

Siliciumcarbid (Faserstaub) (einschließlich Whisker)

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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, Deutschland*

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

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

Keywords:

Siliciumcarbid, Fasern, Lunge, Kanzerogenität, Whisker, Genotoxizität, Toxizität, Lungenfunktion, Wirkungsmechanismus

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated silicon carbide fibres [409-21-2] considering all toxicological end points.

Silicon carbide fibres induce mesotheliomas and lung tumours in rats and hamsters. These studies provide evidence for the carcinogenic potential of silicon carbide fibres. As the epidemiological studies have methodological shortcomings such as an inadequate characterisation of exposure and consideration of confounders, a cancer risk for humans associated with exposure to silicon carbide fibres cannot be derived. Therefore, silicon carbide fibres remain classified in Carcinogen Category 2.

Silicon carbide fibres are not regarded as germ cell mutagens. Silicon carbide fibres are not taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. There are no studies of sensitization.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Siliciumcarbid (Faserstaub)
(einschließlich Whisker).
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Dez;5(4):Doc076.
DOI: [10.34865/mb40921d5_4ad](https://doi.org/10.34865/mb40921d5_4ad)

Manuskript abgeschlossen:
23 Mrz 2019

Publikationsdatum:
21 Dez 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1993)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
Synonyma	Karborund Karborundum
Chemische Bezeichnung	Siliciumcarbid
Formel	SiC
Schmelzpunkt	> 2300 °C (IFA 2019) 3070 °C: Zersetzung und Sublimation
Dichte	3,21 g/cm ³ (IFA 2019)
Härte (nach Mohs)	9,6
Kristallklasse/-struktur	hexagonal, rhombisch

Seit der letzten Begründung „Faserstäube“ im Jahr 1993 (Greim 1993), sind zahlreiche Studien zu Siliciumcarbidfasern veröffentlicht worden, die eine Neubewertung erforderlich machen.

1 Allgemeine Charakterisierung

1.1 Vorkommen

Siliciumcarbid kommt in der Natur sehr selten vor, das natürliche Mineral wird als Moissanit bezeichnet. Dieses wurde unter hohem Druck und hoher Temperatur gebildet, z. B. im Erdmantel und beim Einschlag von Meteoriten. Fundorte sind somit Meteoritenkrater und einige Vulkane, sowie Diamantminen (siehe Begründung „Siliciumcarbid (faserfrei)“ (Henschler 1987)).

1.2 Herstellung und Verwendung

Technisch verwendetes Siliciumcarbid wird synthetisch hergestellt. Die Rohstoffe sind: Sand, Petrolkoks und chlorhaltige Carbosilane (Chemische Gasphasenabscheidung, CVD s. unten) (IFA 2019).

1.2.1 Herstellungs-/Verarbeitungsprozesse

Acheson-Verfahren

In einem runden Becken mit einer zentralen Graphitelektrode wird eine Mischung aus Sand und Petrolkoks eingebracht. Nach Anlegen einer Hochspannung entstehen in der Mischung, bedingt durch den Stromfluss, Silicium-

carbid und Kohlenmonoxid ($\text{SiO}_2 + 3 \text{C} \rightarrow \text{SiC} + 2 \text{CO}$). Dabei handelt es sich um α -Siliciumcarbid. Das entstehende Produkt ist partikelförmig (sphärische Partikel), es enthält zu einem geringen Anteil auch Siliciumcarbid-Fasern (Henschler 1987).

- Die beim Acheson-Prozess entstehenden Siliciumcarbid-Fasern sind unerwünschte, aber unvermeidbare Nebenprodukte (Bye et al. 1985), die in der Atemluft aller Arbeitsbereiche der Herstellung auftreten (Skogstad et al. 2006).
- Diese Arbeitsbereiche umfassen
 - a) Mischungsanlagen der Ausgangsmaterialien. Dabei sind Quellen für Siliciumcarbid-Fasern solche Materialien, die in früheren Acheson-Ansätzen nur unvollständig reagiert haben und erneut zugemischt werden.
 - b) den Ofenbereich
 - c) den Produktzerkleinerungs- und Sortierbereich
- Siliciumcarbid-Fasern sind heterogen, polykristallin (im Gegensatz zu den monokristallinen Siliciumcarbid-Whiskern s. unten)
- Mindestens sieben morphologische Subpopulationen (Kategorien genannt) wurden beschrieben, die mittels Personen-bezogener Probenahmen an den u. g. Arbeitsorten dreier norwegischer Fabriken gesammelt und mit Hilfe der Scanning-Elektronenmikroskopie voneinander abgegrenzt werden konnten (Skogstad et al. 2006). Hinzu kamen komplexe Strukturen, z. B. verzweigte Faserformen – mit bis zu neun Verzweigungen – die in allen der im Folgenden aufgeführten Kategorien nachgewiesen wurden (Gunnaes et al. 2005; Skogstad et al. 2006).

Die morphologisch charakterisierten Faserkategorien wurden auch hinsichtlich ihrer Häufigkeit (%) bestimmt. Die Häufigkeiten sind Mittelwerte der Atemluftproben von drei norwegischen Fabriken:

- Kategorie 1 (14 %): Gerade oder gekrümmte Formen, bestehend aus zahlreichen dicht gestapelten, vertikal zur Faserachse orientierten Scheiben („disks“); manche Fasern waren nur unvollständig von solchen Scheiben bedeckt und zeigten einen zentralen Kernfaden.
- Kategorie 2 (11 %): Gerade Fasern mit variablen Durchmessern. Diese wiesen sowohl weite als auch sehr geringe, bis in den Auflösungsbereich der SEM-Technik reichende ($0,07 \mu\text{m}$) Durchmesser auf.
- Kategorie 3 (6,6 %): Gerade, meist glatte Fasern mit stachelartigen Fortsätzen oder Noppen auf der Oberfläche
- Kategorie 4 (52 %): Gerade, glatte, meist konisch zulaufende Gebilde mit einer knüppelartigen Struktur an einem Ende. Kategorie-4-Fasern erreichten die Sichtbarkeitsgrenze der SEM-Technik. Mehr als die Hälfte der untersuchten Fasern gehörte dieser Kategorie an.
- Kategorie 5 (7,7 %): Formen, ähnlich denen der Kategorien 3 und 4, allerdings mit irregulärer Oberfläche
- Kategorie 6 (0,96 %): Diese Fasern zeigten einen hexagonalen Querschnitt, frei von gestapelten Scheiben („disks“, siehe Kategorie 1), aber mit transversalen Verwerfungen.
- Kategorie 7 (0,4 %): Selten auftretende Fasern mit einem winkelig-kantigen („angular“) Querschnitt und ausgeprägten Stufen entlang der Längsachse
- Kategorie 8 (0,04 %): Fasern, die nicht den Kategorien 1–7 zugeordnet werden konnten
- Der WHO-Faserdefinition entsprechende Fragmente (Durchmesser (D) $< 3 \mu\text{m}$; Länge (L) $> 5 \mu\text{m}$; $L/D > 3 : 1$), die beim Mahlen des Rohprodukts zur Erreichung der – anwendungsbezogenen – gewünschten Korngröße entstanden (1,7 %)

- Verzweigte Faserformen mit unterschiedlicher Anzahl von Verzweigungen und unterschiedlichen Verzweigungswinkeln waren in allen Kategorien vorhanden (Gunnaes et al. 2005), gehäuft in den Kategorien 1 und 3 (9,4%) (Skogstad et al. 2006)

Chemische Gasphasenabscheidung (Chemical Vapour Deposition, CVD)

Bei diesem Verfahren werden gasförmige, chlorhaltige Carbosilane bei hohen Temperaturen an heißen Oberflächen abgeschieden und an den Oberflächen in Siliciumcarbid und HCl aufgespalten, dabei entsteht β -Siliciumcarbid (IARC 2017).

PTV-modifizierte Lely-Methode, Particle Tracking Velocimetry (PTV)

Einkristallines Siliciumcarbid wird durch CVD-Epitaxie (Wachstum einer neuen Kristallart auf der Oberfläche einer bereits vorhandenen Kristallart) oder durch Sublimation von polykristallinem Siliciumcarbid in einem Temperaturgradienten erzeugt (IARC 2017).

1.2.2 Verwendungsgebiete

Siliciumcarbid hat aufgrund seiner Halbleitereigenschaften, Härte, Temperatur- und chemischer Beständigkeit sowie der kostengünstigen Herstellungsmöglichkeit vielseitige Verwendungsgebiete. Als pulverförmiges oder körniges Produkt wird Siliciumcarbid als Schleif- und Poliermittel (auch in der Optik) genutzt. In Form offener Keramik dient Siliciumcarbid als Schleifkörper und für Schleifsteine. Wegen der hohen Temperaturbeständigkeit werden Siliciumcarbid-Steine zur Auskleidung von Hochöfen und Abfall-Verbrennungsanlagen sowie als Kühlsteine in der Gießereitechnik und in den Öfen der Eisen- und Nichteisen-Metallurgie eingesetzt. In der Porzellanindustrie kommen Siliciumcarbid-Formen, z. B. auch als Tellerkapseln beim Brennvorgang, zum Einsatz. Dichte Siliciumcarbid-Keramik findet auch als Faserverbundwerkstoff Verwendung, z. B. als Bauteil von Gleitlagern. Poröses und gasdurchlässiges Siliciumcarbidmaterial wird als Rußfänger für Motoren verwendet.

1.3 Exposition am Arbeitsplatz

Die vorliegenden Daten betreffen überwiegend Arbeitsplätze mit einer Mischexposition gegen sowohl faserförmiges als auch partikuläres Siliciumcarbid.

Eine berufliche Exposition gegen siliciumcarbidfaserhaltige Stäube ist vor allem in der Herstellungs- und Anwendungsindustrie zu erwarten und betrifft alle Arbeiter, die direkt mit dem Material in Berührung kommen, wie Produktionsarbeiter, Mechaniker, Packer und Reinigungspersonal der Herstellungsanlagen. Es gibt große Expositionsschwankungen innerhalb eines Betriebes (arbeitsplatzspezifisch) und zwischen den einzelnen Herstellungsbetrieben.

In einem italienischen Betrieb ergaben die Faserkonzentrationsmessungen Werte von 0,07 bis 2,40 Fasern/ml (Scansetti et al. 1992).

Die Faserstaub-Messungen in drei norwegischen Betrieben ergaben Werte von 0,034 bis 3,7 Fasern/ml (Føreland et al. 2008).

In einer anderen Studie wurden in der norwegischen Siliciumcarbidindustrie acht verschiedene Fasertypen gefunden. Fasern der Dimension $L > 8 \mu\text{m}$ und $D \leq 0,25 \mu\text{m}$, die mit dem höchsten Tumorrisiko verbunden sind, wurden in der norwegischen Siliciumcarbidindustrie zu 15 % gefunden (Skogstad et al. 2006).

In einer Studie aus Kanada ergaben die Faserstaubmessungen Werte von 0,51 bis 0,63 Fasern/ml und lagen somit niedriger als in italienischen oder norwegischen Fabriken (Dion et al. 2005).

2 Allgemeiner Wirkungscharakter

Siehe Nachtrag „Faserstäube, anorganisch“ 2018 (Hartwig und MAK Commission 2018).

3 Wirkungsmechanismus

Analysen der Atemluft an Arbeitsplätzen des Acheson-Prozesses identifizierten verschiedene Siliciumcarbid-Formen: Siliciumcarbid-Mikropartikel als Hauptanteil und Siliciumcarbid-Fasern, sowie u. a. Quarz und Kohlenstoff. Entsprechend fanden sich in Lungenbiopsien von Arbeitern erhebliche Mengen an Siliciumcarbid-Partikeln in den Alveolarräumen. Diese induzierten auch interstitielle Fibrosen und erhöhten die Inzidenz von Pneumokoniosen (Dufresne et al. 1992; Funahashi et al. 1984).

Bei In-vivo-Applikationen von Siliciumcarbid-Fasern wurden folgende Effekte beobachtet: Entzündung der Lunge, Zunahme der Anzahl von Alveolarmakrophagen, verstärkte Proliferation epithelialer und interstitieller Zellen in der Lunge (Cullen et al. 1997), Granulombildung (Vaughan et al. 1993), bronchoalveoläre Hyperplasie und ausgeprägte fibrotische Veränderungen (Akiyama et al. 2007) sowie Kanzerogenität (nur Whisker; Adachi et al. 2001; Rödelsperger und Brückel 2006).

In-vitro-Effekte von Siliciumcarbid-Fasern waren: Freisetzung erheblicher Mengen an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), Zytotoxizität aufgrund der Zerstörung der Zellmembranen (Svensson et al. 1997; Vaughan et al. 1991), Induktion von Effekten, die oft mit maligner Transformation assoziiert sind, wie verkürzte Zellverdopplungszeit, Zunahme der DNA-Synthese und Verlust der Wachstumskontrolle (Vaughan et al. 1991) sowie Genotoxizität (Svensson et al. 1997; Wang et al. 1999; siehe Abschnitt 6.6.1). Darüber hinaus stimulierten Siliciumcarbid-Fasern die Synthese entzündungsfördernder Cytokine, insbesondere die des multifunktionellen TNF- α (Cullen et al. 1997).

Insgesamt zeigten die Experimente, dass Siliciumcarbid-Fasern stärkere biologische Aktivität entfalteten als die isotropen Siliciumcarbid-Partikel (Svensson et al. 1997).

Um die chemischen und biologischen Eigenschaften des Siliciumcarbid-Materials als solches zu prüfen, untersuchten Boudard et al. (2014) detailliert einzelne chemische und zellbiologische Effekte. Dafür wurden fünf verschiedene Siliciumcarbid-Partikelfractionen, die von Arbeitsplätzen des Acheson-Prozesses stammten, untersucht. Als Zellmodell wurden Makrophagen der Zelllinie RAW 264.7 verwendet. Einzig der Nachweis der Freisetzung von HO•- und COO•--Radikalen erfolgte im zellfreien System. Die beobachteten chemischen und biologischen Effekte wurden mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Partikel abgeglichen. Diese waren unterschiedlich groß („grob“ oder „fein“) und hatten unterschiedlich dichte Belegungen mit Eisen-Ionen.

Es wurden drei mechanistisch bedeutsame Parameter identifiziert, welche die biologischen In-vitro-Effekte dominierten: die Partikelgröße, Eisen-Ionen auf der Partikeloberfläche und der Oxidationsstatus der Oberfläche. Zu diesen Strukturelementen kamen Partikelform und chemische Zusammensetzung hinzu.

- Die Partikelgröße bestimmte insbesondere die Bildung von H₂O₂; in Makrophagen lösten kleine Partikel stärkeren oxidativen Stress aus als größere. Dagegen setzten die größeren Partikel mehr HO•- und COO•--Radikale frei als kleine Partikel. Der Grund war der höhere Gehalt an katalytisch wirkendem Eisen der größeren Partikel, so die Angaben der Autoren.
- Verunreinigungen von metallischem Eisen auf der Partikeloberfläche stimulierten die Bildung und Aktivierung des entzündungsfördernden Cytokins TNF- α -R1 oder TNF- α -R2 und über verschiedene andere Zwischenschritte den nukleären Transkriptionsfaktor NF- κ B.
- Thermische Behandlung (650–1400 °C) änderte den Oxidationsstatus. Mit höherer Vorbehandlungstemperatur nahm die TNF- α -Produktion der Makrophagen ab, die Produktion der Radikale HO• und COO•-- nahm jedoch zu, korreliert mit der Bildung einer Oberflächenschicht von kristallinem Siliciumdioxid. Die Zytotoxizität stieg mit der Vorbehandlungstemperatur.

Wie oben ausgeführt wurde, ist bei den Siliciumcarbid-Partikeln nicht nur die Materialchemie für die Wirkung entscheidend, sondern auch Form und Partikelgröße spielen eine Rolle, denn beide Parameter bestimmen die Phagozytose durch Makrophagen sowie das Eindringen in Lungenepithelien und in das Interstitium. In verstärktem Maße gilt dies für Siliciumcarbid-Fasern.

Es kann angenommen werden, dass die sperrigen Gebilde der Siliciumcarbid-Fasern von Alveolarmakrophagen nicht aufgenommen und folglich nicht abtransportiert werden können, so dass sie lange am Depositionsort liegen bleiben und entsprechend biologische Schäden verursachen. So injizierten Miller et al. (1999 b) Ratten intraperitoneal Siliciumcarbid-Fasern, die 8 % verzweigte Formen enthielten; die Autoren beobachteten, dass Mesotheliome früher auftraten und mehr an Größe zunahmten als bei zum Vergleich herangezogenen Fasern wie z. B. Amosit.

Siliciumcarbid-Whisker

Die Siliciumcarbid-Whisker unterscheiden sich grundsätzlich von Siliciumcarbid-Fasern, denn Whisker sind Einzelkristalle (monokristallin) und in ihrer Form einheitlich linear. Dagegen sind Siliciumcarbid-Fasern polykristallin, heterogen und teilweise verzweigt, wobei die Seitenäste nach Zahl, Abgangswinkel und Längen sehr unterschiedlich sein können (Gunnaes et al. 2005). Siliciumcarbid-Whisker sind kein unerwünschtes Nebenprodukt des Acheson-Verfahrens, sondern werden gezielt durch carbothermale Reduktion von Quarz, z. B. in einer Argon/Wasserstoff-Atmosphäre, gewonnen (Li et al. 2016). Arbeiter können bei der Synthese, der maschinellen Bearbeitung und der Herstellung von Verbundwerkstoffen exponiert sein. Die Siliciumcarbid-Whisker haben, bezogen auf ihre Masse, eine hohe Faserzahl, eine große Oberfläche und ein großes Längen-zu-Durchmesser-Verhältnis (Länge im Durchschnitt: $\approx 10 \mu\text{m}$; Durchmesser durchschnittlich: $\approx 0,5 \mu\text{m}$) (IARC 2017). Solche Kenngrößen, die auch für den weitaus besser untersuchten Asbest zutreffen, können folglich analog zu Asbestfasern in die Überlegungen zum Wirkungsmechanismus der Siliciumcarbid-Whisker einbezogen werden.

Weitere Asbest-analoge Daten sind:

- Hohe Biobeständigkeit; Größenabhängigkeit der Langzeitretention in der Rattenlunge (Akiyama et al. 2007; Miller et al. 1999 b; Searl et al. 1999)
- oxidativer Stress, nachgewiesen in vitro (Svensson et al. 1997)
- genotoxische Effekte, Störung der Zellteilung, nachgewiesen sowohl in vitro mittels Bestimmung vielkerniger Riesenzellen, die zahlreiche Mikronuklei sowie Siliciumcarbid-Whisker enthielten (Brooks et al. 1992), als auch in vivo (Gross et al. 1970)
- Schädigung von Lungenzellen; Schädigung von V79-Zellen des Chinesischen Hamsters, erfasst als Minderung der Klonierungseffizienz bis auf den niederen Vergleichswert des Krokydoliths (Svensson et al. 1997)
- Lungentzündung
- fibrotische Veränderungen; Siliciumcarbid-Whisker sind in Lungen von an Pneumokoniose erkrankten Arbeitern, die im Schleiftechnikbereich tätig waren, nachgewiesen worden (Funahashi et al. 1984; Hayashi und Kajita 1988; Masse et al. 1988).
- Induktion von Mesotheliomen bei Ratten nach intrapleuraler Injektion

Es sind verschiedene Typen von Siliciumcarbid-Whiskern beschrieben worden (Bezeichnung: SiCW1, SiCW2, SiCW3 (Johnson et al. 1992)), die sich hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit von Fasern der Länge $> 5 \mu\text{m}$ unterscheiden (SiCW1: 31 % Fasern der Länge $> 5 \mu\text{m}$; SiCW2: 93,7 % Fasern der Länge $> 5 \mu\text{m}$) und verschieden stark Pleuramesotheliome in Ratten induzierten (vgl. Abschnitt 6.2.2; Johnson und Hahn 1996). Die Autoren leiten aus ihren Ergebnissen ab, dass die gemessenen Unterschiede in der Kanzerogenität der drei SiCW-Proben nicht alleine

durch Unterschiede in ihrer Fasermorphologie erklärt werden können, sondern auch weitere Eigenschaften, u. a. die Oberflächenchemie, von Bedeutung sind.

Zusammenfassung: Der Vergleich von Siliciumcarbid-Fasern/Whiskern mit Asbest-Fasern ist naheliegend und wurde in mehreren Publikationen vorgenommen. Bei Asbest gelten folgende Effekte als fördernd für die Kanzerogenese: verschiedene Arten von DNA-Schäden und chromosomalen Schäden sowie deren unvollständige Reparatur, oxidativer Stress, Entzündung, begleitet von der Aktivierung mehrerer Signalketten sowie zahlreicher Gene, die diese Entzündungsfunktionen vermitteln. Einige dieser molekularen Wirkungen und Gewebeschädigungen, die mit der Bildung von Lungenkarzinomen und Mesotheliomen bei Versuchstieren im Zusammenhang stehen, werden auch von Siliciumcarbid-Fasern/Whiskern hervorgerufen. Dazu zählen die Aktivierung von NF- κ B, des zentralen Regulators entzündungsfördernder Gene und des oxidativen Stresses, genetische Effekte wie die Induktion von Mikronuklei sowie binukleärer Zellen.

4 Toxikokinetik und Metabolismus

In einer Studie wurde versucht, die biologischen Mechanismen der „Karbonium-Pneumokoniose“ aufzuklären, die sich Arbeiter beim Umgang mit Acheson-Öfen zugezogen hatten. Die Studie gibt insbesondere auch einen Einblick, wie heterogen die vermeintlich einheitlichen Prüfproben der Fasern bezüglich Formen und Abmessungen sind. Je acht Schafen wurden intratracheal zwei verschiedene Siliciumcarbid-Materialien appliziert, eckig-granuläre und faserförmige Produkte des Acheson-Prozesses. Um diese zu gewinnen, wurde faserförmig aussehendes Material, das dem zylindrischen Produktkörper („lump“) nach Abtragen der Außenschichten auflag, entnommen. Die Aufsplitterung dieses offenbar noch verbackenen Materials erforderte eine Mahlprozedur unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff. Die zweite faserförmige Siliciumcarbid-Probe wurde dem kristallreichen Zentrum des Produktkörpers entnommen, ebenfalls gemahlen, dann gesiebt, nochmals gemahlen und schließlich mittels eines 10- μ m-Feinsiebs vom größeren Rest abgetrennt. Form und chemische Zusammensetzung der Siliciumcarbid-Proben wurden elektronenmikroskopisch (SEM und TEM) und durch Röntgendiffraktometrie bestimmt. Die granuläre („angular“) Probe zeigte die erwarteten Partikelformen. Deren Größenverteilung ließ sich im Coulter Counter ermitteln und ergab den mittleren Durchmesser von 0,92 μ m. Die Faserprobe dagegen enthielt mehr als fünf verschiedene Formtypen, nämlich isolierte Fibrillen, aggregierte Fibrillen, geradlinige Nadeln, verzweigte Fasern, gewellte Fasern, zickzackförmige Fasern und zu 27 % eckige (granuläre) Partikel, deren Größe einer Poisson-Verteilung entsprach. Wegen der komplizierten Formen der Faserprobe wurde kein Versuch unternommen, zu einer Größenverteilung zu kommen. Die Autoren beschränkten sich auf die pauschale Aussage, dass die größeren Fasern etwa 30 μ m lang waren und einen Durchmesser von 0,5 μ m hatten. Unter bronchoskopisch kontrollierter Katheterisierung erhielten die je acht Schafe einmalig 100 mg der partikulären („angular“) bzw. der faserförmigen Siliciumcarbid-Proben in 100 ml Kochsalzlösung. Applikationsort war der Tracheallappen. Die bronchoalveoläre Lavage (viermalige Spülung mit je 50 ml phosphatgepufferter Salzlösung) erfolgte nach 2, 4, 6 und 8 Monaten, wobei nur die letzte Spülung für die Siliciumcarbid-Partikelzählung herangezogen wurde. Nach acht Monaten wurden die Tiere getötet und jeweils neun Gewebeprobe(n) (von ca. 50 mg Nassgewicht) aus dem Tracheallappen geschnitten und hinsichtlich der Retention von Siliciumcarbid/mg Gewebe-Trockengewicht ausgewertet. Analysemethoden waren TEM und energie-dispersive Röntgenspektrometrie. Von 100 mg der applizierten granulären Siliciumcarbid-Probe waren 219 ng/mg Lungentrockengewicht retiniert worden. Von der Faserprobe, die aus 68 mg faserförmigem und 27 mg granulärem Siliciumcarbid bestand, waren nach acht Monaten nur noch 4,6 ng/mg Lungentrockengewicht des faserförmigen Materials nachweisbar, dagegen 58 ng des granulären Materials. Die Verfolgung der Retention über die Zeitpunkte von 2, 4, 6 und 8 Monaten ergab – entgegen der Erwartung – Halbwertszeiten von 5,8 Monaten für granuläre Partikel, aber nur 1,7 Monate für das faserförmige Material. Zum Zeitpunkt der Autopsie, d. h. acht Monate nach der Exposition, waren indes 80 % der im Lungengewebe retinierten Fasern länger als 5 μ m – ein Beweis für die raschere Clearance kleiner Siliciumcarbid-Formen. Im Gegensatz dazu hatten sich die zum gleichen Zeitpunkt analysierten granulären Siliciumcarbid-Partikel hinsichtlich ihrer Größenverteilung nicht geändert. Diese Studie zeigt, dass

die Retention von Siliciumcarbidfasern acht Monate nach der Exposition höher war als diejenige von partikulärem Siliciumcarbid, wobei kürzere Fasern eine schnellere Clearance zeigten (Dufresne et al. 1992).

Die Clearance von Siliciumcarbid-Whiskern wurde an Rattenlungen nach einer 4-wöchigen inhalativen Exposition untersucht. Die mittlere Länge der Whisker betrug $2,2\ \mu\text{m}$ und der mittlere Durchmesser $0,4\ \mu\text{m}$. Die Messung der biologischen Halbwertszeit ergab 4 Monate (Akiyama et al. 2003). Eine Folgestudie, die vier Jahre später mit diesen Whiskern durchgeführt wurde, ergab eine biologische Halbwertszeit von 16 Monaten bei einem mittleren Faserdurchmesser von $0,5\ \mu\text{m}$ und einer mittleren Faserlänge von $2,8\ \mu\text{m}$ (Akiyama et al. 2007).

Die Beständigkeit der Fasern kann *in vivo* und *in vitro* gemessen werden. Es wurde gezeigt, dass in Rattenlungen Krokydolithfasern ähnlich wie Siliciumcarbidfasern die höchste Beständigkeit im Vergleich zu biobeständigen Keramikfasern (RCF), Steinwolle und Schlackenwolle haben (Searl et al. 1999).

Wesentliche Einflussfaktoren auf die Biobeständigkeit von Siliciumcarbid-Fasern waren die Aufnahmezeit, die Dosis-Zeit-Beziehung der Clearance und das Vorhandensein von nichtfaserigen Anteilen.

5 Erfahrungen beim Menschen

5.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2 Wiederholte Exposition

In einer prospektiven longitudinalen Studie in Norwegen wurden 3924 Arbeiter (insgesamt 16 570 Untersuchungen) von Schmelzereien jährlich über einen Zeitraum von fünf Jahren untersucht. Bei jeder Untersuchung wurden mittels Fragebogen die klinische Symptomatik, Rauchgewohnheiten und eine Arbeitsplatzbeschreibung erfasst sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt. Bei der Erstuntersuchung wurde zusätzlich die Anamnese bezüglich eines vordiagnostizierten Asthma bronchiale, einer Allergie oder eines familiären Asthmas erfasst. Es wurde ein signifikanter Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1) von $5,6\ \text{ml}/\text{m}^2/\text{Jahr}$, bezogen auf das Quadrat der Körpergröße, in der Gruppe der Siliciumcarbid-Arbeiter im Vergleich zu der nichtexponierten Kontrollgruppe festgestellt. Bei $180\ \text{cm}$ großen Arbeitern betrug die jährliche Erhöhung des Abfalls der FEV_1 $18,1\ \text{ml}$. Bei Arbeitern in der Ferrosilicium- oder Siliciumproduktion betrug dieser Abfall immerhin noch $7,5\ \text{ml}$ jährlich gegenüber der nicht exponierten Kontrollgruppe. Bei Rauchern gab es erwartungsgemäß einen höheren Abfall der FEV_1 im Vergleich zu den Ex-Rauchern oder Nichtraucherern, jedoch war dieser Abfall der FEV_1 bei den Arbeitern in der Produktion von Siliciumcarbid nicht statistisch signifikant. Überraschend war auch der geringere Abfall der FEV_1 in der Gruppe der Siliciumcarbid-Arbeiter, besonders beim Vergleich der Rauchergruppe mit den Arbeitern, die Kontakt mit Ferrosilicium oder Silicium hatten (Søyseth et al. 2007).

In einer Studie aus Rumänien wurden 191 Arbeiter in der Siliciumcarbidproduktion auf ein hyperreagibles Bronchialsystem untersucht. Die Produktionsstätte war veraltet und es gab keine ausreichende Trennung der Räumlichkeiten. Die Staubbelastung war hoch und die Exposition der Arbeiter lag weit über der für Siliciumcarbid maximal zulässigen Staubkonzentration. Die gravimetrisch bestimmte gesamte Staubbelastung lag zwischen $262,8$ und $630\ \text{mg}/\text{m}^3$. Die alveolengängige Fraktion (A-Staub) lag bei $3,4\%$, der Anteil von nichtreaktivem freiem SiO_2 bei ca. $0,2\%$. Die durchschnittlich $37,2$ Jahre alten Arbeiter waren zwischen 4 und 14 Jahre lang exponiert. Bei $26,1\%$ ($n = 50$) bestanden Symptome wie Giemen, Dyspnoe und Belastungsdyspnoe. Mittels Histamin-Provokationstest wurden 24 Arbeiter mit den beschriebenen Symptomen untersucht. Bei $79,2\%$ ($n = 19$) war der Test positiv. Der überwiegende Anteil dieser 19 positiven Patienten war weiblich ($70,5\%$), ein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtraucherern ergab sich nicht. Die Raucher waren im Durchschnitt älter als die Nichtraucher. Die Arbeiter berichteten über eine Zunahme ihrer Beschwerden gegen Ende der Arbeitswoche und eine Verringerung

der Symptome während der Urlaubszeit. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Siliciumcarbid und dem Auftreten eines hyperreagiblen Bronchialsystems und schätzten die Prävalenz bei Siliciumcarbid-exponierten Arbeitern auf 20,9 % (Petran et al. 2000).

In einer Längsschnitt-Mortalitätsstudie in Norwegen wurde die Sterblichkeit an nichtmalignen Erkrankungen bei 2562 Arbeitern (52 618 Personenjahre), die zwischen 1962 und 1996 in drei Betrieben der Siliciumcarbidindustrie gearbeitet hatten, untersucht. Während keine erhöhte Sterblichkeit an Herz-Kreislaufkrankungen auftrat, führten chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen wie Asthma, Emphysem und chronische Bronchitis in Kombination mit erhöhter Staubexposition zu einem beträchtlichen Anstieg der Sterblichkeit (standardisiertes Mortalitätsverhältnis (SMR) 2,2; 95-%-Konfidenzintervall (KI): 1,6–2,95) im Vergleich zu der männlichen Normalbevölkerung. Es wurde auch ein Anstieg der Sterblichkeit an Pneumokoniose (SMR 7,9; 95-%-KI 2,9–1,7) festgestellt, auf der Basis der sechs Todesfälle. Fünf Arbeiter starben nach über 25-jähriger Tätigkeit an einer Silikose und einer nach nur kurzer Expositionszeit von unter einem Jahr an Asbestose. Dabei fanden sich keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Eine dosisabhängige Beziehung zwischen der kumulativen Exposition gegen Gesamtstaub und Sterblichkeit an chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen wurde festgestellt. So zeigte sich in der Untergruppe mit über dreijähriger Expositionszeit eine erhöhte Sterblichkeit, besonders ab einer kumulativen Staubdosis von 15 bis 69 mg/m³ × Jahre (SMR 2,1; 95-%-KI: 1,6–2,95). Die Sterblichkeit nahm in der Untergruppe zu, die über 70 mg/m³ × Jahre exponiert war (SMR 2,6; 95-%-KI: 1,44–4,4) (Romundstad et al. 2002).

In einer Studie aus Italien wurden 267 Arbeiter einer Siliciumcarbidfabrik untersucht. Es wurden 120 personenbezogene Expositionsmessungen von „respirable dust“ in sieben Arbeitsbereichen durchgeführt. Die aktuellen Staubkonzentrationen variierten zwischen den Arbeitsbereichen mit geometrischen Mittelwerten von 0,44 bis 1,00 mg/m³. Die Arbeiter waren gegen Siliciumcarbid und Siliciumdioxid, Schwefeldioxid, Kohlenmonoxid und polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) exponiert. Die kumulative Staubexposition betrug 9,7 mg/m³ × Jahre, die kumulative Siliciumcarbid-Exposition 0,6 mg/m³ × Jahre. Das Gesamtdurchschnittsalter der 40,1 % Raucher und 21 % Exraucher sowie 38,8 % Nichtraucher betrug 45,9 Jahre. 141 Arbeiter wurden mit einer Gruppe von 126 ehemaligen Beschäftigten aus dieser Fabrik verglichen. Einzelne Untergruppen der Berufstätigen waren nach Messungen der Staubbelastung für einatembaren Staub, Quarz und Cristobalit in verschiedene Jobkategorien unterteilt worden. FEV₁, forcierte Vitalkapazität (FCV) und Röntgenaufnahmen des Thorax wurden untersucht und Informationen zur Gesundheit und Rauchgewohnheiten mittels Fragebogen erfasst. Sieben ehemalige und drei noch berufstätige Arbeiter wiesen Lungenverschattungen des Schweregrades ≥ 1/0 und drei Ehemalige und ein Berufstätiger Lungenverschattungen des Schweregrades ≥ 1/1 auf. Letztere hatten eine 19-jährige Expositionszeit und eine kumulative Staubbelastung von 25,3 mg/m³ × Jahre. Die Ausprägung der Lungenverschattungen stieg statistisch signifikant mit der kumulativen Staubexposition an. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Exposition gegen Schwefeldioxid bestand nicht. Ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede fanden sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Hinblick auf FEV₁ und FVC. So hatten Raucher eine durchschnittliche FVC von 94 % und eine FEV₁ von 96,4 % des Sollwertes. Nichtraucher wiesen eine wesentlich bessere FVC von 97,1 % und eine FEV₁ von 104,2 % des Sollwertes auf. Bei den Rauchern waren ebenso signifikante Unterschiede bezüglich der Lungenfunktionsparameter und der Expositionszeiten zu finden. So waren bei den über 15 Jahre beschäftigten Rauchern die FVC auf 86,1 % des Sollwertes und das FEV₁ auf 86,9 % des Sollwerts abgesunken (Marcer et al. 1992).

Ein sehr deutlicher jährlicher Rückgang der Lungenfunktionsparameter wurde auch bei Arbeitern in der Siliciumcarbidindustrie festgestellt. Es wurden 156 Arbeiter untersucht, die einer gemischten Exposition gegen Staub aus Siliciumcarbid, PAK und einem geringen Anteil von Quarz, Cristobalit und Graphit ausgesetzt waren. Die Arbeiter waren durchschnittlich 16 Jahre lang in der Fabrik tätig. Die kumulative Staubexposition betrug 9,5 mg/m³ × Jahre und die mittlere Staubkonzentration lag bei 0,63 mg/m³. Mittels linearer Regression wurden die vorhergesagten und tatsächlich gemessenen Lungenfunktionsparameter ausgewertet. In der Gesamtgruppe der 156 Arbeiter zeigte sich ein statistisch signifikanter jährlicher Verlust der FEV₁ von 8,2 ml und der FVC von 9,4 ml. Deutlich größer war dieser Verlust in der Gruppe der Nichtraucher bei der FEV₁ mit 17,8 ml/Jahr bzw. bei der FVC mit 17,0 ml/Jahr. Geringer ausgeprägt war die Abnahme in der Gruppe der Raucher mit 9,1 ml/Jahr (FEV₁) und 14,4 ml/Jahr (FVC). Bei 138 Ar-

beitern mit vollständigen Expositionsdaten wurde die kumulative Staubdosis berücksichtigt. Auch hier fanden sich ähnliche Ergebnisse. Dabei war in dieser Gruppe die FEV₁ bei den Nichtrauchern um 40,7 ml pro mg/m³ × Jahre und die FVC um 32,9 ml pro mg/m³ × Jahre statistisch signifikant geringer. Auch in dieser Gruppe waren die FEV₁ mit 7,1 ml pro mg/m³ × Jahre und die FVC mit 11,7 ml pro mg/m³ × Jahre bei den Rauchern deutlich geringer ausgeprägt, wenn auch nicht statistisch signifikant. Kein statistisch belegter Zusammenhang fand sich zwischen der kumulativen SO₂-Belastung und dem Verlust der Lungenfunktion. Hier nahmen in der Gesamtgruppe die FEV₁ um 0,2 ml pro ml/m³ × Jahre und die FVC um 3,2 ml pro ml/m³ × Jahre ab, während in der Gruppe der Nichtraucher die FEV₁ um 52,7 ml pro ml/m³ × Jahre und FVC um 43,1 ml pro ml/m³ × Jahre geringer waren. Aufgrund der geringen Fallzahl und der breiten Streuung waren diese Werte nicht statistisch signifikant (Osterman et al. 1989).

In einer Studie wurde histologisches Material von drei Siliciumcarbid-exponierten Arbeitern untersucht, die 30 bis 40 Jahre lang in der Industrie beschäftigt waren. Der erste Patient hatte silikotische Knötchen, vor allem in den unteren Lungenabschnitten, der zweite war an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt und nach Lobektomie beschwerdefrei. Der dritte verstarb an einem metastasierten undifferenzierten Lungenkarzinom. Im Lichtmikroskop waren neben den Karzinomen nachweisbar: eine Fülle von intraalveolären Makrophagen, assoziiert mit einer Ansammlung von inhalierten Partikeln von Kohle, Silicium, polymorphen Kristallen, Siliciumcarbid und eisenhaltigen Körpern sowie eine noduläre Fibrose, deutlich ausgeprägt mit Silicium- und Eisenkörpern und großen Mengen von Kohlepigmenten sowie eine weniger deutlich ausgeprägte interstitielle Fibrose (Massé et al. 1988).

Röntgenaufnahmen des Thorax wurden paarweise von 128 kanadischen Arbeitern in einer Siliciumcarbidfabrik in Quebec untersucht und nach der ILO-Klassifizierung ausgewertet. Es liegen keine Angaben zu Expositionshöhe und -dauer vor. Zur Erstuntersuchung (1977) waren die Arbeiter im Durchschnitt 35,4 Jahre alt, bei der Nachfolgeuntersuchung (1984) 41,6 Jahre. Es fanden sich keine signifikanten Verschlechterungen des Röntgenbefundes im Beobachtungszeitraum. Die Autoren schlussfolgern, dass unter den aktuellen Arbeitsbedingungen über einen Zeitraum von sechs bis sieben Jahren keine radiologischen Verschlechterungen der Lungenveränderungen erfolgten (Durand et al. 1991).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.7 Kanzerogenität

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 585 Arbeiter aus der Siliciumcarbid-Herstellung in Quebec (Kanada) untersucht. Arbeiter aus drei Betrieben, die dort zwischen 1950 und 1980 für mindestens zwei Jahre beschäftigt waren, wurden hinsichtlich ihrer Mortalität bis 1989 nachverfolgt (13 394 Personenjahre). An verschiedenen Arbeitsplätzen wurden hohe Gesamtstaub-Konzentrationen gemessen. Im Zeitraum bis 1966 lag der Median bei ca. 17,9 mg/m³ (0,5–159,0 mg/m³). Ab dem Jahr 1966 nahmen die Konzentrationen in vielen Bereichen auf 6,5 mg/m³

(0,1–80 mg/m³) ab. Die Quarzkonzentrationen lagen in den Quebecer Betrieben zwischen 0 und 0,1 mg/m³ und die Cristobalitkonzentrationen zwischen 0 und 36 µg/m³. Die Sterblichkeit an Lungenkrebs in der Kohorte war signifikant erhöht (SMR = 1,69; 95%-KI: 1,09–2,52). Nichtsignifikante Erhöhungen wurden für die Gesamtkrebsmortalität (SMR = 1,25; 95%-KI: 0,94–1,65) und die Magenkrebsmortalität (SMR = 2,18; 95%-KI: 0,88–4,51) beobachtet. Das relative Risiko für Lungenkrebs war für die höchste Gesamtstaub-Expositionsgruppe (> 275 mg/m³ kumulativ) bei Adjustierung für Rauchen im Vergleich zur geringsten Expositionsgruppe (< 105 mg/m³ kumulativ) erhöht, allerdings nicht signifikant (relatives Risiko = 1,67; 95%-KI: 0,57–4,83) (Infante-Rivard et al. 1994). Die Autoren machen keine spezifischen Angaben zur Konzentration oder zum Anteil der Siliciumcarbidfasern. Es war nicht möglich, Faserkonzentrationen für einzelne Arbeitsplätze zu errechnen. Weiterhin existierten selbst die Messungen der Gesamtstaub-Exposition nur für zwei der drei Betriebe und auch dort nicht für alle Arbeitsplätze; ergänzt wurden die Messungen durch Schätzungen. Als weitere Limitation dieser Studie ist zu diskutieren, dass die Autoren keinen Zugriff auf die Beschäftigtenlisten der Arbeitgeber hatten; die Daten stammten von Gewerkschaften und waren daher möglicherweise unvollständig. Angaben zur Tätigkeit und zum Rauchverhalten wurden bei zum Zeitpunkt der Befragung verstorbenen Arbeitern von deren Angehörigen erfragt; damit geht eine gewisse Unsicherheit einher. Wenn diese Studie auch den Verdacht auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Arbeitern in der Siliciumcarbidproduktion nahelegt, so lässt sich doch daraus kein kausaler Zusammenhang zwischen Siliciumcarbidfaser-Exposition und Lungenkrebs ableiten.

In einer Studie aus Norwegen wurde eine Kohorte von 2620 Männern untersucht, die ab dem Jahr 1913 für mindestens sechs Monate in drei Betrieben in der Produktion von Siliciumcarbid beschäftigt waren. Das Follow-up war von 1953 bis 1996 (59 251 Personenjahre). Staubmessungen wurden in verschiedenen Arbeitsbereichen seit 1950 durchgeführt. Die Schätzungen der Gesamtstaub-Exposition beruhten für den Zeitraum von 1950 bis 1974 auf Messungen mit einem „thermal precipitator“ und lediglich für den Zeitraum ab 1974 auf gravimetrischen Messungen. Es wurden auch Siliciumdioxid und Siliciumcarbidfasern gemessen. Die Autoren fanden in der Kohorte eine erhöhte Inzidenz für Lungenkrebs (standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) = 1,9; 95%-KI: 1,5–2,3), für Magenkrebs (SIR = 1,5; 95%-KI: 1,1–2,0) und für Krebserkrankungen insgesamt (SIR = 1,2; 95%-KI: 1,1–1,3). Nichtsignifikant erhöhte Inzidenzen wurden für Krebserkrankungen der oberen Atemwege (SIR = 1,7; 95%-KI: 1,0–2,7) und weißen Hautkrebs (SIR = 1,5; 95%-KI: 0,9–2,5) angegeben. Auch bei Berücksichtigung des Rauchens zeigte sich eine Erhöhung der Lungenkrebsrate im Zusammenhang mit der Gesamtstaub-Exposition. Eine Analyse der Lungenkrebsinzidenz in Abhängigkeit von der Siliciumcarbidfaser-Exposition ergab statistisch signifikant erhöhte SIR für alle von Null verschiedenen Expositions-kategorien. In der Kategorie ≥ 5 Fasern/ml \times Jahre betrug die SIR = 2,9 (95%-KI: 1,9–4,2) (Romundstad et al. 2001). Eine Stärke der Studie ist die Verwendung einer Job-Exposure-Matrix, die eine Beschreibung der Siliciumcarbidfaser-Exposition ermöglicht. Eine weitere Stärke ist die Nutzung des norwegischen Krebsregisters, in dem Angaben zu allen Krebsarten, außer Basaliomen enthalten sind. Kritisch zu diskutieren sind die fehlende Genauigkeit der Angaben zum Rauchen (keine Information zum Jahr, in dem der Raucherstatus erhoben wurde, sowie zu Dauer und Menge des Tabakkonsums) und die starken Korrelationen zwischen den verschiedenen Expositionen, wie etwa zwischen den Expositionen gegen Siliciumcarbidfasern und gegen Siliciumcarbidpartikel, die die sichere Ableitung einer kausalen Beziehung zwischen bestimmten Expositionen (z. B. gegen Siliciumcarbidfasern) und Studienendpunkten (z. B. Lungenkrebs) unmöglich machen. Auch werden von den Autoren selbst Unsicherheiten bezüglich der Expositionsabschätzung thematisiert.

In eine erneute Untersuchung der norwegischen Kohorte wurden 2612 männliche Arbeiter eingeschlossen, die im Zeitraum von 1913 und 2003 für mehr als sechs Monate in der Siliciumcarbid-Produktion beschäftigt waren. Das Follow-up erfolgte von 1953 bis 2005 (63 197 Personenjahre). Diese Kohorte wurde anhand der Expositionsdauer in Kurzzeit- (< 3 Jahre) und Langzeitbeschäftigte unterteilt. Bei den Kurzzeitbeschäftigten waren sowohl die Gesamtkrebsinzidenz statistisch signifikant erhöht (SIR = 1,4; 95%-KI: 1,2–1,6) als auch die Inzidenzen für Tracheal-, Bronchial- und Lungenkrebs (SIR = 2,6; 95%-KI: 1,9–3,5), Mundhöhlen- und Pharynxkrebs (SIR = 2,5; 95%-KI: 1,1–5,6), weißen Hautkrebs (SIR = 2,1; 95%-KI: 1,1–3,7), Schilddrüsenkrebs (SIR = 5,8; 95%-KI: 2,2–15,4), Morbus-Hodgkin-Lymphom (SIR = 5,2; 95%-KI: 2,0–13,9) und Krebserkrankungen nicht spezifizierter Lokalisation (SIR = 2,1; 95%-KI: 1,2–4,0). Bei den Langzeitbeschäftigten war ebenfalls die Gesamtkrebsinzidenz statistisch signi-

fikant erhöht (SIR = 1,2; 95%-KI: 1,1–1,3) sowie die Inzidenzen für Tracheal-, Bronchial- und Lungenkrebs (SIR = 1,7; 95%-KI: 1,3–2,2), Mundhöhlen- und Pharynxkrebs (SIR = 2,1; 95%-KI: 1,1–3,9), Lippenkrebs (SIR = 2,4; 95%-KI: 1,2–5,1) und Leukämie (SIR = 2,8; 95%-KI: 1,2–6,1) (Bugge et al. 2010). Eine spezifische Beschreibung der Krebsinzidenz in Abhängigkeit von der Siliciumcarbidfaser-Exposition wurde nicht vorgenommen. Besonders bei den Kurzzeitbeschäftigten sind auch mögliche Risiken, resultierend aus anderer Beschäftigung, zu beachten (z.B. Asbestexposition).

In einer weiteren Untersuchung der norwegischen Kohorte wurde die Mortalität von 1687 langzeitexponierten männlichen Arbeitern aus der Siliciumcarbidindustrie beschrieben mit Fokus auf nichtmaligne Atemwegserkrankungen. Die Autoren stellten aber auch eine nicht signifikant erhöhte Krebsmortalität fest (SMR = 1,2; 95%-KI: 1,0–1,4) (Bugge et al. 2011). Eine Exposition gegen Siliciumcarbidfasern wurde wiederum nicht separat betrachtet. Die beiden letztgenannten Publikationen zu den Untersuchungen an der norwegischen Kohorte unterstreichen zwar ein erhöhtes Krebsrisiko bei Arbeitern in der Siliciumcarbidproduktion, erlauben aber keine Aussage zur Krebsgefährdung, speziell durch Siliciumcarbidfasern.

Fazit: Insgesamt kann aus der gegenwärtigen epidemiologischen Evidenzlage eine Kanzerogenität bei einer Siliciumcarbidfaser-Exposition nicht begründet werden, der Verdacht diesbezüglich lässt sich jedoch auch nicht ausräumen.

In einer Analyse der International Agency for Research on Cancer (IARC) vom Oktober 2014 wurden Siliciumcarbidfasern als möglicherweise kanzerogen (2 B) klassifiziert. Die Bewertung wurde auf die Ergebnisse zweier Kohortenstudien aus Kanada und Norwegen gestützt. Beide Studien wurden bei Mitarbeitern in der Siliciumcarbid-Produktion durchgeführt. Bei der norwegischen Studie konnte bei Arbeitern, die mindestens drei Jahre lang angestellt waren, ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Produktion im sogenannten Acheson-Prozess und dem Auftreten von Lungenkarzinomen festgestellt werden, was eine Klassifizierung in Gruppe 1 rechtfertigen würde. Da die Karzinome aber nicht eindeutig auf Siliciumcarbid zurückzuführen waren, wurde die Klassifizierung 2 B festgelegt (Grosse et al. 2014).

6 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

6.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

In den vorliegenden Studien wurde das verwendete Prüfmaterial meist nur ungenügend charakterisiert. Es fehlen Angaben zur Erfassung der Formen bzw. der Darstellung ihrer Heterogenität und zur chemischen Zusammensetzung. Jedoch bestimmen Formen/Abmessungen und physikalisch-chemische Eigenschaften die biologische Wirkung. Weiterhin wurden Gewinnungsort und Art der Herstellung, Kristallinität, mechanische Nachbehandlung, z. B. mittels Kugelmühle, Form und Verzweigungsgrad der Fasern, Kohlenstoff-Auflagerungen und werksspezifische Additive nicht angegeben (Gunnaes et al. 2005).

6.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Studie wurden 25 männliche Wistar-Ratten einen Monat lang gegen Siliciumcarbid-Whisker mit einer Länge von 5,1 µm (geometrischer Mittelwert) und einem Durchmesser von 0,3 µm (geometrischer Mittelwert) in einer mittleren Konzentration von 10,4 mg/m³ inhalativ exponiert. Während der Exposition und während der sechsmo-natigen Erholungsphase wurden geringe inflammatorische Veränderungen und verdickte Alveolarwände mit faserbeladenen Makrophagen beobachtet (Ogami et al. 2001).

6.2.2 Intratracheale Aufnahme

Die Publikationen von Dufresne et al. (1987), Gunnaes et al. (2005) und Skogstad et al. (2006) belegen nicht nur die strukturelle Heterogenität von „Siliciumcarbid-Fasern“, sondern auch deren unterschiedliche biologische Wirksamkeit, die allein schon aufgrund der verschiedenen Clearance-Raten der Komponenten gegeben ist (siehe Abschnitte 3 und 4).

Die fibrogene Wirkung von rohem und gebranntem partikulärem Siliciumcarbid mit einem Durchmesser $< 5 \mu\text{m}$ (Median) und rohem und gebranntem faserigem Siliciumcarbid mit einem Durchmesser von $0,27 \pm 0,27 \mu\text{m}$ (Median) und einer Länge von $6,8 \pm 11,2 \mu\text{m}$ (Median) im Vergleich zu Quarz und Krokydolith wurde an je acht Schafen pro Gruppe untersucht. Den Tieren wurde einmalig 100 mg Siliciumcarbid intratracheal appliziert. Alle zwei Monate wurde eine Bronchiallavage durchgeführt und die Lavageflüssigkeit untersucht. Nach acht Monaten wurden die Tiere getötet und die Lungen auf die Intensität der Proliferation des Lungengewebes untersucht. Die Lunge und die Lavageflüssigkeit von den Tieren, die gegen partikuläres Siliciumcarbid exponiert waren, unterschieden sich nicht von denjenigen der Kontrolltiere. Bei den Schafen, die Siliciumcarbidfasern erhielten, wurden die gleichen Effekte, wie bronchioläre fibrotisierende Alveolitis, beobachtet wie bei Tieren, die gegen Krokydolithfasern exponiert waren. Die Intensität der Lungenproliferation wurde in Zahlen von 0 bis 3 gewertet (0 für histologisch normal, 3 für Pneumonie). Den Schafen, die partikuläres Siliciumcarbid (roh und gebrannt) verabreicht bekamen, wurde der Wert 0 zugeordnet, mit Quarz behandelte Tiere erreichten einen Wert von 2,9, mit Krokydolith exponierte $1,9 \pm 0,25$, mit rohen Siliciumcarbidfasern $1,2 \pm 0,21$ und mit gebrannten Siliciumcarbidfasern $1,6 \pm 0,2$ (Begin et al. 1989). Partikuläres Siliciumcarbid löste in dieser Versuchsanordnung keine Lungenproliferation aus, im Gegensatz zu faserigem Siliciumcarbid, das bei den Schafen eine Lungenproliferation in der Größenordnung von Krokydolith verursachte.

In einer weiteren Studie wurden die Wirkungen von partikulärem Siliciumcarbid mit einem mittleren Durchmesser von $24,5 \pm 14,0 \mu\text{m}$ und zwei unterschiedlichen Materialien von Siliciumcarbid-Whiskern (SiCW1, SiCW2) mit einem mittleren Faserdurchmesser von $0,8 \mu\text{m}$ (SiCW1) und $1,5 \mu\text{m}$ (SiCW2) und einer mittleren Faserlänge von $18,1 \mu\text{m}$ (SiCW1) und $19,0 \mu\text{m}$ (SiCW2) an neun Wochen alten weiblichen Fischer-Ratten untersucht. Die Applikation erfolgte intratracheal in Dosen von 1 mg/100 ml Atemminutenvolumen und 5 mg/100 ml Atemminutenvolumen. Der Durchmesser des partikulären Siliciumcarbids liegt in einem nicht alveolengängigen Bereich und sollte nach OECD-Prüfrichtlinien nicht in dieser Größe verwendet werden. Die Tiere wurden nach der 18-monatigen Nachbeobachtungszeit getötet und histologisch untersucht. Bei der gegen SiCW1 exponierten Gruppe wurden bei der niedrigen Dosis mit 88 % von 25 Tieren und bei der hohen Dosis mit 91 % von 23 Tieren hohe Inzidenzen von multiplen Granulomen beobachtet. Die Granulomrate betrug nach der hohen Dosis von Krokydolith 28 % von 25 Tieren und bei der Probe mit SiCW2 30 % von 23 Tieren. Die Fibrose-Inzidenz bei den Gruppen mit der höheren Dosis betrug 31 % (SiCW1) und 36 % (Krokydolith). Während die Tiere, die gegen partikuläres Siliciumcarbid exponiert waren, sich nicht von den Tieren der Kontrollgruppe unterschieden, zeigten die Ratten, die gegen Siliciumcarbidfasern exponiert wurden, noch stärkere Effekte (multiple Granulome und Fibrosen) als diejenigen, die gegen Krokydolith-Asbest exponiert waren. In histologischen Präparaten von Tieren, die 18 Monate nach Ende der Exposition gegen SiCW1 getötet worden waren, fanden sich die stärksten Veränderungen: ausgeprägte Entwicklung von Granulomen bei 85 % der Tiere, sowohl bei „niederer als auch bei hoher Dosierung“ (keine quantitativen Dosisangaben, siehe oben). Ähnliche, jedoch quantitativ weitaus geringere Veränderungen waren bei den mit Krokydolith behandelten Tieren zu verzeichnen. Die SiCW1-induzierten Granulome variierten in Zahl und Größe, erstreckten sich gelegentlich derart weit in die Bronchiolen-Durchgänge, dass sie diese verstopften. Fasern mit Eisen-Protein-Auflagerung im Inneren der Zellen („ferruginous bodies“) waren nicht nachzuweisen, wie es bei der Ratte im Gegensatz zum Hamster zu erwarten ist. Weitere histologisch nachgewiesene Abweichungen waren: Trachealmukosa: verdicktes Epithel und epitheliale Metaplasie; peribronchiale Granulome mit zahlreichen Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen, die mit Fasern beladen waren. In der Submukosa: Ansammlung intakter Fasern, die die Epithelzellschicht durchdrungen hatten und über den Zeitraum von eineinhalb Jahren nach Exposition dort beständig ge-

blieben waren. Die Hauptaussage dieser Studie ist, dass, auf die applizierte Masse bezogen, SiCW1 bezüglich der geprüften Endpunkte toxischer ist als Krokydolith (Vaughan et al. 1993).

An 25 männliche Wistar-Ratten wurden einmalig intratracheal 2 oder 10 mg Siliciumcarbid-Whisker mit durchschnittlich 5,1 µm Länge und einem Durchmesser von 0,3 µm appliziert. Es wurden jeweils fünf Ratten nach drei Tagen, einer Woche, einem Monat, drei und sechs Monaten getötet. Histologisch konnte man insbesondere am dritten Tag eine fokale Alveolitis und nach sechs Monaten Foci in der Lunge beobachten (Ogami et al. 2001).

In einer Studie wurden 25 männliche Wistar-Ratten einmalig intratracheal gegen 2 mg Siliciumcarbid-Whisker mit einer Länge von 5,1 µm und einem Durchmesser von 0,3 µm exponiert. Als positive Kontrolle dienten gleiche Mengen an Krokydolith (1,3 µm Länge, 0,2 µm Durchmesser) und Quarz (Durchmesser 1,6 µm). Es wurden je fünf Ratten nach drei Tagen, einer Woche, einem Monat, drei und sechs Monaten getötet. Auf der Basis von digitalen Bildern wurden Lungensektionen morphometrisch analysiert. Es wurde eine mäßige Alveolitis eine Woche nach der Exposition beobachtet, später Herde von Fasern. Die Autoren stellten fest, dass Siliciumcarbid-Fasern eine geringere Toxizität aufwiesen als Krokydolith oder Quarz (Ogami et al. 2007).

Gruppen von neun Wochen alten F344/NTacfbR-Ratten wurde SiCW1 mit einer Länge von 18,1 µm und einem Durchmesser von 0,8 µm intratracheal instilliert. Krokydolith diente als Positivkontrolle und Vergleich. Einen Tag, 7 und 28 Tage nach der Instillation wurden die Tracheen der Tiere unter Anästhesie aufgeschnitten und die zugänglichen Luftwege viermal mit 5 ml phosphatgepufferter Salzlösung gewaschen. Anschließend wurde in den Lavage-Flüssigkeiten die Anzahl an Makrophagen, Monozyten und Lymphozyten bestimmt. Es zeigte sich, dass nach 24 Stunden Monozyten und Lymphozyten signifikant angestiegen waren, nicht jedoch die Makrophagen. Letztere wiederum erreichten nach einer Woche das 6-Fache des Kontrollwerts, Monozyten das 5-Fache und Lymphozyten das 45-Fache. Die Autoren führten die starken Veränderungen auf entweder unspezifische Wechselwirkungen des Immunsystems mit Faser-aktivierten Makrophagen oder auf eine Infektion, ausgelöst durch Gewebeschäden, zurück. Innerhalb von vier Wochen hatten sich die erhöhten Zellzahlen an Monozyten und Lymphozyten zurückgebildet, nicht aber die der Makrophagen. Die weiterbestehende Makrophagenproliferation war nach Ansicht der Autoren Ausdruck einer anhaltenden Entzündung im Respirationstrakt. Ähnliche Veränderungen wurden bei Verwendung der zweiten Faserprobe, SiCW2 (Länge: 19 µm; Durchmesser: 1,5 µm), beobachtet.

6.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor

6.6 Genotoxizität

6.6.1 In vitro

V79-Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters wurden mit vier Proben von Siliciumcarbid-Whiskern (SiCW1, -2, -3, -4; keine Angaben ob mono- oder polykristallin), deren Längen zwischen 12 µm und 14 µm betragen und Durchmesser zwischen 0,6 µm und 0,8 µm aufwiesen, behandelt. Als positive Kontrolle wurde Krokydolith eingesetzt. Die angewandten Tests waren Bestimmung der Klonierungseffizienz, Messung der DNA-Strangbrüche (Me-

thode: „nick translation“ in permeabilisierten Zellen nach Zusatz von DNA-Polymerase I, dies ist allerdings kein validierter Test), Freisetzung von HO•-Radikalen (Methode: Hydroxylierung von Desoxyguanosin; Abfangreaktion mit DMSO) und Aktivierung neutrophiler Leukozyten (Methode: Chemolumineszenz-Messung reaktiver Sauerstoffintermediate). Alle vier SiCW-Proben verursachten eine konzentrationsabhängige Hemmung der Klonierungseffizienz im selben Maß wie Krokydolith. Gründe für diesen zytotoxischen Effekt sahen die Autoren in der Schädigung der Zellmembran. SiCW1, -3 und -4 induzierten DNA-Strangbrüche in etwa gleicher Häufigkeit wie Krokydolith. Die Bestimmung von 8-Hydroxyguanosin als Maßstab für die Freisetzung von Hydroxylradikalen ergab, dass nur SiCW4 an die Wirkstärke des Krokydoliths heranreichte. Allerdings bestand SiCW4 nur zu einem geringen Teil aus langen Fasern, die mit Graphit-Kohlenstoff überzogen waren. Der Test auf Aktivierung neutrophiler Leukozyten war nach Exposition gegen Siliciumcarbid-Proben weitaus höher als nach Einsatz von Krokydolith. Damit verbunden war die Bildung von Superoxid-Anionen, H₂O₂, Singulett-Sauerstoff, Stickoxiden, Peroxynitrit und hypochloriger Säure deutlich erhöht. Folglich würden, nach den Autoren, Leukozyten, die nach Faserexposition die Lungen infiltrierten, die Lungenepithelzellen schädigen und eine entzündungsvermittelte Kanzerogenese herbeiführen können. Die Autoren betonen, dass verschiedene Fasereigenschaften verschiedene biologische Effekte hervorrufen (Svensson et al. 1997).

In vitro verursachten Siliciumcarbid-Whisker im Comet-Assay DNA-Defekte (Brüche und Quervernetzungen) in der humanen Lungenepithelzelllinie A549 in einer Konzentration von 200 µg/ml (40 µg/cm²). Zudem wurden strukturelle Chromosomenanomalien in embryonalen humanen Lungenzellen nach der Behandlung mit Siliciumcarbid-Whiskern beobachtet (Wang et al. 1999).

In einem Mikronukleustest wurden „Siliciumcarbid“-Fasern (k. w. A.) in Konzentrationen von 0,1 µg/ml, 1,0 µg/ml und 2 µg/ml in der epithelialen Zelllinie M3E3/C3 untersucht. Die Mikronukleuszahl nahm konzentrationsabhängig zu, wobei gleichzeitig die Mitoserate sank. Die Anzahl kinetochorhaltiger Mikronuklei nahm jedoch nicht zu. Das ist ein Hinweis darauf, dass die „Siliciumcarbid“-Fasern klastogen, aber nicht aneugen wirkten (Peraud und Riebel-Imre 1994).

6.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6.7 Kanzerogenität

6.7.1 Kurzzeittests

In BALB/3T3-Zellen wurden nach Behandlung mit Siliciumcarbid-Whiskern statistisch signifikant erhöhte Raten von transformierten Zellkolonien bei einer Konzentration von 5 µg/cm² mit 0,8 µm und 1,5 µm Durchmesser gefunden. Die Studie ist jedoch unzureichend dokumentiert und entspricht nicht heutigen Qualitätskriterien, d. h. es wurde nur eine Konzentration getestet, keine Positivkontrolle mitgeführt und die Auswertung wurde aller Wahrscheinlichkeit nach nicht blind durchgeführt (Vaughan et al. 1991).

6.7.2 Langzeittests

In der Begründung „Faserstäube“ von 1993 (Greim 1993) wurden tierexperimentelle Studien nach intraperitonealer bzw. intrapleuraler Applikation beschrieben. Diese Studien zeigten eine dosisabhängige Erhöhung der Tumorzidenzen bei Ratten. Im Folgenden sind die Studien, die nach dem Jahr 1990 publiziert worden sind, ausführlich dargestellt.

In einer Inhalationsstudie wurden 42 SPF-Ratten vom Stamm AF/HAN für sieben Stunden täglich, an fünf Tagen pro Woche und an 238 Arbeitstagen (entspricht etwa einem Jahr) gegen 11,4 mg Siliciumcarbidfasern/m³, das entspricht 984 Fasern/ml (Länge 5 bis > 20 µm), exponiert. Die Tiere wurden über die gesamte Lebenszeit beobachtet bis nur noch ca. 15 % überlebten, dann wurde der Versuch beendet. Es liegen keine weiteren Angaben zur Mortalität

vor. Die Lungen wurden histologisch auf Neoplasien untersucht. Von 42 Ratten zeigten zehn Lungentumore (24 %), fünf dieser Tumore wurden als Adenokarzinome beschrieben; bei ebenfalls zehn von 42 Ratten (24 %) wurde ein Mesotheliom beobachtet. Eine weitere Gruppe von Ratten wurde gegen 5,5 mg Amosit/m³ exponiert (981 WHO-Fasern pro ml). Dabei entwickelten 16 von 42 Tieren Lungentumore; sieben davon waren Adenokarzinome. Weiterhin wurden in dieser Gruppe zwei Mesotheliome beschrieben. Bei einer ebenfalls parallel untersuchten Gruppe von 38 Ratten, die gegen die Mikroglasfaser 100/475 in einer Konzentration von 5,8 mg/m³ exponiert waren, wurden vier gutartige Tumore gefunden. Bei den Ratten mit der längsten Lebenszeit zeigten neun Amosit-exponierte und neun Siliciumcarbidfaser-exponierte Tiere ausgeprägte Bereiche mit einer Lungenfibrose. Bei elf Mikroglasfaser-exponierten Ratten wurde eine gelegentliche minimale Fibrose beschrieben, wie sie auch bei reinluftexponierten Kontrolltieren üblich ist. Die Studie gibt keine Informationen zu Körpergewichtsentwicklung oder sonstigen klinischen Symptomen, die eine Beurteilung des Allgemeinzustandes der Tiere ermöglichen würden (Davis et al. 1996; Miller et al. 1999 a).

Gruppen von je 24 Ratten wurden jeweils 4×10^9 Fasern mit einer Länge $> 5 \mu\text{m}$ (Siliciumcarbid-Whisker, MMVF (Man Made Vitreous Fibers)-100/475, Amosit-Asbest, MMVF-10, MMVF-21, MMVF-22, RCF (Refractory Ceramic Fibers)-1, RCF-2 und RCF-4) intraperitoneal injiziert. 88 % der Ratten, die gegen Amosit-Asbest und RCF1-Fasern exponiert waren, entwickelten Mesotheliome, ebenso wie auch 92 % der gegen Siliciumcarbid exponierten und 72 % der mit RCF-2-Fasern behandelten Tiere. Die Tiere, die eine Injektion von RCF-4-Fasern erhielten, entwickelten keine Mesotheliome (Davis et al. 1996; Miller et al. 1999 b).

Gruppen von je 30 weiblichen F344/N-Ratten wurden die Siliciumcarbid-Whisker SiCW1, SiCW2 und SiCW3 in mittleren Längen von 4,5; 6,6 bzw. 20,1 μm und mittleren Durchmessern von 0,42; 0,32 bzw. 0,75 μm mittels einer intrapleurale Applikation von je 20 mg, suspendiert in 0,4 ml Kochsalzlösung, verabreicht. Zum Vergleich wurden die Tiere gegen Krokydolith-Asbest (Länge 2,1 μm , Durchmesser 0,12 μm) exponiert. Nach der Behandlung mit SiCW1 und SiCW2 zeigten die Tiere eine signifikant verkürzte Lebenszeit und 90 % bzw. 87 % der Tiere (bezogen auf 30 Tiere) entwickelten Mesotheliome. Die Tiere, die mit SiCW3 behandelt wurden, zeigten keine signifikant verkürzte Lebenszeit und nur 23 % bekamen Mesotheliome. Von den mit Krokydolith behandelten Tieren entwickelten 57 % Mesotheliome. Die Autoren machen auf die unterschiedliche biologische Aktivität der drei verschiedenen Siliciumcarbid-Whisker aufmerksam, obwohl die Dimensionen und die chemische Zusammensetzung der Fasern ähnlich waren (Johnson und Hahn 1996).

Das Risiko für das Auftreten eines Tumors wurde anhand einer chronischen Studie an weiblichen Wistar-Ratten nach intraperitonealer Applikation quantifiziert. Dazu wurden 330 Ratten in 24 Gruppen aufgeteilt und bekamen 5 bis 20 mg verschiedener Fasern, u. a. Siliciumcarbid-Whisker, intraperitoneal verabreicht. Angaben zur Faserzahl und Geometrie fehlen. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwei Jahre. Ungefähr 14 Ratten (keine genauen Angaben), die 10 mg Siliciumcarbid-Whisker erhielten, entwickelten Mesotheliome. In der Gruppe mit ebenfalls ca. 14 Ratten, der Chrysotil-Asbest appliziert wurde, wiesen 85 % der Ratten Mesotheliome auf. In den anderen Gruppen entwickelten 10 bis 77 % Mesotheliome. Anhand der Ergebnisse dieser Studie wurde errechnet, dass die Exposition gegen Siliciumcarbid-Whisker ein 2,4-mal so hohes Tumorrisiko bewirkt wie die Exposition gegen Chrysotil-Asbest (Adachi et al. 2001).

Weiblichen Wistar-Ratten wurden 0,05; 0,25; 1,25; 6,25 oder 25 mg Siliciumcarbid-Whisker intraperitoneal in einer Salzlösung injiziert. Es folgte eine Nachbeobachtungszeit von 130 Wochen. Die Ratten zeigten eine dosisabhängige Steigerung der Inzidenz an Mesotheliomen oder Sarkomen im Bauchraum von 4 % bei Kontrollen bis 97,3 % bei den Tieren, denen 25 mg appliziert wurden. Zwar erkrankten einige Tiere während der Studie an einer Infektion der Lunge, die Autoren schlussfolgerten jedoch, dass dies keinen Einfluss auf die Entstehung der Tumoren im Bauchraum hatte (Pott et al. 1991).

6.8 Sonstige Wirkungen

Die Zytotoxizität von drei verschiedenen Siliciumcarbid-Whiskern (Länge 4,5–20,1 µm; Durchmesser 0,32–0,75 µm) wurde anhand der Trypanblau-Vitalitätsbestimmung an Alveolarmakrophagen von Ratten und humanen Tracheal- und Lungenepithelzelllinien untersucht. Die zytotoxische Wirkung von Siliciumcarbid-Whiskern in Konzentrationen von 0 bis 50 µg/ml war in allen Zelllinien höher als bei Krokydolith (Johnson et al. 1992).

In einem In-vitro-Versuch an Alveolarmakrophagen von Ratten wurde untersucht, ob verschiedene Fasern Superoxidanionen generieren können. Die Zellen wurden gegen verschiedene Fasertypen (Amosit-Asbest, MMVF-21, MMVF-100/475, Siliciumcarbid und RCF-1) mit Längen von 5 bis 100 µm und Durchmessern von < 3 µm mit und ohne Beschichtung mit dem Immunglobulin G (IgG) der Ratte, einem Bestandteil der Lungenflüssigkeit, exponiert. Die RCF-1- und MMVF-21-Fasern führten zu einer starken Freisetzung von Superoxid, welche mit der hohen Affinität der Fasern zu IgG korrelierte. Die Siliciumcarbid-Whisker und MMVF-100/475-Fasern zeigten eine niedrige Affinität zu IgG und eine nur leichte Freisetzung von Superoxid. Amosit-Asbest dagegen zeigte trotz einer niedrigen Affinität zu IgG eine hohe Freisetzung von Superoxid (Hill et al. 1996).

In Alveolarmakrophagen von Meerschweinchen wurde die ROS-Freisetzung durch Siliciumcarbid-Whisker (Länge: 1,5–16 µm, Durchmesser: 0,25–3 µm) untersucht. Hierbei wurden verschiedene Konzentrationen von 15 µg bis 120 µg Fasern pro 10⁶ Alveolarmakrophagen eingesetzt. Während der Inkubation der Zellen mit den Fasern konnte ein konzentrationsabhängiger Anstieg reaktiver Sauerstoffspezies nachgewiesen werden (Bruch et al. 2014).

Darüber hinaus konnte eine andere Arbeitsgruppe ein erhöhtes Aufkommen von Apoptose in MC3T3-Zellen der Maus beobachten, nachdem diese mit β-Siliciumcarbid-Nanowires behandelt wurden. Fasern mit einer Länge von 100 ± 42 nm wurden untersucht und mit der Wirkung 100 ± 23 µm langer Fasern verglichen. Nur bei Fasern mit einer Länge von 100 nm trat eine erhöhte konzentrationsabhängige Apoptose auf (Xie et al. 2014).

Die Zytotoxizität von Siliciumcarbid-Whiskern wurde an murinen Alveolarmakrophagen bestimmt. Es wurden die Effekte von Siliciumcarbid-Whisker, Kaliumoctatitanat und Chrysotil-Asbest miteinander verglichen. Die Bestimmung der toxischen Effekte erfolgte mittels „cell magnetometry“ und LDH-Assay. Dabei wurde ein dosisabhängiger positiver Effekt für alle Fasern beobachtet (Shibata et al. 2007).

In einer Studie wurde die nukleäre Translokation von NF-κB mittels immunhistochemischer Färbung mit einem Antikörper gegen p50 (NF-κB-Untereinheit) als Aktivator pro-inflammatorischer Gene in humanen A549-Lungenepithelzellen untersucht. Wasserstoffperoxid als Positivkontrolle verursachte eine dosisabhängige Aktivierung von NFκB. Die RCF1- und Siliciumcarbid-Fasern wurden wie auch Amosit-Asbest positiv getestet. 60,9 % der Siliciumcarbid-Fasern wiesen eine Länge von > 10 µm auf und 27,6 % eine Länge > 20 µm (Brown et al. 1999).

Die Autoren bestimmten in vitro bei A549-Lungenepithelzellen des Menschen die durch Siliciumcarbid-Fasern (von Advanced Composite Materials Corporation; k. w. A.) ausgelöste Aktivierung und Translokation von NF-κB in den Zellkern. Nach der Hypothese der Autoren wurde damit die Expression von Genen, die für die Entzündung bestimmend sind, erfasst. Die Siliciumcarbid-Fasern waren zu 61 % länger als 10 µm und zu 28 % länger als 28 µm. Die angewandte Konzentration betrug 8,24 × 10⁶ Fasern pro ml. Die achtstündige Inkubation bewirkte im Vergleich mit langen Amosit-Fasern eine stärkere Verlagerung und Aktivierung von NF-κB aus dem Zytoplasma in den Zellkern. Curcumin unterband diese Translokation, obwohl es im Parallelversuch mit Amosit kaum Einfluss hatte. Da die Autoren jedoch in früheren Untersuchungen nur eine geringe Abnahme physiologischer Antioxidantien (z. B. Glutathion) in der Lungenauskleidungsflüssigkeit („lung-lining fluid“) nach Siliciumcarbid-Applikation beobachtet hatten, vermuteten sie, dass nicht oxidativer Stress (entgegen der Erwartung), sondern Mobilisierung intrazellulärer Ca⁺⁺-Ionen die Translokation ausgelöst hatte. Curcumin störte diesen Calciumionenfluss und blockierte damit die Expression entzündungsfördernder Gene. Insgesamt bleibt der Aktivierungsmechanismus der Translokation unklar. Die Autoren sind jedoch der Meinung, dass die Translokation nicht, jedenfalls nicht hauptsächlich, durch freigesetzte ROS bedingt ist (Brown et al. 2000).

7 Bewertung

Die Siliciumcarbidfasern sind künstlich hergestellte anorganische Fasern von hoher Biobeständigkeit, die vielseitig verwendet werden können. Das Zielorgan der Wirkung von Siliciumcarbidfasern ist die Lunge.

Krebserzeugende Wirkung. Bei inhalativer, intratrachealer und intraperitonealer bzw. intrapleuraler Applikation bewirken Siliciumcarbidfasern erhöhte Tumorinzidenzen bei Ratten und Hamstern. Aus diesen Versuchen ergeben sich eindeutige Hinweise auf eine starke kanzerogene Wirkung von Siliciumcarbidfasern im Tierversuch. Dies steht im Einklang mit starken entzündlichen Wirkungen und einer hohen Biopersistenz, die die starken krebserzeugenden Wirkungen von kritischen Fasern bedingen. Neue epidemiologische Studien geben Hinweise auf eine Erhöhung der Lungentumorinzidenz bei gegen Siliciumcarbid exponierten Personen. Da diese Studien methodische Mängel bezüglich Expositionscharakterisierung (Mischexposition) und adäquater Berücksichtigung von Confoundern zeigen, wird die Einstufung von Siliciumcarbid-Faserstaub in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 beibehalten.

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

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

Keimzellmutagene Wirkung. Aus den vorliegenden Daten zur Genotoxizität ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung von Siliciumcarbidfasern. Deshalb erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

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. DOI: [10.2486/indhealth.39.168](https://doi.org/10.2486/indhealth.39.168)
- Akiyama I, Ogami A, Oyabu T, Yamato H, Morimoto Y, Tanaka I (2003) Clearance of deposited silicon carbide whisker from rat lungs inhaled during a 4-week exposure. *J Occup Health* 45: 31–35. DOI: [10.1539/joh.45.31](https://doi.org/10.1539/joh.45.31)
- Akiyama I, Ogami A, Oyabu T, Yamato H, Morimoto Y, Tanaka I (2007) Pulmonary effects and biopersistence of deposited silicon carbide whisker after 1-year inhalation in rats. *Inhal Toxicol* 19: 141–147. DOI: [10.1080/08958370601051784](https://doi.org/10.1080/08958370601051784)
- Bégin R, Dufresne A, Cantin A, Massé S, Sébastien P, Perrault G (1989) Carborundum pneumoconiosis. Fibers in the mineral activate macrophages to produce fibroblast growth factors and sustain the chronic inflammatory disease. *Chest* 95: 842–849. DOI: [10.1378/chest.95.4.842](https://doi.org/10.1378/chest.95.4.842)
- Boudard D, Forest V, Pourchez J, Boumahdi N, Tomatis M, Fubini B, Guilhot B, Cottier M, Grosseau P (2014) In vitro cellular responses to silicon carbide particles manufactured through the Acheson process: impact of physico-chemical features on pro-inflammatory and pro-oxidative effects. *Toxicol In Vitro* 28: 856–865. DOI: [10.1016/j.tiv.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.02.012)
- Brooks AL, Mitchell CJ, Lloyd C, McDonald KE, Johnson NF (1992) Genotoxic effects of silicon carbide fibers. *In Vitro Toxicol* 5: 51–58
- Brown DM, Beswick PH, Donaldson K (1999) Induction of nuclear translocation of NFκB in epithelial cells by respirable mineral fibres. *J Pathol* 189: 258–264. DOI: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199910\)189:2<258::AID-PATH410>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199910)189:2<258::AID-PATH410>3.0.CO;2-E)
- Brown DM, Beswick PH, Bell KS, Donaldson K (2000) Depletion of glutathione and ascorbate in lung lining fluid by respirable fibres. *Ann Occup Hyg* 44: 101–108. DOI: [10.1016/S0003-4878\(99\)00078-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(99)00078-2)
- Bruch J, Rehn B, Duval-Arnould G, Efskind J, Röderer G, Sébastien P (2014) Toxicological investigations on the respirable fraction of silicon carbide grain products by the in vitro vector model. *Inhal Toxicol* 26: 278–288. DOI: [10.3109/08958378.2014.885099](https://doi.org/10.3109/08958378.2014.885099)
- Bugge MD, Kjuus H, Martinsen JI, Kjærheim K (2010) Cancer incidence among short- and long-term workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Scand J Work Environ Health* 36: 71–79. DOI: [10.5271/sjweh.2875](https://doi.org/10.5271/sjweh.2875)
- Bugge MD, Førelund S, Kjærheim K, Eduard W, Martinsen JI, Kjuus H (2011) Mortality from non-malignant respiratory diseases among workers in the Norwegian silicon carbide industry: associations with dust exposure. *Occup Environ Med* 68: 863–869. DOI: [10.1136/oem.2010.062836](https://doi.org/10.1136/oem.2010.062836)

- Bye E, Eduard W, Gjonnes J, Sorbroden E (1985) Occurrence of airborne silicon carbide fibers during industrial production of silicon carbide. *Scand J Work Environ Health* 11: 111–115. DOI: [10.5271/sjweh.2245](https://doi.org/10.5271/sjweh.2245)
- Cullen RT, Miller BG, Davis JMG, Brown DM, Donaldson K (1997) Short-term inhalation and in vitro tests as predictors of fiber pathogenicity. *Environ Health Perspect* 105: 1235–1240. DOI: [10.2307/3433539](https://doi.org/10.2307/3433539)
- Davis JMG, Brown DM, Cullen RT, Donaldson K, Jones AD, Miller BC, McIntosh C, Searl A (1996) A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibers. *Inhal Toxicol* 8: 747–770. DOI: [10.3109/08958379608995209](https://doi.org/10.3109/08958379608995209)
- Dion C, Dufresne A, Jacob M, Perrault G (2005) Assessment of exposure to quartz, cristobalite and silicon carbide fibres (whiskers) in a silicon carbide plant. *Ann Occup Hyg* 49: 335–343. DOI: [10.1093/annhyg/meh099](https://doi.org/10.1093/annhyg/meh099)
- Dufresne A, Perrault G, Sébastien P, Adnot A, Baril M (1987) Morphology and surface characteristics of particulates from silicon carbide industries. *Am Ind Hyg Assoc J* 48: 718–729. DOI: [10.1080/15298668791385471](https://doi.org/10.1080/15298668791385471)
- Dufresne A, Sébastien P, Perrault G, Massé S, Bégin R (1992) Pulmonary clearance of fibrous and angular SiC particulates in the sheep model of pneumoconiosis. *Ann Occup Hyg* 36: 519–530. DOI: [10.1093/annhyg/36.5.519](https://doi.org/10.1093/annhyg/36.5.519)
- Durand P, Bégin R, Samson L, Cantin A, Massé S, Dufresne A, Perreault G, Laflamme J (1991) Silicon carbide pneumoconiosis: a radiographic assessment. *Am J Ind Med* 20: 37–47. DOI: [10.1002/ajim.4700200104](https://doi.org/10.1002/ajim.4700200104)
- Føreland S, Bye E, Bakke B, Eduard W (2008) Exposure to fibres, crystalline silica, silicon carbide and sulphur dioxide in the Norwegian silicon carbide industry. *Ann Occup Hyg* 52: 317–336. DOI: [10.1093/annhyg/men029](https://doi.org/10.1093/annhyg/men029)
- Funahashi A, Schlueter DP, Pintar K, Siegesmund KA, Mandel GS, Mandel NS (1984) Pneumoconiosis in workers exposed to silicon carbide. *Am Rev Respir Dis* 129: 635–640
- Greim H (Hrsg) (1993) Faserstäube. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 19. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb0243fasd0019](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0243fasd0019)
- Gross P, deTreville RTP, Cralley LJ, Granquist WT, Pundsack FL (1970) The pulmonary response to fibrous dusts of diverse compositions. *Am Ind Hyg Assoc J* 31: 125–132. DOI: [10.1080/0002889708506221](https://doi.org/10.1080/0002889708506221)
- Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K (2014) Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol* 15: 1427–1428. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71109-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71109-X)
- Gunnæs AE, Olsen A, Skogstad A, Bye E (2005) Morphology and structure of airborne β -SiC fibres produced during the industrial production of non-fibrous silicon carbide. *J Mater Sci* 40: 6011–6017. DOI: [10.1007/s10853-005-4591-y](https://doi.org/10.1007/s10853-005-4591-y)
- Hayashi H, Kajita A (1988) Silicon carbide in lung tissue of a worker in the abrasive industry. *Am J Ind Med* 14: 145–155. DOI: [10.1002/ajim.4700140205](https://doi.org/10.1002/ajim.4700140205)
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Faserstäube, anorganisch. MAK Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 3: 1360–1416. DOI: [10.1002/3527600418.mb0243fasd0065](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0243fasd0065)
- Henschler D (Hrsg) (1987) Siliciumcarbid (faserfrei). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 13. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb40921nfad0013](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb40921nfad0013)
- 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. DOI: [10.3109/01902149609050843](https://doi.org/10.3109/01902149609050843)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2017) Silicon carbide. In: *Some nanomaterials and some fibres*, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 111. IARC Press, Lyon, 243–313. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/4518/8df270f8d3c20015be01cb6b4f6313b7b5047f14.pdf, abgerufen am 14 Mrz 2019
- Infante-Rivard C, Dufresne A, Armstrong B, Bouchard P, Thériault G (1994) Cohort study of silicon carbide production workers. *Am J Epidemiol* 140: 1009–1015. DOI: [10.1093/oxfordjournals.aje.a117190](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117190)
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2019) Siliciumcarbid, Faserstäube. GESTIS-Stoffdatenbank. http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/531771.xml?f=templates&fn=default.htm, abgerufen am 19 Aug 2019
- Johnson NF, Hoover MD, Thomassen DG, Cheng YS, Dalley A, Brooks AL (1992) In vitro activity of silicon carbide whiskers in comparison to other industrial fibers using four cell culture systems. *Am J Ind Med* 21: 807–823. DOI: [10.1002/ajim.4700210604](https://doi.org/10.1002/ajim.4700210604)
- Johnson NF, Hahn FF (1996) Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers or continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med* 53: 813–816. DOI: [10.1136/oem.53.12.813](https://doi.org/10.1136/oem.53.12.813)

- Li X, Zhang G, Tronstad R, Ostrovski O (2016) Synthesis of SiC whiskers by VLS and VS process. *Ceram Int* 42: 5668–5676. DOI: [10.1016/j.ceramint.2015.12.091](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.12.091)
- Marcer G, Bernardi G, Bartolucci GB, Mastrangelo G, Belluco U, Camposampiero A, Saia B (1992) Pulmonary impairment in workers exposed to silicon carbide. *Br J Ind Med* 49: 489–493. DOI: [10.1136/oem.49.7.489](https://doi.org/10.1136/oem.49.7.489)
- Massé S, Bégin R, Cantin A (1988) Pathology of silicon carbide pneumoconiosis. *Mod Pathol* 1: 104–108
- Miller BG, Jones AD, Searl A, Buchanan D, Cullen RT, Soutar CA, Davis JMG, Donaldson K (1999 a) Influence of characteristics of inhaled fibres on development of tumours in the rat lung. *Ann Occup Hyg* 43: 167–179. DOI: [10.1016/S0003-4878\(99\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(99)00019-8)
- Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K, Cullen RT, Bolton RE, Buchanan D, Soutar CA (1999 b) Influence of fibre length, dissolution and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg* 43: 155–166. DOI: [10.1016/S0003-4878\(99\)00018-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(99)00018-6)
- Ogami A, Morimoto Y, Yamato H, Oyabu T, Akiyama I, Tanaka I (2001) Short term effect of silicon carbide whisker to the rat lung. *Ind Health* 39: 175–182. DOI: [10.2486/indhealth.39.175](https://doi.org/10.2486/indhealth.39.175)
- Ogami A, Morimoto Y, Myojo T, Oyabu T, Murakami M, Nishi K, Kadoya C, Tanaka I (2007) Histopathological changes in rat lung following intratracheal instillation of silicon carbide whiskers and potassium octatitanate whiskers. *Inhal Toxicol* 19: 753–758. DOI: [10.1080/08958370701399869](https://doi.org/10.1080/08958370701399869)
- Osterman JW, Greaves IA, Smith TJ, Hammond SK, Robins JM, Thériault G (1989) Work related decrement in pulmonary function in silicon carbide production workers. *Br J Ind Med* 46: 708–716. DOI: [10.1136/oem.46.10.708](https://doi.org/10.1136/oem.46.10.708)
- Peraud A, Riebe-Imre M (1994) Toxic and chromosome-damaging effects of natural and man-made fibers in epithelial lung cells in vitro. In: Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdörster G (Hrsg) *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, ILSI monographs. ILSI Press, Washington, DC, 569–574
- Petran M, Cocărlă A, Băiescu M (2000) Association between bronchial hyper-reactivity and exposure to silicon carbide. *Occup Med* 50: 103–106. DOI: [10.1093/occmed/50.2.103](https://doi.org/10.1093/occmed/50.2.103)
- Pott F, Roller M, Rippe RM, Germann P-G, Bellmann B (1991) Tumours by the intraperitoneal and intrapleural routes and their significance for the classification of mineral fibres. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (Hrsg) *Mechanisms in fibre carcinogenesis*, NATO ASI Series, Bd 223. Springer US, Boston, MA, 547–565. DOI: [10.1007/978-1-4684-1363-2_48](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-1363-2_48)
- Rödelsperger K, Brückel B (2006) The carcinogenicity of WHO fibers of silicon carbide: SiC whiskers compared to cleavage fragments of granular SiC. *Inhal Toxicol* 18: 623–631. DOI: [10.1080/08958370600742987](https://doi.org/10.1080/08958370600742987)
- Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T (2001) Cancer incidence among workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Am J Epidemiol* 153: 978–986. DOI: [10.1093/aje/153.10.978](https://doi.org/10.1093/aje/153.10.978)
- Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T (2002) Non-malignant mortality among Norwegian silicon carbide smelter workers. *Occup Environ Med* 59: 345–347. DOI: [10.1136/oem.59.5.345](https://doi.org/10.1136/oem.59.5.345)
- Scansetti G, Piolatto G, Botta GC (1992) Airborne fibrous and non-fibrous particles in a silicon carbide manufacturing plant. *Ann Occup Hyg* 36: 145–153. DOI: [10.1093/annhyg/36.2.145](https://doi.org/10.1093/annhyg/36.2.145)
- Searl A, Buchanan D, Cullen RT, Jones AD, Miller BG, Soutar CA (1999) Biopersistence and durability of nine mineral fibre types in rat lungs over 12 months. *Ann Occup Hyg* 43: 143–153. DOI: [10.1093/annhyg/43.3.143](https://doi.org/10.1093/annhyg/43.3.143)
- Shibata K, Kudo Y, Tsunoda M, Hosokawa M, Sakai Y, Kotani M, Aizawa Y (2007) Magnetometric evaluation of the effects of man-made mineral fibers on the function of macrophages using the macrophage cell line RAW 264.7. *Ind Health* 45: 426–436. DOI: [10.2486/indhealth.45.426](https://doi.org/10.2486/indhealth.45.426)
- Skogstad A, Førelund S, Bye E, Eduard W (2006) Airborne fibres in the Norwegian silicon carbide industry. *Ann Occup Hyg* 50: 231–240. DOI: [10.1093/annhyg/mei081](https://doi.org/10.1093/annhyg/mei081)
- Søyseth V, Johnsen HL, Benth JS, Hetland SM, Kongerud J (2007) Production of silicon metal and alloys is associated with accelerated decline in lung function: a 5-year prospective study among 3924 employees in Norwegian smelters. *J Occup Environ Med* 49: 1020–1026. DOI: [10.1097/JOM.0b013e3181452830](https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181452830)
- Svensson I, Artursson E, Leanderson P, Berglind R, Lindgren F (1997) Toxicity in vitro of some silicon carbides and silicon nitrides: whiskers and powders. *Am J Ind Med* 31: 335–343. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0274\(199703\)31:3<335::aid-ajim10>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199703)31:3<335::aid-ajim10>3.0.co;2-1)
- Vaughan GL, Jordan J, Karr S (1991) The toxicity, in vitro, of silicon carbide whiskers. *Environ Res* 56: 57–67. DOI: [10.1016/s0013-9351\(05\)80109-4](https://doi.org/10.1016/s0013-9351(05)80109-4)

- Vaughan GL, Trently SA, Wilson RB (1993) Pulmonary response, in vivo, to silicon carbide whiskers. *Environ Res* 63: 191–201. DOI: [10.1006/enrs.1993.1140](https://doi.org/10.1006/enrs.1993.1140)
- Wang Q, Han C, Yang Y, Wang H, Wu W, Liu S, Kohyama N (1999) Biological effects of man-made mineral fibers (II) – their genetic damages examined by in vitro assay. *Ind Health* 37: 342–347. DOI: [10.2486/indhealth.37.342](https://doi.org/10.2486/indhealth.37.342)
- Xie W, Xie Q, Jin M, Huang X, Zhang X, Shao Z, Wen G (2014) The β -SiC nanowires (~100 nm) induce apoptosis via oxidative stress in mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Biomed Res Int* 2014: 312901. DOI: [10.1155/2014/312901](https://doi.org/10.1155/2014/312901)