

Graphit (Staub)*

MAK-Wert (2001)	4 mg/m³ E (Allgemeiner Staub-grenzwert) 1,5 mg/m³ A (Allgemeiner Staub-grenzwert)
Spitzenbegrenzung (1986)	vgl. die Abschn. V f) und V g) der MAK-Werte-Liste
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Chemische Bezeichnung	Modifikation des Kohlenstoffs
Kristallklasse/-struktur	1. dihexagonal-dipyramidal (Graphit 2H), kristallographisch: 6mm m (nach Schönflies D _{6h}) 2. ditrigonal-skalenoedrisch (Graphit 3R), kristallographisch: –3m (nach Schönflies D _{3d})
CAS-Nr.	7782-42-5
Formel	C
Molmasse	12,007
Schmelzpunkt	bei Normaldruck nicht vorhanden; bei Temperaturen >2500 °C plastisch verformbar
Siedepunkt	sublimiert bei ~ 3750 °C, verdampft im Vakuum bei ~ 3300 °C als C ₂
Löslichkeit	in Wasser und Säuren unlöslich
Härte (nach Mohs)	1 (natürlicher Graphit)

* Diese Bewertung bezieht sich nicht auf Faserstäube aus Graphit (vgl. Abschnitt III „Faserstäube“) oder auf Ultrafeinanteile (vgl. Abschnitt V h) der MAK- und BAT-Werte-Liste). Graphitstaub ist stets zusätzlich nach dem Gehalt an Quarz und dem Gehalt an PAH zu bewerten.

2 Graphit (Staub)

Allgemeine Charakterisierung

Chemische und physikalische Eigenschaften

Natürlicher Graphit ist von grau-schwarzer Farbe, abfärbend, undurchsichtig, unelastisch, besitzt einen metallischen bis matten Glanz und fühlt sich fettig an. Er ist hitzebeständig, in Säuren unlöslich und ein guter Leiter für Elektrizität und Wärme (Ramdohr und Strunz 1978; Rösler 1990). Graphit kann in verschiedenen Modifikationen vorliegen; außerdem kann zwischen natürlich vorkommendem und künstlich hergestelltem Graphit unterschieden werden.

Vorkommen

Lagerstätten und Hauptförderländer

Natürlicher Graphit wird in verschiedenen Ländern gefunden, auch in der Bundesrepublik Deutschland. Die Hauptförderländer sind China, Korea, Indien, Mexiko und Brasilien (Taylor 1994). Natürlicher Graphit entsteht aus organogenem Kohlenstoff in Magmiten. Durch Kontaktmetamorphose bilden sich in Schiefern und Quarziten Nester oder Lagen aus Graphit und regional metamorph findet er sich als Gemengteil in Paragneisen und Marmoren (Ramdohr und Strunz 1978). Als weiterer Lagerstättentyp sind Pegmatite zu nennen (Zeschke 1970).

Mit einem Aschegehalt von bis zu 20% ist der natürliche Graphit meist reich an Verunreinigungen (Rösler 1991).

Bei natürlichem Graphit wird zwischen der kristallinen Form und dem derben, häufig als „amorph“ bezeichneten Vorkommen unterschieden. Dabei ist der Begriff „amorph“ irreführend, da der Graphit in diesem Fall in mikrokristalliner Form vorliegt.

Kristallographisch können 2 Strukturvarianten des Graphits unterschieden werden: der hexagonal-dipyramidale (2H) mit der Schichtfolge 12121 und der seltenere trigonal-skalenoedrische (3R) mit der Schichtfolge 123123 Graphit (Ramdohr und Strunz 1978; Rösler 1990).

Vergesellschaftung und Nebenmineralisation (Paragenese)

Natürlicher Graphit kommt üblicherweise in Paragenese mit Quarz, Eisenmineralen und Granit vor (Hanoa 1983; Taylor 1985). Der Anteil an kristallinem Siliciumdioxid schwankt zwischen 2% und 25% (Dunner und Bagnall 1946; Gloyne et al. 1949; Hanoa 1983; Hofmann 1987; Parmeggiani 1950; Uragoda 1974).

Natürlicher Graphit enthält darüber hinaus bisweilen auch noch andere Verunreinigungen, wie Feldspat, Glimmer, Hornblende, Kalkspat und andere Minerale. Im Koks, in Holzkohle und in der Tierkohle bilden die „amorphen“ Bereiche den Hauptbestandteil. Feinkristalliner, in amorphen Kohlenstoff eingebetteter Graphit liegt im Glanzkohlenstoff und im Ruß vor. In Staubform tritt natürlicher Graphit meist als Mischstaub mit anderen Mineralen auf.

In der deutschen Lagerstätte Kropfmühl bei Passau sind die Graphit-Flöze sehr geringmächtig (0,5–5 m) und stark gefaltet, so dass bei der Gewinnung unvermeidbar viel Nebengestein (vor allem Feldspäte, Quarz) mit gefördert werden muss. Die Graphitkonzentration im Fördergut schwankt zwischen 15 und 35% (Frey 2001).

Herstellung und Verwendung

Synthetischer Graphit

Synthetischer Graphit wird durch thermische Zersetzung von Zechenkoks, Petrolkoks oder Anthrazit und seines Bindemittels, üblicherweise Steinkohlenteerpech, durch Erhitzen hergestellt (Holleman und Wiberg 1985). Die Charakteristik synthetischen Graphits hängt von der Qualität dieser Ausgangsprodukte, der Höhe der Temperatur und der Zeit der Hitzeeinwirkung und der damit verbundenen Ausbildung und Orientierung der kristallinen Strukturen ab (Taylor 1985). Scheidet man den Kohlenstoff aus kohlenstoffhaltigen Substanzen durch Erhitzen bei verhältnismäßig niedrigen Temperaturen (ca. 400 °C) ab, so erhält man Ruß. Temperaturen von ca. 800 °C führen zu einer festen Verfilzung der kleinen Kristalle (Koks, Glanzkohlenstoff). Bei Temperaturen von 1000 °C bis ca. 1500 °C bilden sich regellos orientierte, kristalline Aggregate, der Retortengraphit. Bei sehr hohen Temperaturen bis ca. 3000 °C erhält man größere Kristalle von zunehmender Orientierung, den eigentlichen synthetischen Graphit.

Synthetischer und natürlicher Graphit, speziell Elektrographit, unterscheiden sich in ihrer Kristallstruktur nicht. Unterschiede bestehen allerdings im polykristallinen Gefüge, dessen Eigenschaften (Grad der Kristallinität, Korngröße, Ausrichtung und Verbindung der Einzelkristalle untereinander) u.a. für die Härte und Leitfähigkeit des Elektrographits verantwortlich sind (Vohler et al. 1986).

Es ist üblich synthetischen und natürlichen Graphit für die weitere Produktion zu mischen, um die gewünschten Produktcharakteristika zu erreichen. Eine nachträgliche Differenzierung zwischen den beiden Arten des Graphits ist nach dem sogenannten Verschneiden nicht mehr möglich. Zusätzlich enthalten viele Graphitprodukte Cristobalit, Lehm, Kohle und verschiedene Ölprodukte (McMahon 1952; Rüttner et al. 1952).

Natürlicher und synthetischer Graphit finden in verschiedenen industriellen Bereichen Verwendung, z.B. in der metallurgischen, chemischen und Gießerei-Industrie. Ferner bei der Herstellung von Bleistiften, Neutronenmoderatoren für Kernreaktoren und Kohleelektroden.

Auch bei der Tiegelherstellung wird Graphit eingesetzt; hierbei ist zu beachten, dass die verwendeten Mischungen einen Anteil von 0–40% Schamotte enthalten (Heuschler et al. 1989).

Als weiterer Einsatzbereich sind Schmier- und Poliermittel zu nennen.

Ultrafeiner Graphitstaub

Ultrafeiner Graphitstaub (ellipsoide Form, 5–20 nm; Burch 1993) wird im Rahmen nuklearmedizinischer Untersuchungen in Form von Technegas eingesetzt (Amis et al. 1990; Ashburn et al. 1993; Bellen et al. 1993; Burch 1993; Isawa et al. 1994; James et al. 1992). Er ist von der Bewertung durch die vorliegende MAK-Begründung ausgenommen.

Graphitfasern

Carbon-/Graphit-, Kohle- und Pechfasern werden u.a. in Kompositwerkstoffen, im Flugzeugbau, in Turbinenflügeln, Druckgefäßen, Sportgeräten, Endo-Prothesen, künst-

4 Graphit (Staub)

lichen Herzklappen und in der Luft- und Raumfahrt eingesetzt (Holleman und Wiberg 1985).

Graphitfaserstäube, d.h. Fasern mit einer Länge $L > 5 \mu\text{m}$, einem Durchmesser $D < 3 \mu\text{m}$ und einem $L:D > 3:1$ sind von der Bewertung durch die vorliegende MAK-Begründung ausgenommen. Soweit Faserstaub im Sinne dieser Definition freigesetzt werden kann, ist dieser gesondert zu bewerten (vgl. Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste). Dies gilt nicht für die oftmals verwendeten Graphitfasern mit einem einheitlichen Durchmesser $D > 3 \mu\text{m}$ (Latzke und Hesse 1988), allerdings nur soweit es bei deren Verarbeitung nicht zur Freisetzung von Faserstäuben kommt.

Exposition

Sowohl bei Abbau und Aufbereitung von natürlichem Graphit als auch bei der Produktion und Verarbeitung von synthetischem Graphit kommt es zur Staubbildung. Bezüglich der partikulären Staub-Fractionen finden sich grobe Anteile vor allem bei der bergmännischen Gewinnung natürlichen Graphits. Alveolengängige Anteile von natürlichem Graphit fallen in Verarbeitung und Gewinnung an. Alveolengängige Anteile von synthetischem Graphit entstehen bei der Herstellung und Verarbeitung.

Graphit

Gewinnung

Bei der untertägigen Gewinnung von Graphit treten in der Regel Mischstäube auf, deren Zusammensetzung stark vom Verwachsungsgrad und den in der Lagerstätte vorherrschenden Nebengesteinen vor allem Quarz, Feldspatminerale, Glimmer, Hornblenden und Kalkspat abhängig ist. Graphit stellt mithin nur eine Komponente dieses Staubgemisches dar.

Generell kann für den deutschen untertägigen Graphitbergbau aufgrund gravimetrischer Messungen von alveolengängigem Staub (A-Staub) in verschiedenen Arbeitsbereichen im Jahr 1983 die Aussage gemacht werden (Bauer 2000), dass überwiegend A-Staub-Konzentrationen $< 1 \text{ mg/m}^3$ vorlagen. Im Zeitverlauf wurden die A-Staub-Konzentrationen durch Intensivierung der Wetterführung (Frischluf-Zuführung und Abluft-Absaugung) gesenkt. So schwankten im Jahr 1983 die A-Staub-Konzentrationen bei der Ladearbeit zwischen 0,56 und $1,22 \text{ mg/m}^3$; im Jahr 1991 wurden $0,4 \text{ mg/m}^3$ beim Einsatz eines Ladewagens nachgewiesen. In den Folgejahren wurden unter dem Begriff „Abbau“ messtechnisch mehrere Arbeitsvorgänge zusammengefasst, für deren A-Staub-Konzentrationen Werte zwischen 0,24 und $1,22 \text{ mg/m}^3$ bestimmt wurden, wobei letzterer Wert auf einer personenbezogenen Probennahme beruhte.

Aufbereitung

Für den Bereich der Aufbereitung kann ab 1983 auf Angaben zu den Staubverhältnissen durch gravimetrische A-Staub-Messungen zurückgegriffen werden, die in der Folgezeit in Abständen von 2–3 Jahren erneut überprüft wurden. Nach den stationären Messungen lagen an allen Arbeitsplätzen (Vorzerkleinerung, Mühle, Absacken, Veredelung, Flotation) A-Staub-Konzentrationen $< 1 \text{ mg/m}^3$ mit Niedrigstwerten von $0,15 \text{ mg/m}^3$ vor.

Verarbeitung

Bei der Verarbeitung liegen natürlicher Graphit oder synthetischer Graphit in den meisten Fällen nicht als reine Substanzen, sondern als ein Verschnitt vor. Außerdem sind sowohl in natürlichem als auch in synthetischem Graphit aufgrund der Lagerstättenverhältnisse bzw. der Herstellungsverfahren zusätzliche Stoffe enthalten. Hier sind vor allem Kontaminationen mit Quarz und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) zu nennen, die in nahezu allen Graphiten enthalten sind. Die Exposition gegenüber absolut reinem Graphit bildet daher in der Arbeitswelt die Ausnahme. In den meisten Fällen liegen Mischstäube bzw. verunreinigte Graphitstäube vor.

Verunreinigung durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH)

Als Begleitkomponenten müssen an bestimmten Graphitstaub-exponierten Arbeitsplätzen z.B. PAH angeführt werden, wobei Graphitstaub als Trägersubstanz fungiert (Kasparov et al. 1989; Mercado-Calderon 1993). Beim Brennen „grüner“ Formkörper (in Form gepresste Rohmaterial-Mischung) und der Graphitierung werden Temperaturen von ca. 1300°C bis 2800°C angewandt. Dabei wandelt sich das Vorprodukt zunehmend in ein Graphitgitter um. Nach Abschluss dieses Prozesses können im synthetischen Graphit-Produkt keine PAH bzw. sonstigen organischen Bestandteile nachgewiesen werden (Moulin et al. 1989). Die Graphitformkörper werden jedoch durch verschiedene Arbeitsgänge (u.a. Sägen, Drehen, Fräsen, Schleifen) bearbeitet. Dabei entsteht Staub. Dieser kann sich sekundär mit den in benachbarten Anlagen der Graphitfertigung (Imprägnierungsanlage, Brennöfen) auftretenden PAH beladen. Auch natürlicher Graphit kann PAH-Komponenten enthalten, so dass mit entsprechender PAH-Belastung zu rechnen ist. Personenbezogene Messungen in 2 Graphitelektroden-herstellenden Betrieben ergaben Mittelwerte von 0,17 µg BaP/m³ bzw. 2,7 µg BaP/m³. Nach Ansicht der Autoren gehört die Graphitelektroden-Herstellung zu den besonders PAH-belasteten Industriezweigen, ähnlich der Koks- und Brikettproduktion (Moulin et al. 1989).

Die im Graphitstaub enthaltenen Anteile an PAH sind stets getrennt von dieser Begründung zusätzlich zu bewerten.

Verunreinigung durch Quarz

Quarz kommt, wie unter „Vergesellschaftung und Nebenmineralisation (Paragenese)“ beschrieben, mit einem Anteil von ca. 2–25% im natürlichen Graphit vor. Abhängig vom Lagerstättentyp und der Faltung bzw. Zerklüftung der Lagerstätte werden beim Abbau unterschiedliche Mengen von Quarz mitgewonnen, die bei der Weiterverarbeitung möglichst vollständig entfernt werden müssen. Demnach ist mit den höchsten Quarz-Belastungen beim Abbau, vor allem aber bei der Aufbereitung von natürlichem Graphit zu rechnen.

In 2 Studien wurde neben der Graphitstaubbelastung in Graphitelektroden-herstellenden Betrieben auch die Siliciumdioxid-Belastung analysiert. So betrug die durchschnittliche Graphitstaubbelastung in einer japanischen Kohlenstoffelektrodenfabrik 57,6 mg/m³ (14,5–138,8 mg/m³). Staubanalysen (Röntgendiffraktometrie; k. w. A.; vgl. Messverfahren) zeigten, dass der Anteil von reinem Kohlenstoff bei 99,6% und der Anteil von kristallinem Siliciumdioxid bei weniger als 0,1% lag. Aufgrund des extrem niedrigen kristallinen Siliciumdioxid-Anteils wurde angenommen, dass es sich um synthetischen Graphit handelte; damit waren Siliciumdioxid-Konzentrationen in der

6 Graphit (Staub)

Größenordnung von $0,05 \text{ mg/m}^3$ nicht auszuschließen (Okutani et al. 1963). Die Bestimmung einer Belastungssituation in einem weiteren Graphitelektroden-herstellenden Betrieb in Polen ergab eine Gesamtstaubkonzentration von $65,5 \text{ mg/m}^3$, wobei für 43–54% der gemessenen Partikel eine Größe $<1 \mu\text{m}$ angegeben wurde. Der kristalline Siliciumdioxid-Anteil betrug 1,3%, so dass erhebliche Siliciumdioxid-Expositionen nicht ausgeschlossen werden konnten (Zahorski 1960).

Die im Staub enthaltenen Anteile von kristallinem Siliciumdioxid sind stets getrennt von dieser Begründung zusätzlich zu bewerten.

Graphitfasern

Als Arbeitsplätze, von denen eine potentielle Gefahr der Faserfreisetzung ausgeht, sind die Bereiche der Faserformung, -wicklung, der Faserschnitt, die Kompositherstellung und die Faserweberei zu nennen, wobei im letztgenannten Arbeitsbereich die höchste Faserfreisetzung zu erwarten ist (WHO 1993).

Messverfahren

Es liegen nur in sehr eingeschränktem Umfang Graphitstaub-Expositionsdaten vor. Der Grund hierfür ist u.a. darin zu suchen, dass bislang kein etabliertes Analyseverfahren zur Bestimmung von Graphit in Stäuben zur Verfügung steht. Die Erarbeitung eines solchen Verfahrens ist erforderlich, um durch zusätzliche Messungen die Expositionssituation in Arbeitsbereichen besser beurteilen zu können. Messergebnisse fehlen insbesondere für Arbeitsplätze mit potentieller Graphitfaserstaubbelastung.

Zusätzlich treten bei Graphitstaub-Messungen methodische Schwierigkeiten hinsichtlich der Kontaminationen auf. So liegen in der Röntgendiffraktometrie die relevanten Quarz- und Graphitreflexe im selben Winkelbereich. Weiterhin entziehen sich die stark an Graphit bindenden PAHs dem Nachweis (Gladkova 1990; Dufresne et al. 1987). Die Frage der Freisetzung und somit Bioverfügbarkeit der an Graphit adsorbierten PAH ist somit nicht hinreichend beurteilbar.

Alle vor 1983 im deutschen Graphitbergbau erhobenen Messwerte beruhten auf tyndallometrischen Messungen oder auf Auswertungen von Membranfilterproben mit Dräger-Handpumpen. Seit 1983 werden ausschließlich gravimetrische A-Staub-Messungen durchgeführt (Bauer 2000, 2001).

Bei der Auszählung der Membranfilterproben lag die Teilchenzahl bei den einzelnen Arbeitsvorgängen überwiegend bei $<100 \text{ Teilchen/cm}^3$. Auch die tyndallometrischen Konzentrationswerte ließen die relativ geringe Verstaubung bei den einzelnen Arbeitsvorgängen erkennen. Bei diesen Werten ist jedoch zu berücksichtigen, dass tyndallometrische Messungen, z.B. bei der Bohrhammer- und Abbauhammerarbeit, durch Ölnebel zu höheren Werten hin verfälscht werden können.

Wird näherungsweise für die Umrechnung tyndallometrischer Messwerte in gravimetrische A-Staub-Konzentrationen ein für den Steinkohlenbergbau empfohlener Umrechnungsfaktor von 0,3 in Ansatz gebracht (Bauer 1995), ergaben sich A-Staub-Konzentrationen von maximal 2 mg/m^3 , wobei unter Einbeziehung aller Arbeiten während des Schichtverlaufs einschließlich der Pausenzeiten eine Belastung von $<1,5 \text{ mg/m}^3$ angenommen werden kann.

Ein neues Analysenverfahren zur Spezies-Analyse von Graphit ist in Vorbereitung (BIA 2002).

Im Hinblick auf die unterschiedlichen Graphitqualitäten (mikrokristallin, grobkristallin, Verunreinigungen etc.) ist noch eine Entscheidung über einen einheitlichen Kalibrierstandard zu treffen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Für Graphit steht die inhalative Aufnahme im Vordergrund. Die groben Staubanteile (eintembar) werden in der Regel durch die Reinigungsfunktion des Respirationstraktes eliminiert. Dabei wird ein Anteil durch Verschlucken in den Magen-Darm-Trakt abgegeben. Fein- oder Ultrafeinstaub (A- und U-Fraktion) kann in die Alveolen gelangen (alveolengängig). Die eintembare sowie alveolengängige Staubfraktion verursachen zunächst einen allgemeinen Partikeleffekt. Durch wiederholte Staubbelastungen kann es zur Akkumulation und Beeinträchtigung der Clearance-Funktion in der Lunge kommen (vgl. Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997). Beim Menschen entwickeln sich nach wiederholter Exposition gegenüber Graphitstäuben am Arbeitsplatz knötchenförmige Lungenfibrosen bzw. Pneumokoniosen, die in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung von Lungenfunktionsstörungen begleitet sind. Allerdings handelt es sich meist um eine Mischstaubexposition insbesondere mit kristallinem Siliciumdioxid. Hinweise auf eine durch reinen Graphitstaub hervorgerufene fibrotische Erkrankung finden sich in einigen Studien. In Tierversuchen ist eine schwach fibrogene Wirkung nach Exposition gegenüber Graphitstaub festgestellt worden.

Epidemiologische Studien geben Hinweise auf ein kanzerogenes Risiko bei Arbeitern nach beruflicher Exposition gegenüber Graphitstäuben, die entweder mit PAH belastet oder nicht charakterisiert sind. Somit ist für reinen Graphitstaub hinsichtlich des tumorigenen Risikos keine Aussage möglich.

Untersuchungen zur Genotoxizität, Reizwirkung, Reproduktionstoxizität und Sensibilisierung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Die chronische inhalative Aufnahme von Graphitstaub führte beim Menschen zu Pneumokoniosen und nachfolgend zu Lungenfunktionsstörungen (Okutani et al. 1963). Bei Versuchstieren wurden nach inhalativer bzw. intratrachealer Verabreichung geringe entzündliche Reaktionen sowie schwach fibrogene Wirkungen im Respirationstrakt beobachtet (Anderson et al. 1989; USAMRDC 1991; Bovet 1952; Ray et al. 1951). Durch wiederholte Exposition und aufgrund der geringen Löslichkeit von Graphitstaub kann eine Akkumulation von Staubpartikeln in der Lunge von Mensch und Tier hervorgerufen werden. Dies kann sowohl zur Beeinträchtigung der Selbstreinigungsfunktion als auch zu entzündlichen Veränderungen der Lunge führen. Die Fremdkörper (Staubpartikel oder Agglomerate aus Staubpartikeln) können entzündliche Prozesse des umliegenden Gewebes hervorrufen und somit eine Fibrosierung induzieren. Der Fremdkörper selbst kann über eine Entzündungsreaktion in einem Fremdkörpergranu-

8 Graphit (Staub)

lom eingeschlossen oder nach Phagozytose durch Makrophagen oder Pneumozyten in den Organellen abgelagert werden. Die durch die phagozytierten schwerlöslichen Partikel eingeschränkte Mobilität der Makrophagen führt zu weiteren Funktionsänderungen dieser Zellen sowie, nachfolgend, zu einer chronisch-entzündlichen Reaktion in der Lunge (ACGIH 1992; Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997). Bezüglich weiterer Einzelheiten zum Wirkungsmechanismus schwerlöslicher Stäube sei auf die Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ (1997) verwiesen.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Es liegen keine Angaben vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Bei einem Patienten, der Jahre zuvor eine Verletzung durch eine Bleistiftmine erlitten hatte, wurde ein Fremdkörpergranulom der Konjunktiva des Auges beschrieben. Die Untersuchung ergab den Verdacht auf einen graphithaltigen Fremdkörper (Guy und Rao 1985/1986). In einem weiteren Fall wurde bei einem 6-jährigen Kind, das wiederholt über starke Kopfschmerzen klagte, ein intrazerebraler Abszess und ein Teil einer graphithaltigen Bleistiftmine im linken posterioren tempero-parietalen Bereich festgestellt. Die Eltern konnten keine Angaben zu Zeitpunkt und Hergang der Verletzung machen (Mikhael und Mattar 1977).

4.2 Wiederholte Exposition

In Tabelle 1 sind zum besseren Überblick Fallberichte und epidemiologische Untersuchungen zusammengefasst.

4.2.1 Fallberichte

Bei Arbeitern, die im Bergbau, der Graphitmühle sowie der Graphitelektroden-Herstellung sowie an weiteren mit Graphitstaub-belasteten Arbeitsplätzen beschäftigt waren, traten Pneumokoniosen auf, die teilweise tödlich endeten (vgl. Tabelle 1; Miller und Ramsden 1961). Ätiologisch kann eine Staub-Belastung mit Graphit, mit kristallinem Siliciumdioxid (Siliciumdioxid-Theorie, Silikose), mit Steinkohle, einem Mischstaub oder einer Kombination, aber auch eine Infektion mit Myobakterium tuberculosis (Tuberkulose-Theorie) in Betracht kommen (Parkes 1982). So fiel bei 4 Fällen die Testung auf Tuberkulose (immunologisch, bakteriologisch; vgl. Tabelle 1) in 4 Fällen (Jaffé 1951; Pendergrass et al. 1967, 1968; Uragoda 1972; Watson et al. 1959) positiv aus, wobei die Autoren in 2 Fällen eine Tuberkulose-bedingte Pneumokoniose diagnostizierten und in den anderen Fällen keine Aussage hinsichtlich der Beteiligung von Tuberkel-Bazillen an der Entwicklung der Pneumokoniosen machten (Uragoda 1972; Watson et al. 1959).

Tab. 1. Fälle von Lungenerkrankungen bei Staub-exponierten Arbeitern der Graphit-abbauenden und -verarbeitenden Industrie (ergänzt nach Hanoa 1983)

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungs- dauer	Fälle	Staub	Untersuchungs- methoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
Graphitstaub mit höherem Siliciumdioxid-Anteil					
Dassanayake 1948	A. Graphitbergbau, k.w.A.	A. 4	Ceylon-Graphit (natürlich), keine Staub-Analyse	A. Röntgenbild, klinische Untersuchung	A. nicht weiter spezifizierte diffuse Fibrose
	B. Graphit- aufarbeitung, k.w.A.	B. n.a.	Ceylon-Graphit (natürlich), keine Staub-Analyse	B. Röntgenbild, klinische Untersuchung	B. nicht weiter spezifizierte diffuse Fibrose
Engelmann 1954	A. Graphitmühle, k.w.A.	A. 5	natürlicher Graphit mit freiem SiO ₂	A. Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie	A. Mischstaub- Pneumokoniose
	B. Graphitbergbau (Untertage), k.w.A.	B. 1	natürlicher Graphit mit freiem SiO ₂	B. Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie	B. Mischstaub- Pneumokoniose
	C. Graphitbergbau und -mühle, k.w.A.	C. 4	natürlicher Graphit mit freiem SiO ₂	C. Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie	C. Mischstaub- Pneumokoniose
Faulkner 1940	Ofen-Gießerei, 38 Jahre	1	Graphit mit hohem Gehalt an SiO ₂ und Eisen	Röntgenbild (keine Anzeichen einer Tuberkulose), klinische Untersuchung, Autopsie	Anthrakose, Silikose, Siderose mit pulmonaler Fibrose
Gaensler et al. 1966	Galvanoplastik (Druckindustrie), 18–40 Jahre	4	natürlicher Graphit mit Spuren anderer Minerale (2 Fälle, k.w.A.), natürlicher Graphit mit ca. 5% und α -Quarz α -Cristobalit (1 Fall)	klinische Untersuchung, Röntgenbild (3 Fälle), Autopsie (3 Fälle), Sputumdiagnostik (negativ), Tuberkulin- Test (negativ), Röntgendiffraktometrie von Lungengewebe (2 Fälle)	Progressive massive Fibrose, keine Silikose; SiO ₂ spielte, wenn überhaupt, eine untergeordnete Rolle
Gloyne et al. 1949	A. Entladen von Schiffen, Roh- material (vorrangig Graphit, auch Sand), 37 Jahre	A. 1	Graphit (natürlich?) mit SiO ₂ , Sand und Silikatmineralen	A. Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie, Tuberkulose (negativ)	A. noduläre Fibrose, Mischstaub- Graphit- Pneumokoniose
	B. Mühle für ver- schiedene Roh- materialien für die Tiegelproduktion, 27 Jahre; zuvor Heizer und Pflasterer 5 und 4 Jahre	B. 1	Graphit mit SiO ₂ , Kohle, Gips, Sand und Gesteinsstaub	B. Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie, Sputumdiagnostik (negativ)	B. noduläre Fibrose, Mischstaub- Graphit- Pneumokoniose

10 Graphit (Staub)

Tab. 1. Fortsetzung

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungs- dauer	Fälle	Staub	Untersuchungs- methoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
Harding und Oliver 1949	A. Graphitmühle, 10–19 Jahre, 1 Arbeiter, 18 Jahre 1 Arbeiter, zuvor Schuhmacher	A. 3	natürlicher Graphit mit 3,6–10% freiem SiO ₂ , 8–18,6% Silikat, 0,8–4,5% Eisen; Lungengewebe: 1,14–1,77% Gesamt-SiO ₂ ; 0,47–0,56% freies SiO ₂ ; 0,98–1,07% Fe ₂ O ₃	A. Autopsie, Röntgen- bild und klinische Untersuchung (2 Fälle), Untersuchung auf Tuberkulose (negativ), Bestimmung des Mineralgehaltes in % des Lungentrocken- gewichtes (1 Fall), Röntgenstrukturanalyse, chemische Analyse (k. w. A.)	A. noduläre Fibrose, Mischstaub- Graphit- Pneumokoniose mit Tendenz Silikose/ Anthrakose (2 Fälle)
	B. Graphitmühle, 22–41 Jahre, 2 Arbeiter, 12 Jahre als Graphitmischer	B. 6	natürlicher Graphit mit 4–10% freiem SiO ₂	B. Röntgenbild	B. Mischstaub- Graphit- Pneumokoniose
Koopmann 1924	Graphitmühle, 15 Jahre	1	Graphit (natürlich?), keine Staub-Analyse	Röntgenbild, Autopsie	Mischstaub- Pneumokoniose
Lapenas et al. 1982	Kontrolleur für Elektrotechnik, Belastung durch Talk-Puder im häuslichen Bereich	6	Talkpuder- belastung	Röntgenbild, Lungen- biopsie (5 Fälle), Autopsie (1 Fall), Licht- und Rasterelek- tronenmikroskopie	interstitielle Fibrose, pulmonale Talkose, Steinkohlen- bergarbeiter- Pneumokoniose, Mica-Pneumo- koniose, Mischstaub- Fibrose
	Heimarbeiterin, täglicher Talkpuder- Gebrauch		Talkpuder- belastung		
	Pigmentmischer, 21 Jahre		Pigmente		
	Kettengurtfabrik, 20 Jahre		Graphitstaub- belastung		
	Schiefer- Steinbruch, 12 Jahre		Glimmer wurde in der Lunge nachgewiesen		
	Heimarbeiterin, Reinigung der Kleidung des Mannes der Glimmer abfüllte		Glimmerstaub		

Tab. 1. Fortsetzung

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungs- dauer	Fälle	Staub	Untersuchungs- methoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
Lochtkemper und Teleky 1932	A. Tiegel-Fabrik Mischer für Rohstoffe für feuerfeste Steine, 8 Jahre; Graphittiegelfabrik, 32 Jahre Blendsteinfabrik (Presse), 2 Jahre; Graphittiegelfabrik, 29 Jahre (5 Jahre Mühle, 24 Jahre Formerei) Quarzit-Stein- bruch, ½ Jahr; Graphittiegelfabrik, 27 Jahre Graphittiegelfabrik, 22 Jahre (11 Jahre Maschi- nist, 11 Jahre Meister) Graphittiegelfabrik als Reparatur- schlosser, 6 Jahre	A. 5	natürlicher Graphit und Ton, 4–6% SiO ₂	A. Röntgenbild, klinische Untersuchung	A. zirrhotische Lungentuber- kulose (2 Fälle), Mischstaub- Graphit- Pneumokoniose
	B. Fabrik zur Herstellung von feuerfesten Steinen Graphit-Tiegel- herstellung, 23 Jahre; Quarzitmühle, 2 ½ Jahre	B. 1	natürlicher Graphit mit SiO ₂ und quarzhaltigem Ton	B. Röntgenbild, klinische Untersuchung	B. Silikose
Mazzucchelli et al. 1996	verschiedene Arbeitsplätze in der Metallurgie, meistens in der Tiegel-Manufaktur, k. w. A.	1	natürlicher Graphit, 3,6–10% Quarz, Glimmer, Eisen- und andere Minerale	Röntgenbild, Computertomographie, klinische Untersuchung, Sputumdiagnostik auf „asbestfreie eisen- haltige Körperchen“	mehrkernige Riesenzellen mit „asbest- freien eisenhal- tigen Körper- chen“, einfache Pneumokoniose (k. w. A.)

12 Graphit (Staub)

Tab. 1. Fortsetzung

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungsdauer	Fälle	Staub	Untersuchungsmethoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
Parmeggiani 1950	Graphitbergbau, -mühle, Graphit-elektroden-Herstellung, k.w.A.	24	natürlicher Graphit mit 11% SiO ₂ ; 8,56% Al ₂ O ₃ ; 3,97% Fe ₂ O ₃	Röntgenbild, klinische Untersuchung	Mischstaub-Graphit-Pneumokoniose
Pendergrass et al. 1967, 1968	A. 7: verschiedene Arbeitsbereiche in der Graphit-industrie, k.w.A. B. 4: Graphit-Fabriken, k.w.A.	11	natürlicher Graphit unterschiedlicher Herkunft, Exposition auch gegenüber anderen Stäuben (Glimmer, Tonminerale, Quarz und Eisenminerale)	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Biopsie (2 Fälle), Autopsie (3 Fälle), Tuberkulose-Test (positiv in 2 Fällen), Tuberkulin-Test (positiv in 1 Fall)	Fibrose, mehrkernige Riesenzellen mit Asteroidkörperchen, Mischstaub-Pneumokoniose größtenteils bedingt durch Quarz
Petsonk et al. 1988	Graphitelektroden-Fabrik (2 Fälle), Kohleabbau Untertage (1 Fall), Ladetätigkeit, Packer für Elektroden (2 Fälle), 24–35 Jahre	5	k.A. zu Graphit, kristallinem SiO ₂ und Alumosilikaten (4fach höher als in der Lunge von Stadtbewohnern), Eisenoxid, Eisen-Aluminiumoxid, Kaolin, Feldspat (1 Fall)	Röntgenbild (1 Fall), klinische Untersuchung einschließlich Lungenfunktionsprüfung (forciertes Expirationsvolumen, forcierte Vitalkapazität), Mineralgehalt in % des Trockengewichtes einer Lungenbiopsie (1 Fall), Raster-Elektronenmikroskopie, Röntgenspektrometrie (1 Fall)	vermutlich Mischstaub-Pneumokoniose
Ranasinha und Uragoda 1972	Graphitbergbau, k.w.A.	78	natürlicher Graphit mit freiem SiO ₂	70-mm Röntgenbild, klinische Untersuchung von 73 Fällen, Sputumdiagnostik (negativ)	massive Fibrose, Mischstaub-Pneumokoniose, keine Silikose und keine reine Graphit-Pneumokoniose
Stein und Wöckel 1991	Graphitmühle und übertägige Aufbereitung, 14 Jahre	1	natürlicher Graphit mit kristallinem SiO ₂ , Titan, Al, Ca, Fe, P, Mg, Na Lungengewebe: 8% Silicium sowie Fe, K, Al, P, Mg, Na, K	Röntgenbild, Computertomographie, bronchioalveoläre Lavage, klinische Untersuchung einschließlich Lungenfunktionsprüfung und Sputumdiagnostik (negativ), Lungenbiopsie, energiedispersive Röntgenmikroanalyse	mehrkernige Riesenzellen mit Asteroidkörperchen, Mischstaub-Pneumokoniose

Tab. 1. Fortsetzung

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungs- dauer	Fälle	Staub	Untersuchungs- methoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
Uragoda 1972	Graphitbergbau, 13–40 Jahre	3	natürlicher Graphit mit freiem SiO ₂	Röntgenbild, klinische Untersuchung	Tuberkulose- Pneumokoniose
Uragoda 1972	Graphitbergbau, k.w.A.	1	natürlicher Graphit mit freiem SiO ₂	70-mm Röntgenbild, klinische Untersuchung	Graphit- Pneumokoniose erschwert durch Tuberkulose
Vogt und Rüttner 1988	Graphitwerk, k.w.A.	6	Lungengewebe: Graphit mit 10–46% Quarz (3 Fälle), mit SiC (1 Fall), mit Quarz (1 Fall; qualitative Bestimmung), keine Bestimmung (1 Fall)	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autop- sie, Gesamtstaub- und Mineralgehalt in % des Lungentrockengewich- tes (5 Fälle) nach Formamidaufschluß, Röntgendiffraktome- trie, Infrarot-Spektro- skopie	noduläre Fibrose, Mischstaub- Pneumokoniose
Zahorski 1960	Elektroden-Herstel- lung aus Kohle, 10–15 Jahre	24	synthetischer Gra- phit mit 1,3% SiO ₂	Röntgenbild, klinische Untersuchung	Mischstaub- Pneumokoniose, bei der SiO ₂ eine aktivie- rende Rolle spielte
Zahorski et al. 1975	Elektroden-Herstel- lung aus Kohle, Mahlwerk, k.w.A.	86	synthetischer Graphit mit SiO ₂	Röntgenbild, klinische Untersuchung	Mischstaub- Pneumokoniose ähnlich der Pneumokoniose von Kohle- arbeitern
Graphitstaub mit geringerem Siliciumdioxid-Anteil					
Brauss 1954	Graphit-Fabrik, k.w.A.	8	Graphit (synthetisch?), kein Quarz	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Röntgenfeinstruktur- Analyse	reine Graphit- Pneumokoniose
Dunnar und Bagnall 1946	k.A.	1	Graphit (k.w.A.), keine Staub-Analyse	Röntgenaufnahme, klinische Untersuchun- gen, Sputumdiagnostik auf Tuberkelbazillen (negativ), Autopsie	Pneumokoniose (Anthrakosili- kose)

14 Graphit (Staub)

Tab. 1. Fortsetzung

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungs- dauer	Fälle	Staub	Untersuchungs- methoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
Jaffé 1951	Graphitbergbau, k.w.A.	1	Graphit mit 0,23% SiO ₂ im Lungen- gewebe, keine Staub-Analyse	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Tumor- entfernung, Histologie, Tuberkulin-Test (posi- tiv), chemische Analyse (k.w.A.) des SiO ₂ - Gehaltes in % des Trockengewichtes der Lunge	Lungentumor, Riesenzellen mit Asteroidkör- perchen, nodu- läre Fibrose, reine Graphit- Pneumokoniose, wobei die Ätiologie des Graphits nicht zweifelsfrei geklärt ist
Lister 1961	Bearbeitung von Graphitstäben an der Drehbank, Handlanger im Baugewerbe, 25 Jahre; danach Dreher für Graphitstäbe, <17 Jahre	1	synthetischer Graphit, <0,02% freies SiO ₂	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Sputum- diagnostik auf Tuber- kelbazillen (negativ), Spektrometrie, chemi- sche Analyse (k.w.A.)	„nahezu“ reine Graphit- Pneumokoniose
Lister und Wimborne 1972	Bearbeitung von Graphitstäben an der Drehbank, Handlanger im Baugewerbe, 25 Jahre; danach Dreher für Graphitstäbe, 17 Jahre	1	synthetischer Graphit, <0,02% freies SiO ₂	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie (follow up, vgl. Lister 1961)	noduläre Fibrose, „nahezu“ reine Graphit- Pneumokoniose
McMahon 1952	Galvanik-Industrie (k.w.A.)	1	Graphit (synthe- tisch?) mit nicht- identifizierten kristallinen Verunreinigungen, kein SiO ₂ nach- weisbar	Autopsie, Röntgendif- fraktometrie, Polarisati- ons-Mikroskopie	Pneumokoniose durch Graphit verursacht
Meiklejohn 1958	Verarbeitung von hochreinem Kohlenstoff für Lampenelektroden (k.w.A.) A: 7 Monate–23 Jahre	 A. 8	 „nahezu“ reiner Kohlenstoff, Spuren von SiO ₂	Röntgenbild	 A. einfache Pneumokoniose

Tab. 1. Fortsetzung

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungs- dauer	Fälle	Staub	Untersuchungs- methoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
	B: z.T. über 40 Jahre	B. 3	Retorten-Kohlen- stoff, Spuren von SiO ₂		B. einfache (2 Fälle) und schwere Pneumokoniose (1 Fall)
		C. 5	„nahezu“ reiner Kohlenstoff, Spuren von SiO ₂		C. Pnemo- koniose A+B+C: Pneumokoniose ist auf Staub- Exposition zurückzuführen
Miller und Ramsden 1961	Lageraum für Ruß >21 Jahre	1	Lungengewebe: Graphit mit 0,4% SiO ₂ und 0,15% Fe ₂ O ₃ , wenig Mullit und Talk sowie fragwürdige Spuren von Quarz und Cristobalit	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie, histologi- scher Tuberkulose- Nachweis (negativ), Gesamtstaub- und Mineralgehalt in % des Lungentrockenge- wichtes, Röntgendif- fraktometrie, Elektro- nenmikroskopie	progressive massive Fibrose, Pneumokoniose eventuell bedingt durch Kombination aus „Carbon black“ und Tuberkulose
Okutani et al. 1963	Graphitelektroden- Fabrik	113	Graphit mit <0,1% freiem SiO ₂	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autopsie (2 Fälle), Untersuchung auf Tuberkulose (negativ), Röntgendiffrakto- metrie	Graphit- Pneumokoniose
Rüttner et al. 1952	Graphit-Fabrik, 21 Jahre	1	Graphit (synthetisch?) und SiC, kein Quarz oder SiO ₂	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autop- sie, kristalloptische und Röntgenfeinstruktur- Analyse	noduläre Fibrose, Pseudoasbes- tosekörperchen, Graphit- Siliciumcarbid- bedingte Pneumokoniose

16 Graphit (Staub)

Tab. 1. Fortsetzung

Literatur	Arbeitsplatz, Tätigkeit, Beschäftigungs- dauer	Fälle	Staub	Untersuchungs- methoden	Befunde und deren Interpretation durch die Autoren
Watson et al. 1959	Graphitelektroden- Fabrik	9	synthetischer Graphit, in 2 Fällen mit SiC, Mullit, 0,05– 0,13% SiO ₂ und Spuren von Glimmer und Quarz im Lungengewebe, Graphit-Partikel- größe (1 Fall): <1,8 µm (94,1%), >1,8 – 10,2 µm (5,9%)	Röntgenbild, klinische Untersuchung, Autop- sie (3 Fälle), bakterio- logische Untersuchung (von 2 untersuchten Fällen 1 Fall positiv), Gesamtstaub- und Mineralgehalt in % des Lungentrockengewich- tes (2 Fälle)	einfache und schwere Pneu- mokoniose ver- mutlich bedingt durch kohlen- stoffhaltige Stoffe, Tuber- kulose-bedingte Pneumokoniose (1 Fall)

Abkürzungen: Al: Aluminium; Fe₂O₃: Eisenoxid; K: Kalium; k.A.: keine Angaben; k.w.A.: keine weiteren Angaben; n.A.: nicht angegeben; S: Schwefel; SiC: Siliciumcarbid; SiO₂: Siliciumdioxid; z.T.: zum Teil; ?: fragwürdig

Das klinische und radiologische Bild der Graphitstaub-Pneumokoniose (Graphitose) ist dem der Bergarbeiter- und anderen Mischstaub-Pneumokoniosen ähnlich (Dunner und Bagnall 1946; Gloyne et al. 1949; Harding und Oliver 1949; Lister und Wimborne 1972; Meiklejohn 1958; Watson et al. 1959). Eine Graphit-Exposition ist makroskopisch und histopathologisch durch asbestfreie eisenhaltige Körperchen (Asteroidkörperchen, Pseudoasbestkörperchen; Mazzucchelli et al. 1996; Pendergrass et al. 1967, 1968; Rüttner et al. 1952; Stein und Wöckel 1991), schwarz-pigmentierte Noduli (Graphitstaub, Makrophagen, Kollagen, Retikulin) sowie eine schwarz-pigmentierte Lunge charakterisiert (Mazzucchelli et al. 1996; Parkes 1982).

Die Lungenerkrankung einer Reihe von vorwiegend im Graphitbergbau und in Graphitmühlen tätigen Arbeitern wurde von den Autoren aufgrund der Analyse der Staubzusammensetzung in der Luft am Arbeitsplatz oder in der Lunge als Mischstaub-Pneumokoniose interpretiert, da zusätzlich zum Graphitstaub Siliciumdioxid-Gehalte von 1,14 bis 20% nachgewiesen wurden. Eine Erhöhung der toxischen Wirkung von Siliciumdioxid durch Graphit wurde von den Autoren diskutiert (vgl. Tabelle 1; Dassanayake 1948; Engelmann 1954; Faulkner 1940; Gloyne et al. 1949; Harding und Oliver 1949; Koopmann 1924; Lochtkemper und Teleky 1932; Parmeggiani 1950; Pendergrass et al. 1967, 1968; Petsonk et al. 1988; Ranasinha und Uragoda 1972; Stein und Wöckel 1991; Uragoda 1972; Vogt und Rüttner 1988). Stehen keine Staubproben zur Verfügung kann die Analyse des Staub- und Mineralgehaltes von Lungengewebe Hinweise auf die Staubzusammensetzung geben oder eine bisher nicht wahrgenommene Staubexposition nachweisen (Lapenas et al. 1982). Aufgrund der Bestimmung der Staubzusammensetzung im Lungengewebe verstorbener Arbeiter eines Graphitwerkes ließ sich eine befriedigende Assoziation zwischen Graphitstaub-Belastung und Schweregrad der Lungenfibrose herstellen. So wiesen 2 Fälle mit 1,3 bzw. 1,75% Graphit des Lungentrockenge-

wichtiges eine geringgradige Pneumokoniose (Grad I) und ein anderer Fall mit 6,5% eine stärker ausgeprägte Lungenfibrose (Grad II) auf (Vogt und Rüttner 1988). Allerdings fiel mit 0,08 bis 0,1% (Grad I) und 0,52% (Grad II) der Quarzgehalt des Lungentrockengewichtes ebenfalls entsprechend höher aus, so dass auf eine alleinige Wirkung des Graphits nicht zwangsläufig geschlossen werden kann, da auch Quarz zu fibrotischen Veränderungen in der Lunge führt (vgl. Nachtrag „Siliciumdioxid, kristallin“ 1999). Bei 3 weiteren Graphitbergarbeitern mit progredienter Pneumokoniose der gleichen Untersuchung ergab die qualitative Lungenstaubanalyse neben Graphit bei einem Fall Quarz (Pneumokoniose Grad III), bei einem zweiten Fall Siliciumcarbid (Pneumokoniose Grad III) und bei einem dritten Fall wurde qualitativ nur auf Graphit geprüft (Vogt und Rüttner 1988).

Graphitstaub rief auch ohne wesentliche Beimengungen an kristalliner Kieselsäure ($<0,02$ Gew.% der getrockneten Lunge; $<0,1\%$ einer Staubprobe) bei den überwiegend in Graphit-verarbeitenden Betrieben beschäftigten Arbeitern Pneumokoniosen hervor (Brauss 1954; Lister 1961; Lister und Wimborne 1972; McMahon 1952; Okutani et al. 1963). So wies ein 60-jähriger Patient, der 17 Jahre lang Stäbe aus synthetischem, Siliciumdioxid-freiem Graphit (Petrolkoks als Ausgangsmaterial) auf der Drehbank bearbeitete, eine Pneumokoniose Grad „3m“ mit Husten, Dyspnoe und grobknotigen Lungenveränderungen auf (Lister 1961). Er verstarb 11 Jahre später an einer Koronararterien-Thrombose. In der Lunge fanden sich zahlreiche bindegewebige Knoten mit Größen bis zu 0,5 cm. Die Elementaranalyse bestätigte das Fehlen von Silicium. Die Autoren betonen, dass fast reiner, Silicium-freier Kohlenstoff imstande ist, eine knotige Fibrose herbeizuführen (Lister und Wimborne 1972). Auch in einem weiteren Fall eines Arbeiters einer Graphitmühle wurde eine Staublunge diagnostiziert, die sich makroskopisch und mikroskopisch nicht von einer Mischstaubsilikose, insbesondere einer Silikoanthrakose, unterschied. Im Gegensatz zur Silikoanthrakose fanden sich kein Quarz, sondern nur Graphit und Siliciumcarbid im Lungenstaub. Aufgrund dieser Resultate ordneten die Autoren den Befund als Graphit-Siliciumcarbid-bedingte Pneumokoniose ein (Rüttner et al. 1952). Auch bei den in einer weiteren Untersuchung an Arbeitern einer Graphitelektroden-Fabrik (synthetischer Graphit aus Kohle und Anthrazit) festgestellten Pneumokoniosen ließen sich neben Graphit und Siliciumcarbid nur 0,05 bis 0,13% Siliciumdioxid sowie geringe Spuren von Quarz nachweisen. Einen Abtransport des Quarzes mit der Lymphe und somit eine Unterbewertung der kausalen Rolle des Quarzanteils im eingeatmeten Staub halten die Autoren für unwahrscheinlich und vermuten Kohlenstoff als auslösendes Agens der pneumokoniotischen Veränderungen (Watson et al. 1959).

4.2.2 Epidemiologische Studien

Im Folgenden werden epidemiologische Studien mit Angaben zur Staubexposition dargestellt. Im Rahmen einer Querschnittsstudie mit teilweisen Nachfolgestudien wurden 256 Arbeiter untersucht, die bei japanischen Graphitelektroden-Herstellern beschäftigt waren. Die durchschnittliche Gesamtstaubexposition betrug $57,6 \text{ mg/m}^3$ ($14,5\text{--}138,8 \text{ mg/m}^3$) und überstieg damit die maximal erlaubte Luftkonzentration an Staub (k.w.A.). Die von Ablagerungen am Arbeitsplatz genommenen Staubproben enthielten 99,6% reinen Kohlenstoff und weniger als 0,1% freies Siliciumdioxid (Röntgendiffraktometrie; k.w.A.). Somit waren Siliciumdioxid-Staubkonzentrationen in der

18 Graphit (Staub)

Größenordnung von $0,05 \text{ mg/m}^3$ nicht auszuschließen. Die Größenverteilung der Partikel bewegte sich zwischen $0,2$ bis $7,4 \text{ }\mu\text{m}$, wobei $68,8\%$ der Partikel eine Größe $<1 \text{ }\mu\text{m}$ aufwiesen. Bei 112 von 256 Arbeitern ($43,8\%$; k.w.A.) wurden Graphit-Pneumokoniosen diagnostiziert; nach der ILO-Klassifikation von 1958 wiesen 70 Personen ($27,5\%$) ein frühes noduläres Stadium, 29 Personen ($11,4\%$) ein mittleres noduläres Stadium, 12 Personen ($4,7\%$) ein spätes noduläres Stadium der Pneumokoniose auf. Bei einer Person zeigten sich im Röntgenbild große Verschattungen. Die Progression der Graphit-Pneumokoniose wurde über 4 Jahre hinweg röntgenologisch verfolgt. Aufgrund der Resultate kommen die Autoren zu folgenden Aussagen: 1) Die Prävalenz der Graphit-Pneumokoniose unter den 256 Arbeitern war verglichen mit anderen Pneumokoniosen (k.w.A.) hoch ($43,8\%$). 2) Die Graphit-Pneumokoniose setzte früher als andere Pneumokoniosen (k.w.A.) ein. 3) Die Entwicklung der Graphit-Pneumokoniose war keineswegs langsam und hängt nicht nur von der Staubmenge, sondern auch von der Staubart ab. 4) Graphit oder Kohlenstoff rufen normalerweise relativ leichte Gewebsreaktionen hervor, können aber bei übermäßiger Belastung zu einer malignen Pneumokoniose vom Alveolar-Typ führen. Lungenfunktionsveränderungen ließen sich im Wesentlichen nur bei Personen feststellen, die einen hohen Grad pneumokoniotischer Veränderungen aufwiesen. Die Entwicklung einer Pneumokoniose korrelierte positiv mit der Expositionsdauer ($0 - 25$ Jahre; k.w.A.) und dem Alter. Die Autopsie zweier verstorbener Arbeiter ergab außer den für Graphit-Pneumokoniosen üblichen makro- und mikroskopischen Veränderungen in der Lunge und den Lymphknoten keine Anzeichen einer Tuberkulose, die als weiterer Confounding-Faktor bei den Pneumokoniosen gilt (Okutani et al. 1963). Inwieweit die in dieser Studie beobachtete hohe Prävalenz der Pneumokoniosen, die laut den Autoren Graphit-Pneumokoniosen darstellten, früh auftraten und rasch fortschritten, für eine hohe spezifische Toxizität des Graphitelektroden-Staubes spricht oder aber der hohen Graphitstaub-Belastung bzw. anderen Ursachen zuzuschreiben ist, kann vor dem Hintergrund fehlender Daten zur Selektion, Vorbelastung, personenbezogener Expositionsschätzung sowie wegen fehlender Dosis-Wirkungsanalyse nicht abschließend beurteilt werden.

In einer von zwei Querschnittsstudien (Zahorski 1960; Zahorski et al. 1975), die in der gleichen Graphitelektrodenfabrik durchgeführt wurden, wurde die Gesamtstaubkonzentration mit $65,5 \text{ mg/m}^3$, der Siliciumdioxid-Anteil mit $1,3\%$ und für 43 bis 54% der gemessenen Partikel eine Größe von $<1 \text{ }\mu\text{m}$ angegeben (Zahorski 1960). Bei den in der Produktion von Graphitelektroden aus synthetischem Graphit beschäftigten Arbeitern sowie in der Graphitmühle, in der u.a. Anthrazitkohle als Ausgangsprodukt für synthetischen Graphit diente, wurden Pneumokoniosefälle bei Arbeitern beschrieben. So wiesen 86 von 290 zumeist in der Graphitmühle tätigen männlichen Arbeitern, die gegenüber hohen Staubkonzentrationen der Ausgangsmaterialien (u.a. Anthrazitkohle) ausgesetzt waren, Pneumokoniose-typische Veränderungen auf; bei weiteren 28 wurden „suspekte“ Befunde beschrieben (Zahorski et al. 1975). Dabei stimmten nach Aussage der Autoren diese Pneumokoniosen vom klinischen Befund her mit der Erscheinung von Pneumokoniosen bei Steinkohlenbergleuten überein (Zahorski 1960; Zahorski et al. 1975). 60 von 255 untersuchten Personen der Graphitelektroden-Herstellung ohne Vorbelastung aus Tätigkeiten im Steinkohlenbergbau oder „refractories plants“ wiesen Pneumokoniosen auf, wobei nach ILO U/C (1971) $20,8\%$ mit der Schattengröße p oder q sowie $2,7\%$ mit der Schattengröße A, B, oder C im Röntgenbild klassifiziert wurden.

Die Häufigkeit der pneumokoniotischen Veränderungen waren positiv mit der Expositionsdauer (klinische Untersuchung 20 Jahre lang) korreliert (Zahorski et al. 1975). Weiterhin äußern die Autoren, dass der bei der Graphitelektroden-Herstellung aus Ausgangsmaterialien resultierende Staub von geringer Aggressivität sei und der Schweregrad der Erkrankung durch eine vorangehende Exposition gegenüber Staub aus kristallinem Siliciumdioxid beeinflussbar war (Zahorski et al. 1975).

In Sri Lanka wurde eine Gruppe von männlichen und weiblichen Beschäftigten, die in der Graphitgewinnung (Untertage: nur männliche Arbeiter) sowie in der Graphitmühle durchschnittlich 22,6 Jahre exponiert waren, innerhalb einer dreimal fortgesetzten Querschnittsstudie (1987, 1990 und 1993) untersucht. Diese Untersuchungen umfassten neben Röntgenbildaufnahmen auch die Analyse auf Tuberkelbazillen. Im Jahr 1987 setzte sich das Studienkollektiv aus 388, 1990 aus 290 und 1993 aus 243 Beschäftigten zusammen. Die einatembare Staubkonzentration in einem der Bergwerke (Bogalla-Mine) in verschiedenen Bereichen wurde im Jahr 1984 mit 1,78–4,38 mg Graphit/m³ sowie 2,8–3,76% kristallinem Siliciumdioxid bestimmt; weitere Messungen liegen nicht vor. Insgesamt war eine Abnahme der Häufigkeit von Pneumokoniosen im Studienverlauf nachzuweisen, was die Autoren auf diverse Staubschutzmaßnahmen zurückführten. So wiesen 1987 2,8%, 1990 1,4% und 1993 0,4% der Kohorte pneumokoniotische Veränderungen auf (Uragoda 1997). Da keine Aufgliederung der Prozentangaben nach der Expositionsdauer vorliegt und die Selektion der untersuchten Gruppen unklar bleibt, können die Angaben zu einer Bewertung der Auswirkung von Graphitstaub auf die Pneumokoniose-Prävalenz nicht herangezogen werden.

In einer weiteren Querschnittsstudie wurden 340 männliche im Graphitbergbau in Sri Lanka tätige Personen (Tätigkeitsdauer: durchschnittlich 13 Jahre) untersucht. Bei 3,4% der Arbeiter zeigten sich im Vergleich zu 2,4% einer Kontrollgruppe von nicht Untertage beschäftigten Arbeitern (209 Personen; Beschäftigungsdauer: durchschnittlich 14,7 Jahre) Verschattungen im Röntgenbild, die von den Autoren als Graphit-Pneumokoniosen interpretiert wurden (Uragoda 1989).

In einer kanadischen Siliciumcarbid-produzierenden Fabrik wurden 156 Arbeiter, die im Durchschnitt 16 Jahre lang dort beschäftigt waren, innerhalb einer Querschnittsstudie auf ihre Lungenfunktion (forciertes Expirationsvolumen, forcierte Vitalkapazität) hin überprüft. Die Beschäftigten waren gegenüber alveolengängigem Staub, der neben Siliciumcarbid und Kohlenwasserstoffen auch geringe Mengen Quarz, Cristobalit und Graphit enthielt, exponiert. In Abhängigkeit von der Beschäftigungsdauer nahmen die Lungenfunktionsparameter statistisch signifikant ab und waren zudem mit der kumulierten Exposition gegenüber alveolengängigem Staub assoziiert. Da Siliciumcarbid, Cristobalit, Graphit, PAH sowie α -Quarz bezüglich der Lungenfunktion nicht als Einzelkomponenten bewertet wurden, lässt sich keine für Graphit spezifische Aussage zur Beeinträchtigung der Lungenfunktion ableiten (Osterman et al. 1989).

In einer Längsschnitt-Mortalitätsstudie ergab sich in einem Studienkollektiv aus 1006 männlichen Arbeitern einer Graphitelektroden-Fabrik in Italien ein statistisch nicht signifikanter Trend an nicht malignen Atemwegserkrankungen zu versterben (vgl. Abschnitt 4.7). Angaben zur Staubexposition lagen nicht vor. Die Autoren sind der Auffassung, dass der Befund eine mögliche Assoziation zwischen Tätigkeiten in der Graphitelektroden-Herstellung und der Sterblichkeit an nicht malignen Erkrankungen der Atmungsorgane nicht ausschließt (Donato et al. 2000).

20 Graphit (Staub)

4.2.3 Zusammenfassung der Erfahrungen am Menschen nach wiederholter Exposition

Insgesamt lassen die kasuistischen Beobachtungen und epidemiologischen Studien zu Graphit Fragen hinsichtlich der Exposition, der Dokumentation, Anlage und Auswertung der Untersuchungen offen. Die Beschreibungen zur Expositionshöhe, -dauer sowie der Staubzusammensetzung und -analyse sind unzureichend und die Risikoanalysen ungenügend. Hierdurch ist die Ableitung eines substanzbezogenen MAK-Wertes für reinen Graphitstaub basierend auf vorliegenden Studien-Resultaten nicht möglich.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Es liegen keine Angaben vor.

4.4 Allergene Wirkung

Es liegen keine Angaben vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Angaben vor.

4.6 Genotoxizität

Es liegen keine Angaben vor.

4.7 Kanzerogenität

In sieben epidemiologische Studien wurde die kanzerogene Wirksamkeit der Arbeitsplatzbelastungen in der Graphitelektroden-Herstellung oder graphitverarbeitenden Industrie untersucht. Allerdings wurde bei der Auswertung dieser Studien nicht die Graphitstaubexposition explizit berücksichtigt, sondern es stand die Ko-Exposition gegenüber PAHs im Zentrum der Untersuchungen. Allerdings beinhalten die relativen Risiken insgesamt sowie die relativen Risiken in Abhängigkeit von der Expositionsdauer auch eine mögliche Wirkung der Graphitstaub-Exposition.

Zwei Studien (Abstrakt; Russland) wiesen auf ein erhöhtes relatives Risiko für Krebs in der Graphitelektroden-Herstellung und graphitverarbeitenden Industrie hin, die von den Autoren der PAH-Exposition zugeschrieben wurden. Die Methodik der Studien ist jedoch unzureichend dargelegt (Gurvich 1988; Kasparov et al. 1989).

Für zwei Betriebe (Graphitelektroden-Herstellung) in Frankreich liegen eine Inzidenz-Studie (1302 Arbeiter; 88,2% Follow-up 1975–1984), eine Mortalitäts-Studie (1155 Arbeiter; 87,5% Follow-up 1957–1984) und zwei hierin jeweils eingebettete Fall/Kontroll-Studien vor. Als mittlere personenbezogenen Benzo[α]pyren-Konzentration wurden für einen der Betriebe 2700 ng/m³ (590–6200 ng/m³; 16 Messungen) bzw. für den ande-

ren Betrieb 170 ng/m^3 ($15\text{--}570 \text{ ng/m}^3$; 7 Messungen) ermittelt. Weder für alle Krebsarten ($\text{SIR}=0,87$; 95% KI: $0,61\text{--}1,19$ bzw. $\text{SMR}=1,09$; 95% KI: $0,83\text{--}1,41$) noch für den Lungenkrebs ($\text{SIR}=0,79$; 95% KI: $0,32\text{--}1,63$ bzw. $\text{SMR}=1,18$; 95% KI: $0,63\text{--}2,01$) ergaben die Follow-up-Untersuchungen auffällige Befunde. Die Fall/Kontroll-Studie zur ersten Gruppe ermittelte eine tendenzielle, nicht signifikante Erhöhung des relativen Risikos für Tumoren (ICD 140–149, ICD 161, ICD 162) in Abhängigkeit von der Expositionsdauer. Dies konnte aber in der zweiten Studiengruppe nicht bestätigt werden. Die Autoren sahen keine Möglichkeit, mit Hilfe dieser Studie das Lungenkrebsrisiko bei Arbeiten in der Graphitelektroden-Herstellung definitiv zu bewerten (Moulin et al. 1989).

In einer weiteren Studie wurden in Schweden 901 ehemals in der Graphitelektroden-Herstellung Beschäftigte untersucht. Die durchschnittliche personenbezogenen Langzeitkonzentration gegenüber Benzo[α]pyren lag bei 3000 ng/m^3 . Für den Zeitraum 1969–1989 (98,6% Follow-up) ergaben sich 7 Krebstodesfälle ($\text{SMR}=1,09$; 95% KI: $0,44\text{--}2,24$), unter denen 2 Lungenkrebstodesfälle auftraten ($\text{SMR}=1,7$; 95% KI: $0,2\text{--}6,1$). Aufgrund der kleinen Fallzahl wurden die Ergebnisse von den Autoren sehr zurückhaltend interpretiert (Gustavsson et al. 1995).

An 1006 männlichen Arbeitern eines italienischen Betriebes der Graphitelektroden-Herstellung wurde eine historische Kohortenstudie durchgeführt. Die Arbeiter waren zwischen 1945 und 1971 für mindestens 1 Jahr in dem Betrieb beschäftigt und wurden hinsichtlich ihrer Mortalität von 1955 bis 1996 nachverfolgt (95,6% Follow-up). Frühere Analysen in diesem Betrieb ergaben hohe PAH-Konzentrationen in der Luft (k.w.A.). Sowohl die Krebsmortalität insgesamt ($\text{SMR}=0,84$; 95% KI: $0,70\text{--}1,00$) als auch die Sterblichkeit an bösartigen Erkrankungen des Atemtraktes (ICD-8: 162; $\text{SMR}=0,77$; 95% KI: $0,5\text{--}1,08$) lagen unterhalb der Erwartung. Eine nicht signifikante Steigerung der Mortalität wurde für Hautkrebs (ICD-8: 172, 173) gefunden ($\text{SMR}=2,29$; 95% KI: $0,47\text{--}6,69$). Für alle Krebserkrankungen und den Lungenkrebs fanden sich nach Altersadjustierung nicht signifikante Erhöhungen des relativen Risikos ($p=0,56$ und $p=0,28$) in Abhängigkeit von der Zeit seit Beginn der Exposition. Die Autoren schlossen, dass nach dieser Studie in Übereinstimmung zu früheren Befunden die Beschäftigung in der Graphitelektroden-Herstellung nicht die Lungenkrebsmortalität erhöht. Allerdings wurde ein nicht signifikantes über der Expositionsdauer ansteigendes relatives Risiko an nicht malignen Atemwegserkrankungen zu versterben gefunden (vgl. Abschnitt 4.2.2; Donato et al. 2000).

In einer weiteren Untersuchung trat der Fall eines Bronchialkarzinoms in Koinzidenz mit einer Graphitstaublungenenerkrankung unter 12 verstorbenen Bergleuten eines Graphitbergwerks auf (Singer 1952), der jedoch aufgrund unklarer Selektionsbedingungen nicht zur Bewertung heranziehbar ist.

Auch wenn keine Bestimmungen von PAH vorliegen, können jedoch in der Graphitelektroden-Herstellung weder PAH-Verunreinigungen des Graphits noch direkte PAH-Belastungen ausgeschlossen werden. So wurden bei Beschäftigten in der Graphitelektroden-Herstellung hohe interne PAH-Belastungen (Angerer et al. 1997) und in einer Feldstudie erhöhte 1-Hydroxypyren-Konzentrationen als Marker für eine PAH-Exposition im Urin von Graphit-exponierten Arbeitern im Vergleich zu den nichtexponierten Personen gefunden (Marchionna et al. 1996; dell'Omo et al. 1998).

Insgesamt kann aus den vorliegenden Befunden verschiedener Studien am Menschen ein Kausalzusammenhang zwischen reiner Graphitstaubbelaftung und Tumorentstehung nicht belegt werden.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über Studien nach einmaliger Graphit-Exposition mit längerfristiger Nachbeobachtung bei Versuchstieren.

Tab. 2. Untersuchungen zur Toxizität von Graphit nach einmaliger sowie wiederholter inhalativer, intratrachealer oder intraperitonealer Exposition

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Geschlecht und Gruppe	Graphit-Spezifikation, MMAD [μm]	Dauer, Dosis, Nachbeobachtungszeitraum	Befunde	Literatur
inhalativ				
Ratte , Fischer 344, je 5 ♂	synthetischer Graphit mit <0,1% Quarz, 2,18–2,06 μm , k. w. A.	einmalig, 4 h , 1, 10, 100, 500 mg/m^3 , 3-monatige Nachbeobachtung	bei 500 mg/m^3: 1. Tag nach der Behandlung in der BAL: PMN \uparrow (nicht sign.), Phagozytoseaktivität \uparrow	Anderson et al. 1989
Ratte , F344/N, je 32 ♂	synthetischer Graphit mit <1% Quarz (Asbury Micro 260), 2,2–2,34 natürlicher Graphit mit 1,85% Quarz (Asbury Micro 650), 2,35–2,4 Titandioxid, 1,39–1,6	4 Tage , 4 h/d, 0 oder 100,4 mg synthetischer Graphit/ m^3 ; 102, 1 mg natürlicher Graphit/ m^3 ; 101,5 mg Titandioxid/ m^3 ; 24-stündige und 14-tägige Nachbeobachtungszeit	Kontroll- und Staub-Gruppen: Körpergewichtszunahme \downarrow 24-stündige Nachbeobachtung synthetischer/natürlicher Graphit/Titandioxid: verfärbte gefleckte Lunge, braunschwarzes Pigment frei oder in Makrophagen vorkommend in den terminalen Bronchiolen und Alveolen, BAL: Gesamtprotein \uparrow , polymorphkernige Neutrophile \uparrow synthetischer/natürlicher Graphit: BAL: alkalische Phosphatase-Aktivität \uparrow , β -Glucuronidase-Aktivität \uparrow synthetischer Graphit: pulmonaler Widerstand \downarrow natürlicher Graphit: BAL: Laktat-Dehydrogenase-Aktivität \uparrow , Leukozyten \uparrow Titandioxid: Respirationsrate \uparrow , alkalische Phosphatase-Aktivität \downarrow (BAL) 14-tägige Nachbeobachtung synthetischer/natürlicher Graphit/Titandioxid: Aggregation von Pigmentbeladenen Makrophagen (Graphit > Titandioxid) natürlicher Graphit: BAL-Gesamtzellzahl \uparrow	USAMRDC 1989

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Geschlecht und Gruppe	Graphit-Spezifikation, MMAD [μm]	Dauer, Dosis, Nachbeobachtungszeitraum	Befunde	Literatur
Ratte , F344/N, je 70 ♂	k.A.	28 Tage , 200 mg/m ³ , 4 h/d, 4 d/w	Körpergewichtszunahme ↓, rel. Lungengewicht ↑, Hyperplasien der Nasenschleimhaut, milde persistierende Hyperplasie des Lungenepithels, Neutrophile ↑ in der BAL, persistierende Beeinträchtigung der Lungenfunktion	USAMRD C 1991
Ratte , Sprague-Dawley, 28	k.A.	4 Monate , 12 h/d, 7 d/w, 1 mg/m ³	einige staubbeladene Makrophagen in der Lunge	Battigelli et al. 1969; Battigelli 1970
Hamster , k.w.A.	k.A.	3 Monate , 1 mg/m ³ , k.w.A.	einige staubbeladene Makrophagen in der Lunge	Battigelli 1970
Ratte , 6, k.w.A.	94,5% Graphit; 2,7% kristallines Siliciumdioxid, Teilchengröße 42 μm	131 Tage, 2 h/d ; ca. 30 g Graphit im Luftstrom/Tag, k.w.A.	nach 47 und 62 Tagen (je 1 Tier): leichte Dunkelfärbung der dorsalen Lungenabschnitte, vereinzelt geringgradige Verdickung der Alveolarsepten nach 131 Tagen (2 Tiere): Körpergewichtsabnahme um ca. 30 g, stärkere Dunkelfärbung der dorsalen Lungenpartien, stärkere Staubinfiltration vorwiegend im interstitiellen Gewebe, Staubteilchen in den Alveolen und im Lymphbahnsystem	Engelmann 1954
Ratte , Wistar, 41 ♂	Elektroden-graphit, 0,8% kristallines Siliciumdioxid	6 Monate , 7 h/d, 1 d/w, 8 mg/m ³	nach 2 Wochen: „Staubzellen“ (mit Staub beladene Zellen) in den Bronchien, Gewebsspalten und Lymphknoten der Lunge nach 4 Wochen: diffuse Fibrosierung mit Schweregrad I bis II in der Lunge, vereinzelt mit Hämosiderin granula beladene „Staubzellen“ in der Lunge, Verbreiterung der Alveolarsepten, Staubbeladung des Pleuraepithels, subpleurale Aufblähung nach 8 Wochen: geringgradige Faservermehrung in der rechten Lunge entsprechend Fibrosierungsgrad I, „Staubzellen“ in den Alveolarsepten und in den Alveolen	Drowatzky 1970

24 Graphit (Staub)

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Geschlecht und Gruppe	Graphit- Spezifikation, MMAD [µm]	Dauer, Dosis, Nachbeobach- tungszeitraum	Befunde	Literatur
			nach 6 Monaten: Fibrosierungs- herde mit Schweregrad I und II in der Lunge, vereinzelte mit Fasern durchsetzte Knötchen in der linken Lunge, starkes peripheres Emphy- sem, lymphozytäre Reaktion auf den Fremdkörperreiz, Verdickung der Retikulinfasern in den Lymph- knoten, starke Staubanhäufung	
Meer- schweinchen, k.w.A., 15	k.A.	k.A.	staubgefüllte Makrophagen in der Lunge, „leichte“ Verdickung des interalveolaren Gewebes	Holt und Horne 1978
----- intratracheale Instillation -----				
Ratte, k.w.A.	natürlicher Graphit aus Ceylon, Südafrika und Korea mit 8–18,6% Quarz sowie 0,8–4,5% Eisen	einmalig, ca. 50 mg (k.w.A.), 6–9-monatige Nachbeobach- tung	Lunge: Fremdkörpergranulome, vielkernige Riesenzellen, leichte Fibrose, Retikulinfibrillen ↑, Emphysem, Pigmentierung der Lunge	Harding und Oliver 1949
Ratte, k.w.A.	k.A.	einmalig, 100 mg Graphit in 1,5 ml Koch- salzlösung oder 98 mg Graphit + 2 mg Quarz in 1,5 ml Kochsalz- lösung (0,24% Quarz), 9–327- tägige Nachbe- obachtung	Graphit: Typ-1-Fibrose in der Lunge nach 78 Tagen Graphit + Quarz: Typ-1-Fibrose in der Lunge nach 52 Tagen, Typ-2-Fibrose in der Lunge nach 171 Tagen	Ray et al. 1951
Ratte, 8, k.w.A.	reiner syntheti- scher Graphit mit <0,1% Quarz, Teilchengröße <3 µm	einmalig, 5–10 mg in 0,5 ml Wasser plus indifferentes Netzmittel (k.w.A.), 51–340-tägige Nachbeobach- tung	nach 51 Tagen: Graphitstaub in Alveolarwand- zellen oder -septen, diffuse Vertei- lung kleiner Herde im Lungen- parenchym nach 150 Tagen: Größe der „Staubzellansammlun- gen“ ↑, Kollagenfaserbildung ↑ nach 287–340 Tagen: größere Herde von Graphitstaub, Vermehrung und Verdickung kollagener Fasern	Bovet 1952

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Geschlecht und Gruppe	Graphit-Spezifikation, MMAD [μm]	Dauer, Dosis, Nachbeobachtungszeitraum	Befunde	Literatur
Schaf , je 8, k.w.A.	Graphit, Siliciumcarbid, Quarz (Minusil-5)	einmalig , 100 mg in 100 ml Kochsalzlösung, 8-monatige Nachbeobachtung; BAL im 2-monatigen Abstand, Makroskopie und Mikroskopie	Graphit oder Siliciumcarbid: keine Effekte Quarz: Veränderungen der Zytotoxizität, Fibrogenität und Zellularität in der BAL (k.w.A.)	Begin et al. 1989
Ratte , Albino, k.w.A.	synthetischer Graphit mit 0,44% Quarz, norwegischer Graphit mit 12,75% Quarz, mediane Teilchengröße: 0,97 μm	3 Wochen , 0,2 ml einer 5%igen Suspension, 31–366-tägige Nachbeobachtung	synthetischer Graphit: intraalveolare Ansammlung von pigmentierten Phagozyten, Verteilung von „Graphit-Klumpen“ in den Alveolarsepten, keine „nennenswerten“ Entzündungsprozesse norwegischer Graphit: verstärkte Phagozytose mit fortschreitender zellulärer Entzündung der Lunge, fokale pulmonale Läsionen mit Graphitpigmentierung und Entzündungszellen	Pendergrass et al. 1968

intraperitoneal				
Maus , je 20, k.w.A.	reiner synthetischer Graphit mit <0,1% Quarz, Teilchengröße <3 μm oder ca. 10 μm ; Industriegraphit mit Mullit und Spuren von Quarz, <3 μm ; Diamant , <3 μm Siliciumcarbid , <3 μm Gaskohle (amorpher Kohlenstoff), <3 μm	einmalig , 5–10 mg in 0,5 ml Wasser plus indifferentes Netzmittel (k.w.A.), 2–365-tägige Nachbeobachtung	synthetischer Graphit, <3 oder 10 μm, Industriegraphit, <3 μm oder Siliciumcarbid, <3 μm: in den ersten Tagen: exsudative und leukozytäre Reaktion nach 9 Tagen: Konglomerat von Graphitstaub (Knötchen) im Mesenterium, Beginn der Phagozytose des Graphits nach 13–20 Tagen: Kollagenfaserbildung \uparrow , Phagozytose des Graphits \uparrow nach 61 Tagen: Knötchen mit in Makrophagen gespeichertem Graphit im Mesenterium, kollagene Fasern umgeben das Knötchen und dringen bis ins Zentrum vor	Bovet 1952

26 Graphit (Staub)

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Geschlecht und Gruppe	Graphit- Spezifikation, MMAD [µm]	Dauer, Dosis, Nachbeobach- tungszeitraum	Befunde	Literatur
			<p>nach 181 Tagen: Fibrose der Staubzellkörnchen im Mesenterium, fibröse Abkapselung der Knötchen</p> <p>nach 365 Tagen: Bindegewebsbildung ↑, „fibroses“ Knötchen mit Einlagerungen von Graphit (frei oder in Makrophagen) in der Leberkapsel</p> <p><10 µm: Fremdkörper-Riesenzellen in den Knötchen</p> <p>Diamant, <3 µm: Frühphase (k.w.A.): vgl. synthetischer und Industrie-graphit</p> <p>nach 1–2 Monaten: Kollagenfaserbildung ↑</p> <p>nach 4 Monaten: stark fibrosierte Knötchen im Mesenterium</p> <p>Gaskohle, <3 µm: nach 2 Monaten: kaum Vermehrung und Verdickung von Kollagenfasern, starke Verzögerung der zuvor bei Graphit und Siliciumcarbid beschriebenen Fibrosierung</p>	

Abbkürzungen: BAL: bronchioalveoläre Lavage; MMAD: mass median aerodynamic diameter (aerodynamischer Äquivalentdurchmesser); nicht sign.: nicht signifikant; PMN: segmentkernige neutrophile Granulozyten

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die immunologische Reaktion auf eine einmalige 4-stündige inhalative Belastung mit Graphit und Quarz wurde bei F344/N-Ratten anhand des Auftretens von polymorphkernigen und hypersegmentierten polymorphkernigen Leukozyten, doppelkernigen Alveolarmakrophagen, einer erhöhten Phagozytoserate und einer mykoziden Aktivität von Alveolarmakrophagen untersucht. Dazu wurden je 5 männliche Ratten einmalig 4 Stunden gegenüber 1, 10, 100 oder 500 mg Graphit/m³ sowie 100 mg Quarz/m³ inhalativ exponiert. Während der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit ergab sich nach dem 1., 7., 14. und 90. Tag eine deutliche Reaktion bei den quarzbelasteten Tieren, aber nur

eine geringe Reaktion am 1. Tag nach der Behandlung bei den mit 500 mg Graphit/m³ belasteten Ratten (vgl. Abschnitt 5.8; Anderson et al. 1989).

5.1.2 Orale Aufnahme

Es liegen keine Angaben vor.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Es liegen keine Angaben vor.

5.1.4 Intratracheale Aufnahme

Die einmalige intratracheale Instillation einer wässrigen Graphit-Suspension von 5–10 mg rief bei Ratten eine fibrogene Wirkung hervor. 150 bis 340 Tage nach Behandlung traten vermehrt Kollagenfasern auf, die „größere“, nicht jedoch kleinere Graphitherde im Lungengewebe umgaben und durchsetzten. Die fibrotischen Reaktionen ähnelten denen nach intraperitonealer Gabe einer Graphit-Suspension bei Mäusen (vgl. Abschnitt 5.1.3). Der Autor schloß aus den Resultaten, dass Graphit auch beim Menschen nach genügend langer und intensiver Staubexposition zu einer Lungenfibrose führen kann (Bovet 1952).

In einer weiteren Studie resultierten nach einmaliger intratrachealer Instillation von reinem Graphit (5–100 mg/Tier) mit einem Quarzanteil im Bereich von <0,1 – 0,44% bei Ratten in zwei weiteren Untersuchungen minimale Fibrosen nach 80 Tagen (Ray et al. 1951) bzw. keine „nennenswerten“ zellulären Entzündungsprozesse nach 366 Tagen (Pendergrass et al. 1968). Auch beim Schaf ergaben sich nach einmaliger intratrachealer Applikation von 100 mg Graphit oder Siliciumcarbid keine Anzeichen einer fibrogenen Wirkung (Begin et al. 1989). Hingegen riefen Quarz-kontaminierter Graphitstaub (12,75 – 18,6% Quarz; Harding und Oliver 1949; Pendergrass et al. 1968) bzw. Quarz selbst (Begin et al. 1989) deutliche fibrotische Reaktionen hervor.

5.1.5 Intraperitoneale Aufnahme

Die intraperitoneale Behandlung von Mäusen mit wässrigen Suspensionen aus synthetischem Graphit, Industriegraphit, Siliciumcarbid oder Diamant (<3 µm) führte zu Graphitablagerungen im Mesenterium und im weiteren zeitlichen Verlauf zu fibrotischen Veränderungen (vgl. Tabelle 2). Dabei kam es nur bei größeren, nicht jedoch bei kleineren Staubherden im Gewebe zur Kollagenfaserbildung. Demgegenüber verläuft die Kollagenfaserbildung nach Quarz-Verabreichung sowohl in größeren als auch kleineren Phagozytose-Knötchen parallel. Bei amorpher Gaskohle fiel die Tendenz zur Kollagenfaserbildung unabhängig von der Knötchen-Größe auch 1 Jahr nach Applikation gering aus. Von der durch Quarz hervorgerufenen Fibrose unterscheidet sich die durch Graphit oder Diamant bedingte Fibrose insofern, als durch Quarz-Exposition innerhalb weniger Wochen, bei Graphit oder Diamant erst nach einigen Monaten eine gleichmäßige Durchsetzung der Staubherde mit Kollagenfasern erfolgte.

Eine ähnliche Behandlung mit Graphitstaub einer Teilchengröße von etwa 10 µm ergab für die ersten Monate nach Behandlung Befunde, die identisch mit jenen nach Behand-

28 Graphit (Staub)

lung mit Graphitstaub der Teilchengröße $<3\text{ }\mu\text{m}$ waren. In den Knötchen fanden sich allerdings gelegentlich Fremdkörper-Riesenzellen, die größere Graphitpartikel phagozytiert hatten. Aufgrund der Ergebnisse schlussfolgerte der Autor, dass Graphit auch beim Menschen nach genügend langer und intensiver Staubexposition zu einer Lungenfibrose führen kann (Bovet 1952).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über Inhalationsstudien sowie Untersuchungen mit intratrachealer Instillation nach wiederholter Exposition mit Nachbeobachtung.

5.2.1 Inhalative Aufnahme

An 4 aufeinanderfolgenden Tagen wurden je 32 männliche F344/N-Ratten 4 Stunden pro Tag gegenüber Luft (Kontrolle) oder Aerosolen aus $100,4\text{ mg/m}^3$ synthetischem Graphit (Asbury Micro 260; $<1\%$ kristallines Siliciumdioxid), $102,1\text{ mg/m}^3$ natürlichem Graphit (Asbury Micro 650; $1,85\%$ kristallines Siliciumdioxid) oder $101,5\text{ mg/m}^3$ Titandioxid (Negativ-Kontrolle) ganzkörperexponiert. Der aerodynamische Äquivalenzdurchmesser bzw. die geometrische Standardabweichung aller Partikel lag in einem Bereich von $1,39$ bis $2,4\text{ }\mu\text{m}$ bzw. von $2,06$ bis $2,99$ (vgl. Tabelle 2). Bei je 12 Tieren jeder Expositionsgruppe wurden 24 Stunden sowie 14 Tage nach Expositionsende Lungenfunktionsparameter bestimmt, eine bronchioalveoläre Lavage durchgeführt sowie pathologisch untersucht. Die fehlende Körpergewichtszunahme aller Tiere während der Exposition wurde dem expositionsbedingten Stress zugeschrieben; in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit normalisierte sich die Körpergewichtszunahme wieder. Klinische Symptomatik trat nicht auf. Der nach 24 Stunden registrierte pulmonale Widerstand bei den gegenüber synthetischem Graphit exponierten Ratten sowie die erhöhte Respirationsrate bei den gegenüber Titandioxid exponierten Tieren 14 Tage nach Behandlungsende waren den Autoren zufolge biologisch nicht relevant. Veränderungen der Gesamtprotein-Konzentrationen, alkalischen Phosphatase-, β -Glucuronidase-, Laktat-Dehydrogenase-Aktivität sowie Gesamtzellzahl, der Anzahl polymorphkerniger Neutrophiler (PMN) und Lymphozyten in der bronchioalveolären Lavage 24 Stunden nach Behandlungsende fanden sich bei den gegenüber Graphit- und in weniger ausgeprägter Form bei den gegenüber Titandioxid-exponierten Ratten, nicht jedoch bei den Kontrolltieren und lagen zumeist 14 Tage nach Expositionsende wieder im Normbereich (vgl. Tabelle 2). Die erhöhte Anzahl von PMNs sowie die erhöhte β -Glucuronidase-Aktivität in der bronchioalveolären Lavage waren kennzeichnend für einen entzündlichen Prozess. Makroskopisch wurde eine verfärbte und gefleckte Lunge bei Ratten aller Graphit- und Titandioxid-Gruppen erhalten. Ein braun bis schwarzes Pigment wurde 24 Stunden nach Expositionsende frei oder innerhalb von Makrophagen in den terminalen Bronchioli und den Alveolen, nicht aber in den peribronchialen Lymphknoten nachgewiesen. 14 Tage nach Behandlungsende schienen die Pigment-beladenen Makrophagen der Graphit-exponierten Ratten bezogen auf die der Titandioxid-exponierten Ratten in kleinen Gruppen zu aggregieren. Die Unterschiede waren jedoch gering und die Vitalität der Makrophagen war nicht beeinträchtigt. Hyperplastische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Unter den Expositionsbedingungen dieser

Studie interpretierten die Autoren die erhaltenen Resultate als nicht advers; zudem wurden alle Kriterien der ACGIH für eine Einstufung als „Inertstaub“ des synthetischen bzw. natürlichen Graphit- sowie des Titandioxid-Staubs erfüllt (USAMRDC 1988).

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie wurden 70 männliche F344/N-Ratten 4 Stunden pro Tag an 4 Tagen pro Woche gegenüber 200 mg Graphit/m³ exponiert und 3 Wochen nachbeobachtet. Keines der Tiere starb oder zeigte ausgeprägte Zeichen einer Toxizität. Allerdings fand sich eine statistisch signifikant verringerte Zunahme des Körpergewichts während der Expositions- und Nachbeobachtungszeit. Am Ende der Nachbeobachtung wurde ein Anstieg des relativen Lungengewichtes beobachtet. Klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen zeigten bei der behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Auffälligkeiten. Histologisch fielen bei der mit Graphit behandelten Gruppe reversible Hyperplasien in der Nasenschleimhaut und gering persistierende Hyperplasien des Lungenepithels auf. In der bronchioalveolären Lavage der gegenüber 200 mg Graphit/m³ exponierten Ratten wurde ein signifikanter Anstieg der Neutrophilenzahl (37,6%) gegenüber der Kontrolle (0,5%) festgestellt. Auch drei Wochen nach Expositionsende war der Anteil der Neutrophilen mit 12,5% gegenüber 2,8% bei den Kontrolltieren deutlich erhöht. Die Graphitexposition hatte keinen Einfluss auf die bakterizide Aktivität in der Lunge. Eine milde persistierende restriktive Läsion in der Lunge und eine signifikante Reduktion der Gesamtlungenkapazität sowie der Vitalkapazität führte zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Als Marker für eine mögliche Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen wurde die Aktivität der mikrosomalen Benzpyrenhydroxylase (AHH) untersucht. Es traten keine signifikanten Veränderungen auf (USAMRDC 1991).

Bei Sprague-Dawley Ratten (k.w.A.) fanden sich in einem 4-monatigen Inhalationsversuch mit 1 mg Graphitstaub/m³ 12 Stunden pro Tag an 7 Tagen pro Woche keine fibrotischen Veränderungen in der Lunge der Tiere. Vereinzelt traten staubbeladene Makrophagen in der Lunge auf. Gleiche Befunde wurden bei Hamstern (k.w.A.) erhalten, die 3 Monate gegenüber 1 mg Graphit/m³ inhalativ exponiert waren (Battigelli 1970).

In einer weiteren Untersuchung wurden Graphitfasern unbekannten Durchmessers mit einer Hammermühle zerkleinert. Es fand sich eine geringe Konzentration von alveolengängigem Staub. Weniger als 1% des Staubes bestand aus Fasern („respirable fibrous particles“). In der Lunge von 15 Meerschweinchen, die diesem Staub ausgesetzt wurden (Expositionszeiten von 7 bis 104 Stunden), fanden sich nur wenige Fasern, die länger als 5 µm waren. In den Lungen der Meerschweinchen wurden Staub-gefüllte Makrophagen sowie „leichte“ Verdickungen des interalveolaren Gewebes beschrieben. Es wurden keine Hinweise auf eine Fibrose gefunden (Holt und Horne 1978).

Eine Gruppe von 6 Ratten (k.w.A.) wurde bis zu 131 Tagen inhalativ gegenüber einem Luftstrom exponiert, dem 30 g Graphit pro Tag zugesetzt wurden (k.w.A.). Fibrotische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Aufgrund der ungenauen Konzentrationsangabe sowie der allgemein gehaltenen Dokumentation der Befunde wird diese Untersuchung zur Bewertung nicht herangezogen (Engelmann 1954).

41 weibliche Wistar-Ratten wurden einmal wöchentlich über 7 Stunden 35 Wochen lang inhalativ gegenüber 8 mg Graphitstaub/m³ exponiert. Es wurde eine Progression des Fibrosierungsgrades der Lunge in Abhängigkeit von der Expositionszeit beobachtet.

30 Graphit (Staub)

tet. Die Arbeit kann jedoch aufgrund methodischer Mängel nicht zur Bewertung herangezogen werden (Drowatzky 1970).

Zusammenfassung der Resultate aus Abschnitt 5.1 und 5.2

Die vorliegenden Ergebnisse weisen für reinen Graphitstaub auf ein schwach fibrogenes Potential hin, wie es auch bei schwerlöslichen Stäuben zu finden ist (vgl. Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997). Hingegen führte eine Mischstaubexposition von Graphit und Quarz im Vergleich zu reinem Graphitstaub zu deutlich stärkeren fibrotischen Reaktionen in der Lunge von Labortieren.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Es liegen keine Angaben vor.

5.4 Allergene Wirkung

Es liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Angaben vor.

5.6 Genotoxizität

Es liegen keine Angaben vor.

5.7 Kanzerogenität

Es liegen keine Langzeitstudien zur kanzerogenen Wirkung von Graphit vor. Allerdings ist bei Ratten nach chronischer Inhalation von schwerlöslichen Stäuben bei Dosierungen, die die Reinigungsfunktion der Lunge überfordern und infolgedessen zu einer Überladung der Lunge mit schwerlöslichen Staubpartikeln führen, mit einer kanzerogenen Wirkung zu rechnen (Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997; ILSI 2000; Lee et al. 1985). Inwieweit eine Überladung der Lunge auch beim Menschen zu einer erhöhten Tumorzinzidenz führen kann und inwieweit das Vorkommen von Tumoren bei Beeinträchtigung der Reinigungsfunktion der Lunge für die Bewertung einer möglichen kanzerogenen Wirkung von Graphit von Bedeutung ist, ist bisher nicht geklärt.

5.8 Sonstige Wirkungen

In vivo

Die immunologische Reaktion auf eine einmalige 4-stündige inhalative Belastung mit Graphit und Quarz wurde bei 5 männlichen Fischer-344-Ratten untersucht. Die Tiere wurden einmalig gegenüber 1, 10, 100 oder 500 mg Graphit/m³ sowie 100 mg Quarz/m³ exponiert. Dabei wurde bei den mit 500 mg Graphit (Quarzgehalt <0,1%) belasteten Tieren nur am 1. Tag nach der Inhalation eine Zunahme der Phagozytoserate festgestellt. Demgegenüber ergab sich bei den Quarz-belasteten Tieren ab dem 1. Tag nach der Behandlung neben einer gesteigerten Phagozytoserate zudem eine erhöhte Anzahl an polymorphkernigen Leukozyten sowie ab dem 7. Tag eine Zunahme von doppelkernigen Alveolarmakrophagen (Anderson et al. 1989).

In einer weiteren Studie wurde der mögliche Einfluss exogener Noxen oder Reinluft auf die Keimflora des Atemtrakts untersucht. Dazu wurden 28 Sprague-Dawley-Ratten (k.w.A.) gegenüber 1 mg Graphit/m³ (k.w.A.) und 105 Tiere gegenüber Reinluft (k.w.A.) inhalativ über einen Zeitraum von 4 Monaten täglich 12 Stunden lang ausgesetzt. Bei den mit Graphit behandelten Tieren fanden sich im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Hinweise auf eine Änderung der mikrobiellen Besiedlung oder des Hämatokrit-Wertes. Histopathologisch wurden mit Staub-beladene Zellen (k.w.A.) in der Lungenpräparation festgestellt (Battigelli et al. 1969).

Bei vier Kaninchen (k.w.A.) wurde die Gewebsreaktion auf ein graphithaltiges orthopädisches Implantat im Femur untersucht. Zwei der Tiere wurden ein Jahr nach der Implantation untersucht, die anderen beiden nach zwei Jahren. In den histologischen Untersuchungen aller Kaninchen fielen gelegentlich Riesenzellen auf. Die Implantate waren vom normalen Knochengewebe durch eine dünne Bindegewebsmembran getrennt. Dieses Phänomen wurde in vergleichbarer Stärke auch für andere implantierte Materialien festgestellt (Kenner et al. 1975). Damit war kein Hinweis auf eine durch Graphit induzierte verstärkte Bindegewebsreaktion festzustellen.

In dieser Weise wurden auch die Ergebnisse einer Untersuchung zur Bioverträglichkeit eines Graphitgleitlackes interpretiert. Die Studie wurde mit 16 männlichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt, denen Graphitgleitlack-beschichtete Teflon-Plättchen subkutan unter die Rückenhaut und subperiostal am Femur implantiert wurden. Zur Kontrolle wurden auf der anderen Körperhälfte unbeschichtete Teflonplättchen eingebracht. Die Tiere wurden 2 oder 12 Wochen nach der Implantation getötet. Die histologische Untersuchung zeigte eine bindegewebsartige Abkapslung der Implantate, wobei es keine Unterschiede zwischen Graphitgleitlack-beschichteten und unbeschichteten Teflonplättchen gab (Mutschler et al. 1978).

In vitro

Die Freisetzung von Interleukin 8 aus der humanen Bronchialepithelzelllinie BEAS-2B wurde in vitro nach Behandlung der Zellen mit Dieselabgasen sowie Graphit untersucht. Die 24-stündige Inkubation von BEAS-2B-Zellen mit nicht-zytotoxischen Graphit-haltigen Suspensionen von 10 µg/ml oder 50 µg/ml (k.w.A.) führte zu keinen, mit Dieselabgaspartikeln ab 50 µg/ml Ham's F12-Medium zu signifikanten Änderungen der Interleukin 8-Freisetzung (Ohtoshi et al. 1998).

32 Graphit (Staub)

In vitro wurde eine Organkultur aus je 30 Trachea-Explantaten ($2-4 \text{ mm}^2$) pro Konzentrations-Gruppe, erhalten aus weiblichen Syrian-Hamstern, einmalig 2 Stunden lang mit Medium allein, Glassperlen (Negativ-Kontrolle), Krokydololith (Positiv-Kontrolle), natürlichem KS-2-Graphit oder synthetischem Graphit (Asbury Mikro 260) in Konzentrationen von 0,1; 1 oder 10 mg/ml Medium inkubiert. Nach 1 oder 3 Wochen wurde histomorphologisch sowie histomorphometrisch analysiert. Die Analyse des aerodynamischen Durchmessers ergab für KS-2-Graphit, Mikro-260-Graphit, Krokydololith oder Glasperlen 4,1; 3,7; 2,0 oder 2,4 μm , entsprechend für die geometrische Standardabweichung 1,9; 1,8; 3,3 oder 1,3 und für den Siliciumdioxid-Gehalt 0,06; 0,31; 48,1 oder 68,5%. Im Vergleich zur Kontrolle (Medium) kam es bei den mit Graphit inkubierten Organkulturen dosisabhängig zu einem leichten Anstieg der Zytotoxizität, die sich in einem Übergang des Flimmerepithels in kubisches Epithel manifestierte. Demgegenüber war eine Veränderung der Proliferation und Differenzierung nur bei 1 mg KS-2-Graphit oder Mikro-260-Graphit/ml Medium zu beobachten. Histomorphometrisch fiel die Analyse nur bei den mit 1 mg KS-2-Graphit/ml Medium inkubierten Trachea-Explantaten bezogen auf die Medium-Kontrolle statistisch signifikant aus und wird von den Autoren als Präneoplasie gewertet (CRDEC 1987).

6 Bewertung

Bei verschiedenen Arbeitsprozessen in der Graphit-gewinnenden sowie -verarbeitenden Industrie sind Personen gegenüber Staub des natürlichen und synthetischen Graphits exponiert. Beide Staubarten können verunreinigt sein, u.a. mit PAHs, die ein nachgewiesenes kanzerogenes Potenzial haben. Natürlicher Graphit enthält oft weitere Komponenten wie kristallines Siliciumdioxid, das selbst tumorogene Wirkung entfaltet. Die in einigen Studien bei Beschäftigten in der Graphit-verarbeitenden Industrie auftretenden erhöhten Tumorinzidenzen geben keine belastbaren Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von reinem Graphit; sie werden vielmehr auf die kontaminierenden PAHs zurückgeführt. Somit muss bei Anwesenheit von PAHs, kristallinem Siliciumdioxid oder anderen Verunreinigungen im Graphit eine gesonderte Bewertung der kanzerogenen Wirkung dieser Stoffe erfolgen. Auch bei Vorliegen von Graphitfaserstaub (Durchmesser $<3 \mu\text{m}$) bzw. von Ultrafeinstaub ist eine gesonderte Bewertung erforderlich (vgl. Abschnitt III bzw. V h) der MAK- und BAT-Werte-Liste).

Zielorgan der Wirkung von Graphit beim Menschen ist die Lunge. Bei Exposition gegenüber Graphitstäuben am Arbeitsplatz zeigten sich Pneumokoniosen und nachfolgend Lungenfunktionsstörungen. Allerdings bestand in den Studien eine Ko-Exposition oder Vorbelastung gegenüber kristallinem Siliciumdioxid oder die Graphitstaub-Exposition war nicht angegeben. In einer älteren Studie mit Angaben zum kristallinen Siliciumdioxid-Anteil und zur Graphitstaub-Exposition kam es bei Arbeitern in der Graphitelektroden-Herstellung, die durchschnittlich gegenüber $58 \text{ mg Graphit/m}^3$ (Siliciumdioxid $<0,1\%$) als Staub exponiert waren, zu Pneumokoniosen mit hoher Prävalenz, die den Autoren zufolge früher als andere Pneumokoniosen auftraten und rascher fortschritten. Ob diesem in der Graphit-verarbeitenden Industrie anfallendem Graphitstaub, insbesondere dem in der Graphitelektroden-Herstellung eine spezifische Toxizität zuzuordnen ist, kann wegen fehlender Daten zu Selektion, Vorbelastung, personenbezogener Expositionsschätzung sowie fehlender Dosis-Wirkungsanalyse mit

Confounder-Adjustierung nicht entschieden werden. Somit ist aus der Datenlage beim Menschen für reinen Graphitstaub kein substanzbezogener MAK-Wert ableitbar. Da im Tierversuch nach inhalativer Exposition gegenüber reinem Graphitstaub nur eine schwache Fibrosierung resultierte, ist anzunehmen, dass die fibrogene Wirkung für reinen Graphitstaub im Bereich der für schwerlösliche Stäube liegt und wie bei diesen auf einen allgemeinen Partikeleffekt zurückzuführen ist (vgl. Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997). Somit wird der MAK-Wert für die Graphit-haltige einatembare (E) Staub-Fraktion auf 4 mg/m^3 bzw. auf $1,5 \text{ mg/m}^3$ für die Graphit-haltige alveolengängige (A) Staub-Fraktion festgesetzt (vgl. Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997).

Untersuchungen auf fruchtschädigende Wirkung von Graphitstaub liegen nicht vor. Es ist davon auszugehen, dass inhalierte Stäube zwar die Lunge verlassen, sie aber in den lokalen Lymphknoten und in Organen des retikulo-endothelialen Systems festgehalten werden und somit nicht in die Plazenta gelangen können. Eine fruchtschädigende Wirkung ist daher nicht zu erwarten. Graphitstaub wurde daher in Schwangerschaftsgruppe C eingestuft.

Die Begrenzung von Expositionsspitzen erfolgt wie im Abschnitt V f) und V g) der MAK- und BAT-Werte-Liste beschrieben.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (1992) Graphite, all forms except graphite fibres. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Amis TC, Crawford AB, Davison A, Engel LA (1990) Distribution of inhaled $^{99\text{m}}$ technetium labelled ultrafine carbon particle aerosol (Technegas) in human lungs. *Eur Respir J* 3: 679–685
- Anderson RS, Thomson SM, Gutshall LL (1989) Comparative effects of inhaled silica or synthetic graphite dusts on rat alveolar cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 18: 844–849
- Angerer J, Mannschreck C, Gündel J (1997) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a graphite-electrode producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene and monohydroxylated metabolites of phenanthrene. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 323–331
- Ashburn WL, Belezzuoli EV, Dillon WA, Mensh BD, Hoogland D, Yeung DW, Coade GE (1993) Technetium-99m labeled micro aerosol „Pertechnegas“ – a new agent for ventilation imaging in suspected pulmonary emboli. *Clin Nucl Med* 18: 1045–1052
- Battigelli MC, Cole HM, Fraser DA, Mah RA (1969) Long-term effects of sulfur dioxide and graphite dust on rats. *Arch Environ Health* 18: 602–608
- Battigelli MC (1970) Experimental studies on the mechanism of pulmonary injury from air pollutants. *J Environ Sci Health* 13: 25–27
- Bauer HD (1995) Staubjahre. BIA-Report 7/95, BIA, St. Augustin
- Bauer HD (2000) Staubmessergebnisse im deutschen Graphitbergbau und den angeschlossenen Aufbereitungsbetrieben. Persönliche Mitteilung an das Kommissionssekretariat vom 13.07.2000
- Bauer HD (2001) Persönliche Mitteilung an das Kommissionssekretariat vom 04.04.2001
- Bellen JC, Penglis S, Tsopelas C (1993) Radiochemical characterization of modified Technegas. *Nucl Med Biol* 20: 715–717
- Begin R, Dufresne A, Cantin A, Masse S, Sebastien P, Perrault G (1989) Carborundum pneumoconiosis. Fibers in the mineral activate macrophages to produce fibroblast growth factors and sustain the chronic inflammatory disease (Zusammenfassung). *Chest* 95: 842–849
- BIA (Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit) (2002) Graphit. In: Messung von Gefahrstoffen. BIA-Arbeitsmappe. Erich Schmidt Verlag, Bielefeld, in Vorbereitung
- Bovet P (1952) Die Wirkung von Graphit und anderen Kohlenstoffmodifikationen im Tierversuch; zugleich ein Beitrag zur experimentellen Silikoseforschung. *Schweiz Z Allg Pathol Bakteriol* 15: 548

34 Graphit (Staub)

- Brauss FW (1954) Röntgenologische Untersuchungen über Graphiteinwirkung (Zusammenfassung). Wiss Forschungsber Naturwiss Reihe, Darmstadt 63: 312–313
- Burch WM (1993) Evidence for the long-term biological distribution of Technegas particles. Nucl Med Commun 14: 559–561
- CRDEC (Chemical Research, Development and Engineering Center) (1987) In vitro toxicity evaluation of ten particulate materials in tracheal organ culture. Batelle, Columbus Division, Ohio, USA, No CRDEC-CR-88010
- Dassanayake WLP (1948) The health of plumbago workers in Ceylon. Br J Ind Med 5: 141–147
- Donato F, Monarca S, Marchionna G, Rossi A, Cicioni C, Chiesa R, Colin D, Boffetta P (2000) Mortality from cancer and chronic respiratory diseases among workers who manufacture carbon electrodes. Occup Environ Med 57: 484–487
- Drowatzky U (1970) Die Beeinflussung der Quarzretention durch Inhalation von Graphit. Dissertation, Rheinisch-Westfälische Techn. Hochschule, Aachen
- Dufresne A, Lesage J, Perrault G (1987) Evaluation of occupational exposures to mixed dusts and polycyclic aromatic hydrocarbons in silicon carbide plants. Am Ind Hyg Assoc J 48: 160–166
- Dunner L, Bagnall DJT (1946) Graphite pneumoconiosis complicated by cavitation due to necrosis. Br J Radiol 17: 165–168
- Engelmann W (1954) Beiträge zur Pathologie der Graphitstaublunge. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Faulkner W (1940) Bilateral pulmonary abscess secondary to pneumoconiosis. Dis Chest 6: 306–308
- Frey C (2001) Hinweise zum Graphitabbau in Kropfmühl. Persönliche Mitteilung an das Kommissionssekretariat am 25.04.2001
- Gaensler EA, Cadigan JB, Sasahara AA (1966) Graphite pneumoconosis of electrotypers. Am J Med 41: 864–882
- Gladkova EV (1990) On etiology of lung cancer in graphite industry workers (russ). Vopr Onkol 36: 415–420
- Gloyne SR, Marshall G, Hoyle C (1949) Pneumoconiosis due to graphite dust. Thorax 4: 31–38
- Gurvich EB (1988) Epidemiologic assessment of the cancer risk in the manufacture of graphite goods. Gig Tr Prof Zabol (7): 16–18
- Gustavsson P, Bellander T, Johansson L, Salmonsson S (1995) Surveillance of mortality and cancer incidence among Swedish graphite electrode workers. Environ Res 70: 7–10
- Guy JR, Rao NA (1985/1986) Graphite foreign body of the conjunctiva simulation melanoma. Cornea 4: 263–265
- Hanao R (1983) Graphite pneumoconiosis – a review of etiologic and epidemiologic aspects. Scand J Work Environ Health 9: 303–314
- Harding HE, Oliver GB (1949) Changes in the lungs produced by natural graphite. Br J Ind Med 6: 91–99
- Heuschler H, Heuschler G, Muche K (1989) ABC Keramik – Feinkeramik, Grobkeramik, Feuerfestkeramik, Technische Keramik, VEB deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 197–198
- Hofmann K-H (1987) Das Auftreten von Graphit in metamorphen Gesteinen in Bayern. Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- Holleman AF, Wiberg E (1985) Lehrbuch der Anorganischen Chemie, Walter de Gruyter, Berlin, 700–708
- Holt PF, Horne M (1978) Dust from carbon fibre. Environ Res 17: 276–283
- ILSI (International Life Sciences Institute) (2000) The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment. Inhalat Toxicol 12: 1–17
- Isawa T, Teshima T, Anazawa Y, Miki M, Soni PS (1994) Technegas versus Krypton-81m gas as an inhalation agent. Clin Nucl Med 19: 1085–1090
- Jaffé FA (1951) Graphite pneumoconiosis. Am J Pathol 28: 909–918
- James JM, Lloyd JJ, Leahy BC, Shields RA, Prescott MC, Testa HJ (1992) The incidence and severity of hypoxia associated with ⁹⁹Tcm Technegas ventilation scintigraphy and ⁹⁹Tcm MAA perfusion scintigraphy. Br J Radiol 65: 403–408
- Kasparov AA, Popova TB, Lebedeva NV, Gladkova EV, Gurvitch EB, Dymova EG (1989) Evaluation of carcinogenic hazard in the manufacture of graphite articles (russ). Vopr Onkol 35: 445–450

- Kenner GH, Williams WS, Lovell JE, Eatherly WP (1975) Two-year biocompatibility study of ORNL graphite. *J Biomed Mater Res* 6: 67–72
- Koopmann H (1924) Beitrag zur Frage der Pneumokoniosen. *Virchows Arch A: Pathol Anat* 253: 423–431
- Lapenas DJ, Gerald SD, Gale PN, Brody AR (1982) Mineral dusts as etiologic agents in pulmonary fibrosis: the diagnostic role of analytical scanning electron microscopy. *Am J Clin Path* 78: 701–706
- Latzke PM, Hesse R (1988) *Textile Fasern: Rasterelektronenmikroskopie der Chemie- und Naturfasern*, Deutscher Fachverlag, Frankfurt am Main
- Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF (1985) Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol* 79: 179–192
- Lister WB (1961) Carbon pneumoconiosis in a synthetic graphite worker. *Br J Ind Med* 18: 114–116
- Lister WB, Wimborne D (1972) Carbon pneumoconiosis in a synthetic graphite worker. *Br J Ind Med* 29: 108–110
- Lochtkemper FJ, Teleky L (1932) Studien über Staublunge. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 3: 624–633
- Marchionna G, Valenti E, Paolemili P, Ricci R (1996) Evaluation of the absorption of polycyclic hydrocarbons by analysing 1-hydroxypyrene in the urine of the workers in a factory of graphite electrodes (ital). *Med Lav* 87: 162–170
- Mazzucchelli L, Radelfinger H, Kraft R (1996) Nonasbestos ferruginous bodies in sputum from a patient with graphite pneumoconiosis. *Acta Cytol* 40: 552–554
- McMahon HE (1952) Pathologists and bacteriologists. *Am J Pathol* 28: 531–532
- Meiklejohn A (1958) Carbon and pneumoconiosis. *Proceedings of the XII International Congress on Occupational Health, 1957 Helsinki, Band 3*, 335–338
- Mercado-Calderon F (1993) The evaluation of 1-hydroxypyrene as a bioindicator of industrial exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon (span). *Salud Publica Mex* 35: 607–613
- Mikhael MA, Mattar AG (1977) Chronic graphite granulomatous abscess simulating a brain tumor. *J Comput Assist Tomogr* 1: 513–516
- Miller AA, Ramsden F (1961) Carbon pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 18: 103–113
- Moulin JJ, Wild P, Mur JM, Lafontaine M, Lefer M, Mecier-Gallay M, Villemont P, Whebi V, Coulon JP (1989) Risk of lung, larynx, pharynx and buccal cavity cancers among carbon electrode manufacturing workers. *Scand J Work Environ Health* 15: 30–37
- Mutschler W, Claes L, Mohr W, Hutzschenreuter P (1978) Biomechanische Wirksamkeit und Gewebeverträglichkeit von Polytetrafluoräthylen- und Graphit-Gleitlacken. *Arch Orthop Trauma Surg* 91: 129–135
- Ohtoshi T, Takizawa H, Okazaki H, Kawasaki S, Takeuchi N, Ohta K, Ito K (1998) Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 101: 778–785
- Okutani H, Shima S, Sano T (1963) Graphite pneumoconiosis in carbon electrode makers. *Proceedings of the XIV International Congress on Occupational Health, 1963, Madrid, Spain, International Congress Series No. 62, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, The Netherlands*, 626–632
- dell'Omo M, Muzi G, Marchionna G, Latini L, Carrieri P, Paolemili P, Abbritti G (1998) Preventive measures reduce exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons at a graphite electrode plant. *Occup Environ Med* 55: 401–406
- Osterman JW, Greaves IA, Smith TJ, Hammond SK, Robins JM, Theriault G (1989) Work related decrement in pulmonary function in silicon carbide production workers. *Br J Ind Med* 46: 708–716
- Parkes WR (1982) Pneumoconiosis due to coal and carbon. In: *Parkes WR (Hrsg) Occupational lung disorders*, Butterworths, London, 175–195
- Parmeggiani L (1950) Graphite pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 7: 42–45
- Pendergrass EP, Vorwald AJ, Mishkin MM, Whildin JG, Werly CHW (1967) Observation on workers in the graphite industry – part one. *Med Radiogr Photogr* 44: 70–99
- Pendergrass EP, Vorwald AJ, Mishkin MM, Whildin JG, Werly CHW (1968) Observation on workers in the graphite industry – part two. *Med Radiogr Photogr* 44: 2–16
- Petsonk EL, Storex E, Becker PE, Davidson CA, Kennedy K, Vallyathan V (1988) Pneumoconiosis in carbon electrode workers. *J Occup Med* 30: 887–891

36 Graphit (Staub)

- Ramdohr P, Strunz H (1978) Klockmanns Lehrbuch der Mineralogie, Enke Verlag, Stuttgart, 403–406
- Ranasinha KW, Uragoda CG (1972) Graphite pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 29: 178–183
- Ray SC, King EJ, Harrison CV (1951) The action of small amounts of quartz and larger amounts of coal and graphite on the lungs of rats. *Br J Ind Med* 8: 68–73
- Rösler HJ (1991) Lehrbuch der Mineralogie, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 286–289
- Rüttner JR, Bovet P, Aufdermaur M (1952) Gesundheitsfürsorge und Arbeitsmedizin; Graphit, Carborund, Staublunge. *Dtsch Med Wochenschr* 77: 1413–1415
- Singer L (1952) Graphitstaublunge. Bericht über die Pathologen-Tagung 29/30.09.1952. *Beitr Silikose-Forsch Sonderb*: 39–44
- Stein R, Wöckel W (1991) Beitrag zur Graphitstaublunge. *Pneumologie* 45: 333–336
- Taylor Jr HA (1985) Graphite. In: Bureau of Mines Bulletin 675. Mineral Facts and Problems, Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 339–348
- Taylor Jr HA (1994) Graphite. In: Carr DD (Hrsg) Industrial minerals and rocks, Society for Mining, Metallurgy and Exploration, Inc., Littleton, Colorado, 561–570
- Uragoda CG (1972) Pulmonary tuberculosis in graphite miners. *J Trop Med Hyg* 75: 217–220
- Uragoda CG (1974) Prevalence of pulmonary tuberculosis in graphite miners. *Ceylon J Med Sci* 23: 6–9
- Uragoda CG (1989) Graphite pneumoconiosis and its declining prevalence in Sri Lanka. *J Trop Med Hyg* 92: 422–424
- Uragoda CG (1997) A cohort study of graphite workers in Sri Lanka. *Occup Med* 47: 269–272
- USAMRDC (U.S. Army Chemical Research, Development and Engineering Center) (1988) Comparative inhalation screen of titanium dioxide and graphite dusts. Chemical Research, Development and Engineering Center, Aberdeen Proving Ground, MD, USA, No CRDEC-TR-88161
- USAMRDC (U.S. Army Chemical Research, Development and Engineering Center) (1991) Inhalation toxicity of single materials and mixtures. IIT Research Institute, Life Sciences Research Department, Chicago, Illinois, USA, No DAMD17-89-C9043
- Vogt P, Rüttner JR (1988) Graphit-Pneumokoniose. *Pathologe* 9: 82–87
- Vohler O, von Sturm F, Wege E, von Kienle H, Voll M, Kleinschmit P (1986) Carbon. In: Gerhartz W, Yamamoto YS, Campbell FT, Pfefferkorn R, Rounsaville JF (Hrsg) Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, Band A5, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 95–163
- Watson AJ, Black J, Doig AT, Nagelschmidt G (1959) Pneumoconiosis in carbon electrode makers. *Br J Ind Med* 16: 274–285
- WHO (World Health Organization) (1993) Selected synthetic organic fibres. IPCS – Environmental Health Criteria 151, WHO, Genf
- Zahorski W, Potaska-Sowonek Z, Piezchala W (1975) Pneumoconiosis in persons occupied at cool electrodes production (poln). *Med Press* 26: 1–8
- Zahorski W (1960) Pylica u Robotnikow zatrudnionych przy Produkcji Sztucznego Grafitu (poln). *Med Press* 11: 383–386
- Zeschke G (1970) Graphit. In: Zeschke G (Hrsg) Mineral-Lagerstätten und Exploration, Band I, Enke Verlag, Stuttgart, 336–347

abgeschlossen am 28.02.2002