

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 02/05

Kryolith

Nr. **107**

CAS-Nr. 15096-52-3

CAS-Nr. 13775-53-6



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

Kryolith

Cryolite

Kryolith (Natriumaluminiumfluorid) ist seit 1957 in den USA als Insektizid zugelassen. Im Rahmen des Wiedertzulassungsverfahrens sind von der United States Environmental Protection Agency (EPA) und der kalifornischen Environmental Protection Agency (CalEPA) zahlreiche für die Beurteilung des toxikologischen Potenzials von Kryolith relevante Studienergebnisse publiziert worden. Der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie liegen die Originalberichte der entsprechenden, von der EPA bzw. der CalEPA hinsichtlich ihrer Validität überprüften Toxizitätsstudien nicht vor. Daher werden deren Ergebnisse in der folgenden TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNG aus dem Zulassungsdokument (EPA Reregistration Eligibility Decision (RED) cryolite (1996)) bzw. der Zusammenfassung der toxikologischen Daten der CalEPA (Summary of toxicology data (1986 - 1995)) unter Hinweis auf diese Sekundärquellen (EPA, 1996; CalEPA, 1995) zitiert.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Aus älteren tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass Kryolith aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden kann. In Studien an der Ratte hat die Resorption ca. 10 bis 85 % nach Verabreichung von Kryolith im Futter betragen. Ein Teil der resorbierten Fluormenge wird mit dem Urin wieder ausgeschieden. Wesentliche Mengen werden in das Knochen- und das Zahngewebe eingelagert, wo Fluor die Hydroxylgruppen des Hydroxyapatits unter Bildung von Fluorapatit verdrängt. In Probandenstudien und bei Befundungen von in der Kryolith-Industrie beschäftigten Arbeitern hat sich gezeigt, dass Kryolith sowohl aus dem Gastrointestinaltrakt als auch über die Atemwege aufgenommen werden kann. Bei einer mittleren Staubexposition am Arbeitsplatz von 0,16 bis 21,2 mg/m³, wobei der überwiegende Anteil des Staubes aus Kryolith mit einem Fluoranteil von 54 % bestanden hat, sind mittlere Fluorkonzentrationen im Serum bzw. im Urin von Kryolith-Arbeitern bei Schichtbeginn von 4,2 bzw. 250 µmol Fluor/l und bei Schichtende von 19 bzw. 410 µmol Fluor/l gemessen worden; nach einem einwöchigen expositionsfreien Intervall haben sie im Serum 1,1 und im Morgenurin 89 µmol Fluor/l betragen. Die Fluorkonzentrationen im Serum und die

Fluorausscheidung im Urin, nicht aber die Fluorkonzentration im Urin, haben signifikant mit der Expositionshöhe korreliert. Als mittlere Halbwertszeit für Fluor im Serum sind bei den Arbeitern 5,6 Stunden (Einzelwerte zwischen 3,3 und 6,9 Stunden) bestimmt worden. Fluor ist mit einer Clearance von 53,2 ml/Minute (Spanne 40,5 bis 76,5 ml/Minute) bei einem Urin-Flow von 1,37 ml/Minute (Spanne 0,89 bis 2,21 ml/Minute) ausgeschieden worden. Die Aluminiumkonzentrationen im Serum und im Urin, für die nach einem einwöchigen arbeitsfreien Intervall durchschnittliche Werte von 1,2 bzw. 2,4 $\mu\text{mol/l}$ und nach mehrtägiger Arbeit solche von 0,9 bzw. 4,7 $\mu\text{mol/l}$ gemessen worden sind, haben nicht eindeutig mit der Expositionshöhe korreliert. Auf molarer Basis ist im Urin 100-mal mehr Fluor als Aluminium ausgeschieden worden. Nach oraler Aufnahme von Kryolith haben Probanden die gesamte aufgenommene Fluormenge von ca. 10 mg/Tag (einschließlich der mit der Nahrung zugeführten Fluormenge) vollständig wieder ausgeschieden; ca. 30 % mit den Fäzes und in Abhängigkeit der Temperatur und der Luftfeuchte 29,8 bis 61,7 % im Urin sowie 15,6 bis 33,3 % mit dem Körperschweiß. Im Dosisbereich von 6,41 bis 36,4 mg Fluor (in Form von Kryolith)/Tag hat in einer über mehrere Wochen durchgeführten Studie ein Proband dosisunabhängig 23 bis 37,8 % der mit der Nahrung aufgenommenen Fluormenge mit den Fäzes wieder ausgeschieden. Ebenfalls dosisunabhängig sind von dem nicht mit den Fäzes ausgeschiedenen Fluoranteil 52 bis 65,9 % im Urin eliminiert worden.

Kryolith wirkt bei akuter oraler, inhalativer und dermaler Applikation nur gering toxisch (LD_{50} Ratte oral > 2500 bzw. > 5000 mg/kg Körpergewicht, LC_{50} Ratte bei 4-stündiger Exposition 4470 mg/ m^3 bzw. ohne Angabe der Expositionsdauer $> 2060 < 5030$ mg/ m^3 und LD_{50} Kaninchen dermal 2100 mg/kg Körpergewicht). Eine Herabsetzung des Allgemeinbefindens, Speichelfluss, gestäubtes Fell und erschwerte Atmung sind nach oraler Applikation von bis zu 5000 mg Kryolith/kg Körpergewicht als klinische Symptome beschrieben worden; die Sektion bei Versuchsende ist ohne Befund geblieben. Auf eine akute hohe Exposition gegenüber Kryolith-Staub (bis 4340 mg/ m^3) haben Ratten mit geschlossenen Augen, abnormaler Respiration, Lethargie, Piloarrektion, Hockstellung und Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung reagiert. Die Sektion der verendeten und der bei Versuchsende getöteten Tiere hat ab einer Expositionshöhe von 1330 mg/ m^3 erhöhte Lungengewichte und histopathologische Veränderungen der Alveolen, ab 2830 mg/ m^3 Lungenkongestion und prominente Goblet-

Zellen in den Bronchiolen und bei 4340 mg/m³ bei den überlebenden Tieren subpleurale Foci sowie nur bei den verendeten Tieren Veränderungen des bronchiolaren Epithels, Nekrose der zentrilobulären Hepatozyten und sinusoide Kongestion der Leber ergeben.

Kryolith wirkt an der Haut und am Auge von Kaninchen nicht reizend. Die technische Verbindung ist als mäßig reizend am Auge bewertet worden.

Im geschlossenen Patch-Test am Meerschweinchen hat technischer Kryolith nicht hautsensibilisierend gewirkt.

Zusammenfassend führt die subchronische orale Applikation von Kryolith im Futter bei Ratten zu pathologischen Veränderungen im Magen und die subchronische Exposition gegenüber überwiegend lungengängigem Kryolith-Staub zu Lungenveränderungen. Beim Hund werden nach subchronischer bzw. chronischer Verfütterung von Kryolith hämatologische Veränderungen bis zur Anämie und Nierenveränderungen festgestellt, allerdings erst in hohen Dosisbereichen oder nach langer Applikationsdauer. Die Fluorkonzentrationen in den Knochen, im Plasma und im Urin sind, soweit gemessen, in allen Dosisgruppen bei Ratte und Hund nach subchronischer bzw. chronischer Verabreichung von Kryolith erhöht gewesen. Bei männlichen Ratten sind außerdem basophile Körnerzellen in den Schneidezähnen (Dentalfluorose) vorhanden gewesen. Im Einzelnen kommt es nach subchronischer oraler Applikation von Kryolith bei Charles-River-Crl:CD(SD)BR-Ratten ab 5000 ppm im Futter (ca. 399,2 bzw. 455,9 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Männchen bzw. Weibchen, geprüft wurden 50, 5000 und 50000 ppm) zu pathologischen Magenveränderungen mit epidermaler Hyperplasie und Hyperkeratose bzw. Akanthose der nicht glandulären Magenbereiche und submukosalen lymphoiden Foci, Erosionen bzw. Ulzerationen, Schleimhautatrophie sowie chronischer submuköser Entzündung der glandulären Magenbereiche. Nach Verabreichung von 50000 ppm im Futter (ca. 4172,3 bzw. 4758,1 mg/kg Körpergewicht) sind Körpergewicht, Hämoglobin, Hämatokrit sowie Gesamtprotein und nur bei den Männchen Albumin und Phosphat reduziert. In 4 Wochen nachbeobachteten Recovery-Gruppen sind die Magenveränderungen tendenziell und die hämatologischen sowie die klinisch-chemischen Veränderungen voll reversibel gewesen. Der no observed effect level (NOEL) für die subchronische Applikation von Kryolith im Futter hat in dieser Studie unter Nichtberücksichtigung einer dosisabhängigen Fluorakkumulation in den Knochen 50 ppm, entspre-

chend einer täglichen Dosis von 3,8 mg/kg Körpergewicht für die männlichen Ratten und von 4,5 mg/kg Körpergewicht für die weiblichen Ratten, betragen. Als nächst höhere Dosis sind allerdings erst 5000 ppm im Futter (ca. 399,2 bzw. 455,9 mg/kg Körpergewicht/Tag) verabreicht worden. Die gastrointestinalen Veränderungen werden wahrscheinlich durch Fluorwasserstoff (Fluorwasserstoff), die im Magen aus dem aufgenommenen Kryolith freigesetzt werden kann, hervorgerufen. In einer chronischen Studie über ein Jahr am Hund hat die Verabreichung von 3000 ppm Kryolith im Futter (ca. 95 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Männchen und 57 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Weibchen) bei den männlichen Tieren zu vermehrtem Auftreten von jugendlichen Erythrozyten (Erythroblasten) im peripheren Blut und im Serum zu einer Reduzierung des Kalziumgehalts sowie der Gesamtproteinmenge und bei den weiblichen Tieren nur zu einer Reduzierung der Albuminmenge im Serum geführt. Zu gravierenden Veränderungen im Blutbild im Sinne einer Anämie kommt es beim Hund nach chronischer Verabreichung von ≥ 10000 ppm Kryolith im Futter (ca. 366 mg/kg Körpergewicht/Tag für männliche und 209 mg/kg Körpergewicht für weibliche Tiere). Bei Vorhandensein einer Myelofibrose des Knochenmarks mit extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz sowie in der Milz auch Megakaryozytose sind Erythrozytenzahl, Gesamthämoglobinmenge, Hämatokritwert, mittleres Volumen (MCV), mittlerer absoluter Hämoglobingehalt (MCH) und mittlere Hämoglobinkonzentration (MCHC) der Erythrozyten und die Thrombozytenzahl reduziert gewesen und vermehrt verschiedene Formen abnormaler Erythrozyten aufgetreten. Nur bei den Weibchen sind die Leukozyten, besonders die segmentkernigen neutrophilen Granulozyten und die eosinophilen Granulozyten, erhöht gewesen. Bei subchronischer Applikation über 90 Tage sind hämatologische Veränderungen (Reduzierung der Erythrozytenzahl, der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokritwerts sowie des MCV und des MCH) beim Hund erst in der obersten geprüften Dosisgruppe von 50000 ppm im Futter (ca. 1692 mg/kg Körpergewicht/Tag), in der außerdem noch die Futteraufnahme, das Körpergewicht und die Körpergewichtszunahme reduziert gewesen sind, aufgetreten. Nierenveränderungen mit Regeneration des tubulären Epithels, interstitieller Fibrose und Lymphozyteninfiltration, Dilatation der Tubuli und/oder Erweiterung des Raumes zwischen Bowman-Kapsel und Glomerulus in den Nierenkörperchen sowie eine Erniedrigung des spezifischen Gewichts des Harns (nur bei den Weibchen) haben sich beim Hund nach chronischer Applikation von ≥ 3000 ppm Kryolith im Futter entwickelt. Bei subchroni-

scher Applikation von bis zu 50000 ppm im Futter kommt es beim Hund noch zu keinen Nierenveränderungen. Unter Nichtberücksichtigung der dosisabhängig in Urin, Plasma und Knochen erhöhten Fluorwerte ist für den Hund für die subchronische Aufnahme ein no observed effect level (NOEL) von 10000 ppm im Futter (entsprechend 368 mg/kg Körpergewicht/Tag) abgeleitet worden. Bei chronischer (1-jähriger) Applikation ist der no observed effect level (NOEL) für den Hund < 3000 ppm im Futter (ca. 95 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Männchen und 57 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Weibchen). Nach subchronischer Exposition von CrI:CD[®]BR-Sprague-Dawley-Ratten gegenüber bis zu 5,0 mg (analytisch 4,6 mg) eines überwiegend lungengängigen partikulären Kryolith-Aerosols/m³ sind substanzbedingte Befunde auf den Respirationstrakt beschränkt gewesen. Die Tiere haben erhöhte Lungengewichte, eine Alveolitis mit interstitieller Verdickung der Alveolargangwände und bei einigen Tieren der oberen Konzentrationsgruppe auch perivaskulärem entzündlichem Infiltrat im Bereich der Alveolargänge mit Übergang in die Bronchiolen entwickelt. Ferner hat eine Makrophagenaggregation im Bereich der Alveolargänge bestanden und ebenfalls im Bereich der Alveolargänge und in den tracheobronchialen und den mediastinalen Lymphknoten sind ein braunes Pigment enthaltende Makrophagen vorhanden gewesen. Die in einer 13 Wochen nachbeobachteten Recovery-Gruppe voll bzw. tendenziell reversiblen Veränderungen sind von den Autoren als eine typische unspezifische Reaktion auf einen partikulären Stoff mit reizenden Eigenschaften, dessen Ablagerungen aus der Lunge über die Makrophagen und Lymphknoten entfernt werden, diskutiert worden. Am Ende der Expositionsperiode sind in der oberen Dosisgruppe von 4,6 mg Kryolith/m³ die Fluorkonzentrationen in den Knochen und den Zähnen sowie die Fluorausscheidung im Urin erhöht gewesen; die Aluminiumausscheidung im Urin ist konzentrationsunabhängig in allen Konzentrationsgruppen erhöht gewesen. Nach der 13-wöchigen Recovery-Periode haben die Fluor- und die Aluminiumausscheidung im Urin und die Fluorkonzentration in den Zähnen wieder den Werten der Kontrolle entsprochen, während die erhöhte Fluorkonzentration in den Knochen über die Recovery-Periode nahezu unverändert geblieben ist. Der no observed effect level (NOEL) für die subchronische Inhalation von Kryolith hat 0,21 mg/m³ betragen. Außerdem ist in Studien an Nagetieren, die anders als der Mensch permanent wachsende Zähne haben, bei wiederholter Applikation von Kryolith häufig eine dosisabhängige Dentalfluorose festgestellt worden. Dentalfluorose ist eine Hypoplasie und Hypomineralisation des Zahn-

schmelzes und des Dentins, die beim Menschen bei chronischer Zufuhr von > 2 mg Fluor/Tag während der Zahnentwicklung auftritt. Durch übermäßigen Einbau von Fluor kommt es zu einer mangelhaften Zahnschmelzbildung; das Gebiss weist eine kalkig-weiße Grundfarbe auf, die befallenen Zähne sind weiß gesprenkelt und entkalkt, in schweren Fällen später gelbbraun fleckig („mottled“) verfärbt. In vielen Teilen der Welt wird dem Trinkwasser artifiziiell Fluor zugesetzt, um eine milde Fluorierung des Zahnschmelzes zu fördern, da diese zu einer Kariesresistenz der Zähne führt; als optimale Konzentration gilt 1 mg/l. Die EPA hat die in den Nagetierstudien häufig beobachteten Zahnveränderungen als kosmetische Beeinträchtigung und nicht als toxikologisch relevante Befunde beurteilt (siehe auch EPA, 1996; IPCS, 1997).

Kryolith besitzt kein gentoxisches Potenzial. Die gentoxische Wirkung von Kryolith ist in vitro sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) in Salmonella/Mikrosomen-Testen an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538, im Chromosomenaberrationstest an Humanlymphozyten und im UDS-Test an primären Rattenhepatozyten sowie in vivo im Chromosomenaberrationstest an der Crl:CD[®]BR-Sprague-Dawley-Ratte mit akuter und subchronischer inhalativer Applikation untersucht worden. Die Befunde einer älteren Studie, nach der Kryolith nach subchronischer inhalativer Applikation in Knochenmarkzellen von Albino-Ratten klastogene Veränderungen induziert hat, sind in der aktuellen, nach den gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten subchronischen Chromosomenaberrationsstudie an der Crl:CD[®]BR-Sprague-Dawley-Ratte nicht bestätigt worden.

Mit Kryolith sind lege artis Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudien an der Sprague-Dawley-Ratte mit oraler Applikation von bis zu 3000 mg Kryolith/kg Körpergewicht/Tag und der Crl:CD-1-(ICR)BR-Maus mit oraler Applikation von bis zu 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag sowie eine 2-Generationsstudie an der Sprague-Dawley-Ratte mit oraler Applikation von bis zu 1800 ppm Kryolith im Futter (ca. 128 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männlichen und ca. 148 mg/kg Körpergewicht/Tag für die weiblichen Tiere) durchgeführt worden. Es hat sich kein Hinweis auf ein reproduktionstoxisches, teratogenes, embryotoxisches oder fetotoxisches Potenzial des Stoffes ergeben. Fetale Befunde in Form von Retardierungserscheinungen (gekrümmte Rippen und Extremitätenknochen sowie in der 2-Generationsstudie reduzierte Körpergewichtsentwicklung der Jungtiere und bei der

Sektion dieser Tiere blasse Nieren und Lebern sowie vergrößerte Herzen) sind nur in für die Elterntiere toxischen Dosisbereichen festgestellt worden.

Beim Menschen hat die Exposition gegenüber hohen Kryolith-Staubmengen über einen langen Zeitraum zu typischen sklerotischen Skelettveränderungen mit Gelenkschmerzen und Bewegungseinschränkung geführt. Die Ursache des als Fluorose bekannten Krankheitsbildes ist die Einlagerung von Fluor in die Knochensubstanz. Fluor verdrängt dabei in der Knochensubstanz die Hydroxylgruppen des Hydroxyapatits unter Bildung von Fluorapatit und stimuliert zusätzlich die Bildung von neuer Knochensubstanz. Meist sind Wirbelsäule, Becken und Rippen betroffen, in schweren Fällen auch das gesamte Skelettsystem. Die Skelettfluorose ist durch eine Verdickung und Verwischung der normalen, trabekulären Knochenstruktur gekennzeichnet, in ausgeprägten Fällen auch Exostose und Osteophytenbildung, Verdickung der Extremitätenknochen mit Verengung des Markraumes und in den schwersten Fällen auch Verkalkung der Bänder. Von der IPCS ist abgeschätzt worden, dass eine Skelettfluorose ab Grenzkonzentrationen von $> 2,5$ mg Gesamtfluor/m³ bzw. einer Fluorausscheidung im Urin von > 9 mg/l auftritt. Von der EPA bzw. der IARC wird angenommen, dass es bei einer täglichen Fluoraufnahme von < 20 mg Fluor/Tag (ca. 0,29 mg Fluor/kg Körpergewicht/Tag) bzw. Fluorkonzentrationen im Morgenurin von < 4 mg/l zu keiner Ausbildung einer Skelettfluorose kommt. Kopenhagener Kryolith-Arbeiter, die eine Osteofluorose entwickelt haben, sind vor 1961 langjährig gegenüber Staubmengen von ca. 30 bis 40 mg/m³ mit Spitzen von bis zu 994 mg/m³ exponiert gewesen. Der Kryolith-Anteil des zu einem großen Anteil lungengängigen Staubes (50 % mit einem Partikeldurchmesser < 5 µm) hat ca. 97 % betragen; der Rest des Staubes hat aus Quarz und anderen Begleitmineralien des natürlichen Kryoliths bestanden. Es ist berechnet worden, dass die Arbeiter bei dieser Expositionssituation täglich Fluormengen im Bereich von 35 bis 80 mg systemisch aufgenommen haben. Die Skelettfluorose ist langsam reversibel; als Halbwertszeit für in die Knochenmatrix eingebautes Fluor werden 8 Jahre angenommen. Angaben, inwieweit Knochenfrakturen bei den Arbeitern vermehrt aufgetreten sind, sind in den Berichten zu den arbeitsmedizinischen Untersuchungen der Kryolith-Arbeiter nicht gemacht worden. Eine ausgeprägte lungentoxische Wirkung von Kryolith erscheint unwahrscheinlich. Es sind zwar bei einigen der dänischen Kryolith-Arbeiter in den Jahren 1936/1937 Lungenveränderungen im Sinne eines Emphysems bzw. einer nicht sehr schweren Fibrose festgestellt

worden, wiederholte spätere röntgenologische Untersuchungen von Arbeitern des selben Kryolith-Betriebes haben aber keine Hinweise auf pathologische Lungenveränderungen, speziell ist Staublunge (Pneumokoniose) ausgeschlossen worden, ergeben. Jüngere Untersuchungen der Lungenfunktion von in diesem Betrieb beschäftigten Arbeitern haben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion aufgrund der Expositionssituation am Arbeitsplatz, an dem die in den 80er Jahren geltenden Arbeitsplatzrichtwerte für Quarz und Staub wiederholt um einen Faktor bis zu 6 und die für Fluor um einen Faktor bis zu 4 erhöht gewesen waren, ergeben. Insbesondere nach hohen Staubexpositionen sind bei ca. einem Drittel der Arbeiter wiederholt gastrointestinale Beschwerden (Brechreiz, Erbrechen, Diarrhö und Oberbauchschmerzen), Reizungen der Augen, des Mundes, des Rachens und der Haut aufgetreten. Als Ursache dieser Beschwerden wird eine unspezifische Staubwirkung und die Freisetzung von Flusssäure aus dem Kryolith im Gastrointestinaltrakt angenommen. Inwieweit Kryolith beim Menschen kanzerogen wirkt, ist ebenfalls an den Arbeitern des dänischen Kryolith-Betriebes untersucht worden. Die Kohorte hat aus 425 männlichen Personen, die zwischen dem 01.01.1924 und dem 01.07.1961 mindestens 6 Monate in dem Betrieb beschäftigt gewesen waren, bestanden. Im Vergleich zur dänischen Gesamtbevölkerung bzw. der Bevölkerung Kopenhagens wurden die bei den Kryolith-Arbeitern im Zeitraum von 1941 bis 1989 eingetretenen Todesfälle und die im Zeitraum von 1943 bis 1987 aufgetretenen Tumorerkrankungen ausgewertet. Von den Kryolith-Arbeitern sind im Beobachtungszeitraum 300 gestorben im Vergleich zu 223,3 für die dänische Gesamtbevölkerung erwarteten Todesfällen (SMR 1,34 (95 % Vertrauensintervall 1,20 bis 1,50)), davon 82 gegenüber erwarteten 55,8 an Tumoren allgemein (SMR 1,47 (1,17 bis 1,82)), 112 gegenüber erwarteten 104,6 an kardiovaskulären Erkrankungen (SMR 1,07 (0,88 bis 1,29)), 8 gegenüber erwarteten 2,2 an Leberzirrhose (SMR 3,62 (1,56 bis 7,13)) und aufgrund von Suiziden bzw. Unfällen 30 gegenüber erwarteten 15 (SMR 2,00 (1,35 bis 2,85)). Die letalen Tumorerkrankungen sind primär zu einem großen Anteil in den Lungen und im Larynx lokalisiert gewesen (keine Angaben zur Inzidenz). Im Vergleich zur Bevölkerung Kopenhagens ist die Inzidenz sämtlicher Tumorerkrankungen der Kryolith-Arbeiter leicht erhöht gewesen (119 gegenüber 103,6 erwarteten Fällen, SIR 1,15 (0,95 bis 1,37)). Bei den Kryolith-Arbeitern sind 42 Fälle von Atemwegstumoren gegenüber 29,9 erwarteten (SIR 1,40 (1,01 bis 1,90)), davon 35 primäre Lungentumoren gegenüber 25,9 erwarteten (SIR 1,35 (0,94 bis 1,88)) und 5 Larynxtu-

moren gegenüber 2,1 erwarteten (SIR 2,29 (0,77 bis 5,56)), sowie 17 Fälle von Harnblasentumoren gegenüber 9,2 erwarteten (SIR 1,84 (1,08 bis 2,96)) aufgetreten. Die Lungen- und die Harnblasentumoren sind gehäuft bei Arbeitern beobachtet worden, die bei der Erstexposition jünger als 35 Jahre gewesen waren. Die Aussagekraft der Studie wird stark durch die Tatsache eingeschränkt, dass über die Rauchgewohnheiten der Arbeiter keine Daten verfügbar sind. Von den Autoren ist pauschal angenommen worden, dass die Rauchgewohnheiten der Kryolith-Arbeiter denen der Bevölkerung Kopenhagens entsprochen haben. Sie weisen aber auch darauf hin, dass für Tumoren mit Lokalisationen, die besonders bei Rauchern betroffen sind (Lippen, Zunge, Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus), die SIR 2,29 (1,05 bis 4,36) betragen hat und damit erhöht gewesen ist. Eine klare Abhängigkeit der organspezifischen Tumorinzidenzen von der Expositionsdauer hat nicht bestanden. Die meisten Tumorerkrankungen sind 10 bis 19 Jahre nach der ersten Exposition aufgetreten; die Nachbeobachtungszeit der einzelnen Personen der Kohorte hat mindestens 27 Jahre betragen. Von den Autoren der Studie ist diskutiert worden, dass die erhöhte Lungentumorraten und insbesondere die erhöhte Harnblasentumorraten nicht allein auf einen erhöhten Tabakkonsum zurückgeführt werden könnten. Sie haben spekuliert, dass die Arbeiter möglicherweise ein kanzerogenes Agens über die Lungen aufgenommen und über die Harnwege wieder ausgeschieden haben. Bei 97 weiblichen Mitarbeiterinnen des Kryolith-Betriebes sind 28 Tumorfälle im Vergleich zu 29,2 für die weibliche Bevölkerung von Kopenhagen erwarteten (SIR 0,96) eingetreten; eine differenzierte Auswertung der Tumorerkrankungen dieser Teilkohorte ist nicht vorgenommen worden.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Kryolith in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Kryolith
2.2	IUPAC-Name	Trisodiumhexafluoroaluminat
2.3	CAS-Nr.	15096-52-3 13775-53-6
2.4	EINECS-Nr.	239-148-8

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Aluminate (3-), hexafluoro-, trisodium
Aluminium sodium fluoride
Aluminiumtrinatriumhexafluorid
Aluminium trisodium fluoride
Cryolit
Cryolite
Cryolith
Eisstein
Greenland spar
Ice spar
Icestone
Koyoside
Kryocide®
Kryoside
Natriumaluminiumfluorid
Natriumhexafluoroaluminat
Prokil®
Sodium aluminofluoride
Sodium aluminum fluoride
Sodium fluoroaluminate
Sodium hexafluoroaluminate
Trinatriumhexafluoroaluminat
Trisodium hexafluoroaluminate
Villiaumite

4 Struktur- und Summenformel

- 4.1 Strukturformel $3\text{Na}^+[\text{AlF}_6]^{3-}$ und auch $3\text{NaF} \cdot \text{AlF}_3$
4.2 Summenformel Na_3AlF_6

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

- 5.1 Molekularmasse, g/mol 209,95

5.2	Schmelzpunkt, °C	<p>960 - 1027 (synthetischer Kryolith) (EPA, 1996)</p> <p>> 1000 (Bayer, 1999)</p> <p>1009 - 1012 (Falbe und Regitz, 1997)</p> <p>1009 (Wechsberg et al., 1976)</p> <p>1009 (natürlicher Kryolith) (EPA, 1996)</p> <p>ca. 1010 (natürlicher Kryolith) (Frank et al., 2000)</p> <p>1027 (Solvay Fluor und Derivate GmbH, 1996)</p> <p>ca. 1035 (Bayer, 1987)</p>
5.3	Siedepunkt, °C	keine Information vorhanden
5.4	Dampfdruck, hPa	<p>2,53 (bei 1009 °C) (Wechsberg et al., 1976)</p> <p>2,5 (bei 1027 °C) (Solvay Fluor und Derivate GmbH, 1996)</p>
5.5	Dichte, g/cm ³	<p>2,8 (Bayer, 1987)</p> <p>2,95 (bei 20 °C) (Solvay Fluor und Derivate GmbH, 1996)</p> <p>2,96 (bei 20 °C) (Bayer, 1999)</p> <p>2,97 (Falbe und Regitz, 1997)</p>
5.6	Löslichkeit in Wasser	<p>400 - 1200 ppm (bei 25 °C) (EPA, 1996)</p> <p>0,41 g/l (bei 25 °C) (Bayer, 1999)</p> <p>0,42 g/l (bei 25 °C) (Wechsberg et al., 1976)</p> <p>1,35 g/l (bei 100 °C) (Solvay Fluor und Derivate GmbH, 1996; Wechsberg et al., 1976)</p> <p>Hydrolyse unter Freisetzung von Fluorid- anionen bei einem pH-Wert von 5 zu 15,5 %, von 7 zu 36,8 % und von 9 zu 43,3 % (CalEPA, 1995)</p>
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	unlöslich in Alkohol (EPA, 1996)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	<p>6 bei 0,42 g/l und 20 °C (Solvay Fluor und Derivate GmbH, 1996)</p> <p>8 - 10 (1-prozentige Suspension) (Bayer, 1987)</p>

5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 8,7 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,12 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)
------	-------------------	---

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Kryolith ist ein natürliches Mineral. Die abbauwürdigen grönländischen Vorkommen sind aber weitestgehend erschöpft (Frank et al., 2000).

Die Herstellung von künstlichem Kryolith erfolgt großtechnisch nach mehreren Verfahren auf Basis von Flusssäure (HF), Hexafluorkieselsäure (H₂SiF₆) und Neben- bzw. Abfallprodukten der Aluminiumindustrie (Glänzschlämme, Abgas-Waschlösungen, Ofenausbruch der Schmelzöfen; Frank et al., 2000; Harnisch et al., 1982; VDI, 1985; Wechsberg et al., 1976).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Die wesentliche Verwendung von Kryolith ist die als Flussmittel bei der elektrolytischen Aluminiumgewinnung. Daneben findet es noch Verwendung als Reinigungs- und Abdecksalz beim Schmelzen von Leichtmetallen, Füllstoff in Schleifpasten und kunstharzgebundenen Schleifmitteln für die Metallbearbeitung, Fluss- und Trübungsmittel in der Email-, Keramik-, Glasurfritten- und Glasherstellung, Bestandteil elektrisch leitfähiger Keramiken, Bestandteil von Flussmitteln in der Lötmitteherstellung, Bestandteil von Elektrodenummantelungen und Schweißpulvern bei der Schweißmitteherstellung, in der Pyrotechnik zur Herstellung von Feuerwerkskörpern, Katalysator und in den USA als Insektizid (EPA, 1996; Frank et al., 2000; Falbe und Regitz, 1997; Solvay Fluor und Derivate GmbH, 2000; Wechsberg et al., 1976).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Männlichen Albino-Ratten wurde über 7 Tage mit dem Futter Kryolith verabreicht und während dieser Zeit die Fluorausscheidung in Fäzes und Urin gemessen. Innerhalb der 7 Tage nahm jedes der 6 eingesetzten Tiere durchschnittlich 8,7 mg Fluor auf, wovon mit den Fäzes 15 % wieder ausgeschieden wurden. Von der resorbierten Fluormenge wurden mit dem Urin innerhalb der 7 Tage nur 35,7 % ausgeschieden. Die in Nieren und Oberschenkelknochen gemessenen Fluorkonzentrationen korrelierten mit der aufgenommenen Fluormenge. Vergleichsuntersuchungen mit Natriumfluorid erbrachten ähnliche Ergebnisse (keine weiteren Angaben; Wright und Thompson, 1978).

In einer weiteren Studie wurden 2 Ratten einmal 690 mg Fluor/kg Körpergewicht in Form von natürlichem Kryolith oral per Schlundsonde verabreicht. Die Fluorausscheidung mit den Fäzes und dem Urin wurde vor der Applikation über 4 Tage und nach der Applikation über 7 Tage gemessen. Mit den Fäzes wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Applikation 68 bzw. 82 % und innerhalb der nächsten 24 Stunden nochmals 19 bzw. 9 % der verabreichten Fluormenge wieder ausgeschieden. Am 5. Tag nach der Applikation lag die Ausscheidung von Fluor mit den Fäzes wieder im Bereich der Ausgangswerte. Die Fluorausscheidung mit dem Urin war nur während der ersten 2 Tage nach der Applikation erhöht; während dieser Zeit wurden 0,12 bzw. 0,25 % der verabreichten Fluormenge im Urin ausgeschieden. Im Blut von je 4 Ratten wurden 24 Stunden nach oraler Applikation von 16 g natürlichem Kryolith bzw. 10 g synthetischem Kryolith/kg Körpergewicht 0,65 bzw. 1 mg Fluor/kg analysiert. In analogen Versuchen wurden je 2 Kaninchen mit 3 bzw. 9 g natürlichem Kryolith/kg Körpergewicht behandelt. Vor der Applikation wurde 4 Tage lang und nach der Behandlung bis zu 16 Tage lang die Fluorkonzentration im Blut, in den Fäzes und im Urin bestimmt. Der überwiegende Teil der verabreichten Fluormenge wurde während der ersten 4 Tage nach der Applikation mit den Fäzes ausgeschieden. Insgesamt blieben die Fluormengen in den Fäzes und dem Urin über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 13 bzw. 16 Tagen erhöht. Zwischen der Höhe der Fluorkonzentrationen im Blut und der Fluorausscheidung mit dem Urin bestand keine Korrelation. Die im Vergleich zur

Ratte beim Kaninchen wesentlich langsamere Ausscheidung wurde vom Autor auf die unterschiedliche Länge des Darmtraktes der beiden Spezies zurückgeführt (Largent, 1948).

Ein Hund (keine weiteren Angaben) erhielt ca. 4,5 Jahre lang täglich 65 mg Fluor, das dem Futter in Form von Kryolith beigemischt war. Ein weiterer Hund diente als Kontrolle. Mit dem Urin wurden bei 6 Befundungen während dieses Zeitraumes 4,6 bis 11,1 mg Fluor/Tag (Mittelwert 7,8 mg/Tag) und mit den Fäzes 13,1 bis 57,2 mg Fluor/Tag (Mittelwert 43,3 mg/Tag) ausgeschieden. Die Fluorausscheidung des Kontrollhundes betrug bei insgesamt 3 Untersuchungen 0,14 bis 1,4 mg/Tag (Mittelwert 0,91 mg/Tag) im Urin und 0,8 bis 6,8 mg/Tag (Mittelwert 3,1 mg/Tag) in den Fäzes. Nach Beendigung des Versuches wurde die Fluorkonzentration in verschiedenen Organen und Geweben gemessen. Eine Fluoranreicherung hatte vornehmlich in den Knochen stattgefunden; die Fluorkonzentration im Oberschenkelknochen betrug 1320 mg/kg (Kontrolle 230 mg/kg) und in den Rippen 2010 mg/kg (Kontrolle 380 mg/kg). In der Lunge, den Nieren und der Leber waren die Fluorkonzentrationen des mit Kryolith behandelten Hundes gegenüber den Werten des Kontrollhundes in etwa verdoppelt (1,18, 1,12 bzw. 0,71 mg/kg gegenüber in der Kontrolle 0,56, 0,52 bzw. 0,37 mg/kg). Bei der röntgenologischen Befundung des Hundes ergab sich kein Hinweis auf eine Veränderung der Knochenstruktur. Die Fluorkonzentrationen in Blut, Magen, Leber, Herz, Gehirn und Muskelgewebe lagen bei dem mit Kryolith behandelten Hund unter denen des Kontrollhundes (0,03 bis 0,54 gegenüber 0,13 bis 0,97 mg/kg; Largent, 1954).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von Kryolith sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst. Kryolith wirkte bei akuter oraler, inhalativer und dermaler Applikation nur gering toxisch (LD_{50} Ratte oral > 2500 bzw. > 5000 mg/kg Körpergewicht, LC_{50} Ratte bei 4-stündiger Exposition 4470 mg/m³ bzw. ohne Angabe der Expositionsdauer > 2060 < 5030 mg/m³ und LD_{50} Kaninchen dermal 2100 mg/kg Körpergewicht). Nach oraler Applikation kam es an klinischen Symptomen zu einer Herabsetzung des Allgemeinbefindens, Speichelfluss, gesträubtem Fell und erschwerter Atmung; die Sek-

tion bei Versuchsende war ohne Befund. Auf eine Exposition gegenüber bis zu 4340 mg/m³ eines überwiegend lungengängigen Kryolith-Staubes reagierten Ratten mit teilweise geschlossenen Augen, abnormaler Respiration, Lethargie, Piloarrektion und Hockstellung. Das Körpergewicht wurde ab 2830 mg/m³ beeinträchtigt. Bei der Sektion der verendeten und der bei Versuchsende getöteten Tiere wurden ab der untersten geprüften Konzentration von 1330 mg/m³ erhöhte Lungengewichte und histopathologische Veränderungen der Alveolen, ab 2830 mg/m³ Lungenkongestion und prominente Goblet-Zellen in den Bronchiolen und nach Exposition gegenüber der obersten geprüften Konzentration von 4340 mg/m³ bei den überlebenden Tieren subpleurale Foci und nur bei den verendeten Tieren Veränderungen des bronchiolaren Epithels, Nekrose der zentrilobulären Hepatozyten und sinusoide Kongestion der Leber festgestellt (Bayer, 1972, 1987; Bomhard, 1996; Elars Bioresearch Laboratories and Westpath Laboratories, 1981; EPA, 1996; Hazleton, 1983 a; HRC, 1993).

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Kryolith						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, männlich	oral	2500, als wässrige Formulierung mit Cremophor per Schlundsonde appliziert; geprüfter Dosisbereich 100 - 2500 mg/kg Körpergewicht	k.A.	Mortalität: 0/15; ≥ 250 mg/kg Körpergewicht bis 5 Tage nach der Applikation Herabsetzung des Allgemeinbefindens und erschwerte Atmung	14 Tage	Bayer, 1972
Ratte, Wistar (Bor:WISW (SPF Cpb)), männlich, weiblich	oral	5000, per Schlundsonde als Suspension in Erdnussöl appliziert	k.A.	Mortalität: 0/10; 15 Minuten bis 8 Stunden nach der Applikation geringgradig Speichelfluss und gesträubtes Fell; Sektion bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Bayer, 1987; Bomhard, 1996
Der Test wurde gemäß der EG-Richtlinie 84/449/EWG durchgeführt.						
Ratte	oral	> 5000	technisch	LD ₅₀	k.A.	Hazleton, 1983 a; EPA, 1996

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Kryolith

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	inhalativ	4470 ± 0,85, Ganzkörperexposition über 4 Stunden, geprüfte Konzentrationen: 1330, 2830 und 4340 mg/m ³ ; 77,8, 67,9 bzw. 78 % des applizierten Staubes hatte einen Durchmesser ≤ 6 µm, waren also lungengängig	synthetischer Kryolith mit geringen Beimengungen von Aluminiumfluorid (AlF ₃), leicht gemahlen	LC ₅₀ ; während der Exposition teilweise geschlossene Augen, Akkumulation der Testsubstanz auf dem Fell, nach Expositionsende abnormale Respiration, Lethargie, braune Krusten um die Schnauze, Piloarrektion, Hockstellung, in der oberen Dosisgruppe Körpergewichtsverlust, bis 2830 mg/m ³ reversibler Körpergewichtsverlust bzw. reversible Körpergewichtsretardierung, zeitweilig reduzierte Futteraufnahme; Sektion: ab 1330 mg/m ³ erhöhte Lungengewichte und histopathologische Veränderungen der Alveolen, ab 2830 mg/m ³ Lungenkongestion und prominente Goblet-Zellen in den Bronchiolen und bei 4340 mg/m ³ bei den überlebenden Tieren subpleurale Foci und nur bei den verendeten Tieren Veränderungen des bronchiolaren Epithels, Nekrose der zentrilobulären Hepatozyten und sinusoidale Kongestion der Leber	21 Tage	HRC, 1993
Durchführung der Studie in Übereinstimmung mit den EPA-, EEC- und OECD-Richtlinien						
Ratte	inhalativ	> 2060 < 5030	technisch	LC ₅₀ (keine weiteren Angaben)	k.A.	Elars Bioresearch Laboratories and Westpath Laboratories, 1981; EPA, 1996
Kaninchen	dermal	2100	technisch	LD ₅₀	k.A.	Elars Bioresearch Laboratories and Westpath Laboratories, 1981; EPA, 1996
¹ soweit angegeben k.A. keine Angabe Ende Tabelle 1						

Die Befunde orientierender akuter älterer Studien, die für die Beurteilung des toxikologischen Potenzials von Kryolith nicht mehr relevant sind, da sie unter Berücksichtigung des heutigen Versuchsstandards gravierende Mängel aufweisen (z. B. nur 1 oder 2 Tiere/Dosis eingesetzt, nur eine Dosis geprüft, unzulängliche Dokumentation) sind in der [Tabelle 2](#) im Anhang zusammengefasst.

Subakute Toxizität

In einer dermalen Studie an 5 Neuseeland-Kaninchen/Dosis und Geschlecht wurde Kryolith (Reinheit 96 %) 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 3 Wochen in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 25, 250 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht auf die Haut der Tiere appliziert. Eine orale Aufnahme der Testsubstanz wurde nicht verhindert; die Tiere leckten ihr Fell. Die EPA bewertete die Studie als nicht adäquat durchgeführt und führte die toxikologischen Befunde auf die orale Aufnahme der Testsubstanz zurück. In der oberen Dosisgruppe verendeten 3/5 Männchen und 1/5 Weibchen, die Tiere verloren deutlich an Körpergewicht, waren hypoaktiv, hatten eine Anämie und einige veränderte klinisch-chemische Parameter (keine genaueren Angaben). In der mittleren mit 250 mg Kryolith/kg Körpergewicht behandelten Dosisgruppe war nur das Körpergewicht am Studientag 5 reversibel reduziert. Ein no observed effect level (NOEL) wurde nicht abgeleitet (keine weiteren Angaben; Battele Columbus Division, 1989; EPA, 1996).

Weitere Studien zur systemischen Wirkung einer wiederholten Applikation von Kryolith, die nur als orientierend bewertet werden können und für die Bewertung des toxikologischen Potenzials nicht relevant sind, da nur Einzelparameter befundet wurden, nur 1 oder 2 Tiere/Dosis eingesetzt wurden, die Dokumentation unzulänglich ist, die Testsubstanz nicht genau spezifiziert wurde und/oder Kontrollen fehlen, sind in [Tabelle 3](#) im Anhang zusammengestellt.

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Kryolith wirkte am Kaninchenohr nicht reizend. Die 8- bzw. 24-stündige Applikation von Kryolith auf die Ohrinnenflächen von je 2 Kaninchen führte zu keinerlei Hautveränderungen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 7 Tage (Bayer, 1972).

Auch am Auge von Kaninchen erwies sich Kryolith als nicht reizend. In je ein Auge von 2 Kaninchen wurden ca. 50 mg Kryolith eingebracht. Bindehäute, Skleren und Corneae blieben während der Nachbeobachtungszeit von einer Woche ohne Befund (Bayer, 1972).

Technischer Kryolith wurde als mäßig reizend am Auge und nicht reizend an der Haut bewertet (keine weiteren Angaben; Ralston Purina, 1981; EPA, 1996).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Im geschlossenen Patch-Test am Meerschweinchen wirkte technischer Kryolith nicht hautsensibilisierend (keine weiteren Angaben; Hazleton, 1983 b; EPA, 1996).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

In einer 3-Monate-Fütterungsstudie an der Charles-River-Crl:CD(SD)BR-Ratte wurde je 50 Tieren/Dosis und Geschlecht Futter mit 0 (Kontrolle), 50, 5000 bzw. 50000 ppm Kryolith (Reinheit 96 %) verabreicht. Dies entsprach bei den männlichen Tieren täglichen Dosierungen von 0 (Kontrolle), 3,8, 399,2 bzw. 4172,3 mg/kg Körpergewicht und bei den weiblichen Tieren von 0 (Kontrolle), 4,5, 455,9 bzw. 4758,1 mg/kg Körpergewicht. Bei je 10 Tieren/Dosis und Geschlecht wurde die Fluorkonzentration in den Knochen analysiert. 10 der 50 Tiere/Dosis und Geschlecht wurden als Recovery-Gruppen 4 Wochen nachbeobachtet. In der oberen Dosisgruppe waren Körpergewicht, Hämoglobin, Hämatokrit sowie Gesamtprotein und nur bei den Männchen Albumin und Phosphat reduziert. Pathologische Veränderungen des Magens wurden in der mittleren und der oberen Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern festgestellt. Bei der Sektion zeigte sich eine Verdickung der Magenwände mit fokalen aufgehellten, dunklen, roten und/oder erhabenen Arealen und einem dunklen Mageninhalt. Die histopathologische Befundung ergab epidermale Hyperplasie und Hyperkeratose bzw. Akanthose der nicht glandulären Magenbereiche und submukosale lymphoide Foci, Erosionen bzw. Ulzerationen, Schleimhautatrophie sowie chronische submuköse Entzündung der glandulären Magenbereiche. Die Fluorkonzentrationen in den Knochen waren in allen Dosisgruppen erhöht; die Werte wiesen im Dosisbereich von 5000 bis 50000 ppm eine Plateau-

bildung auf. Bei den Männchen wurden basophile Körnerzellen in den Schneidezähnen festgestellt. In der obersten Recovery-Gruppe waren die Magenveränderungen partiell und die hämatologischen sowie die klinisch-chemischen Veränderungen voll reversibel. In den Recovery-Gruppen wurden die Fluorkonzentrationen in den Knochen nicht gemessen. Unter Nichtberücksichtigung der Fluorakkumulation in den Knochen wurden als no observed effect level (NOEL) 50 ppm Kryolith im Futter, entsprechend einer täglichen Dosis von 3,8 mg/kg Körpergewicht für die männlichen Ratten und von 4,5 mg/kg Körpergewicht für die weiblichen Ratten, angegeben (Hazleton, 1985; CalEPA, 1995; EPA, 1996).

Je 6 Hunden/Dosis und Geschlecht wurde Kryolith (Reinheit 97,3 %) über 3 Monate im Futter in einer Konzentration von 0 (Kontrolle), 500, 10000 bzw. 50000 ppm verabreicht. Nach Angabe der Autoren nahmen die Tiere täglich 0 (Kontrolle), 17, 368 bzw. 1692 mg Kryolith/kg Körpergewicht auf. In der oberen Dosisgruppe wurden zusätzlich je ein Männchen und ein Weibchen für eine Zwischensektion nach 45 Tagen bzw. eine Nachbeobachtung von 28 Tagen mitgeführt. In der obersten Dosisgruppe waren Futteraufnahme, Körpergewicht, Körpergewichtszunahme, Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert sowie mittleres Volumen (MCV) und der mittlere absolute Hämoglobingehalt (MCH) der Erythrozyten reduziert. Die Fluorkonzentrationen im Plasma, im Urin und in den Knochen waren dosisabhängig erhöht und nahmen während der Nachbeobachtungszeit wieder tendenziell ab. Unter Nichtberücksichtigung der erhöhten Fluorkonzentrationen in Plasma, Urin und Knochen wurde ein no observed effect level (NOEL) von 10000 ppm im Futter (entsprechend 368 mg/kg Körpergewicht/Tag) abgeleitet (keine weiteren Angaben; WIL Research Laboratories, 1986; CalEPA, 1995; EPA, 1996).

In einer chronischen Fütterungsstudie am Hund erhielten 4 Beagles/Dosis und Geschlecht ein Jahr lang Futter mit 0 (Kontrolle), 3000, 10000 bzw. 30000 ppm Kryolith (Reinheit 97,3 bis 97,4 %). Durchschnittlich nahmen die männlichen Tiere mit dem Futter 0 (Kontrolle), 95, 366 bzw. 1137 und die weiblichen Tiere 0 (Kontrolle), 57, 209 bzw. 615 mg Kryolith/kg Körpergewicht und Tag auf. Kurz nach der Futteraufnahme kam es in allen Dosisgruppen vermehrt zu Erbrechen. Ein Männchen und ein Weibchen der unteren Dosisgruppe und die meisten Tiere der mittleren und der hohen Dosisgruppe wiesen Nierenveränderungen (Regeneration des tubulären Epithels, interstitielle Fibrose und Lymphozyteninfiltration, Dilatation der Tubuli

und/oder Erweiterung des Raumes zwischen Bowman-Kapsel und Glomerulus in den Nierenkörperchen) auf und bei den Weibchen war das spezifische Gewicht des Harns erniedrigt. Die männlichen Tiere der 3000 ppm-Dosisgruppe wiesen Erythroblasten im peripheren Blut auf. Ab 10000 ppm Kryolith im Futter kam es zu gravierenden Veränderungen im Blutbild im Sinne einer Anämie: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV (mittleres Erythrozyteneinzelvolumen), MCH (mittlerer absoluter Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten), MCHC (mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten) und die Thrombozyten waren reduziert und es traten vermehrt abnormale Erythrozyten (Anisokaryozyten, Mikrozyten, Makrozyten, Target-Zellen, hypochrome Zellen, Erythroblasten, basophile Tüpfelung und Howell-Jolly-Körper) auf. Nur bei den Weibchen waren die Leukozyten, besonders die segmentkernigen neutrophilen Granulozyten und die eosinophilen Granulozyten, erhöht. Es bestand eine Myelofibrose des Knochenmarks mit extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz sowie in der Milz auch Megakaryozytose. Im Serum waren bei den Männchen der Kalziumgehalt und die Gesamtproteinmenge und bei den Weibchen die Albuminmenge reduziert. 30000 ppm Kryolith im Futter führten bei den Männchen zu einer erhöhten Körpergewichtszunahme sowie einer Reduzierung der Natriummenge im Blut. Bei beiden Geschlechtern war die Aktivität der Laktatdehydrogenase erhöht. Ein no observed effect level (NOEL) konnte, da auch in der untersten geprüften Dosisgruppe von 3000 ppm (entsprechend 95 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Männchen und 57 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Weibchen) toxikologische Veränderungen der Nieren und des Blutbildes induziert worden sind, nicht abgeleitet werden (keine weiteren Angaben; WIL Research Laboratories, 1992 a; CalEPA, 1995; EPA, 1996).

Die toxische Wirkung von Kryolith (Reinheit 98,9 %) im Vergleich zu Natriumfluorid (Reinheit 100,8 %) bei subchronischer inhalativer Aufnahme wurde in einer Studie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 413 an der Crl:CD[®]BR-Sprague-Dawley-Ratte geprüft. Je 10 Tiere/Konzentration und Geschlecht wurden 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 13 Wochen gegenüber 0 (Kontrolle), 0,2, 1 bzw. 5 mg Kryolith/m³ oder 6 mg Natriumfluorid/m³ exponiert (snout only). Zur Beurteilung der Reversibilität der Wirkungen von Kryolith und Natriumfluorid wurden zusätzliche Gruppen aus jeweils 10 männlichen und 10 weiblichen Tieren analog gegenüber substanzfreier Luft (Kontrolle), 5 mg Kryolith/m³ bzw. 6 mg Natriumfluorid/m³

13 Wochen exponiert und anschließend 13 Wochen nachbeobachtet. Die gemessenen Konzentrationen betragen 0 (Kontrolle), 0,21, 1,04 und 4,6 mg Kryolith/m³ sowie 5,7 mg Natriumfluorid/m³. 86 bis 89 % der verwendeten partikulären Aerosole waren mit einem Teilchendurchmesser < 7 µm lungengängig. Klinische Symptome, Körpergewichtsentwicklung, Futter- und Trinkwasseraufnahme, die Augen sowie die hämatologischen und die klinisch-chemischen Parameter blieben durch die Behandlung mit Kryolith bzw. Natriumfluorid unbeeinflusst. In der obersten, mit 4,6 mg Kryolith behandelten Konzentrationsgruppe waren die Lungengewichte erhöht. Bei 18/20 Tieren der oberen Konzentrationsgruppe und 8/20 Tieren der mittleren Konzentrationsgruppe wurde eine Alveolitis mit interstitieller Verdickung der Alveolargangwände und bei einigen Tieren der oberen Konzentrationsgruppe auch perivaskulärem entzündlichem Infiltrat im Bereich der Alveolargänge mit Übergang in die Bronchiolen festgestellt. Die Mehrzahl der Tiere der oberen Konzentrationsgruppe wies eine Makrophagenaggregation im Bereich der Alveolargänge und ein braunes Pigment enthaltende Makrophagen ebenfalls im Bereich der Alveolargänge und in den tracheobronchialen und den mediastinalen Lymphknoten auf. Weitere Veränderungen wurden bei der histologischen und makroskopischen Befundung der mit Kryolith behandelten Tiere nicht festgestellt. In der mit 4,6 mg Kryolith/m³ behandelten und 13 Wochen nachbeobachteten Recovery-Gruppe war das Lungengewicht der Männchen noch leicht erhöht und pigmenthaltige alveolare Makrophagen wurden noch bei 8/19 Tieren gefunden, während die Alveolitis voll reversibel war. Die Autoren diskutierten die Lungenveränderungen der mit Kryolith behandelten Tiere als typische unspezifische Reaktion auf einen partikulären Stoff mit reizenden Eigenschaften, dessen Ablagerungen aus der Lunge über die Makrophagen und Lymphknoten entfernt werden. Bei 6/19 mit 5,7 mg Natriumfluorid/m³ behandelten Tieren bestanden Aggregationen alveolärer Makrophagen im Lungenparenchym und im Bereich der Alveolargänge, bei 16/19 Tieren eine Hyperplasie des Larynxepithels und bei 9/19 Tieren eine subepitheliale Entzündung im Bereich des Larynx. Die mit Natriumfluorid behandelte Gruppe war am Ende der Recovery-Periode ohne pathologischen Befund. Von den Autoren wurde angenommen, dass die unterschiedliche Lokalisation der von beiden Stoffen im Atemtrakt hervorgerufenen Schädigungen im Zusammenhang mit der deutlich höheren Löslichkeit des Natriumfluorids im Vergleich zu Kryolith, der als partikulärer Stoff die tiefen Atemwege erreicht, steht. Sowohl nach subchronischer inhalativer Exposition gegenüber 4,6

mg Kryolith/m³ als auch gegenüber 5,7 mg Natriumfluorid/m³ waren die Fluorkonzentration in den Knochen und die Fluorausscheidung im Urin deutlich sowie die Fluorkonzentration in den Zähnen geringfügig erhöht. Während die Fluorausscheidung im Urin und die Fluorkonzentration in den Zähnen nach der 13-wöchigen Recovery-Periode wieder im Bereich der Kontrollen lagen, blieb die Fluorkonzentration in den Knochen gegenüber dem Wert nach Expositionsende nahezu unverändert. Die Aluminiumausscheidung mit dem Urin war nach der Behandlung mit Kryolith konzentrationsunabhängig bei den Weibchen in allen und bei den Männchen in den beiden oberen Konzentrationsgruppen erhöht und lag nach der 13-wöchigen Recovery-Periode wieder im Bereich der Kontrollen. Der no observed effect level (NOEL) betrug 0,21 mg Kryolith/m³ (HLS, 1997 a).

Die eingesetzten Konzentrationen der oben geschilderten subchronischen Inhalationsstudie (HLS, 1997 a) wurden anhand der Befunde von zwei Konzentrationsfindungsstudien festgelegt. Jeweils 5 Tiere/Konzentration und Geschlecht wurden über 2 Wochen an 5 Tagen/Woche, 6 Stunden/Tag gegenüber gemessenen Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 5,1, 13,6, 60, 130 bzw. 470 mg Kryolith/m³ ganzkörperexponiert (nominale Konzentrationen 0 (Kontrolle), 5, 15, 50, 150 bzw. 500 mg/m³). Konzentrationsabhängig kam es ab der untersten geprüften Konzentration von 5,1 mg/m³ zu entzündlichen Veränderungen des alveolaren Parenchyms mit Vergrößerung der tracheobronchialen und mediastinalen Lymphknoten und prominenten, manchmal pigmentierten Makrophagen, ab 13,6 mg/m³ zu erhöhten Lungengewichten, ab 50 mg/m³ zu histopathologischen Veränderungen auch im Bereich der Terminalbronchiolen, größeren Bronchiolen und des Larynx, makroskopisch hell gefleckten und ödematösen Lungen, fehlendem Lungenkollaps und erhöhten Zahlen neutrophiler Leukozyten, ab 150 mg/m³ zu erniedrigten Proteinkonzentrationen im Blut und bei 500 mg/m³ auch noch zu klinischen Symptomen (halb geschlossene Augenlider) und erhöhten Erythrozytenzahlen (HRC, 1994 a, b).

Weitere Studien zur systemischen Wirkung einer wiederholten Applikation von Kryolith, die nur als orientierend bewertet werden können, da nur Einzelparameter befundet wurden, die Dokumentation unzulänglich ist, die Testsubstanz nicht genau spezifiziert wurde und/oder Kontrollen fehlen, sind in [Tabelle 3](#) im Anhang zusammengestellt.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Im Salmonella/Mikrosomen-Test wirkte Kryolith nicht mutagen. In der als Standard-Platten-Inkorporationstest sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern) durchgeführten Prüfung wurden die Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100, TA 1535 sowie TA 1537 mit 20, 100, 500, 2500 und 12500 µg Kryolith/Platte inkubiert. Als Formulierungsmittel wurde Wasser verwendet. Bis zur höchsten nach den OECD- und EG-Richtlinien zu prüfenden Konzentration von 12500 µg/Platte wirkte Kryolith weder bakteriotoxisch noch induzierte es eine Erhöhung der Revertanzahlen. Die Prüfungen mit den Positivkontrollen Natriumazid, Nitrofurantoin, 4-Nitro-1,2-phenyldiamin und 2-Aminoanthracen ergaben die erwarteten Ergebnisse (Bayer, 1988).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test an den mit 0 (Vehikel DMSO als Negativkontrolle), 0,05, 0,15, 0,50 bzw. 5,0 mg Kryolith (Reinheit 97,6 %)/Platte behandelten Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1538 ergab sich ebenfalls kein Hinweis auf ein mutagenes Potenzial der Verbindung. Ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern) wurden jeweils 3 Platten/Konzentration und Stamm geprüft. Kryolith wirkte bis zur obersten geprüften Konzentration von 5 mg/Platte weder bakteriotoxisch noch führte es zu einer Erhöhung der Revertanzahlen (keine weiteren Angaben; Microbiological Associates, 1981 a; CalEPA, 1995).

Ohne weitere Angaben wurde berichtet, dass ein als Platten-Inkorporationstest durchgeführter Salmonella/Mikrosomen-Test (Ames-Test) mit 167, 500, 1670, 5000, 7500 bzw. 10000 µg Kryolith/Platte sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung ein negatives Ergebnis erbracht hat (Pharmakon Research, 1991 a; EPA, 1996).

Ein in vitro-Chromosomenaberrationstest, in dem mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) Mitogen(PHA)-stimulierte Humanlymphozyten mit 0 (unbehandelt), 0 (Lösemittekontrolle), 100, 500 bzw. 1000 µg Kryolith (Reinheit 97,3 %)/ml inkubiert worden sind, erbrachte ebenfalls ein negatives Ergebnis. Es wurden 2 Vollblutkulturen/Konzentration und Zellzyklusstadium (G_0/G_1 , S und G_2 , Positiv-

kontrolle nur im S-Stadium) ausgewertet (keine weiteren Angaben; Pharmakon Research, 1991 b; CalEPA, 1995; EPA, 1996).

Im UDS-Test an primären Hepatozyten von Fischer-344-Ratten, in dem Kryolith (Reinheit 97,3 %) in Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 1, 5, 10, 50, 100, 125, 250, 500 und 1000 µg/ml geprüft worden ist, ergab sich kein Hinweis auf ein DNA-schädigendes Potenzial der Verbindung. Es wurden jeweils 105 Zellen/Kultur aus 3 Kulturen/Konzentration bis zur Konzentration von 50 µg/ml ausgewertet. Konzentrationen \geq 100 µg/ml wirkten zytotoxisch (keine weiteren Angaben; Pharmakon Research, 1991 c; CalEPA, 1995; EPA, 1996).

7.6.2 In vivo

Synthetischer Kryolith (Reinheit 98,9 %) wirkte in vivo in einem Chromosomenaberrationstest nach einmaliger inhalativer Verabreichung bei männlichen und weiblichen Crl:CD[®]BR-Sprague-Dawley-Ratten nicht klastogen. Der Test wurde nach den OECD-, EG- und EPA-Richtlinien durchgeführt. Je 6 Tiere/Konzentration und Befundungstermin wurden 6 Stunden gegenüber 2130 mg (nominal 2500 mg) Kryolith/m³ exponiert (snout-only). Der mittlere Durchmesser der Staubpartikel lag bei 5,7 µm; 59 % waren < 7 µm und damit lungengängig. 16, 24 bzw. 48 Stunden nach Expositionsende wurden die Tiere getötet, nachdem ihnen 2 Stunden zuvor, zur Arretierung der sich teilenden Zellen in der Metaphase, intraperitoneal 4 mg Colchicin/kg Körpergewicht verabreicht worden war. Die 6 Stunden gegenüber Luft exponierte Negativkontrolle wurde, ebenso wie die intraperitoneal mit 25 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht behandelte Positivkontrolle, 24 Stunden nach der Applikation getötet. Von jedem Tier wurden 1000 Knochenmarkzellen zur Bestimmung des Mitoseindex ausgewertet und 100 Metaphasen hinsichtlich struktureller Chromosomenveränderungen befundet. Die Behandlung mit Kryolith führte gegenüber der Negativkontrolle zu keinem Anstieg der Inzidenz struktureller Chromosomenveränderungen. Die Auswertung der Chromosomenveränderungen erfolgte mit und ohne Einbeziehung der Gaps und der Exchanges. Cyclophosphamid als Positivkontrolle wirkte erwartungsgemäß chromosomenaberrativ (Bayer, 1997 a, 1998; HLS, 1997 b).

Auch bei subchronischer inhalativer Verabreichung wirkte Kryolith bei der männlichen Crl:CD[®]BR-Sprague-Dawley-Ratte nicht klastogen. Als Satelliti-

tengruppe einer subchronischen Toxizitätsstudie (HLS, 1997 a; siehe Kapitel 7.5) wurden 6 männliche Tiere gegenüber 5 mg Kryolith/m³ exponiert (snout-only) und 24 Stunden nach der letzten Exposition zur Aufarbeitung des Femurmarks getötet. Die übrige Versuchsdurchführung und Auswertung entsprach dem oben dargestellten akuten Chromosomenaberrationstest (Bayer, 1997 a, 1998; HLS, 1997 b). Die Inzidenz struktureller Chromosomenveränderungen in den Knochenmarkszellen der gegenüber Kryolith exponierten Tiere war gegenüber der Negativkontrolle nicht erhöht. Auch bei einer mit 6 mg Natriumfluorid/m³ behandelten weiteren Gruppe war die Chromosomenaberrationsrate nicht erhöht. Die mit Cyclophosphamid behandelte Positivkontrolle zeigte die erwarteten klastogenen Veränderungen (Bayer, 1997 b; HLS, 1997 a).

Von der CalEPA nicht akzeptiert, da der Versuch nur an männlichen Tieren durchgeführt worden ist und Angaben zu den historischen Kontrollen fehlten, wurde eine Zytogenetikstudie, in der Kryolith (Reinheit 96 %) in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 0,6, 1,8 bzw. 6 g/kg Körpergewicht an 5 aufeinander folgenden Tagen oral per Schlundsonde je 5 männlichen Nagetieren (keine genaueren Angaben) verabreicht worden war. Die Tiere wurden 4 Stunden nach der letzten Applikation getötet, die Mitoseindizes bestimmt und 50 Metaphasen/Tier hinsichtlich Chromosomenveränderungen befundet. Es wurden keine nachteiligen Effekte auf die Chromosomen festgestellt. Die Positivkontrolle wurde mit TEM (vermutlich Triethylenmelamin) behandelt (keine weiteren Angaben; Microbiological Associates, 1981 b; CalEPA, 1995).

In einer älteren Zytogenetikstudie inhalierten 4 bis 7 männliche Albino-Ratten/Dosis 6 Stunden/Tag an 6 Tagen/Woche über 5 Monate 0 (Kontrolle), 0,5, 1 bzw. 3 mg Kryolith/m³ und Gemische aus 0,5 mg Kryolith/m³ und 0,05 bzw. 0,35 mg Fluorwasserstoff/m³. Pro Ratte wurden 240 bis 511 Knochenmarkszellen auf Chromosomenschädigungen untersucht. In der mit 3 mg Kryolith/m³ behandelten Dosisgruppe und in der mit einem Gemisch aus 0,5 mg Kryolith/m³ und 0,35 mg Fluorwasserstoff/m³ behandelten Dosisgruppe war die Inzidenz geschädigter Chromosomen mit 6,5 bzw. 5,9 % gegenüber 1,4 % in der Kontrolle signifikant erhöht, überwiegend Aberrationen vom Chromatid-Typ (5,68 bzw. 5,09 % gegenüber 1,24 % bei der Kontrolle; Voroshilin et al., 1973). Welche Chromosomenveränderungen im Einzelnen befundet und wie sie in die Auswertung einbezogen wurden, gaben die Autoren nicht an. Es wurde lediglich mitgeteilt, dass Chromoso-

menschäden in Form von chromosomalen und chromatidalen Aberrationen und hyperdiploider Zellen ausgewertet wurden. Daher kann nicht beurteilt werden, ob Gaps in die Auswertung einbezogen wurden.

Ebenfalls von Voroshilin et al. (1973) wurden männliche Albino-Mäuse, die täglich 6 Stunden an 6 Tagen/Woche über 2 Monate Kryolith-Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 0,1 bzw. 0,5 mg/m³ bzw. ein Gemisch aus 0,25 mg Kryolith/m³ und 0,05 mg Fluorwasserstoff/m³ inhalierten, hinsichtlich zyto-genetischer Effekte auf die Hodenzellen befundet. Von je 7 Mäusen/Gruppe wurden jeweils 700 meiotische Hodenzellen ohne signifikanten Befund ausgewertet (keine weiteren Angaben; Voroshilin et al., 1973).

7.7 Kanzerogenität

Mit Kryolith wurden bisher keine Kanzerogenesestudien durchgeführt.

Es wurde aber die kanzerogene Wirkung von Natriumfluorid im Rahmen des National Toxicology Program (NTP) an der F344/N-Ratte und an der B6C3F1-Maus geprüft. Die Tiere erhielten 2 Jahre Trinkwasser mit 0 (un-behandelte Kontrolle), 0 (paired control), 25, 100 bzw. 175 ppm Natrium-fluorid. Dies entsprach Dosierungen in mg/kg Körpergewicht/Tag für die männlichen Ratten von 1,3, 5,2 bzw. 8,6, für die weiblichen Ratten von 1,3, 5,5 bzw. 9,5, für die männlichen Mäuse von 2,4, 9,6 bzw. 16,7 und für die weiblichen Mäuse von 2,8, 11,3 bzw. 18,8. In allen Dosisgruppen kam es sowohl bei den Ratten als auch bei den Mäusen zu einer dosisabhängigen Zahnfluorose und bei den mit 175 ppm behandelten weiblichen Ratten auch zu einer Osteosklerose der langen Knochen. Natriumfluorid wirkte bei der weiblichen Ratte und der weiblichen sowie der männlichen Maus nicht kanzerogen (no evidence). Bei den männlichen Ratten wurden Osteosar-kome der Wirbel bzw. der Oberarmknochen in der mittleren Dosisgruppe bei 1/50 Tieren und in der hohen Dosisgruppe bei 3/80 Tieren festgestellt. Außerdem hatte ein männliches Tier der oberen Dosisgruppe ein extraske-lettales Osteosarkom in der Flankensubcutis. Die Osteosarkominzidenzen waren gegenüber den Kontrollen (0/80 bzw. 0/50) nicht signifikant, wiesen aber eine signifikante Dosisabhängigkeit auf. Die Autoren bewerteten die kanzerogene Wirkung von Natriumfluorid bei der männlichen Ratte mit „equivocal evidence“ (NTP, 1990).

7.8 Reproduktionstoxizität

Kryolith wirkte in einer Teratogenitätsstudie an der Sprague-Dawley-Ratte bis zur obersten geprüften Dosis von 3000 mg/kg Körpergewicht nicht reproduktionstoxisch. Je 30 Weibchen/Dosis wurden an den Gestationstagen 6 bis 15 mit 0 (Kontrolle), 750, 1500 bzw. 3000 mg Kryolith/kg Körpergewicht/Tag oral per Schlundsonde behandelt. Die einzige festgestellte behandlungsbedingte Veränderung war eine Weißfärbung der Zähne bei den Muttertieren der oberen Dosisgruppe. Als no observed effect level (NOEL) für Wirkungen auf die Nachkommen und für maternaltoxische Effekte wurden 3000 mg Kryolith/kg Körpergewicht/Tag genannt (keine weiteren Angaben; Science Applications, 1983; CalEPA, 1995; EPA, 1996).

In einer Teratogenitätsstudie an der Crl:CD-1-(ICR)BR-Maus wurde je 25 trächtigen Tieren/Dosis an den Gestationstagen 6 bis 15 Kryolith (Reinheit 97,3 %) in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 30, 100 bzw. 300 mg/kg Körpergewicht/Tag oral per Schlundsonde verabreicht. In der mit 300 mg behandelten Dosisgruppe war die Mortalität der Muttertiere erhöht; ihre Drüsenmagen sowie der Mageninhalt waren gerötet. Gerötete Drüsenmagen wiesen auch die Muttertiere der 100 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppe auf. Bei den Feten der oberen Dosisgruppe kam es zu Retardierungserscheinungen in Form von gekrümmten Rippen und Extremitätenknochen. Als no observed effect level (NOEL) für maternaltoxische Wirkungen wurden 30 mg/kg Körpergewicht/Tag und für Effekte auf die Nachkommen 100 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben (keine weiteren Angaben; WIL Research Laboratories, 1991; CalEPA, 1995; EPA, 1996).

Die Befunde der oben dargestellten Teratogenitätsstudie an der Maus (WIL Research Laboratories, 1991; CalEPA, 1995; EPA, 1996) wurden in einer Folgestudie, in der je 30 Crl:CD-1-(ICR)BR-Mäuse/Dosis mit 0 (Kontrolle), 100, 300 bzw. 1000 mg Kryolith (Reinheit 97,3 %)/kg Körpergewicht/Tag an den Gestationstagen 6 bis 15 oral per Schlundsonde behandelt worden sind, bestätigt. Die Mortalität der Muttertiere betrug in der hohen Dosisgruppe 40 % und in der mittleren Dosisgruppe 10 %; bei der Sektion hatten die Tiere einen roten Mageninhalt und/oder rote Mägen. In der oberen Dosisgruppe war die Körpergewichtsentwicklung bei reduzierter Futteraufnahme retardiert. Für eine aussagekräftige Auswertung der fetalen Befunde war nach Angabe der Autoren die Überlebensrate in der oberen Dosisgruppe zu gering; es wurde aber angegeben, dass die Inzidenz von Gaumen-

spalten geringfügig erhöht war und bei einem Fötus die Augenlider geöffnet waren. In der mittleren Dosisgruppe waren bei einem Fötus die Rippen verkrümmt. Diese Veränderungen wurden als möglicherweise behandlungsbedingt gewertet, sodass der no observed effect level (NOEL) sowohl für maternaltoxische Effekte als auch für Wirkungen auf die Nachkommen in dieser Studie 100 mg/kg Körpergewicht/Tag betrug (keine weiteren Angaben; WIL Research Laboratories, 1992 b; CalEPA, 1995).

Von der EPA nicht akzeptiert, da sie den Anforderungen der Prüfrichtlinien nicht genügt, wurde eine Dosisfindungsstudie zur reproduktionstoxischen Wirkung von Kryolith (Reinheit 97,3 %) am Neuseeland-Kaninchen, in der je 5 Tiere/Dosis mit 0 (Kontrolle), 10, 30, 100, 300 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt worden waren. Bereits ab der untersten geprüften Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht war der Futterverbrauch der Muttertiere reduziert. Dosierungen ≥ 30 mg/kg Körpergewicht erhöhten die Mortalität der Muttertiere und führten zu geröteten Mägen mit gerötetem Mageninhalt. Die Kot- und die Urinmengen waren reduziert; der Kot war weich und sehr dunkel gefärbt. Angaben zu den Befunden der Feten wurden in der vorliegenden Sekundärquelle nicht mitgeteilt. Als no observed effect level (NOEL) für die maternale Toxizität wurden 10 mg/kg Körpergewicht und für die Effekte auf die Nachkommen 30 mg/kg Körpergewicht genannt (keine weiteren Angaben; WIL Research Laboratories, 1992 c; EPA, 1996).

Eine 2-Generationenstudie wurde mit Kryolith an der Sprague-Dawley-Ratte durchgeführt. Den jeweils 30 Tieren/Dosis und Geschlecht wurde Kryolith mit einer Reinheit von 96 % im Futter in Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 200, 600 bzw. 1800 ppm verabreicht. Bezogen auf den Zeitraum vor der Verpaarung entsprach dies Dosierungen in mg/kg Körpergewicht/Tag von 0 (Kontrolle), 14, 42, bzw. 128 für die männlichen Tiere und von 0 (Kontrolle), 16, 49 bzw. 149 für die weiblichen Tiere. Ab der untersten geprüften Dosis wurde bei den Elterntieren beider Generationen eine substanzbedingte dosisabhängige Dentalfluorose festgestellt; die Schneidezähne waren aufgehellt, ab 600 ppm Kryolith im Futter bei 6 bis 40 % der F₁-Tiere gefleckt und in der oberen Dosisgruppe von 1800 ppm bei ≥ 67 % der Elterntiere beider Generationen abgeschragt. In der oberen Dosisgruppe war die Körpergewichtsentwicklung der männlichen Elterntiere retardiert. Die Reproduktion der Elterntiere wurde durch die Behandlung mit bis zu 1800 ppm Kryolith im Futter (ca. 128 bzw. 149 mg/kg Körpergewicht/Tag) nicht beeinträchtigt. Effekte auf die Jungtiere waren auf die

oberste Dosisgruppe beschränkt, in der das Jungtiergewicht während der Laktation gegenüber den Kontrollen auf 74 bis 89 % reduziert war und bei der Sektion nach Entwöhnung der Jungtiere die Lebern sowie die Nieren blass und die Herzen vergrößert waren. Als no observed effect level (NOEL) für Effekte auf die Nachkommen wurden 600 ppm Kryolith im Futter (ca. 45 mg/kg Körpergewicht/Tag) angegeben. Der lowest observed effect level (LOEL) für toxische Effekte bei den Elterntieren betrug unter Einbeziehung der Dentalfluorose 200 ppm Kryolith im Futter (ca. 15 mg/kg Körpergewicht/Tag) und unter Nichtberücksichtigung der Dentalfluorose 600 ppm (ca. 45 mg/kg Körpergewicht/Tag; keine weiteren Angaben; Pharmaco LSR, 1994; CalEPA, 1995; EPA 1996).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Metabolismus und Toxikokinetik

Der Metabolismus und die Toxikokinetik von Kryolith wurden bei 8 Arbeitern untersucht, die mindestens 3 Jahre bei der Aufarbeitung von natürlichem grönländischen Kryolith gegenüber dem Stoff exponiert gewesen waren. Nach einem einwöchigen Urlaub der Arbeiter wurden über 4 Tage täglich vor Schichtbeginn und nach Schichtende Blutproben entnommen und in Intervallen Urinproben gesammelt. Während der gesamten Schichtdauer wurde bei 7 Arbeitern in 4-Stunden-Intervallen die Staubbelastung der Atemluft mit Sammelpumpen im Atembereich personenbezogen erfasst. Die Arbeiter waren keine Teetrinker und waren außerhalb der Arbeitsstätte

auch ansonsten keinen bekannten Fluorquellen ausgesetzt. Die mittlere Staubmenge in den 4-Stunden-Intervallen betrug 0,16 bis 21,2 mg/m³ und überstieg außer bei einem Vorarbeiter bei allen Personen mindestens einmal den Arbeitsplatzgrenzwert von 2,5 mg/m³. Der überwiegende Anteil des Staubes bestand aus Kryolith mit einem Fluoranteil von 54 %. Die Fluorkonzentrationen im Serum bzw. im Urin stiegen von durchschnittlich 1,1 bzw. 89 µmol/l am Morgen nach dem Urlaub auf 4,2 bzw. 250 µmol/l am Morgen des 4. Arbeitstages an. Nach dem dritten Arbeitstag betrugen sie bei Schichtende 19 µmol/l im Serum bzw. 410 µmol/l im Urin. Bei insgesamt breiter Streuung der Werte korrelierten die Fluorkonzentration im Serum und die Fluorausscheidung im Urin signifikant mit der Expositionshöhe. Eine signifikante Abhängigkeit der Fluorkonzentration im Urin von der Expositionshöhe bestand nicht. Die mittlere Halbwertszeit für Fluor im Serum betrug 5,6 Stunden (Einzelwerte zwischen 3,3 und 6,9 Stunden). Fluor wurde mit einer Clearance von 53,2 ml/Minute (Spanne 40,5 bis 76,5 ml/Minute) bei einem Urin-Flow von 1,37 ml/Minute (Spanne 0,89 bis 2,21 ml/Minute) ausgeschieden, gemessen während der arbeitsfreien Zeit zwischen dem dritten und vierten Beobachtungstag. Die Aluminiumkonzentrationen im Serum bzw. im Urin betrugen bei Schichtbeginn nach dem Urlaub durchschnittlich 1,2 bzw. 2,4 µmol/l und nach drei Arbeitstagen bei Schichtbeginn des 4. Arbeitstages 0,9 bzw. 4,7 µmol/l. Eine deutliche Abhängigkeit der Aluminiumkonzentrationen im Urin und im Serum von der Höhe der Staubexposition bestand nicht; die am höchsten exponierten Arbeiter hatten aber die höchsten Konzentrationen. Auf molarer Basis wurde im Urin 100-mal mehr Fluor als Aluminium ausgeschieden. Während der Arbeitswoche blieben Kalzium, Magnesium und Nebenschilddrüsenhormon im Serum konstant, während die Phosphatkonzentration von 1,26 mmol/l auf 1,45 mmol/l anstieg (Grandjean et al., 1990).

McClure et al. haben 1945 die Toxikokinetik von Kryolith am Menschen unter unterschiedlichen Temperatur- und Luftfeuchtebedingungen untersucht. Sie haben jungen Männern (19 bis 27 Jahre, 2 bis 4 Probanden/Versuch) mit der Nahrung an 5 aufeinander folgenden Tagen 3 mg Fluor/Tag in Form von synthetischem oder natürlichem Kryolith verabreicht. Mit der Nahrung und dem Trinkwasser nahmen die Probanden weitere 4,5 bis 7,5 mg Fluor/Tag auf. Die Probanden hielten sich 8 Stunden/Tag, während deren Körperschweißproben gewonnen wurden, in Räumen mit kontrollierter Temperatur (84 bis 85 °F (ca. 29 °C) bzw. 100 bis 101 °F (ca. 39 °C)) und

Luftfeuchte (49 bis 52 % bzw. 66 bis 70 %) auf. Urin und auch Fäzes wurden während der gesamten 5 Versuchstage gesammelt. Die Probanden schieden genauso viel Fluor aus, wie sie aufgenommen hatten, ca. 30 % mit den Fäzes und in Abhängigkeit von der Temperatur und der Luftfeuchte 29,8 bis 61,7 % im Urin sowie 15,6 bis 33,3 % mit dem Körperschweiß (McClure et al., 1945).

Es wurde berichtet, dass ein Proband, der in mehreren Einzelversuchen täglich über 3 oder 4 Wochen durchschnittlich 6,41, 6,61, 12,4, 18,4 bzw. 36,4 mg Fluor in Form von Kryolith mit der Nahrung aufgenommen hatte, dosisunabhängig 23 bis 37,8 % der Fluormenge mit den Fäzes wieder ausgeschieden hat. Als resorbiert wurde der nicht mit den Fäzes ausgeschiedene Anteil betrachtet, von dem dosisunabhängig 52 bis 65,9 % im Urin erschienen (keine weiteren Angaben; Largent und Heyroth, 1949; Machle und Largent, 1943).

Berufsbedingte Exposition gegenüber Kryolith

• Aufarbeitung von natürlichem Grönland-Kryolith

Abbauwürdige, mittlerweile erschöpfte Vorkommen von natürlichem Kryolith sind bisher nur aus Grönland bekannt. 1932 wurden von Møller und Gudjonsson erstmals die später als Fluorose bekannten Veränderungen des Skelettsystems (siehe Grandjean, 1982) als Zufallsbefund bei Untersuchung der mit der Aufarbeitung dieses Kryoliths beschäftigten dänischen Arbeiter auf Silikose beschrieben. Die Mehrzahl der daraufhin von Roholm (Roholm, 1936, 1937) umfassend befundeten Arbeiter klagte über mäßige Funktionsdyspnoe, Schmerzen rheumatischer Natur, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Bei der Röntgenuntersuchung wiesen 57 von 68 Arbeitern (47 Männer und 21 Frauen) eine charakteristische Sklerose vornehmlich der Wirbelsäule, des Beckens und der Rippen auf; es konnte aber auch das gesamte Skelettsystem betroffen sein. Die Sklerose war durch Verdickung und Verwischung der normalen, trabekulären Struktur gekennzeichnet, in ausgeprägten Fällen auch Exostose und Osteophytenbildung, Verdickung der Extremitätenknochen mit Verengung des Markraumes und in den schwersten Fällen auch Verkalkung der Bänder. In Abhängigkeit der Stärke der Sklerose war die Beweglichkeit der Wirbelsäule eingeschränkt und bei 4/7 Arbeitern mit extrem stark ausgebildeter Sklero-

se sogar nahezu aufgehoben. In den Organen fanden sich keine Kalkablagerungen und der Kalziumgehalt im Serum war nicht oder nur gering erhöht. Die Fluorausscheidung mit dem Urin war stark erhöht (2,41 bis 43,41 mg Fluor/Tag bzw. durchschnittlich 16 mg Fluor/Tag bei 24 gegenüber Kryolith exponierten Arbeitern, gegenüber 0,30 bis 1,6 (durchschnittlich 0,92) mg Fluor/Tag bei nicht exponierten Personen; Brun et al., 1941). Bei den Kryolith-Arbeitern wurden außerdem Veränderungen der Lungen festgestellt, die nach Diskussion des Autors möglicherweise aber auf die Exposition gegenüber Quarzstaub zurückzuführen waren; 11 Arbeiter hatten ein Lungenemphysem, 34 eine nicht sehr schwere Lungenfibrose. Das Blutbild zeigte eine leichte Linksverschiebung, die bei den Arbeitern mit einer sehr stark ausgeprägten Fluorose am deutlichsten war. Bei der postmortalen Untersuchung von 2 Arbeitern, die 24 bzw. 9 Jahre in der Fabrik angestellt und an interkurrenten Krankheiten gestorben waren, wurden außer skeletalen Veränderungen keine sicher auf die Exposition gegenüber Kryolith zurückzuführenden Befunde erhoben. Ihre Knochen wogen 2- bis 3-mal mehr als normal, die Elastizität der Knochen war vermindert und die Knochenoberflächen waren kreidig weiß mit stark verbreiteten periostalen Ablagerungen und Bänderverkalkungen. Histologisch zeichnete sich die Sklerose durch irreguläre organische Matrix und durch variierende, im Allgemeinen übermäßige Kalkablagerungen aus. Der Kalk war in Form von groben Körnchen und Klumpen ausgefällt, oft in den Markräumen und gefäßführenden Kanälen. Der Fluorgehalt der Knochenasche betrug 3,1 bis 13,1 ‰, der der Zahnasche 2,5 ‰. Bei nicht gegenüber Fluor exponierten Personen wurden Fluorgehalte von 0,48 bis 2,1 ‰ in der Knochenasche und von ca. 0,26 (0,19 bis 0,30) ‰ in den Zähnen gemessen. Das gesamte Skelettsystem der beiden Arbeiter enthielt 50 bzw. 90 g Fluor, gegenüber 1,5 bis 6 g bei nicht exponierten Personen. Außerdem war noch in den Lungen und in den Nieren der Fluorgehalt erhöht. Die Arbeiter waren bei der Reinigung, Handsortierung und Mahlung des natürlichen Kryoliths, der 1 bis 5 % Quarz, 15 bis 20 % Siderit (FeCO_3) und unterschiedliche Mengen weiterer Mineralien (u. a. ZnS , PbS , CuFeS_2 , FeS_2) enthielt, einer hohen Staubbelastung ausgesetzt. Die Staubmengen betrug durchschnittlich 30 bis 40 mg/m^3 mit Spitzen von bis zu 994 mg/m^3 ; ca. 97 % des Staubes bestanden aus Kryolith und mehr als 50 % des Staubes hatte einen Partikeldurchmesser $< 5 \mu\text{m}$. Der Autor schätzte ab, dass die täglich eingeatmete Fluormenge 70 mg betrug, wovon 15 bis 25 mg systemisch aufgenommen wurden (an anderer Stelle gibt der Autor 14 bis 70 mg Fluor für ei-

nen 70 kg schweren Mann an; siehe auch Grandjean et al., 1992 a). Knochenveränderungen entwickelten sich nur bei Arbeitern, die lange und kontinuierlich dem Staub ausgesetzt waren. Nur eben erkennbare röntgenologische Veränderungen wurden frühestens nach 2,4-jähriger (durchschnittlich 9,3-jähriger), eine deutliche Fluorose mit periostalen Ablagerungen und beginnender Verdrängung des Knochenmarks frühestens nach 4,8-jähriger (durchschnittlich 9,7-jähriger) und schwere Bänderverkalkungen frühestens nach 11,2-jähriger (durchschnittlich 21,1-jähriger) Beschäftigung beobachtet. Von 9 untersuchten Minenarbeitern, die saisonal insgesamt 1,3 bis 8 Jahre in der im Tagebau betriebenen grönländischen Kryolith-Mine tätig gewesen waren, wiesen 3 röntgenologisch eine Lungenfibrose oder Hinweise auf eine Lungenfibrose und einer eine leichte Knochensklerose auf. Auf einen Übergang des Fluors in die Muttermilch deutet die Feststellung, dass bei 3 Kindern, die von ihren in der Kryolith-Aufarbeitung beschäftigten Müttern 1 bis 2,5 Jahre gestillt worden waren, Veränderungen der 2. Zähne (so genannte mottled teeth - trübe oder kreidige Zähne mit braunen oder schwarzen Flecken und Bändern) aufgetreten waren, hin. Die IPCS (International Programme on Chemical Safety) gibt dazu an, dass die Fluorkonzentrationen in der Muttermilch in etwa denen des Blutplasmas entsprechen und dass Fluor die Plazenta passiert (IPCS, 1984, 1997). Eine Untersuchung von langjährig aus der Fabrik ausgeschiedenen Arbeitern ergab Hinweise, dass sich die Skelettfluorose langsam zurückbilden kann. Die Mortalität der Kryolith-Arbeiter war nicht erhöht (Roholm, 1936, 1937).

Wiederholte Nachuntersuchungen von Arbeitern des dänischen Kryolith-Betriebes, in dem bereits Roholm (1936, 1937) seine Untersuchungen zur Fluortoxizität durchgeführt hatte, ergaben Hinweise auf eine langsame Reversibilität der Skelettfluorose. Bis 1961 blieb die Staubkonzentration in der Luft sehr hoch. Roholm gab 1936, 1937 die durchschnittliche Staubbelastung mit 30 bis 40 mg/m³ an. Für 1955 wurde eine Fluorkonzentration von 28 mg/m³ angegeben; bezogen auf Kryolith sind dies ca. 40 mg/m³. Erst 1961 sank die Staubbelastung in der Fabrik mit Einführung eines Nassreinigungsverfahrens auf 2,5 mg/m³. Die von den Arbeitern mit dem Urin ausgeschiedenen Fluormengen betragen im Jahr 1941 durchschnittlich 15 bis 20 mg/l und 1955 durchschnittlich 7,6 mg/l. Bis 1957 kam es zu 10 neuen Skelettfluorosefällen in der Fabrik, zwischen 1957 und 1967 zu drei neuen Fällen. Bei einem Arbeiter wurde 1967 gegenüber den Befunden von 1957 eine Besserung der Skelettfluorose festgestellt. Insgesamt wiesen 1957

und 1967 17 Arbeiter eine Skelettfluorose auf. Von diesen lebten 1982 noch 4 Personen. Bei ihnen waren 8 bis 15 Jahre nach Expositionsende die Knochenveränderungen deutlich reversibel, die Kalkablagerungen an Muskelansätzen und Bändern aber nicht. 3 der 4 Arbeiter hatten immer noch erhöhte Fluorkonzentrationen im Urin. Es wurde nachgewiesen, dass sich etwa 99 % des im Körper gespeicherten Fluors in den Knochen und den Zähnen befindet. In der Knochensubstanz verdrängt Fluor die Hydroxylgruppen des Hydroxyapatits unter Bildung von Fluorapatit und stimuliert zusätzlich die Bildung von neuer Knochensubstanz. Die biologische Halbwertszeit des im Knochen abgelagerten Fluors beträgt nach indirekten Berechnungen etwa 8 Jahre (Grandjean, 1982; Grandjean et al., 1984; Largent, 1961; IPCS, 1984, 1997).

Ebenfalls an den dänischen Arbeitern, die den in Grönland abgebauten natürlichen Kryolith reinigten, zerkleinerten und sortierten (siehe oben; Roholm, 1936, 1937; Grandjean et al., 1984; Grandjean und Thomsen, 1983), wurde die Frage der kanzerogenen Wirkung von Kryolith in einer epidemiologischen Studie genauer untersucht. Die Kohorte bestand aus 425 männlichen Personen, die zwischen dem 01.01.1924 und dem 01.07.1961 mindestens 6 Monate lang in der in Kopenhagen liegenden Fabrik gegenüber mineralischem Kryolith exponiert gewesen waren und frühestens 1941 gestorben sind. Während dieser Zeit führte die hohe Exposition (30 bis 40 mg Staub/m³ bzw. 28 mg Fluor/m³, siehe oben) in mindestens 74 Fällen zur Skelettfluorose. Roholm (1936, 1937) schätzte die täglich eingeatmete Fluormenge auf ca. 70 mg (siehe oben). Grandjean et al. (1985) geben eine tägliche Fluorabsorption von 40 bis 80 mg an. Später schätzten sie anhand der von Roholm (1936, 1937) gemessenen Gesamtfluormenge in den Knochen von 2 verstorbenen Kryolith-Arbeitern (siehe oben) eine tägliche Fluorabsorption von 35 mg (ca. 0,5 mg/kg Körpergewicht) ab (Grandjean et al., 1992 a; siehe unten). Anhand der Totenscheine wurden alle bis zum 01.07.1981 eingetretenen Todesfälle nach der amtlichen dänischen Kodierung klassifiziert. Von 1941 bis 1981 starben 206 Personen im Vergleich zu 149,3 für die männliche dänische Gesamtbevölkerung erwarteten Todesfällen. Die Standardmortalitätsrate (SMR) als Quotient der beobachteten Fälle zu den erwarteten Fällen mit Angabe der Grenzen des 95 %-Vertrauensintervalls unter Zugrundelegung einer Poisson-Verteilung betrug 1,38 (1,19, 1,57). Insbesondere die Zahlen von plötzlichen Todesfällen aufgrund von Suiziden und Unfällen (SMR 2,15

(1,42, 3,14)) und von Todesfällen aufgrund von Krebserkrankungen (SMR 1,43 (1,07, 1,86)), speziell Karzinomen der Atmungsorgane (keine Differenzierung, SMR 2,37 (1,56, 3,45)), waren gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Die Rate an plötzlichen Todesfällen unter den Arbeitern blieb auch dann noch erhöht, wenn sie mit der Todesstatistik der männlichen Bevölkerung Kopenhagens verglichen wurde, während die Mortalität aufgrund von Krebserkrankungen der Atmungsorgane bei Vergleich mit der Bevölkerung Kopenhagens nur noch minimal erhöht war (keine Angaben von SMR durch die Autoren). Die Mortalität aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Kohorte entsprach in etwa der der Gesamtbevölkerung. Die Krebsmorbiditätsdaten für den Zeitraum vom 01.01.1943 bis zum 31.12.1977, die anhand des amtlichen dänischen Tumorregisters erfasst wurden, ergaben 78 Fälle von malignen Neoplasmen unter den Kryolith-Arbeitern gegenüber 53,2 erwarteten Fällen bezogen auf Dänemark (Standardinzidenzrate (SIR) 1,47 (1,16, 1,83)) und 67,9 erwarteten Fällen bezogen auf Kopenhagen (SIR 1,15 (0,91, 1,43)), nicht statistisch signifikant). Auch hier standen Tumoren der Atmungsorgane an erster Stelle, 29 (4 Larynxtumoren und 24 primäre Lungentumoren) gegenüber 11,8 für Dänemark (SIR 2,5 (1,6, 3,5)) bzw. 17,2 für Kopenhagen erwarteten Fällen (SIR 1,5 (1,0, 2,1) nicht statistisch signifikant). 8 Fällen von Harnblasentumoren standen 5,7 für die Kopenhagener Bevölkerung erwartete Fälle gegenüber (SIR 1,4 (0,6, 2,8)). Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tumoren und der Expositionsdauer oder dem Zeitpunkt der ersten Exposition bestand nicht. Über die Rauchgewohnheiten waren keine genauen Kenntnisse vorhanden, doch wurde von den Autoren unterstellt, dass sie denen des Kopenhagener Kontrollkollektivs entsprachen. Nach Diskussion der Autoren ist ein bedeutender kanzerogener Effekt der Kryolith-Exposition sehr unwahrscheinlich (Grandjean et al., 1985).

Die von Grandjean et al., 1985 (siehe oben), erhobenen Mortalitätsdaten wurden von Burk, 1985, nochmals ausgewertet, indem nicht die Standardmortalitätsrate (SMR), sondern die Standardmortalitätsdifferenz (SMD, als Differenz der beobachteten Todesfälle zu den erwarteten Todesfällen extrapoliert auf 100000 Arbeiter) berechnet wurde. Der Autor wertete die Todesfälle der Kryolith-Arbeiter ausschließlich im Vergleich zur dänischen Gesamtbevölkerung aus und errechnete ebenfalls deutlich erhöhte Zahlen für die Gesamtmortalität (SMD/100000 Arbeiter 334), die Mortalität aufgrund von Tumoren allgemein (SMD/100000 Arbeiter 94,7), für Tumoren

des Respirationstraktes (SMD/100000 Arbeiter 91,8) und für Suizide und Unfälle der Kryolith-Arbeiter (SMD/100000 Arbeiter 85,3; Burk, 1985).

Grandjean et al. (1992 a, b) werteten das von ihnen bereits 1985 (siehe oben; Grandjean et al., 1985) untersuchte Kollektiv nochmals aus, wobei gegenüber der ersten Auswertung der Erfassungszeitraum für Todesfälle um 8,5 Jahre (1941 bis 1989) und der für Tumorerkrankungen um 10 Jahre (1943 bis 1987) erweitert wurde. Von den Kryolith-Arbeitern starben 300 im Vergleich zu 223,3 für die dänische Gesamtbevölkerung erwarteten Todesfällen (SMR 1,34 (1,20 bis 1,50)), davon 82 gegenüber erwarteten 55,8 an Tumoren allgemein (SMR 1,47 (1,17 bis 1,82)), 112 gegenüber erwarteten 104,6 an kardiovaskulären Erkrankungen (SMR 1,07 (0,88 bis 1,29)), 8 gegenüber erwarteten 2,2 an Leberzirrhose (SMR 3,62 (1,56 bis 7,13)) und aufgrund von Suiziden bzw. Unfällen 30 gegenüber erwarteten 15 (SMR 2,00 (1,35 bis 2,85)). Die letalen Tumorerkrankungen waren primär zu einem großen Anteil in den Lungen und im Larynx lokalisiert (keine Angaben zu den Inzidenzen). Eine genauere Auswertung der Tumorerkrankungen anhand des dänischen Tumorregisters im Vergleich zur Bevölkerung Kopenhagens ergab eine leicht erhöhte Inzidenz der Tumorerkrankungen allgemein (119 gegenüber 103,6 erwarteten Fällen (SIR 1,15 (0,95 bis 1,37))). Bei den Kryolith-Arbeitern kam es zu 42 Fällen von Atemwegstumoren gegenüber 29,9 erwarteten (SIR 1,40 (1,01 bis 1,90)), davon 35 primäre Lungentumoren gegenüber 25,9 erwarteten (SIR 1,35 (0,94 bis 1,88)) und 5 Larynxtumoren gegenüber 2,1 erwarteten (SIR 2,29 (0,77 bis 5,56)), und 17 Fällen von Harnblasentumoren gegenüber 9,2 erwarteten (SIR 1,84 (1,08 bis 2,96)). Im Vergleich zur ersten Auswertung hatten sich die Standardinzidenzraten der primären Lungentumoren und der Larynxtumoren leicht reduziert und die Standardinzidenzrate der Harnblasentumoren erhöht. Lungen- und Harnblasentumoren traten gehäuft bei Arbeitern auf, die bei der Erstexposition jünger als 35 Jahre waren. Wie bei der ersten Auswertung der Kohorte waren über die Rauchgewohnheiten der Arbeiter keine Daten verfügbar. Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass für Tumoren mit Lokalisationen, die besonders bei Rauchern betroffen sind (Lippen, Zunge, Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus), die SIR 2,29 (1,05 bis 4,36) betragen hat und damit erhöht war. In diese zweite Auswertung der Todesursachen und Tumorerkrankungen der dänischen Kryolith-Arbeiter wurden auch 97 weibliche Personen einbezogen; die für sie erhobenen Tumorzinzenzen waren aber für eine differenzierte Auswertung zu gering (28 Tu-

morfälle im Vergleich zu 29,2 für die weibliche Bevölkerung von Kopenhagen erwarteten (SIR 0,96)). Die Inzidenzen von Knochentumoren waren bei den Kryolith-Arbeitern nicht erhöht; die Kohorte war aber zu klein, um für sehr seltene Tumoren, wie z. B. Knochentumoren, statistisch gesicherte Risikoabschätzungen zu machen. Eine klare Abhängigkeit der organspezifischen Tumorzinzenzen von der Expositionsdauer bestand, wie in der ersten Auswertung, nicht. Die meisten Tumorerkrankungen traten 10 bis 19 Jahre nach der ersten Exposition auf. Die individuelle Mindestnachbeobachtungszeit seit der ersten Exposition betrug 27 Jahre. Die Autoren diskutierten, dass die erhöhte Lungentumorrate und insbesondere die erhöhte Harnblasentumorrate nicht allein auf einen erhöhten Tabakkonsum zurückgeführt werden könnten. Sie spekulierten, dass die Arbeiter möglicherweise ein kanzerogenes Agens über die Lungen aufgenommen und über die Harnwege wieder ausgeschieden haben und empfahlen weitere Untersuchungen zur harnblasenkanzerogenen Wirkung von Fluor (Grandjean et al., 1992 a, b).

Bei den wiederholten röntgenologischen Untersuchungen (1953, 1957 und 1966) der dänischen Kryolith-Arbeiter wurden nach Grandjean et al. (1984) pathologische Lungenveränderungen im Sinn einer Staublunge/Pneumokoniose nicht festgestellt. Nachdem bei Messungen 1981 und 1982 in dem dänischen Kryolith-Betrieb die Arbeitsplatzrichtwerte für Quarz und Staub wiederholt um einen Faktor bis zu 6 und die für Fluor um einen Faktor bis zu 4 erhöht gewesen waren, wurde die Lungenfunktion von 101 Arbeitern dieses Betriebes 1988 überprüft. Außerdem wurden die Arbeiter hinsichtlich klinischer Symptome und ihrer Rauchgewohnheiten befragt. Eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion aufgrund der Expositionssituation am Arbeitsplatz war nicht feststellbar. Die Lungenfunktion sowie das Auftreten von Dyspnoe und chronischer Bronchitis zeigten erwartungsgemäß eine Abhängigkeit von den individuellen Rauchgewohnheiten. Röntgenuntersuchungen bei 4 Arbeitern, die zwischen 26 und 43 Jahre in dem Betrieb tätig gewesen waren, ergaben keine Hinweise auf eine Pneumokoniose. Ungefähr ein Drittel der Arbeiter klagte über wiederholte gastrointestinale Beschwerden (Breachreiz, Erbrechen, Diarrhö und Oberbauchschmerzen), Reizungen der Augen, des Mundes, des Rachens und der Haut, insbesondere nach hohen Staubexpositionen. Die Autoren diskutierten als Ursache für diese Beschwerden eine unspezifische Staubwirkung und die Freisetzung von Flusssäure aus dem Kryolith im Gastrointestinaltrakt (Friis et al., 1989).

• Herstellung von künstlichem (synthetischem) Kryolith

Vergleichbare Skelettbefunde, wie sie von Roholm (1936, 1937) bei Arbeitern, die mit der Aufarbeitung von natürlichem Kryolith beschäftigt waren, nachgewiesen worden waren, wurden 1944 von Peperkorn und Kähling auch bei Arbeitern einer Fabrik für anorganische Fluorverbindungen festgestellt. Die insgesamt 47 befundeten Arbeiter waren gegenüber künstlichem Kryolith, Flusssäure, Natriumfluorid und Flussspat (CaF_2) in hohem Ausmaß exponiert, insbesondere die Staubbelastung war sehr groß (keine Angaben von Messwerten). Die Arbeiter klagten über rheumatische Beschwerden, Steifheit, Mattigkeit, Schwäche, Funktionsdyspnoe. Gastrointestinale Beschwerden, wie sie in dem von Roholm (1936, 1937) und später in dem von Friis et al. (1989) befundeten Kollektiv häufig aufgetreten waren, hatten die Arbeiter nicht. Der Allgemeinzustand der Arbeiter war gut; es ergaben sich keine Hinweise auf arbeitsplatzbedingte Erkrankungen des Herzens, der Lunge, der Leber oder der Milz. Die Urinuntersuchungen und die Blutbilder waren mit Ausnahme einer leichten Erhöhung der Erythrozytenzahlen ohne Befund. Von 40 den gesamten Arbeitstag gegenüber Fluorverbindungen exponierten Arbeitern wiesen 32 Skelettveränderungen auf. In Abhängigkeit von der Beschäftigungsdauer war bei den Arbeitern in einem ersten Stadium nach durchschnittlich 12 Jahren (3 bis 17 Jahre) die Struktur der Knochen, ausgehend vom Becken und der Lendenwirbelsäule, etwas aufgelockert; die einzelnen Knochenbälkchen der Substantia spongiosa waren verdichtet, verdickt und unscharf sowie die Randkonturen verwaschen. Bei 11 Arbeitern mit einer durchschnittlichen Beschäftigungsdauer von 18 Jahren (7 bis 27 Jahre) hatte die Substantia spongiosa mit beträchtlich verdichteten und verbreiterten Knochenbälkchen ein wabiges Aussehen; die Knochenzeichnungen waren unscharf und zeigten homogene Verschattungen; es bestanden periostale Wucherungen und Auflagen, die Sehnenansätze begannen zu verkalken und die Röhrenknochen waren verdichtet und verbreitert, ihre Markhöhlen verschmälert. Im schwersten Stadium der Knochenveränderungen, das 7 Arbeiter nach einer durchschnittlichen Beschäftigungsdauer von 22 Jahren (15 bis 32 Jahre) aufwiesen, waren die Knochen röntgenologisch undurchsichtig und es bestanden ausgeprägte periostale Wucherungen, besonders der Unterarm- und Unterschenkelknochen, der Wirbel und der Rippen sowie stark ausgeprägte Verkalkungen der Sehnen und Bänder, vor allem im Bereich der Wirbelsäule (Peperkorn und Kähling, 1944).

In Indien wurden 438 von 496 Arbeitern, die neben der Herstellung von Fluorwasserstoff aus Kalziumfluorid auch mit der Herstellung von künstlichem Kryolith, Natriumfluorid und anderen Fluorverbindungen aus Fluorwasserstoff beschäftigt waren, arbeitsmedizinisch untersucht. 70 % der untersuchten Arbeiter waren zwischen 1965 und 1977 länger als 9 Jahre in der Fabrik tätig gewesen. Nur bei 226 Personen wurde der Fluorgehalt im Urin bestimmt und nur von 106 Arbeitern Röntgenaufnahmen angefertigt. Die durchschnittliche Fluorkonzentration im Urin betrug 1,96 ppm; bei 27 der 226 (11,9 %) befundeten Arbeiter war sie höher als 4,5 ppm. Von den 438 Arbeitern klagten 34 % über Beschwerden, hauptsächlich der Wirbelsäule, Knie- und Sprunggelenke, und 9,6 % hatten typische Zahndefekte. Bei 21,8 % der 106 röntgenologisch befundeten Arbeiter wurde eine leichte Knochenfluorose festgestellt. Die Knochen- und Zahnbefunde korrelierten mit der Fluorausscheidung im Urin und der Expositionshöhe. Eindeutige Korrelationen zwischen den Befunden und der Expositionsdauer oder dem sozialen und wirtschaftlichen Status der Beschäftigten bestanden nicht (Desai et al., 1983).

In einer japanischen Fabrik waren zwischen 1977 und 1982 68 Arbeiter (Stand 1982) gegenüber Phosphatgestein mit 3 bis 4 % Fluor, Kryolith, Flusssäure, Natriumaluminat und Fluorsilikat exponiert. Zweimal pro Jahr wurden die Arbeiter einer ausführlichen arbeitsmedizinischen Untersuchung einschließlich Röntgenaufnahme des Brustkorbes und Fluormessung im Urin unterzogen. Die Staub- und Fluorgehalte in der Luft wurden parallel zu den arbeitsmedizinischen Untersuchungen gemessen und lagen durchschnittlich bei 0,05 bis 0,6 mg Staub/m³ und 0,09 bis 0,49 ppm Fluor. Die Hauptfluorkomponente in der Luft war Flusssäure. Alle Arbeiter waren zu allen Untersuchungsterminen ohne Befund. Die Fluorausscheidung im Urin lag zwischen ca. 0,25 und 4 mg/l und spiegelte die jeweilige individuelle Expositionssituation wieder, wurde aber auch stark von den Ernährungs- und besonders von den Trinkgewohnheiten, insbesondere dem Genuss von grünem oder schwarzem Tee mit relativ hohen Fluorgehalten, der Arbeiter überlagert (Baba et al., 1985).

• Herstellung von Aluminium

Arbeiter der Aluminiumschmelzelektrolyse sind gegenüber einer Vielzahl von gasförmigen und partikulären Verbindungen exponiert; als häufig vor-

kommende Stoffe wurden u. a. elementares Aluminium, Aluminiumoxide, Aluminiumfluoride, Kohlenmonoxid, Schwefeldioxid, Chlor und Chlorwasserstoff, Kryolith, Fluoride, Fluorwasserstoff, Siliziumverbindungen, Nickel, Chrom, Vanadium, Zyanide sowie Öl, Koks, Pech, Teer, Petroleum und deren Destillationsprodukte nachgewiesen. Bei Verwendung von Söderberg-Anoden, bei denen in situ aus Kohle-, Teer- und Pechpasten unter Ausnutzung der Prozesswärme von ca. 1000 °C die sich verbrauchenden Kohlanoden gebildet werden, wurden Benzo[a]pyren und andere aromatische polyzyklische Kohlenwasserstoffe in zum Teil hoher Menge emittiert. Das Gesundheitsrisiko der in der Aluminiumherstellung beschäftigten Arbeiter war Gegenstand zahlreicher epidemiologischer Studien und wurde u. a. von dem International Programme on Chemical Safety (IPCS) bzw. der International Agency for Research on Cancer (IARC) der World Health Organization (IPCS, 1984, 1997; IARC, 1984, 1987) beurteilt. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krebserkrankungen bzw. der Mortalität aufgrund von Krebserkrankungen und der Exposition gegenüber Fluorverbindungen konnte nicht aufgezeigt werden (IPCS, 1984, 1997). Es zeigte sich aber eine Abhängigkeit bei Verwendung von Söderberg-Anoden zwischen der Höhe und der Dauer der Exposition gegenüber flüchtigen Teerkondensationsprodukten (in Benzol lösliche Stoffe) bzw. aromatischen polyzyklischen Kohlenwasserstoffen (Benzo[a]pyren) und der Mortalität aufgrund von Tumoren (Gesamtzahl der Tumorerkrankungen, Lungentumoren und Harnblasentumoren; IARC, 1987; IPCS, 1997). Des Weiteren traten bei den Arbeitern vermehrt Asthma bzw. Atemwegserkrankungen auf, deren Ursache insbesondere in der Exposition gegenüber Staub, Schwefeldioxid und Fluorwasserstoff gesehen wurde. Eine Betrachtung der Atemwegserkrankungen einzig im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Fluoriden war aufgrund der komplexen Mischexpositionssituation bei der Aluminiumherstellung nicht möglich (IARC, 1984; IPCS, 1997). Besonders in den Anfangsjahren der Aluminiumproduktion kam es bei den Arbeitern zu Fluorose bzw. Osteosklerose, deren Ursache die Einlagerung von Fluor in die Knochensubstanz war. Fluor verdrängt dabei in der Knochensubstanz die Hydroxylgruppen des Hydroxyapatits unter Bildung von Fluorapatit und stimuliert zusätzlich die Bildung von neuer Knochensubstanz. Osteosklerose trat ab Grenzkonzentrationen von $> 2,5$ mg Gesamtfluor/m³ bzw. einer Fluorausscheidung im Urin > 9 mg/l auf (IARC, 1984). Es wird als unwahrscheinlich betrachtet, dass es zu einer Skelettfluorose bei täglicher Fluoraufnahme von ≤ 20 mg Fluor/Tag (ca. 0,29 mg Fluor/kg Körper-

gewicht/Tag) kommt (EPA, 1996). Für am Arbeitsplatz gegenüber Fluorverbindungen exponierte Personen wird angenommen, dass bei Fluorkonzentrationen im Morgenurin von < 4 mg/l die Ausbildung einer Skelettfluorose ausgeschlossen werden kann (IPCS, 1984).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Für Kryolith speziell wurden bisher keine Grenzwerte festgelegt. Es existieren aber Grenzwerte für Fluoride im Allgemeinen, unter die auch Kryolith fällt:

- MAK-Wert für Fluoride: 2,5 mg/m³ (als Fluor berechnet; DFG, 2004).
- TLV-Wert allgemein für Fluoride: 2,5 mg/m³, bezogen auf den Fluorgehalt (ACGIH, 1992).
- MAK-Wert für die Schweiz: Fluoride inklusive Fluorwasserstoff: 1,8 ml/m³ (ppm) bzw. 1,3 mg/m³, bezogen auf den Fluorgehalt (SUVA, 1984).

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Kryolith in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt (DFG, 2004).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 34 (Fluor) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Tabelle 2. Orientierende Untersuchungen zur akuten Toxizität von Kryolith						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit, Herkunft, Zustandsform ¹	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	2000 (als wässrige Aufschlammung per Schlundsonde appliziert; geprüfter Dosisbereich: 200 - 2000 mg/kg Körpergewicht)	synthetischer Kryolith	nicht letal (nur ein Tier/Dosis geprüft); keine klinischen Symptome	k.A.	Sweetman und Bourne, 1944
Ratte	oral	13500 (mit dem Futter über einen Zeitraum von 20 Stunden aufgenommen)	sehr fein vermahlener synthetischer Kryolith	nicht letal	k.A.	Marcovitch et al., 1937
Ratte	oral	33600 (als wässrige Aufschlammung per Schlundsonde appliziert; geprüfter Dosisbereich: 25 - 33600 mg/kg Körpergewicht)	natürlicher Kryolith	nicht letal (nur ein Tier/Dosis geprüft); keine klinischen Symptome	k.A.	Sweetman und Bourne, 1944
Ratte	oral	16000 (als wässrige Aufschlammung per Schlundsonde appliziert; geprüfter Dosisbereich: 3000 - 16000 mg/kg Körpergewicht)	natürlicher Kryolith	nicht letal bei den 1 bis 4 Tieren/Dosis; reversibler Körpergewichtsverlust von maximal 5 %, keine klinischen Symptome; Sektion ohne Befund	21 Tage	Largent, 1948
Ratte	oral	16000 (als wässrige Aufschlammung per Schlundsonde appliziert)	synthetischer Kryolith	nicht letal (4 Tiere geprüft); reversibler Körpergewichtsverlust von maximal 26 %, keine klinischen Symptome; Sektion ohne Befund	21 Tage	Largent, 1948
Kaninchen	oral	1500 - 2000	synthetischer Kryolith	niedrigste letale Dosis (keine genaueren Angaben)	k.A.	Français, 1935
Kaninchen	oral	3000, 6000, 9000 bzw. 12000 (als wässrige Aufschlammung per Schlundsonde appliziert)	natürlicher Kryolith	Mortalität: 2/4, 1/2, 1/5 bzw. 7/8; dosisunabhängiger Körpergewichtsverlust um bis zu 40 %	21 Tage	Largent, 1948
Kaninchen	oral	3000, 6000, 9000 bzw. 12000 (als wässrige Aufschlammung per Schlundsonde appliziert)	synthetischer Kryolith	Mortalität: 0/2, 0/2, 3/4 bzw. 2/2	21 Tage	Largent, 1948
Meerschweinchen	oral	3000	synthetischer Kryolith	Tod der Hälfte der eingesetzten Tiere	k.A.	Français, 1935
Hund	oral	5000	synthetischer Kryolith	von 50 % der Tiere vertragen (keine genaueren Angaben); Erbrechen	k.A.	Français, 1935

Tabelle 2. Orientierende Untersuchungen zur akuten Toxizität von Kryolith

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit, Herkunft, Zustandsform ¹	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Schaf	oral	1000	synthetischer Kryolith	niedrigste toxische Dosis (keine genaueren Angaben)	k.A.	Français, 1935
Katze	oral	3000	synthetischer Kryolith	ohne Befund	k.A.	Français, 1935
k.A.	k.A.	200*	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Lehman, 1951
* Unter Berücksichtigung der weiteren Daten zur akuten Toxizität und auch der Daten zur Wirkung bei wiederholter Applikation, die sämtlich auf eine geringe toxische Wirkung der Verbindung hindeuten, erscheint dieser Wert sehr unwahrscheinlich.						
¹ soweit angegeben k.A. keine Angaben						

Ende Tabelle 2

Anfang Tabelle 3

Tabelle 3. Wirkung von Kryolith in orientierenden Studien mit wiederholter Applikation				
Spezies, Geschlecht ¹	Zufuhrweg, Applikationszeit/-schema	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Befunde	Literatur
Subakute orale Applikation				
junge Albino-Ratten, männlich	oral im Futter täglich an 9 Tagen	ca. 3500 (1,9 g Fluor/kg Körpergewicht, dem Futter in Form von natürlichem Kryolith beige-mischt)	letal	Smith und Leverton, 1934
Ratte	oral per Schlundsonde täglich an 10 Tagen bzw. 3-mal pro Woche insgesamt 10-mal	8000 (natürlicher Kryolith)	Mortalität: jeweils 0/2, keine Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung	Largent, 1948
Ratte	oral per Schlundsonde täglich an 10 Tagen	8000 (synthetischer Kryolith)	Mortalität: 1/2, Körpergewichtsverlust um maximal 24 %, reversibel bei dem überlebenden Tier	Largent, 1948
Ratte	oral per Schlundsonde, 3-mal pro Woche insgesamt 10-mal	8000 (synthetischer Kryolith)	Mortalität: 0/3, Körpergewichtsverlust um maximal 18 %	Largent, 1948
junge Ratten	oral im Futter 4 bis 5 Wochen	125, 250 bzw. 500 (0,25, 0,5 bzw. 1,0 % im Futter als fein pulverisierte Substanz)	in allen Dosisgruppen deutliche Körpergewichtsretardierung (keine weiteren Angaben)	Møller und Gudjonsson, 1932
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich, 5 Tiere/Dosis und Geschlecht	oral mit dem Futter, 28 Tage	ca. 0 (Kontrolle), 25, 50, 100, 200, 400, 1000, 2500 bzw. 5000 (0, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 10000, 25000 bzw. 50000 ppm im Futter)	dosisabhängige Zahnfluorose, die Zähne wurden weißer und der Zahnschmelz wurde weich und körnig	EPA, 1996
Es wurde Kryolith mit einer Reinheit von 97,5 % geprüft.				
Hund, ein Tier/Dosis und Geschlecht	oral im Futter, 28 Tage	0 (Kontrolle), 500, 10000, 50000 bzw. 60000 ppm im Futter	das Weibchen der 50000 ppm-Gruppe verlor an Gewicht bei reduzierter Futter- und Wasseraufnahme, während das Weibchen der 60000 ppm-Gruppe gegenüber dem Kontrolltier keine Abweichungen aufwies; die Fluorkonzentrationen in Urin und Plasma waren dosisabhängig erhöht, wobei die Werte des mit 50000 ppm behandelten Weibchens die des mit 60000 ppm behandelten Weibchens überstiegen	WIL Research Laboratories, 1985; CalEPA, 1995
Es wurde Kryolith mit einer Reinheit von 97,3 % geprüft.				
Katze	oral, 9 Applikationen innerhalb von 3 Monaten	3000 (synthetischer Kryolith)	ohne Befund	Français, 1935

Tabelle 3. Wirkung von Kryolith in orientierenden Studien mit wiederholter Applikation

Spezies, Geschlecht ¹	Zufuhrweg, Applikationszeit/-schema	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Befunde	Literatur
Subchronische oder chronische orale Applikation				
junge Albino-Ratten, männlich	oral im Futter täglich über 6 Wochen	Futter mit 0,00141 bis 2,712 % Fluor (dem Futter in Form von natürlichem Kryolith beige-mischt)	in allen Dosisgruppen dosisabhängige Zahnschmelzveränderungen; ab 0,226 % Fluor im Futter (nach Angaben der Autoren ca. 250 mg Fluor/kg Körpergewicht (ca. 460 mg Kryolith/kg Körpergewicht)) Wachstumsretardierung bei verminderter Futteraufnahme; 2,712 % Fluor im Futter letal	Smith und Leverton, 1934
Ratte	oral im Futter täglich über 5, 6, 8 oder 10 Wochen	4, 7 oder 11 ppm im Futter	dosisabhängige Fluorakkumulation in den Zähnen (vermutlich keine weiteren Parameter befundet)	Marcovitch et al., 1937
Ratte, Wistar	oral im Trinkwasser bis zu vermutlich 15 Wochen (keine genaueren Angaben)	10 mg Fluor/l Wasser (als Kryolith zugefügt)	leichte Depigmentierung der Schneidezähne, keine Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung, unklare Leber-, Lungen- und Nierenveränderungen	Janecek et al., 1974
Insgesamt sehr unklare und ungenaue Dokumentation der Versuchsdurchführung und der Befunde; Versuchstiere waren vermutlich auch von Infektionskrankheiten befallen.				
junge Ratten	oral im Futter täglich über 16 Wochen	6,3, 11,8, 21,8, 42,5, 78,9 bzw. 158 mg Fluor/kg Körpergewicht/Tag, appliziert als Kryolith	6,3 und 11,8 mg/kg Körpergewicht ohne Befund; bei 21,8 mg/kg Körpergewicht fragliche und ab 42,5 mg/kg Körpergewicht deutliche dosisabhängige toxische Effekte mit reduzierter Fresslust, Wachstumsverzögerung, schlechtem Allgemeinzustand, verminderter Reproduktion und typischen Zahnveränderungen; die Autopsie ergab degenerative Veränderungen in Leber und Niere (keine genaueren Angaben)	Smyth und Smyth, 1932
junge Ratten, männlich	wiederholt oral im Futter	0,0050 % Kryolith im Futter bzw. 24,3 ppm Fluor im Futter	beginnende Zahnveränderungen	DeEds und Thomas, 1933-1934
Ratte	oral im Futter über bis zu 585 Tage	0,05 bis 0,15 % Kryolith im Futter	Diarrhö, reduzierte Futteraufnahme, Körpergewichtsretardierung; in der 0,15 %-Dosisgruppe erhöhte Mortalität, diffuse Sklerose, Nephritis, Verlängerung der oberen Schneidezähne	Roholm, 1937
Ratte, Albino	oral im Futter bzw. im Trinkwasser über 19 bis 20 Wochen	9,1 mg Fluor/kg bzw. l im Futter bzw. Trinkwasser als Kryolith	Zahnverfärbungen, erhöhter Fluorgehalt in Knochen, Zähnen und Geweben, bei Applikation im Trinkwasser verminderte Futteraufnahme mit Körpergewichtsretardierung und vorübergehende Hämaturie	Lawrenz et al., 1939

Tabelle 3. Wirkung von Kryolith in orientierenden Studien mit wiederholter Applikation

Spezies, Geschlecht ¹	Zufuhrweg, Applikationszeit/-schema	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Befunde	Literatur
Hund (ein Tier)	oral im Futter über 587 Tage	79,8 mg Fluor/kg Körpergewicht/Tag, appliziert im Futter als Kryolith	beeinträchtigt Allgemeinzustand, reduzierter Futterverbrauch, Körpergewichtsabnahme, erhöhter Wasserverbrauch, Anämie, Nephritis, Knochenveränderungen, erhöhter Fluorgehalt in Knochen und Zähnen	Roholm, 1937
Schwein (4 Tiere)	oral im Futter über 168 Tage	15 mg Fluor/kg Körpergewicht/Tag, appliziert im Futter als Kryolith	Nephritis, Zahn- und Knochenveränderungen, erhöhter Fluorgehalt in den Knochen	Roholm, 1937
Kalb (ein Tier)	oral im Futter über 295 Tage	60 mg Fluor/kg Körpergewicht/Tag, appliziert im Futter als Kryolith	Diarrhö, Körpergewichtsretardierung, Knochenveränderungen, erhöhter Fluorgehalt in den Knochen	Roholm, 1937
Subchronische inhalative Applikation				
Ratte	inhalativ, 6 Stunden/Tag über 5 Monate	0,5 mg Kryolith/m ³ zusammen mit 0,35 mg Hydrogenfluorid/m ³	reversible Abnahme der phagozytischen Aktivität der Leukozyten (keine weiteren Angaben)	Egorova und Sadilova, 1971; EC, 2000
Ratte, Albino	inhalativ, 6 Stunden/Tag, chronisch	0,5 bis 3,1 mg/m ³	0,5 mg/m ³ ohne Befund; ab 1 mg/m ³ toxisch (keine genaueren Angaben im englischen Abstract der in Russisch vorliegenden Arbeit)	Plotko et al., 1973

¹ soweit angegeben

Ende Tabelle 3

Literatur

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, USA)
Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, Fluorides
(1992)

Baba, Y., Iwao, S., Ishinishi, N., Nobutomo, K.
Effects of airborne fluorides on workers at a cryolite production plant
Kaohsiung J. Med. Sci., 1, 226 - 233 (1985)

Battele Columbus Division
21-Day repeated dose dermal toxicity study of cryolite in the rabbit
unveröffentlichter Bericht, BCD Study No. N4900-2001 (1989)
zitiert in: EPA (1996)

Bayer AG, Institut für Toxikologie
Synth. Kryolith, (Lo-Nr. 1049)
unveröffentlichter Bericht (1972)

Bayer AG, Institut für Toxikologie, Industriechemikalien
Kryolith - Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an männlichen und weiblichen
Wistar-Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 15722 (1987)

Bayer AG, Fachbereich Toxikologie
Cryolite - Salmonella/microsome test to evaluate for point mutagenic effects
unveröffentlichter Bericht Nr. 16451 (1988)

Bayer AG, Toxicology
Sodium hexafluoroaluminate - in vivo cytogenetics of the bone marrow of male rats after
acute inhalation exposure (snout-only) to evaluate for induced clastogenic effects
unveröffentlichter Bericht Nr. PH-26896 (1997 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Bayer AG, Toxicology
Sodium hexafluoroaluminate - in vivo cytogenetics of the bone marrow of male rats after
13 weeks inhalation exposure (snout-only) to evaluate for induced clastogenic effects
unveröffentlichter Bericht Nr. PH-26895 (1997 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Bayer AG, Toxicology
Sodium hexafluoroaluminate - in vivo cytogenetics of the bone marrow of female rats
after acute inhalation exposure (snout-only) to evaluate for induced clastogenic effects
unveröffentlichter Bericht Nr. PH-27199 (1998)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Bayer AG, CH-P Umweltschutz und Sicherheit
Sicherheitsdatenblatt Kryolith synth. Granulat Bayer; - gemahlen leicht; - gemahlen
schwer; Kryolith fein gemahlen (1999)

Bomhard, E.
Acute toxicologic evaluation of sodium fluoro aluminate
J. Am. Coll. Toxicol., 15, Suppl. 1, S107 (1996)

- Brun, G.C., Buchwald, H., Roholm, K.
Die Fluor Ausscheidung im Harn bei chronischer Fluorvergiftung von Kryolitharbeitern
Acta Med. Scand., 106, 261 - 273 (1941)
- Burk, D.
Phenomenal cancer mortality rates among Danish cryolite factory workers
Fluoride, 18, 181 - 186 (1985)
- CalEPA (California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, Medical Toxicology Branch)
Summary of toxicology data - cryolite (1995)
verfügbar via Internet
- DeEds, F., Thomas, J.O.
Comparative chronic toxicities of fluorine compounds
Proc. Soc. Exp. Biol., 31, 824 - 825 (1933 - 1934)
- Desai, V.K., Bhavsar, B.S., Mehta, N.R., Krishnamachari, K.A.V.R.
Clinical radiological observations among workers of fluoride processing industry
Fluoride, 16, 90 - 100 (1983)
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte Liste 2004
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)
- EC (European Commission), European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz trisodium hexafluoroaluminate
CD-ROM (2000)
- Egorova, T.S., Sadilova, M.S.
Phagocytic reactions during the inhalation of fluorides
Vopr. Gig. Prof. Patol. Tsvet. Chern. Met., 143 - 147 (1971)
- Elars Bioresearch Laboratories, Inc. and Westpath Laboratories, Inc.
Acute dermal toxicity study: Kryocide insecticide (N.B. 84-146-2B): rabbits
unveröffentlichter Bericht, Project No. 1685-C, Project No. 1136 (1981)
submitted by Agchem Div., Pennwalt Corp., Philadelphia
zitiert in: EPA (1996)
- EPA (United States Environmental Protection Agency)
Reregistration eligibility decision (RED) cryolite
EPA-738-R-96-016 (1996)
verfügbar via Internet
- Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)
Römpp Chemie-Lexikon
10. Aufl., S. 2291
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1997)
- Français, J.
Toxicité des insecticides fluorés et en particulier de la cryolithe
J. Agr. Prat., 99, 483 - 485 (1935)

Frank, W.B., Haupin, W.E., Dawless, R.K., Granger, D.A., Wei, M.W., Calhoun, K.J., Bonney, T.B.

Aluminium - production

in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry

6th ed.

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)

Friis, H., Clausen, J., Gyntelberg, F.

Cross-sectional study of health effects of cryolite production

J. Soc. Occup. Med., 39, 133 - 135 (1989)

Grandjean, P.

Classical syndromes in occupational medicine - occupational fluorosis through 50 years: clinical and epidemiological experiences

Am. J. Ind. Med., 3, 227 - 236 (1982)

Grandjean, P., Thomsen, G.

Reversibility of skeletal fluorosis

Brit. J. Ind. Med., 40, 456 - 461 (1983)

Grandjean, P., Thomsen, G., Selikoff, I.J.

Absence of pneumoconiosis in cryolite workers

Proceedings of the VIth International Pneumoconiosis Conference 1983, Bochum, Bergbau-Berufsgenossenschaft, Vol. 2, p. 741 - 745 (1984)

Grandjean, P., Juel, K., Møller Jensen, O.

Mortality and cancer morbidity after heavy occupational fluoride exposure

Am. J. Epidemiol., 121, 57 - 64 (1985)

Grandjean, P., Hørder, M., Thomassen, Y.

Fluoride, aluminium, and phosphate kinetics in cryolite workers

J. Occup. Med., 32, 58 - 63 (1990)

Grandjean, P., Juel, K., Olsen, J.H.

Excess cancer incidence in workers exposed to fluoride

J. Trace Elem. Exp. Med., 5, 87 (1992 a)

Grandjean, P., Olsen, J.H., Møller Jensen, O., Juel, K.

Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride

J. Natl. Cancer Inst., 84, 1903 - 1909 (1992 b)

Harnisch, H., Steiner, R., Winnacker, K. (Hrsg.)

Chemische Technologie

4. Aufl., Bd. 2, S. 538 - 540

Carl Hanser Verlag, München, Wien (1982)

Hazleton Laboratories America, Inc.

Acute oral toxicity-method, summary, pathology - raw data attached: Kryocide unveröffentlicher Bericht RT Lab. No. 814515 (1983 a)

submitted by Agchem Div., Pennwalt Corp., Philadelphia

zitiert in: EPA (1996)

Hazleton Laboratories America, Inc.
Dermal sensitization study in guinea pigs - closed patch technique: Kryocide
unveröffentlichter Bericht RT Lab. No. 814516 (1983 b)
submitted by Agchem Div., Pennwalt Corp., Philadelphia
zitiert in: EPA (1996)

Hazleton Laboratories America, Inc.
Subchronic toxicity study with Kryocide insecticide in rats
unveröffentlichter Bericht, Study No. 6120-100 (1985)
zitiert in: EPA (1996) und CalEPA (1995)

HLS (Huntingdon Life Sciences Ltd.)
Sodium hexafluoroaluminate (Natriumaluminiumfluorid), CAS No. 13775-53-6, BG
No. 107 - 90 day repeat dose inhalation study in rats (snout only exposure)
unveröffentlichter Bericht BGH 57/971167 (1997 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

HLS (Huntingdon Life Sciences Ltd.)
Sodium hexafluoroaluminate (Natrium aluminium fluorid), CAS No. 13775-53-6, BG
No. 107 - acute inhalation exposure and preparation of rat bone marrow metaphase
slides (snout-only exposure)
unveröffentlichter Bericht BGH 60/962749 (1997 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd.)
Cryolite - acute inhalation toxicity in rats 4-hour exposure
unveröffentlichter Bericht BGH 46/930745 (1993)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd.)
Sodium hexafluoroaluminate (BG No. 107) - 2-week range finding inhalation toxicity
study in rats
unveröffentlichter Bericht BGH 47/932236 (1994 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd.)
Sodium hexafluoroaluminate (BG No. 107) - 2-week range finding inhalation toxicity
study in rats
unveröffentlichter Bericht BGH 56/942492 (1994 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

IARC (International Agency for Research on Cancer)
IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Poly-
nuclear aromatic compounds, part 3, industrial exposures in aluminium production, coal
gasification, coke production, and iron and steel founding
Vol. 34, 37 - 64 (1984)

IARC (International Agency for Research on Cancer)
IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evalua-
tions of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42
Suppl. 7, 89 - 91 (1987)

IPCS (International Programme on Chemical Safety)
Environmental health criteria 36 - fluorine and fluorides (1984)
verfügbar via Internet

IPCS (International Programme on Chemical Safety)
Environmental health criteria for fluorides and fluorosis (second edition)
First Draft PCS/EHC 97.21 (1997)

Janecek, J., Cervenka, R., Jirik, V.
Biologische Wirkung von Fluorverbindungen in Trinkwasser (deutsche Übersetzung aus dem Tschechischen)
Cesk. Hyg., 19, 113 - 126 (1974)

Largent, E.J.
The comparative toxicity of cryolite for rats and for rabbits
J. Ind. Hyg. Toxicol., 30, 92 - 97 (1948)

Largent, E.J.
Metabolism of inorganic fluorides
Am. Assoc. Adv. Sci., 49 - 78 (1954)

Largent, E.J.
Fluorosis. The health aspects of fluorine compounds
Ohio State University Press, Columbus (1961)
zitiert in: Grandjean (1982)

Largent, E.J., Heyroth, F.F.
The absorption and excretion of fluorides. III. Further observations on metabolism of fluorides at high levels of intake
J. Ind. Hyg. Toxicol., 31, 134 - 138 (1949)

Lawrenz, M., Mitchell, H.H., Ruth, W.A.
A comparison of the toxicity of fluorine in the form of cryolite administered in water and in food
J. Nutrition, 18, 127 - 141 (1939)

Lehman, A.J.
Chemicals in foods: a report to the Association of Food and Drug Officials on Current Developments. Part II. Pesticides
Association of Food and Drug Officials of the United States quarterly bulletin, 15, 122 - 125 (1951)

Machle, W., Largent, E.J.
The absorption and excretion of fluoride. II. The metabolism at high levels of intake
J. Ind. Hyg. Toxicol., 25, 112 - 123 (1943)

Marcovitch, S., Shuey, G.A., Stanley, W.W.
Cryolite spray residues and human health
The University of Tennessee Agricultural Experiment Station, 162, 1 - 46 (1937)

McClure, F.J., Mitchell, H.H., Hamilton, T.S., Kinser, C.A.
Balances of fluorine ingested from various sources in food and water by five young men
J. Ind. Hyg. Toxicol., 27, 159 - 170 (1945)

Microbiological Associates

Activity of Kryocide in the Salmonella/microsomal assay for bacterial mutagenicity
unveröffentlichter Bericht, Report 9/29/81 (1981 a)
zitiert in: CalEPA (1995)

Microbiological Associates

Activity of T1693 in the in vivo cytogenetics assay in rodents
unveröffentlichter Bericht, Study No. T1693.112 (1981 b)
zitiert in: CalEPA (1995)

Møller, F., Gudjonsson, S.V.

Massive fluorosis of bones and ligaments
Acta Radiol., 13, 269 - 294 (1932)
zitiert in: Roholm (1936) und Søderlund (1995)

NTP (National Toxicology Program)

NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride in
F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)
NTP TR 393, NIH Publication No. 91-2848 (1990)

Peperkorn, Kähling

Osteopetrose als Folge einer chronischen Fluor-Intoxikation
Reichsarbeitsblatt, Teil III, 14/15, 64 - 67 (1944)

Pharmaco LSR, Inc. Toxicology Services North America

A two-generation dietary reproduction study in rats with Kryocide (Cryolite)
unveröffentlichter Bericht, Revised Final Report, Lab. Project Number: 90-3633 (1994)
zitiert in: EPA (1996) und CalEPA (1995)

Pharmakon Research International, Inc.

Ames/Salmonella plate incorporation assay on Kryocide
unveröffentlichter Bericht, Lab. Project No.: PH 301-ANA-001-90 (1991 a)
zitiert in: EPA (1996)

Pharmakon Research International, Inc.

In vitro chromosome aberration analysis of Kryocide in human lymphocytes
unveröffentlichter Bericht, Lab. Project No.: PH 324-ANA-001-90 (1991 b)
zitiert in: EPA (1996) und CalEPA (1995)

Pharmakon Research International, Inc.

Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test on Kryocide
unveröffentlichter Bericht, Lab. Project No.: PH 311-ANA-001-90 (1991 c)
zitiert in: EPA (1996) und CalEPA (1995)

Plotko, E.G., Kostyuchenko, V.A., Panycheva, E.N.

Toxicity of weakly soluble fluorides introduced by inhalation route
Gig. Sanit., Heft 4, 14 - 16 (1973)

Ralston Purina Co.

Acute oral toxicity - method, summary, pathology; primary dermal irritation - method, summary;
primary eye irritation method, summary: Kryocide insecticide NB 84-146-2B: rat, rabbits
unveröffentlichter Bericht, RT Lab. No. 880531 (1981)
submitted by Agchem Div., Pennwalt Corp., Philadelphia
zitiert in: EPA (1996)

- Roholm, K.
Fluorvergiftung, eine „neue“ Krankheit
Klin. Wochenschr., 15, 1425 - 1431 (1936)
- Roholm, K. (ed.)
Fluorine intoxication - a clinical-hygienic study with a review of the literature and some experimental investigations, p. 1 - 364
NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, London (1937)
- Science Applications, Inc.
Final Report for a teratology study of Kryocide insecticide in albino rats: PNW/SAI1182008
unveröffentlichter Bericht, Project No. 4581-116 (1983)
submitted by Agchem Div., Pennwalt Corp., Philadelphia
zitiert in: EPA (1996) und CalEPA (1995)
- Smith, M.C., Leverton, R.M.
Comparative toxicity of fluorine compounds
Ind. Eng. Chem., 26, 791 - 797 (1934)
- Smyth, H.F., Smyth H.F., jr.
Relative toxicity of some fluorine and arsenical insecticides
Ind. Engin. Chem., 24, 229 - 232 (1932)
- Søderlund, E.
Cryolite (Sodium aluminium fluoride)
NORD, 28, 27 - 50 (1995)
- Solvay Fluor und Derivate GmbH
Sicherheitsdatenblatt Kryolith (1996)
- Solvay Fluor und Derivat GmbH
Produktinformation Kryolith, synth. Pulver (2000)
verfügbar via Internet
- SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt)
Zulässige Werte am Arbeitsplatz (1984)
- Sweetman, H.L., Bourne, A.I.
Toxicity of natural and synthetic cryolites to rats
J. Econ. Ent., 37, 299 - 300 (1944)
- VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)
- VDI (Verein Deutscher Ingenieure)
VDI-Richtlinien - Emissionsminderung - Herstellung von Fluorwasserstoff, Flußsäure
und Kryolith
VDI-Handbuch Reinhaltung der Luft, Bd. 2, Entwurf VDI 2296, 1 - 11 (1985)
- Voroshilin, S.I., Plotko, E.G., Gatiyatullina, E.Z., Giliova, E.A.
Cytogenetic effect of inorganic fluorine compounds on human and animal cells in vivo
and in vitro
Genetika, 9, 115 - 120 (1973)

Wechsberg, M., Schabacher, W., Niederprüm, H., Schneider, S., Beyl, V.
Fluor und anorganische Fluor-Verbindungen
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
4. Aufl., Bd. 11, S. 609 - 612
Verlag Chemie, Weinheim (1976)

WIL Research Laboratories, Inc.
28 day dietary study in dogs with Kryocide
unveröffentlichter Bericht, Final Report, Project No. WIL-75010 (1985)
zitiert in: CalEPA (1995)

WIL Research Laboratories, Inc.
90-Day dietary study in dogs with Kryocide
unveröffentlichter Bericht, Final Report, Project No. WIL-75007 (1986)
zitiert in: EPA (1996) und CalEPA (1995)

WIL Research Laboratories, Inc.
A developmental toxicity study of Kryocide in mice
unveröffentlichter Bericht, Final Report 12/17/91 (1991)
zitiert in: CalEPA (1995)

WIL Research Laboratories, Inc.
One year dietary toxicity study in dogs with Kryocide
unveröffentlichter Bericht, Final Report, Lab Project No. WIL-75033 (1992 a)
zitiert in: EPA (1996) und CalEPA (1995)

WIL Research Laboratories, Inc.
Developmental toxicity study of Kryocide in mice
unveröffentlichter Bericht, Final Report, Project No. WIL-160004 (1992 b)
zitiert in: CalEPA (1995)

WIL Research Laboratories, Inc.
A range-finding developmental toxicity study of Kryocide in rabbits
unveröffentlichter Bericht, Final Report, Lab Project No. WIL-160001 (1992 c)
zitiert in: EPA (1996)

Wright, D.A., Thompson, A.
Retention of fluoride from diets containing materials produced during aluminium smelting
Br. J. Nutr., 40, 139 - 147 (1978)