

1 Inhaltsverzeichnis

1 INHALTSVERZEICHNIS	I
2 ZUSAMMENFASSUNG	1
2.1 PULMONALE REAKTIONSMUSTER AUF KÜNSTLICHE MINERALFASERN	1
2.2 MAN-MADE MINERAL FIBRES - EFFECTS ON MORPHOLOGY OF THE LUNG.....	2
3 EINLEITUNG	3
3.1 FASERDEFINITION	3
3.2 EINTEILUNG DER ANORGANISCHEN FASERN	3
3.3 KÜNSTLICHE MINERALFASERN ALS ANTHROPOGENE INHALATIONSNOXE.....	4
3.4 MINERALFASERN UND ERKRANKUNGEN DES RESPIRATIONSTRAKT.....	4
3.4.1 <i>Berufskrankheiten</i>	5
3.4.1.1 Asbestose	6
3.4.1.2 Durch Asbest verursachte Erkrankungen der Pleura	6
3.4.1.3 Lungenkrebs in Verbindung mit Asbest	6
3.4.1.4 Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfell und des Peritoneum	7
3.5 UNTERSUCHUNGEN ZUR FUNKTION DES TUMOR-SUPRESSOR-GENS <i>p53</i>	7
4 MATERIAL & METHODEN	9
4.1 TIERHALTUNG.....	9
4.2 STEINWOLLEFASERN	9
4.3 INSTILLATIONSVERSUCH	15
4.3.1 <i>Fasersuspension</i>	15
4.3.2 <i>Durchführung der Faserinstillation</i>	15
4.3.3 <i>Gewinnung der Untersuchungsmaterialien</i>	17
4.3.3.1 Gewebeeinbettung in Paraffin für die Lichtmikroskopie.....	17
4.3.3.2 Gewebeeinbettung in Araldit für die Transelektronenmikroskopie.....	17
4.3.3.3 Gewebeaufarbeitung für die Rasterelektronenmikroskopie.....	17
4.4 MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	18
4.4.1 <i>Lichtmikroskopische Untersuchungen</i>	18
4.5 MIKROBEREICHUNTERSUCHUNGEN - ENERGIEDISPERSIVE RÖNTGENMIKROANALYSE.....	19
4.6 MOLEKULARBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM NACHWEIS VON <i>p53</i> -MUTATIONEN.....	20

Pulmonale Reaktionsmuster auf künstliche Mineralfasern

4.6.1 DNA-Isolation	21
4.6.2 Polymerase Chain Reaction (PCR)	21
4.6.3 Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP)	22
4.7 IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR P53-AKKUMULATION	23
5 ERGEBNISSE	24
5.1 MORPHOLOGIE DER LUNGE UND DER PLEURA BEI ADULTEN RATTEN.	24
5.2 MORPHOLOGIE DER LUNGEN NACH INTRATRACHEALER INSTILLATION.....	24
5.2.1 Lichtmikroskopische Untersuchungen.....	24
5.2.1.1 Exsudative Phase der Reaktion auf Fasern (1 - 15 Tage)	24
5.2.1.2 Proliferative Phase der Reaktion auf Fasern (16 -730 Tage).....	28
5.2.1.3 Granulomentwicklung	35
5.2.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen.....	37
5.2.3 Transelektronenmikroskopische Untersuchungen.....	39
5.2.3.1 Exsudative Phase der Reaktion auf Mineralfasern (1. - 15. Tag)	39
5.2.3.2 Proliferative Phase der Reaktion auf Mineralfaserinstillation (16 - 730 Tage).	44
5.3 MORPHOLOGIE UND MIKROBEREICHSANALYSE DER STEINWOLLEFASERN.....	45
5.3.1 Lichtmikroskopische Befunde	45
5.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Befunde und Mikrobereichsanalyse	47
5.4 MUTATIONEN DES P53-GENS	52
5.5 IMMUNHISTOCHEMISCHE DARSTELLUNG DER P53-AKKUMULATION.....	52
6 DISKUSSION	56
6.1 WAHL DES EXPOSITIONSMODELLS.....	56
6.2 HISTOMORPHOLOGISCHE BEFUNDE.....	57
6.3 FASERLÄNGENVERTEILUNG UND -ELEMENTVERTEILUNG.....	59
6.4 FUNKTION DES P53-TUMOR-SUPRESSOR-GENS	60
6.4.1 Bewertung der Untersuchungsergebnisse	62
6.5 ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.....	63
7 LITERATUR	65

Das Forschungsvorhaben "Pulmonale Reaktionsmuster auf künstliche Mineralfasern" wurde am 04. September 1992 unter der Zuwendungs-Nr. 92/007/LUVA vom Projekt Umwelt und Gesundheit/Europäisches Forschungszentrum in Karlsruhe für den Förderzeitraum vom 01.01.1993 bis 31.12.1994 genehmigt.