

# Krebserzeugende Wirkung von Mineralfasern

## Risiko- und Einflußfaktoren des diffusen malignen Mesothelioms (DMM)

Von Hans-Joachim Weitowitz, Klaus Rödelsperger, Wolfgang Römer, Andreas Schulz, Karl-Heinz Berghäuser und Rolf-Hasso Bödeker

Nach wie vor sind in unserer modernen Zivilisation beständige und dünne mineralische Fasern, wie z. B. Glaswolle, Keramik- und Kohlenstoffasern, für vielfältige technische Zwecke offenbar unverzichtbar. Sie dienen als Wärmeisolation zur Einsparung von Energie und damit dem Umweltschutz. Außerdem werden sie auch als Armierungsfasern zur Stabilisierung von hochfesten Werkstoffen für Zukunftstechnologien angewendet. Die gesundheitlichen Folgen eines uneingeschränkten Einsatzes biobeständiger Mineralfasern sollten jedoch angesichts der erschreckenden Auswirkungen der Verwendung von Asbest gewissenhaft bedacht werden. Deutliche Warnhinweise werden durch tierexperimentelle Befunde gegeben. In der öffentlichen Diskussion wurden diese Warnungen jedoch bisher wegen der fundamentalen wirtschaftlichen Bedeutung und ubiquitären Verbreitung faserförmiger mineralischer Werkstoffe oftmals relativiert. Erstmals in Deutschland wurde jetzt eine interdisziplinäre epidemiologische Fall-Kontroll-Studie an sieben Kliniken über die möglichen Ursachen des tödlich verlaufenden diffusen malignen Mesothelioms, eines sehr bösartigen Tumors des Rippen- oder Bauchfells, durchgeführt. Die Studie wurde durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie, Projekt Arbeit und Technik, gefördert. Sie wurde geleitet von den Wissenschaftlern des Institutes und der Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie und dem Institut für medizinische Informatik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Das Mesotheliom galt lange Zeit als typischer, durch Asbestfaserstaub verursachter Berufskrebs. Tierexperimentelle Erkenntnisse legen es jedoch nahe, das Spektrum der Risikofaktoren auf weitere natürliche und künstliche biobeständige Mineralfasern zu erweitern. Das in der Türkei vorkommende natürliche Faserneral Erionit konnte inzwischen als Ursache für Mesotheliomerkrankungen am Menschen nachgewiesen werden. Geprüft wurde nun anhand von Angaben zur Berufsvorgeschichte und von Ergebnissen der Lungenstaubfaseranalyse, ob ein gehäuftes Auftreten derartiger Nicht-Asbestfasern bei Mesotheliom-Patienten nachgewiesen werden kann.

### Untersuchungsgut und Methode

324 Mesotheliom-Patienten aus den sieben Kliniken wurden mit 315 Kontroll-Patienten aus diesen Kliniken und weiteren 182 Kontrollpersonen aus der Bevölkerung verglichen. Die Diagnose der Mesotheliomerkrankung wurde durch eine Arbeitsgruppe besonders erfahrener Pathologen abgesichert. Weiterhin wurde der klinische Verlauf der Mesotheliomerkrankung beobachtet. Berufliche und außerberufliche Risikofaktoren wurden durch speziell geschulte Interviewerinnen und Interviewer der kooperierenden Kliniken sowie des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin mit einem standardisierten Fragebogeninstrument erhoben. Von einem Teil der operierten Patienten – 47 Mesotheliom- und 63 Kontroll-Patienten – lag außerdem Gewebe für die elektronenmikroskopische Ana-

lyse der Fasern im Lungenstaub vor. In analytischen Rastertransmissionselektronenmikroskop (ARTEM) wurde für diese Patienten die Konzentration der Fasern im Lungengewebe

bestimmt und jede Faser anhand morphologischer Kriterien sowie der qualitativen Element- und Beugungsanalyse in eine der Asbestkategorien eingeordnet oder als „sonstige Mineralfaser“ beschrieben [1, 2].

### Ergebnisse

Die Einwirkung von Asbestfasern bestätigt sich erwartungsgemäß als der überragende Risikofaktor. Der Schätzwert für das Mesotheliomrisiko (Odds Ratio) unterscheidet sich zwischen den Personengruppen mit der stärksten und der schwächsten Asbestfaserstaub-Einwirkung am Arbeitsplatz etwa um den Faktor 100 (siehe Tabelle 1).

Außerdem zeigt die Studie auch Ergebnisse zur krebserzeugenden Wirkung von anderen Mineralfasern. Hierbei bestehen jedoch erhebliche Schwierigkeiten bei der differentialätiologischen Bewertung. Insbesondere die am meisten verwendeten künstlichen Mineralfasern

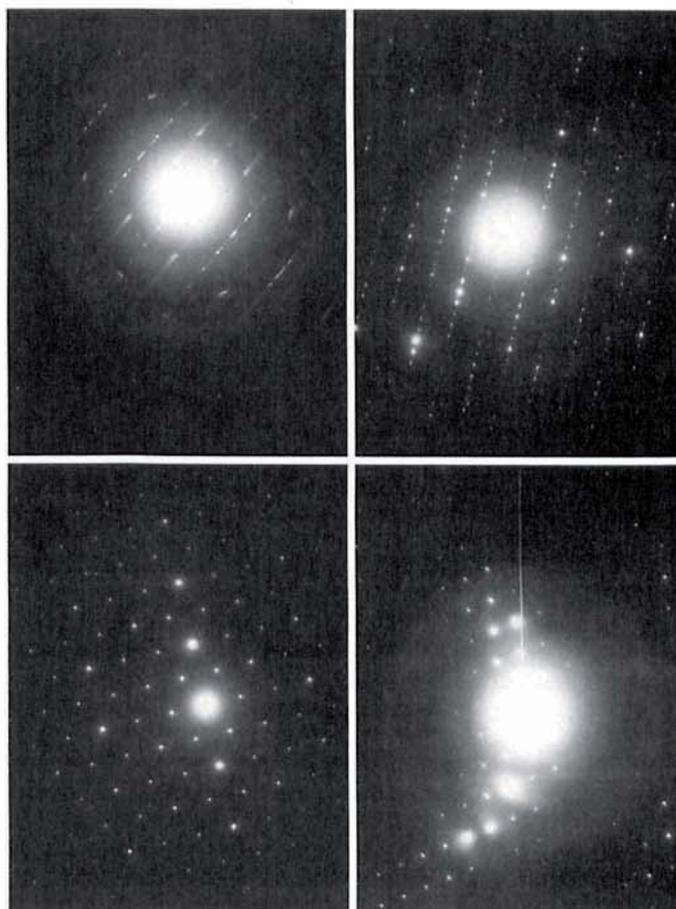


Abb. 1: Beugungsdiagramme kristalliner Fasern im Lungengewebe von DMM-Patienten. Die Diagramme geben Beispiele für die vier Beugungskategorien kristalliner Fasern, nämlich „Chry-sotil“ (oben links) mit verwischten Reflexen und Ringstruktur, „Amphibol“ (oben rechts) mit scharfen Reflexen in charakteristischer Reihenstruktur, „Talk“ (unten links) mit annähernd hexagonaler Anordnung der Reflexe und „Mineral“ (unten rechts) mit scharfen Reflexen, die nicht in eine der vorgenannten drei Kategorien eingeordnet werden können.

**Tabelle 1:** Odds Ratio (OR) als Schätzwert für das Mesotheliomrisiko im Fall-Kontroll-Ansatz. Als Risikofaktor wird der Schätzwert der kumulativen Faserdosis, d. h. des Produktes aus Faserkonzentration in Millionen F/m<sup>3</sup> und der Einwirkungsdauer in Jahren (Faserjahre) sowohl für Asbestfasern als auch für künstliche Mineralfasern (KMF) getestet. Die Analyse erfolgt bei n = 125 männlichen Paaren von Mesotheliompatienten (DMM) und Kontrollpersonen aus der Bevölkerung (PK). Die Bestimmung der Odds Ratio erfolgt in jeweils vier Dosisintervallen relativ zu dem niedrigsten 5. Intervall. Für Asbestfasern ist dieses durch die Dosis  $\leq 0,003$  Faserjahre definiert, für KMF durch die Dosisangabe „0 Faserjahre“. Um den Wirkungsbeitrag der KMF getrennt von der Asbestwirkung zu bestimmen, wird eine Asbestadjustierung durchgeführt (OR<sub>ad</sub>).

Faserdosis Faserjahre	Asbest			KMF			
	DMM	PK	OR	DMM	PK	OR	OR <sub>ad</sub>
0	14	73	1,00	70	111	1,00	1,00
> 0-0,003				10	6	2,96	0,91
> 0,003-0,003	11	6	37,7*	11	4	4,19*	1,54
> 0,03-0,3	36	25	44,4*	20	1	26,3*	10,3*
> 0,3-3	48	16	100,6*	14	3	6,50*	5,82
> 3	16	5	96,2*				
Summe	125	125		125	125		

\* Die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls überschreitet die Eins

sind nämlich meist bei denjenigen Patienten anzutreffen, die auch Asbest eingeatmet haben. Durch statistische Berechnungen (Asbestadjustierung) war daher anzustreben, den Wirkungsbeitrag dieser künstlichen Mineralfasern getrennt von der Asbestwirkung zu bestimmen. Tatsächlich bleiben die Auswertungen der Interviews in den Personengruppen mit der höchsten Dosis eingeatmeter Fasern und den höchsten Inzidenzschätzern signifikante Wirkungsbeiträge auch bei Asbestadjustierung erhalten. Die Studie liefert somit den ersten Hinweis auf

einen eigenen Beitrag künstlicher Mineralfasern zum Mesotheliomrisiko.

## Lungenstaubfaseranalyse

Die Einwirkung von Asbestfasern wird als überragender Risikofaktor auch durch die Lungenstaubfaseranalyse bestätigt. Ebenso wie bei anderen Autoren [3, 4] läßt die Odds-Ratio-Analyse eine klare Dosis-Häufigkeits-Beziehung allerdings nur für den weniger häu-

fig verwendeten Amphibolasbest erkennen. Dies gilt nicht für den zu über 90% verwendeten Chrysotil (siehe Tabelle 2).

So ist bei einer Konzentration der Amphibolfasern einer Länge  $L \geq 5 \mu\text{m}$  von  $\geq 500\,000$  Fasern je Gramm getrockneter Lunge ( $g_w$ ) das Mesotheliomrisiko 105mal größer als bei einer Konzentration  $< 50\,000 \text{ F/g}_w$ .

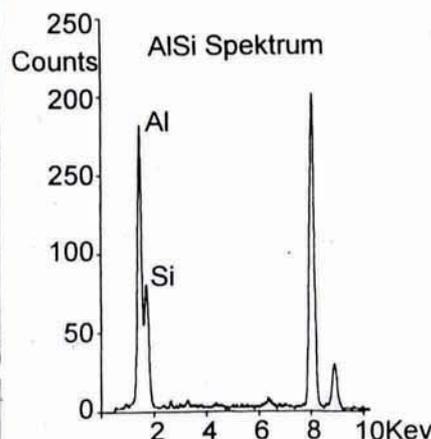
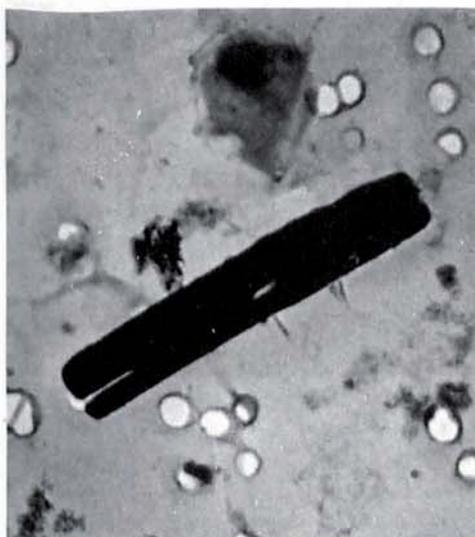
Ein umweltmedizinisch wichtiges Resultat kann ebenfalls aus Tabelle 2 entnommen werden: Bereits bei sehr niedrigen Amphibolfaserkonzentrationen von 100 000–200 000  $\text{F/g}_w$ , die noch bei etwa fünf Prozent der Allgemeinbevölkerung zu erwarten sind [5], wird ein signifikant erhöhtes Mesotheliomrisiko nachgewiesen.

Bemerkenswert erscheint weiterhin, daß sich trotz der Ergebnisse von Tabelle 2 die neuerdings bezweifelte Annahme stützen läßt, Weißasbest (Chrysotil) sei auch ohne Verunreinigung durch den weitaus gefährlicheren Amphibolasbest in der Lage, Mesotheliomkrankungen beim Menschen zu erzeugen. Hierzu wird die Häufigkeit erhöhter Chrysotilfaserkonzentrationen bei solchen Mesotheliompatienten diskutiert, bei denen aus der Lungenstaubfaseranalyse kein Hinweis auf eine erhöhte Amphibolfaserkonzentration als Mesotheliomursache ersichtlich ist. Chrysotilfaserkonzentrationen  $> 100\,000 \text{ F/g}_w$  werden nämlich fünfmal bei 16 Mesotheliompatienten angetroffen, bei denen keine erhöhten Amphibolfaserkonzentrationen beobachtet wurden. Das ist neunmal häufiger als bei den verbleibenden 31 Mesotheliompatienten mit erhöhter Amphibolfaserkonzentration ( $p=0,02$ ).

Ein auch nach Asbestadjustierung noch vorhandener Wirkungsbeitrag anderer Fasern kann mit der Lungenstaubfaseranalyse nicht nachgewiesen werden. Dies gilt nicht nur für die in Tabelle 2 dargestellte Gesamtheit aller sonstigen Mineralfasern, sondern auch für spezielle Arten dieser Fasern mit definierter Elementzusammensetzung. Allerdings ergeben sich wichtige Warnhinweise für zwei dieser speziellen Faserarten [2]:

- Zum einen handelt es sich um Fasern, die das Element Silizium enthalten und sich durch das Fehlen einer kristallinen Struktur auszeichnen. Diese Fasern könnten von Glas- oder Steinwollefasern herrühren, deren chemische Zusammensetzung sich durch längeren Aufenthalt in den Lungen verändert hat.

- Zum anderen handelt es sich um Talkfasern, d. h. um faserförmige Partikel, die in Talkpulvern enthalten sein können.



**Abb. 2:** Sonstige Mineralfaser mit kristalliner Beugung der Kategorie „Mineral“ gemäß Abb. 1 im Lungengewebe eines DMM-Patienten bei 25 000facher Vergrößerung. Die offenbar längsgespaltene Faser besitzt eine Länge von  $3 \mu\text{m}$  und einen Durchmesser von  $0,5 \mu\text{m}$ . Das Elementspektrum führt zur Eingruppierung als AlSi-Faser. Kurze kristalline Fasern dieser Elementzusammensetzung werden in der menschlichen Lunge besonders häufig angetroffen. Meist dürfte es sich um Mullit-Fasern handeln.

## Diskussion und Schlußfolgerungen

Insgesamt liefern diese Ergebnisse einen bedeutsamen Beitrag zur aktuellen Diskussion um Art und Ausmaß präventiver Maßnahmen

**Tabelle 2:** Lungenstaubfaseranalyse von 47 Mesotheliom(DMM)- und 63 Kontroll-Patienten. Zusammenstellung der Odds Ratio für Chrysotil-, Amphibol- und Asbestfasern insgesamt sowie sonstige Mineralfasern (SMF) einer Länge  $L \geq 5 \mu\text{m}$ . Die Faserkonzentration je Gramm getrockneten Lungengewebes wird als Risikofaktor in einem logistischen Modell analysiert. Die Bestimmung der Odds Ratio erfolgt in jeweils vier Konzentrationsintervallen relativ zu dem niedrigsten 5. Intervall. Um den Wirkungsbeitrag der SMF getrennt von der Asbestwirkung zu bestimmen, erfolgt die Adjustierung nach der Konzentration kurzer Asbestfasern. Entsprechend wird für Chrysotil eine Adjustierung nach der Konzentration kurzer Amphibolfasern vorgenommen.

Faserkonzentration [x 10 <sup>3</sup> F/gr]	Odds Ratio (Zahl der DMM-Patienten/Zahl der Kontroll-Patienten)					
	Chrysotil		Amphibol	Asbest insg.	alle SMF	
< 50	1,00 (36/43)		1,00 (8/40)	1,00 (6/31)	1,00 (13/23)	
50-< 100	2,16 (5/3)	1,92 (+)	2,76 (7/13)	1,99 (3/9)	1,61 (14/16)	1,60 (++)
100-< 200	1,24 (4/4)	2,46 (+)	4,78* (5/5)	3,28 (5/8)	0,83 (9/19)	0,64 (++)
200-< 500	0,25 (2/10)	0,16 (+)	6,21* (5/4)	7,14* (10/8)	3,94* (11/5)	1,43 (++)
$\geq 500$	-		105* (22/1)	17,2* (23/7)	-	

\* Die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls überschreitet die Eins

+ ) Adjustiert nach der Amphibolfaserkonzentration  $L < 5 \mu\text{m}$

++ ) Adjustiert nach der Asbestfaserkonzentration  $L < 5 \mu\text{m}$

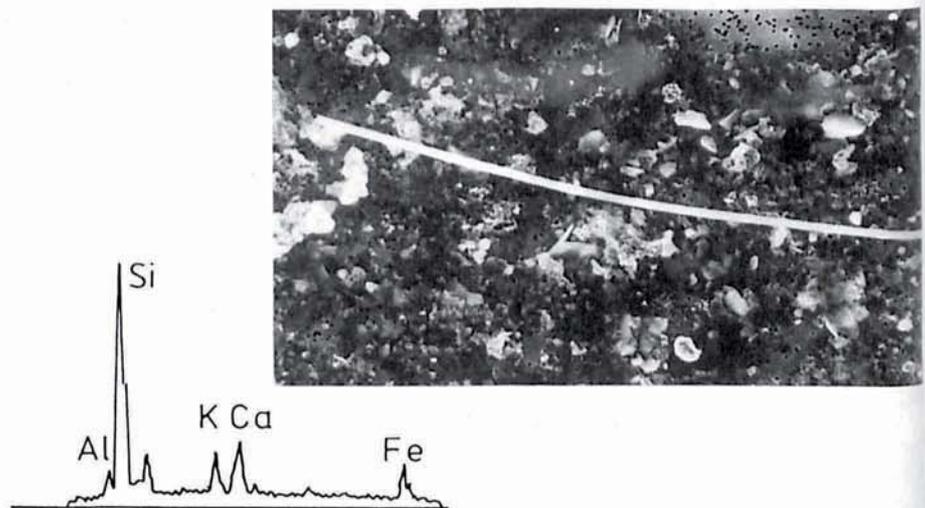
im Arbeits- und Umweltschutz bei der Verwendung von biobeständigen mineralischen Nicht-Asbestfasern kritischer Abmessungen. Trotz der vielfach bei denselben Personen nebeneinander bestehenden Einwirkung von Asbest und anderen Mineralfasern ergeben sich sowohl aus den Interviews als auch aus den Lungenstaubfaseranalysen gewichtige Warnhinweise. Der zweifelsfreie Nachweis einer krebserzeugenden Wirksamkeit für eine dieser Nicht-Asbestfaserarten gelingt jedoch derzeit nicht. Nichtsdestoweniger erlangt die Studie wesentliche Bedeutung für die Einstufung anorganischer Fasern aufgrund von tierexperimentellen Befunden. Nach Tabelle 2 ergibt sich bereits für Amphibolfaserkonzentrationen zwischen 100 000 und 200 000 F/g<sub>w</sub> ein signifikant erhöhtes Mesotheliomrisiko für den Menschen. Dies trifft zu, obwohl es sich bei den Kontrollpatienten zu einem erheblichen Anteil um Lungenkrebspatienten handelt, so daß wegen der gesicherten lungenkarzinogenen Wirkung des Amphibolbestes mit einem zu niedrigen Schätzwert für das Mesotheliomrisiko gerechnet werden muß. Demgegenüber führt das mit Nachdruck als Goldstandard propagierte Inhalationsexperiment an der Ratte erst bei einer etwa ca. 6000mal höheren Amphibolfaserkonzentration im Lungengewebe zu einem nachweisbaren Tumorrisiko. Die Forderung nach Berücksichtigung auch der gängigen, offenbar weit empfindlicheren Tiermodelle wird durch diesen Vergleich nachdrücklich unterstützt [6].

Daneben ist die Studie nicht nur für die Suche nach den Ursachen der Mesotheliomerkrankung, sondern auch für die Entscheidungsfindung im Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren für asbestverursachte Lungenkrebs-erkrankungen von praktischer Bedeutung. Sie liefert eine Basis, um zukünftig in kritischen

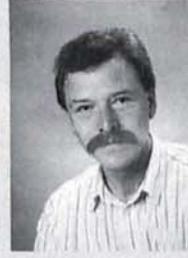
Fällen anstelle des oftmals schwierigen Abwägens einer Jahrzehnte zurückliegenden Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz erforderlichenfalls die Ergebnisse der Lungenstaubfaseranalyse als zusätzliches Entscheidungskriterium im Sinne eines Indizienbeweises heranzuziehen [7].

## Literatur:

1. WOITOWITZ, H.-J., HILLERDAL, G., CALAVREZOS, A., BERGHÄUSER, K.H., RÖDELSPERGER, K., JÖCKEL, K.-H. et al.: Multizentrische und multidisziplinäre Untersuchungen zur Analyse von Risiko- und Einflussfaktoren des diffusen malignen Mesothelioms. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven (1994), im Druck
2. RÖDELSPERGER, K., WOITOWITZ, H.-J., BRÜCKEL, B., ARHELGER, R., RÖMER, H., POHLABELN, H., JÖCKEL, H.-J.: Fall-Kontroll-Studie an Mesotheliompatienten zum Gehalt anorganischer Faser in Lungenstaub. Vortrag auf dem Kolloquium Faserförmige Stäube: Vorschriften, Wirkungen, Messungen. Minderung: Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN, Fulda 6.-9. September 1993, im Druck
3. McDONALD, J.C., ARMSTRONG, B., CASE, B., DOELL, D., MCCAUGHEY, W.T.E., McDONALD, A.D., SEBASTIEN, P.: Mesothelioma and asbestos fiber type: Evidence from lung tissue analyses. Cancer 63 (1989b) 1544-1547
4. ROGERS, A.J., LEIGH, J., BERRY, G., FERGUSON, D.A., MÜLLER, H.B., ACKAD, M.: Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. Cancer 67 (1991) 1912-1920
5. RÖDELSPERGER, K., WOITOWITZ, H.-J., PATRIZICH, R., BRÜCKEL, B.: Asbestfasern und Ferruginous Bodies in der menschlichen Lunge. Teil 1: Asbestfaseranalysen bei weitgehendem Ausschluß einer Asbeststaub-Einwirkung am Arbeitsplatz. Staub, Reinh. Luft 50 (1990) 73-80
6. RÖDELSPERGER, K., WOITOWITZ, H.-J.: Längenverteilungen natürlicher und künstlicher Mineralfasern am Arbeitsplatz und im Inhalationsexperiment an der Ratte. Staub, Reinh. Luft 53 (1993) 115-123 sowie (1994) 203-214
7. RÖDELSPERGER, K., RÖMER, W., BODEKER, R., BRÜCKEL, B., ARHELGER, R., GOSCH, V., WOITOWITZ, H.-J.: Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz und Asbestfaserkonzentrationen in der Lunge. Dtsch. Ges. Arbeitsmed., 33. Jahrestagung, Wiesbaden, 1993. Gantner, Stuttgart, 1993, 117-123



**Abb. 3.:** Auffällige „künstliche Mineralfaser“ im Lungengewebe eines Lungenkrebspatienten, an dem außerhalb des Protokolls der DMM-Studie eine REM-Analyse durchgeführt wurde. Die Faser besitzt eine Länge von 110  $\mu\text{m}$  und einen Durchmesser von 1,2  $\mu\text{m}$ . Das Elementenspektrum führt zur Einstufung als SiKCaFeAl-Faser, die als Glas- oder Steinwolle angesprochen werden kann. Das Fehlen kristalliner Beugung ist bereits aufgrund des großen Durchmessers zu erwarten. Aufgrund der selektiven Löslichkeit ist bei solchen Fasern nach längerem Aufenthalt in der Lunge oft nur noch Si nachweisbar.

**Zu den Autoren:**

**Prof. Dr. Hans Joachim Woitowitz** ist Leiter des Instituts und der Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin (IPAS) der Universität Gießen. Seine Hauptforschungsschwerpunkte liegen auf dem Gebiet der Krebsrisiken am Arbeitsplatz, d. h. der Berufserkrankungen und der gesundheitsschädigenden Wirkungen von Stäuben.

**Dr. Dr. Klaus Rödelsperger** ist am IPAS mit der Analyse gesundheitsgefährdender mineralischer Stäube beschäftigt. Hauptarbeitsgebiet ist die Dosimetrie der aus der Atemluft am Arbeitsplatz inhalativ inkorporierten Fasern, einschließlich des elektronenmikroskopischen Nachweises dieser Fasern im Lungengewebe.

**Wolfgang Römer** ist Soziologe. Er war von 1988 bis 1993 als Studienkoordinator der DMM-Studie und wissenschaftlicher Mitarbeiter am IPAS tätig. Seit 1994 ist er Geschäftsführer der Hessisch Thüringischen Akademie für Betriebs-, Arbeits- und Sozialmedizin e. V., Bad Nauheim.

**Prof. Dr. med. Andreas Schulz** ist Leiter des Instituts für Pathologie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seine Hauptforschungsgebiete liegen auf dem Gebiet der Osteopathien und Knochentumoren mit dem Schwerpunkt zellbiologischer Untersuchungen.

**Dr. med. Karl-Heinz Berghäuser** arbeitet als Facharzt für Pathologie am Institut für

Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen wissenschaftlich über das maligne Mesotheliom und Lungenkarzinom zur Aufklärung der Antigenität und des biologischen Verhaltens isolierter Tumorzellen in der Zellkultur.

**Dr. Rolf-Hasso Bödeker** hat 1981 am Institut für Medizinische Statistik der Philipps-Universität Marburg und am Institut für Medizinische Informatik der Universität Gießen mit dem Thema: „Anwendbarkeit frequenzanalytischer Methoden in der Phonokardiographie“ promoviert. Er ist Leiter der Arbeitsgruppe Statistik am Institut für Medizinische Informatik.