomte et al. 2005). RCF1-Fasern können demnach in ähnlicher Weise wie Krokydolith in *Nf2*^(+/-)-Mäusen Tumoren auslösen, die menschlichen Mesotheliomen gleichen. Die Validität des Tiermodells wird gestützt durch ähnliche genetische Veränderungen in Zellkulturen, die aus Aszites gewonnen wurden, gleichermaßen aus Mäusen, die mit RCF1- oder Asbestfasern behandelt wurden oder aus Aszites von Mesotheliom-Patienten.

Die Aufnahme der Fasern in die Zellen und eine mechanische Störung der Chromosomen-Segregation, gefolgt von oder assoziiert mit Zellteilung, kann chromosomale/nukleäre Abnormalitäten und genetische Veränderungen mit der möglichen Folge

von Zelltransformation verursachen. Ferner zeigten mehrere Studien, dass eine Exposition gegen Hochtemperatur-Fasern in Alveolarmakrophagen von Nagern und humanen Granulozyten zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies führte. Diese reaktiven Sauerstoffspezies können die DNA schädigen (Luoto et al. 1997; Wang et al. 1999 a).

Vergleich von Keramikfasern mit Steinwolle und Schlackenwolle

In einer neueren Übersichtsarbeit wurde das toxische Potential von Keramikfasern mit dem von Steinwolle/Schlackenwolle (rock/slag wool) verglichen (Greim et al. 2014). Keramikfasern und Steinwolle/Schlackenwolle von verschiedenen Quellen haben ähnliche Durchmesser von 1,09–1,27 μm (arithmetische Mittelwerte) und ähnliche Längen von 22,4–37,52 μm (arithmetische Mittelwerte). Für die in vivo gemessene Biopersistenz betrug der arithmetische Mittelwert $WT_{1/2}$ (weighted halftime) 59 Tage für Steinwolle/Schlackenwolle und 41–64 Tage für Keramikfasern. Auch das Brechverhalten der beiden Faserarten ist ähnlich. Sowohl die Keramikfasern als auch die Steinwolle/Schlackenwolle brechen nicht entlang der Längsachse, sondern transversal, sodass Faserbrüchstücke mit den gleichen Durchmessern entstehen. Nach inhalativer Exposition induzierten die Keramikfasern bei Ratten Fibrosen und Tumoren der Lunge sowie Mesotheliome, die Steinwolle/Schlackenwolle dagegen nur Fibrosen, aber keine Tumoren. In einer chronischen inhalativen Studie induzierten Keramikfasern Mesotheliome bei Hamstern. Inhalationsstudien mit Steinwolle/Schlackenwolle an Hamstern liegen nicht vor. Nach intraperitonealer Applikation an Ratten verursachten sowohl Steinwolle/Schlackenwolle als auch Keramikfasern Peritonealmesotheliome. Epidemiologische Studien zeigen, dass Keramikfasern bei den Exponierten zwar eine dosisabhängige Erhöhung von Pleuraplaques induzierten, aber keine interstitielle Fibrose. In epidemiologischen Studien wurde für Keramikfasern wie auch für Steinwolle/Schlackenwolle bisher keine Erhöhung des Lungenkrebsrisikos und des Mesotheliomrisikos beobachtet. Allerdings sind die vorliegenden Studien zu Steinwolle/Schlackenwolle von einer größeren statistischen Aussagekraft als die Studien zu Keramikfasern. Die Autoren schlussfolgern, dass es auf der Basis der Analogien zu Steinwolle/Schlackenwolle unwahrscheinlich ist, dass sich eine Erhöhung des Risikos für Lungenkrebs oder für Mesotheliome bei den Exponierten gegen Keramikfasern manifestieren könnte.

6 Bewertung

MAK-Wert. Epidemiologische Studien haben keinen Zusammenhang zwischen der Arbeitsplatzexposition gegen Aluminiumsilikatfasern und einer Häufung von Lungenfibrose nachgewiesen. Allerdings haben diese Studien gezeigt, dass hohe Expositionen in der Vergangenheit Pleuraplaques bei Beschäftigten auslösten. Für die Pleuraplaquebildung gibt es eine Dosis-Effekt-Beziehung. Pleuraplaques können als Expositionsmarker angesehen werden, sie sind aber keine Vorstufe für die Entstehung von Mesotheliomen. Epidemiologische Studien aus den USA und Europa zeigen einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Aluminiumsilikatfasern und der Häufigkeit von Atemwegssymptomen wie Dyspnoe, Giemen, chronischem Hus-

ten, Einschränkungen der Lungenfunktion sowie Haut- und Augenreizungen und Reizungen der oberen Atemwege. Diese Ergebnisse, die vornehmlich Beschäftigte vor 1980 betreffen, können in den nachfolgenden Produktionsjahren nicht festgestellt werden, da die Exposition vermindert worden ist (Utell und Maxim 2010). Expositionen seit den 1980er Jahren bis 2004 zeigen in der Langzeitentwicklung keine gesundheitsschädlichen Effekte auf die Parameter FVC und FEV1. Während dieser Zeit sind die RCF-Arbeitsplatzkonzentrationen durchweg unter 1 Faser/ml bzw. unter die Nachweisgrenze gesunken (Rice et al. 1997). Seit 1993 liegen die Konzentrationen am Arbeitsplatz bei ungefähr 0,2 Fasern/ml in den RCF-Herstellungsfabriken und bei 0,3 Fasern/ml in verarbeitenden Betrieben. Aus diesen Studien kann jedoch keine Konzentration abgeleitet werden, bei der keine pulmonalen Wirkungen zu beobachten sind.

In einer Querschnittsstudie ist für Exponierte der höchsten kumulativen Exposition von > 60 Fasern \times Monate/ml eine signifikante Erniedrigung von FVC und FEV1 im Vergleich zu den Exponierten mit < 15 Fasern \times Monate/ml festgestellt worden. Jedoch ist in einer späteren longitudinalen Studie an denselben Beschäftigten keine signifikante Erniedrigung der Lungenfunktionsparameter gemessen worden (McKay et al. 2011). SCOEL (2011) gibt auf Basis einer persönlichen Mitteilung der Autoren der Studie von McKay et al. (2011) einen Mittelwert von 147,9 Fasern \times Monate/ml für die kumulative Exposition für alle in der Gruppe > 60 Fasern \times Monate/ml Exponierte. Der Mittelwert der kumulativen Exposition für Exponierte mit einem Alter von mindestens 60 Jahren in dieser Gruppe beträgt 184,8 Fasern \times Monate/ml. Wenn eine Expositionsdauer von 45 Jahren zugrunde gelegt wird, ergibt dies mittlere jährliche Faser-Konzentrationen von 0,27 bzw. 0,34 Fasern/ml, bei denen keine Effekte auf die Lungenfunktion zu beobachten sind.

Eine Expositionskonzentration, bei der keine Effekte auf die Lungenfunktion zu erwarten sind, schützt allerdings nicht vor möglichen chronischen entzündlichen Effekten in der Lunge und der Pleura. Deshalb kann für Keramikfasern kein MAK-Wert aufgestellt werden.

Bei Ratten wird eine NOAEC für Fibrose der Lunge von 3 mg/m^3 (26 WHO Fasern/ml) und für Lungentumoren von 16 mg/m^3 (120 WHO Fasern/ml) angegeben (NIOSH 2006). Diese Konzentrationen sind viel höher als gemessene Konzentrationen von Aluminiumsilikatfasern am Arbeitsplatz in den letzten Jahren in den Produktionsbetrieben. Sie können für die Aufstellung eines MAK-Wertes nicht berücksichtigt werden, weil keine tierexperimentelle inhalative NOAEC für faserbedingte chronische entzündliche Reaktionen in Lunge und Pleura vorliegen. NIOSH stellt die Extrapolation von tierexperimentellen Daten auf den Menschen aufgrund unterschiedlicher Sensitivität für die Fasertoxizität in Frage. NIOSH hat 0,5 Fasern/ml als einen TWA (time weighted average) für bis zu 10 Stunden Exposition pro Tag während 40 Stunden in der Woche empfohlen. Bei diesem Grenzwert wird das Risiko, Lungenkrebs zu entwickeln, auf Werte zwischen 0,073/1000 und 1,2/1000 vermindert. Das Risiko für die Entwicklung von Mesotheliomen ist aufgrund unzureichender Daten nicht quantifizierbar. Da jedoch keine Mesotheliome bei Arbeitern beobachtet wurden und Pleuraplaques wahrscheinlich bei niedrigen Expositionskonzentrationen nicht zu erwarten sind, wäre das Risiko für Mesotheliome niedriger als das berechnete Risiko für Lungenkrebs (NIOSH 2006).

Kanzerogenität. Aluminiumsilikatfasern können nach inhalativer, intratrachealer oder intraperitonealer Verabreichung maligne Mesotheliome der Pleura und Lungentumoren in Ratten und Hamstern induzieren. Hamster sind bezogen auf die Mesotheliombildung empfindlicher als die Ratte, aber bezogen auf die Lungentumoren unempfindlicher. Es wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung für Mesotheliome festgestellt. Bisher liegen aus den epidemiologischen Studien keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Aluminiumsilikatfasern und der Entstehung von Mesotheliomen oder Lungentumoren beim Menschen vor. Allerdings ist möglicherweise die erforderliche Latenzzeit in diesen Studien nicht erreicht und die statistische Power zu niedrig. Bisher sind Mesotheliome beim Menschen nur nach Asbest- und Erionitexposition, nicht aber nach Exposition gegen andere künstliche Mineralfasern beobachtet worden.

Die Tumorentstehung in der Lunge und in der Pleura bei Ratten und Hamstern ist nach derzeitigem Kenntnissstand hauptsächlich eine Folge faserbedingter chronischer Entzündungsvorgänge. Dabei scheinen Ratten und Hamster unterschiedlich empfindlich zu sein. Es wird derzeit davon ausgegangen, dass eine Exposition, die nicht zur faserbedingten chronischen Entzündung führt, auch nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden ist. Es liegen jedoch keine tierexperimentellen chronischen Inhalationsstudien mit einer NOAEC für entzündliche Veränderungen in Lunge und Pleura vor.

Neuere epidemiologische Studien, die seit der letzten Begründung aus dem Jahr 1993 veröffentlicht worden sind, liefern keine Hinweise darauf, dass von der bisherigen Einstufung in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 abzuweichen ist. In tierexperimentellen Studien ist belegt worden, dass Aluminiumsilikatfasern aufgrund ihrer Länge und Biopersistenz in Lunge und Pleura persistieren und eine Tumorbildung induzieren. Es liegen Hinweise vor, dass Pleuraplaques mit Entzündungsvorgängen assoziiert sind.

Die Aluminiumsilikatfasern werden deshalb weiterhin der Kategorie 2 für krebs-erzeugende Arbeitsstoffe zugeordnet.

Keimzellmutagenität. Aus den vorliegenden Daten zur Genotoxizität ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung von Aluminiumsilikatfasern. Deshalb erfolgt keine Einstufung.

Hautresorption. Eine dermale Aufnahme von Aluminiumsilikatfasern ist nicht bekannt. Eine Markierung mit „H“ erfolgt nicht.

Hautsensibilisierende Wirkung. Zur haut- und atemwegssensibilisierenden Wirkung von Aluminiumsilikatfasern liegen keine Daten vor. Aluminiumsilikatfasern werden daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Adachi S, Kawamura K, Takemoto K (2001) A trial on the quantitative risk assessment of man-made mineral fibers by the rat intraperitoneal administration assay using the JFM standard fibrous samples. *Ind Health* 39: 168–174
- Andujar P, Lecomte C, Renier A, Fleury-Feith J, Kheuang L, Daubriac J, Janin A, Jaurand M-C (2007) Clinico-pathological features and somatic gene alterations in refractory ceramic fibre-induced murine mesothelioma reveal mineral fibre-induced mesothelioma identities. *Carcinogenesis* 28: 1599–1605
- Baan R, Grosse Y (2004) Man-made mineral (vitreous) fibres: evaluations of cancer hazards by the IARC Monograph Programme. *Mutat Res* 553: 43–58
- Bellmann B, Muhle H, Creutzenberg O, Ernst H, Brown RC, Sébastien P (2001) Effects of non-fibrous particles on ceramic fiber (RCF1) toxicity in rats. *Inhal Toxicol* 13: 877–901
- Binde G, Bolender T (2002) Rekristallisation und Cristobalitbildung in Hochtemperaturglasfasern (AES) nach thermischer Belastung. *Gefahrst Reinhalt Luft* 62: 273–278
- BMI (2003) – Umweltforschungsplan des Bundesministeriums des Inneren, Luftreinhaltung, Forschungsbericht 78-10403624-Sonnenschein-Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft, 63 (2003 Nr. 5 – Mai). Verwaltungsgemeinschaft Maschinenbau- und Metallberufsgenossenschaften und Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft, Düsseldorf
- Brockmann M (1991) Asbestassoziierte Lungen- und Pleuraerkrankungen – pathologische Anatomie. *Pneumologie* 45: 422–428
- Brown DM, Beswick PH, Donaldson K (1999) Induction of nuclear translocation of NF κ B in epithelial cells by respirable mineral fibres. *J Pathol* 189: 258–264
- Brown RC, Bellmann B, Muhle H, Davis JM, Maxim LD (2005) Survey of the biological effects of refractory ceramic fibres: overload and its possible consequences. *Ann Occup Hyg* 49: 295–307
- Brown TP, Harrison PTC (2014) Crystalline silica in heated man-made vitreous fibres: A review. *Regul Toxicol Pharmacol* 68: 152–159
- Burge PS, Calvert IA, Trethowan WN, Harrington JM (1995) Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibres due to the dust rather than the exposure to fibres? *Occup Environ Med* 52: 105–109
- Cavallo D, Campopiano A, Cardinali G, Casciardi S, De Simone P, Kovacs D, Perniconi B, Spagnoli G, Ursini CL, Fanizza C (2004) Cytotoxic and oxidative effects induced by man-made vitreous fibers (MMVFs) in a human mesothelial cell line. *Toxicology* 201: 219–229
- Cowie HA, Wild P, Beck J, Auburtin G, Piekarski C, Massin N, Cherrie JW, Hurley JF, Miller BG, Groat S, Soutar CA (2001) An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry. *Occup Environ Med* 58: 800–810
- Creutzenberg O, Bellmann B, Muhle H (1997) Biopersistence and bronchoalveolar lavage investigations in rats after a subacute inhalation of various man-made mineral fibres. *Ann Occup Hyg* 41: 213–218
- Dopp E, Schiffmann D (1998) Analysis of chromosomal alterations induced by asbestos and ceramic fibres. *Toxicol Lett* 96–96: 155–162
- Dopp E, Nebe B, Hahnel C, Papp T, Alonso B, Simko M, Schiffmann D (1995) Mineral fibers induce apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Pathobiology* 63: 213–221
- Dopp E, Schuler M, Schiffmann D, Eastmond DA (1997) Induction of micronuclei, hyperdiploidy and chromosomal breakage affecting the centric/pericentric regions of chromosomes 1 and 9 in human amniotic fluid cells after treatment with asbestos and ceramic fibers. *Mutat Res* 377: 77–87

1250 MAK Value Documentations

- Drummond G, Bevan R, Harrison P (2016) A comparison of the results from intra-pleural and intra-peritoneal studies with those from inhalation and intratracheal tests for the assessment of pulmonary responses to inhalable dusts and fibres. *Regul Toxicol Pharmacol* 81: 89–105
- Esmen NA, Corn M, Hammd YY, Whittler D, Kotsko N, Haller M, Kahn RA (1979) Exposure of employees to man-made fibers: ceramic fiber production. *Environ Res* 19: 265–278
- Fireman E (2014) Man-made mineral fibers and interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 20: 194–198
- Gilmour P, Beswick PH, Brown DM, Donaldson K (1995) Detection of surface free radical activity of respirable industrial fibres using supercoiled phi X174 RF1 plasmid DNA. *Carcinogenesis* 16: 2973–2979
- Greim H, Utell MJ, Maxim LD, Niebo R (2014) Perspectives on refractory ceramic fiber (RCF) carcinogenicity: comparisons with other fibers. *Inhal Toxicol* 26: 789–810
- Gualtieri AF, Foresti E, Lesci IG, Roveri N, Lassinantti Gualtieri M, Dondi M, Zapparoli M (2009) The thermal transformation of Man Made Vitreous Fibers (MMVF) and safe recycling as secondary raw materials (SRM). *J Hazard Mater* 162: 1494–1506
- Hart GA, Newman MM, Bunn WB, Hesterberg TW (1992) Cytotoxicity of refractory ceramic fibres to Chinese hamster ovary cells in culture. *Toxicol In Vitro* 6: 317–326
- Hart GA, Kathman LM, Hesterberg TW (1994) In vitro cytotoxicity of asbestos and man-made vitreous fibers: Roles of fiber length, diameter and composition. *Carcinogenesis* 15: 971–977
- Hesterberg TW, Chase G, Axten C, Miller WC, Musselman RP, Kamstrup O, Hadley J, Morscheidt C, Bernstein DM, Thevenaz P (1998) Biopersistence of synthetic vitreous fibers and amosite asbestos in the rat lung following inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 151: 262–275
- Hesterberg TW, Hart GA (2001) Synthetic vitreous fibers: a review of toxicology research and its impact on hazard classification. *Crit Rev Toxicol* 31: 1–53
- Hill IM, Beswick PH, Donaldson K (1996) Enhancement of the macrophage oxidative burst by immunoglobulin coating of respirable fibers: fiber-specific differences between asbestos and man-made fibers. *Exp Lung Res* 22: 133–148
- Howden PJ, Faux SP (1996) Fibre-induced lipid peroxidation leads to DNA adduct formation in *Salmonella typhimurium* TA104 and rat lung fibroblasts. *Carcinogenesis* 17: 413–419
- IARC (International Agency for the Research of Cancer) (1988) Man made mineral fibres and radon, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 43, IARC, Lyon, FR
- IARC (2002) Man made vitreous fibres, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 81, IARC, Lyon, FR
- Konstantinidis K (2001) Hyaline Plaques: Rasterelektronenmikroskopische und immunhistochemische Befunde. Dissertation, Ruhr-Universität Bochum
- Lecomte C, Andujar P, Renier A, Kheuang L, Abramowski V, Mellottee L, Fleury-Feith J, Zucman-Rossi J, Giovannini M, Jaurand MC (2005) Similar tumor suppressor gene alteration profiles in asbestos-induced murine and human mesothelioma. *Cell Cycle* 4: 1862–1869
- LeMasters GK, Lockey JE, Levin LS, McKay RT, Rice CH, Horvath EP, Papes DM, Lu JW, Feldman DJ (1998) An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibers. *Am J Epidemiol* 148: 910–919
- LeMasters GK, Lockey JE, Yiin JH, Hilbert TJ, Levin SL, Rice CH (2003) Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers. *J Occup Environ Med* 45: 440–450
- Lockey J, LeMasters G, Rice C, Hansen K, Levin L, Shipley R, Spitz H, Wiot J (1996) Refractory ceramic fiber exposure and pleural plaques. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1405–1410

- Lockey JE, Levin LS, LeMasters GK, McKay RT, Rice CH, Hansen KR, Papes DM, Simpson S, Medvedovic M (1998) Longitudinal estimates of pulmonary function in refractory ceramic fiber manufacturing workers. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1226–1233
- Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yiin J, Reutman S, Papes D (2002) A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *Chest* 121: 2044–2051
- Lockey JE, Roggli VL, Hilbert TJ, Rice CH, Levin LS, Borton EK, Biddinger PW, LeMasters GK (2012) Biopersistence of refractory ceramic fiber in human lung tissue and a 20-year follow-up of radiographic pleural changes in workers. *J Occup Environ Med* 54: 781–788
- Luoto K, Holopainen M, Sarataho M, Savolainen K (1997) Comparison of cytotoxicity of man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 41: 37–50
- Mast RW, McConnell EE, Anderson R, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, Thevenaz P, Glass LR, Miiller WC, Hesterberg TW (1995 a) Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 7: 425–467
- Mast RW, McConnell EE, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Thévenaz P, Bernstein DM, Glass LR, Miiller W, Anderson R (1995 b) Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 7: 469–502
- Mast RW, Maxim LD, Utell MJ, Walker AM (2000 a) Refractory ceramic fiber: Toxicology, epidemiology, and risk analysis – A review. *Inhal Toxicol* 12: 359–399
- Mast RW, Yu CP, Oberdörster G, McConnell EE, Utell M (2000 b) A retrospective review of the carcinogenicity of refractory ceramic fiber in two chronic Fischer 344 rat inhalation studies: An assessment of the MTD and implication for risk assessment. *Inhal Toxicol* 12: 1141–1172
- Maxim LD, Allshouse J, Fairfax RE, Lentz TJ, Venturin D, Walters TE (2008) Workplace monitoring of occupational exposure to refractory ceramic fiber – A 17-year retrospective. *Inhal Toxicol* 20: 289–309
- McKay RT, LeMasters GK, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH, Borton EK, Lockey JE (2011) A long term study of pulmonary function among U.S. refractory ceramic fiber workers. *Occup Environ Med* 68: 89–95
- McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DW, Thévenaz P, Glass LR, Anderson R (1995) Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol* 7: 503–532
- Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K, Cullen RT, Bolton RE, Buchanan D, Soutar CA (1999) Influence of fibre length, dissolution and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg* 43: 155–166
- Murata-Kamiya N, Tsutsui T, Fujino A, Kasai H, Kaji H (1997) Determination of carcinogenic potential of mineral fibers by 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage in mammalian cells. *Int Arch Occup Environ Health* 70: 321–326
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2006) Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to refractory ceramic fibers. DHHS (NIOSH) Publication No. 2006-123, <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2006-123/pdfs/2006-123.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2006123>
- Okayasu R, Wu L, Hei TK (1999) Biological effects of naturally occurring and man-made fibres: in vitro cytotoxicity and mutagenesis in mammalian cells. *Br J Cancer* 79: 1319–1324
- Osgood CJ (1994) Refractory ceramic fibres (RCFs) induce germline aneuploidy in *Drosophila* oocytes. *Mutat Res* 324: 23–27

1252 MAK Value Documentations

- Pairon J-C, Laurent F, Rinaldo M, Clin B, Andujar P, Ameille J, Brochard P, Chamings S, Ferretti G, Galateau-Salle F, Gislard A, Letourneux M, Luc A, Schorle E (2013) Pleura plaques and the risk of pleura mesothelioma. *J Natl Cancer Inst* 105: 293–301
- Rice CH, Lockey JE, LeMasters GK, Levin LL, Staley P, Hansen KR (1997) Estimation of historical and current employee exposure to refractory ceramic fibers during manufacturing and related operations. *Appl Occup Environ Hyg* 12: 54–61
- Roberts GH (1971) The pathology of parietal pleural plaques. *J Clin Pathol* 24: 348–353
- Schnegelsberg G (1999) *Handbuch der Faser, Theorie und Systematik der Faser*, Deutscher Fachverlag, Frankfurt am Main
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for refractory ceramic fibres, SCOEL/SUM/165, September 2011, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=7371&langId=en>
- Sonnenschein G (2003) *Werkstoffe zur Wärmedämmung unter Berücksichtigung des Einsatzes von Keramikfasern, Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft*, 5: 181
- Tonnesen T, Telle R (2007) Influence of firing temperature and time on the quantitative phase formation and recrystallization behaviour of high temperature glass fibres (AES) and refractory ceramic fibres (RCF), RWTH Aachen, Institute of Mineral Engineering – Gesteinshüttenkunde, German Association of Manufacturers and Processors of High Temperature Wool, <http://www.dkfg.de/pdf/feuerfest/FF-Kol-Aachen-ThorstenTonnesen-Influence-of-Firing-Temp-Cris.pdf>
- Trethowan WN, Burge PS, Rossiter CE, Harrington JM, Calvert IA (1995) Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 52: 97–104
- Turim J, Brown RC (2003) A dose-response model for refractory ceramic fibers. *Inhal Toxicol* 15: 1103–1118
- Utell MJ, Maxim LD (2010) Refractory ceramic fiber (RCF) toxicity and epidemiology. *Inhal Toxicol* 22: 500–521
- Walker AM, Maxim LD, Utell MJ (2012 a) Are airborne refractory ceramic fibers similar to asbestos in their carcinogenicity? *Inhal Toxicol* 24: 416–424
- Walker AM, Maxim LD, Utell MJ (2012 b) Corrigendum. Are airborne refractory ceramic fibers similar to asbestos in their carcinogenicity? *Inhal Toxicol* 24: 928–929
- Wang QE, Han CH, Wu WD, Wang HB, Liu SJ, Kohyama N (1999 a) Biological effects of man-made mineral fibers (I)–Reactive oxygen species production and calcium homeostasis in alveolar macrophages. *Ind Health* 37: 62–67
- Wang QE, Han CH, Yang YP, Wang HB, Wu WD, Liu SJ, Kohyama N (1999 b) Biological effects of man-made mineral fibers (II)–their genetic damages examined by in vitro assay. *Ind Health* 37: 342–347
- Yegles M, Janson X, Dong HY, Renier A, Jaurand MC (1995) Role of fibre characteristics on cytotoxicity and induction of anaphase/telophase aberrations in rat pleural mesothelial cells in vitro: Correlations with in vivo animal findings. *Carcinogenesis* 16: 2751–2758
- Zoitos BK, De Meringo A, Rouyer E, Thélohan S, Bauer J, Law B, Boymel PM, Olson JR, Christensen VR, Guldberg M, Koenig AR, Perander M (1997) In vitro measurement of fiber dissolution rate relevant to biopersistence at neutral pH: An interlaboratory round robin. *Inhal Toxicol* 9: 525–940

abgeschlossen am 21.03.2018