

Atemwegs- und Lungenerkrankungen durch Kühlschmierstoffe

Airways and Lung Disease by Metal Working Fluids

Zusammenfassung

Der Begriff „Kühlschmierstoff“ (KSS) bezeichnet eine meist aus vielen Einzelstoffen bestehende Flüssigkeit, deren Aufgabe die Kühlung und Schmierung von bohrenden und spanhebenden Werkzeugen in der metallverarbeitenden Industrie ist. KSS setzen sich neben einer Wasser-Öl-Emulsion aus einer Reihe weiterer Komponenten zusammen (z. B. Emulgatoren, Biozide). Sie unterliegen während des Gebrauches einer Änderung ihrer Zusammensetzung durch die Bildung von Reaktionsprodukten sowie durch eine mikrobielle Kontamination mit Bakterien und Pilzen. Ziel der vorliegenden Übersicht war es, die Literaturdaten zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich pulmonaler Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Belastung mit biologischen Substanzen zusammenzustellen. Die Mehrzahl der Untersuchungen beschreibt obstruktive Atemwegserkrankungen aufgrund irritativer Einflüsse der KSS. Soforttypallergien auf KSS-Bestandteile oder interstitielle Lungenerkrankungen im Sinne einer exogen allergischen Alveolitis können als Raritäten bezeichnet werden. Grundsätzlich weisen die bisherigen Untersuchungen auf schädigende Atemwegseffekte einer KSS-Exposition hin, es bestehen aber noch Defizite hinsichtlich der Definition der Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Die Frage, inwieweit Atemwegserkrankungen bei KSS-Exponierten auf eine mikrobielle Kontamination mit Schimmelpilzen und/oder auf eine Endotoxinbelastung zurückgehen, kann bisher nicht hinreichend beantwortet werden. Es bestehen aber schwache Hinweise darauf, dass biologische Stoffe in KSS die wesentlichen schädigenden Substanzen darstellen.

Abstract

Metal working fluids (MWF) are used in the manufacturing process to cool and lubricate machined parts. MWF contain the coolant, mostly water-oil emulsions with soluble semi-synthetic or synthetic oils, but also emulsifiers and additives. Reaction products and both bacterial and fungal contamination occur during use. In the present review we listed literature data of dose-effect-relationships with a focus on biological substances. Most studies describe obstructive airways disease due to irritant effects of MWF. Immunoglobulin E mediated airways disease or hypersensitivity pneumonitis have rarely been described. There is no doubt that MWF exert adverse effects on human airways, but there is few data concerning dose-effect relationships. The role of bacterial and fungal contamination or endotoxin exposure cannot be defined by the available information. However, there is some evidence that biological components in MWF may represent the most hazardous substances.

Serienherausgeber: R. Merget, D. Nowak

Institutsangaben

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA),
Institut der Ruhr-Universität, Bochum

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. R. Merget · BGFA · Bürkle-de-la-Camp-Platz 1 · 44789 Bochum · E-mail: merget@bgfa.de

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 212–221 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Einleitung

Entsprechend der deutschen Nomenklatur [1, 2] werden KSS eingeteilt in nichtwassermischbare KSS (reine Schneidöle), wassermischbare KSS-Konzentrate (Öl-Wasser-Emulsionen), die ihrerseits unterteilt werden in KSS-Emulsionen, KSS-Lösungen und wassergemischte KSS, eine aus wassermischbaren KSS und Wasser hergestellte gebrauchsfertige Mischung (Wasser + Öl-Emulsion). Die Basis für nichtwassermischbare KSS und für KSS-Konzentrate ist in der Regel ein Mineralöl. Die Mineralölteile der nichtwassermischbaren KSS setzen sich zusammen aus Paraffinen, Zyklparaffinen und Aromaten [3]. KSS-Lösungen besitzen meistens eine synthetische Grundlage. Die amerikanische Einteilung [4] sieht folgende Kategorisierung der KSS vor: Schneidöle \equiv nichtwassermischbare KSS (Mineralöl; engl.: straight oils), lösliche Öle \equiv wassermischbare KSS (Wasser + Öl-Emulsion; engl.: soluble oils) und synthetische KSS-Lösungen (ölfreie Chemikalien in wässriger Lösung; engl.: synthetic fluids).

Wesentliche Aufgabe der KSS (Primäranforderung) ist es, durch Schmierung die Reibung zwischen Werkzeug und Werkstück zu verringern und die entstandene Wärme (Kühlung) und Späne abzuführen. Zu den Sekundäranforderungen zählen u. a. Lagerstabilität, Korrosionsschutz, Verbesserung des Schaum- und Umweltverhaltens. Um diese Effekte zu erreichen, enthalten KSS so genannte Additive (z. B. schmierfilmbildende Stoffe, Korrosionsschutzzusätze, Schaumverhinderer, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Biozide, Geruchsstoffe etc.). Diese erfüllen Anforderungen bezüglich der Druckaufnahme zwischen Werkstück und Werkzeug, Rostschutz, Verringerung von Ölnebeln, Schutz vor Bakterien und Pilzen, Emulgierbarkeit, Entschäumung sowie der Verträglichkeit mit Kunststoffen und Metallen. Der Anteil der Additive beträgt in wassermischbaren KSS maximal 1–2% und in nichtwassermischbaren KSS bis zu 10% [5].

Während des Gebrauchs unterliegen die KSS thermischen Veränderungen, einer Verunreinigung durch Schmutz- und Spanpartikel sowie einer mikrobiellen Besiedelung [6]. Vor allem bei Standzeiten von mehr als sechs Monaten können KSS durch chemische, physikalische und biologische Einflüsse verändert werden [1], demzufolge sind Sekundärprodukte zu berücksichtigen. Hieraus ergibt sich die Zusammensetzung der KSS aus Primärstoffen und Sekundärstoffen. Primärstoffe sind Basisstoffe (z. B. Wasser, Mineralöle, synthetische Flüssigkeiten), Zusätze (Additive) und Begleitstoffe, die sich bei der Synthese der Einzelbestandteile als Nebenprodukte bilden. Sekundärstoffe sind Reaktionsprodukte, wie z. B. Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Metalle, Metallsalze, Fremdstoffe (diese werden beim Gebrauch von KSS von außen zugeführt, z. B. durch Metallabrieb, Reiniger, Korrosionsmittel) und Mikroorganismen (Bakterien, Pilze), die insbesondere in wassermischbaren KSS vorkommen [7]. Dabei ist die Besiedelung der KSS mit einer Mischflora (aerobe bis fakultativ anaerobe gramnegative Bakterien) „Wegbereiter“ für nachfolgende Kontaminationen mit kritischen Mikroorganismen wie Anaerobiern, Hefen und Fadenpilzen. Es existiert aber keine typische Leitkeimflora der KSS, vielmehr unterliegt die Artenzusammensetzung einem stetigen Wandel. Reinkulturen sind in KSS nicht überlebensfähig [7].

Weyandt [8] führte eine Simulation von KSS-Kreisläufen mit bakterieller Populationsanalyse durch, bei der sich auch unter praktisch identischen Bedingungen in Parallelansätzen unterschiedliche Organismengesellschaften mit starker qualitativer Veränderung während der Betriebsdauer entwickelten. Typische Leit- oder Identifikationsorganismen ließen sich auch hier nicht ermitteln. Während der Verwendung von KSS sind regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Gebrauchskonzentrationen, des pH-Wertes, der Zahl der Mikroorganismen sowie des Nitrit- und Nitratgehaltes erforderlich. An Pflegemaßnahmen sind zu nennen: Entfernung von festen und flüssigen Verunreinigungen, Zugabe von Bioziden und Begrenzung der Mikroorganismen auf 10^6 Keime/ml und 10^4 Pilze/ml [2]. Hinsichtlich der Endotoxinkonzentration am Arbeitsplatz (8-Stunden-Schichtmittelwert) wird in den Niederlanden ein Luftgrenzwert von 50 EU/m^3 (5 ng/m^3) empfohlen [9]. Diese Empfehlung beruht auf einem gesundheitsbasierten Expositionslimit. Ausgangspunkt des Wertes ist der sog. „no effect level“ (NOEL) von 90 EU/m^3 , der in einer Studie mit asymptomatischen Personen, die gegen Endotoxin-kontaminierten Baumwollstaub exponiert waren, ermittelt wurde. In den von der DECOS [9] vorgeschlagenen Grenzwert ist ein so genannter Sicherheitsfaktor von etwa 2 eingerechnet, der auch Effekte bei geringeren Endotoxinkonzentrationen und auch chronische Expositionsbedingungen in anderen Personengruppen berücksichtigt. Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass in anderen Studien die Angaben hinsichtlich eines NOEL zwischen 90 und 1800 EU/m^3 schwanken, so dass weitere Untersuchungen erforderlich sind. Vorläufig dient die DECOS-Empfehlung in Deutschland als Orientierung.

Bei der Verwendung von KSS werden entsprechende Dämpfe und Aerosole freigesetzt, die alveolengängig sind [10]. Tierexperimentell ist eine Zellmembranschädigung und Störung der Surfactant-Funktion durch oberflächenaktive Substanzen in wassermischbaren KSS belegt. Eine derartige Wirkung des Mineralölteils in KSS unter arbeitsüblichen Bedingungen wurde infrage gestellt [5]. Stalder et al. [11] dokumentierten in einer älteren tierexperimentellen Untersuchung zur Erfassung und Quantifizierung einer Zellschädigung durch Konservierungsmittel in KSS (Pentachlorphenol, Hexachlorphenol, 4-Chlor-3-Methylphenol) eine besondere Zytotoxizität für Hexachlorphenol. Insofern sind Schädigungen der Atemwege und Lungen durch Primär- und Sekundärstoffe plausibel. Ziel dieser Übersicht war es, die tierexperimentellen und Humandaten zusammenzutragen und hinsichtlich der Effekte auf das Zielorgan Lunge/Atemwege beruflich exponierter Personen zu bewerten. Auf Hautkrankheiten soll an dieser Stelle ebenso wie auf die kanzerogene Wirkung von KSS bzw. deren Bestandteile nicht eingegangen werden.

Methodik

Wir recherchierten in den Datenbanken Medline und Toxline der National Institutes of Health (NIH), USA (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) unter den Begriffen „lubricants“, „metal working fluids“, „coolants“, und „machinist“ jeweils mit der Verknüpfung „airways“, „bronchitis“, „asthma“, „lung“ und „pneumonitis“. Dabei zeigten sich insgesamt 49 Treffer, davon wurden 12 für geeignet gehalten. Elf weitere Arbeiten, die in Medline gelistet waren, wurden aus den Referenzen dieser Literaturstellen re-

cherchiert. Zusätzlich sind 12 deutsche Arbeiten, die nicht in Medline gelistet waren, aus unserer Institutsliteraturdatenbank eingeschlossen. Beruflich bedingte Hauterkrankungen durch KSS stellen ein wesentlich häufigeres Problem als Atemwegserkrankungen dar [1].

Tierexperimentelle Untersuchungen (Tab. 1)

Stalder et al. [11] wiesen in Inhalationsversuchen bzw. nach intratrachealer Injektion mit Bohr- und Schneidölen an Ratten eine Reizung des zellulären Lungenabwehrsystems sowie eine Änderung der quantitativen Zusammensetzung des Lungen-Surfactant nach. Dalbey et al. [12] führten Langzeitexpositionstestungen (6 Stunden täglich, 5 Tage pro Woche über 4 Wochen) mit frischen Öl-Aerosolen an Ratten mit Konzentrationen von 0,5, 210 und 1000 mg/m³ durch und fanden leichte Entzündungsreaktionen der Lunge und der entsprechenden Lymphknoten im Sinne einer Akkumulation von Alveolarmakrophagen, einer Neutrophileninfiltration sowie einer Verdickung der Alveolarmembran. Nach Einschätzung der Autoren weisen diese Befunde auf einen niedrigen Toxizitätsgrad der Öl-Aerosole hin. Zur Abklärung der irritativen Eigenschaften führten Schaper et al. [13] bei Mäusen inhalative Expositionstests mit zehn KSS bei Konzentrationen von 20 bis 2000 mg/m³ durch. Dabei wurden Atemwegsirritationen mit keinerlei bis geringen Lungenfunktionseinschränkungen für sämtliche KSS festgestellt, wobei die Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehung ein besonderes Irritationspotenzial synthetischer und wasserlöslicher KSS im Vergleich zu Schneidölen ergab. Thorne et al. [14] wiesen bei Meer-schweinchen dosisabhängige Lungenfunktionseinschränkungen nach inhalativen Expositionstests mit gebrauchten KSS bzw. KSS-Bioziden (Formaldehyd, Methylisothiazolin), nicht aber nach Exposition mit ungenutzten Lösungen nach. Der Endotoxingehalt gebrauchter KSS lag bei 280 bis $1,7 \times 10^5$ EU/ml. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) Endotoxin-sensitiver Mäuse bestanden postexpositionell mit gebrauchten KSS Veränderungen des Zellverteilungsmusters im Sinne einer akuten Entzündungsreaktion, welche nach Testung mit ungebrauchten KSS bzw. bei Endotoxin-resistenten Mäusen nicht zu beobachten war. Nach Einschätzung der Autoren sind Endotoxine gebrauchter KSS möglicherweise für die postexpositionelle Entzündungsreaktion der Atemwege von besonderer Bedeutung. Marek et al. [15] und Mensing et al. [16] wiesen in ihren Untersuchungen an Kaninchen eine zunehmende bronchiale Hyperreaktivität als Folge übergrenzwertiger Exposition mit wassermischbaren und nicht-wassermischbaren KSS (bis 50 mg/m³ bzw. bei 220 mg/m³) nach. Die Autoren werteten diese Ergebnisse im Sinne einer möglichen Risikoerhöhung für die Entstehung einer obstruktiven Atemwegserkrankung bei beruflicher Exposition mit den untersuchten KSS.

Die tierexperimentellen Studien lassen den Schluss zu, dass die inhalative Belastung v.a. durch synthetische KSS entzündliche Veränderungen der Atemwege verursachen kann, wobei insbesondere der Endotoxingehalt gebrauchter KSS als mögliche Ursache dieser Veränderungen zu berücksichtigen ist. Das atemwegstoxische Potenzial von Ölaerosolen wird als vergleichsweise geringer eingestuft.

Humandaten: Dosis-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich Atemwegserkrankungen (Tab. 2)

Zur Frage akuter oder chronischer Atemwegseffekte durch die Exposition mit KSS wurde eine Reihe von Quer-, Cross-shift- und wenige Längsschnittuntersuchungen durchgeführt (Tab. 2).

Kriebel et al. [17] und Kennedy et al. [18] führten Querschnittuntersuchungen mit arbeitsbezogenen Lungenfunktionsmessungen an KSS-exponierten Zerspanungsarbeitern und unbelasteten Kontrollpersonen sowie parallel dazu Messungen der Luftkonzentration von inhalierbaren KSS-Aerosolen, kultivierbaren Bakterien und Endotoxinen durch. Sie wiesen höhere Konzentrationen dieser Komponenten in den Zerspanungsabteilungen im Vergleich zu KSS-freien Arbeitsbereichen nach. Ferner stellten sie arbeitsbezogene Lungenfunktionseinschränkungen bei KSS-Exponierten ab Luftkonzentrationen von 0,15 mg/m³ KSS-Aerosol fest. Bei langjährig KSS-Exponierten fand sich eine erhöhte Prävalenz chronischer Atemwegsbeschwerden und eine Einschränkung der Basislungenfunktion.

Verschiedene Autoren [4,19–22] stellten bei KSS-exponierten Personen ebenfalls eine erhöhte Prävalenz arbeitsbezogener Atemwegsbeschwerden im Vergleich zu Kontrollpersonen fest. Greaves et al. [4] nahmen eine Differenzierung zwischen KSS (Schneidöle, synthetische KSS) vor und beschrieben in diesem Zusammenhang eine besondere Toxizität synthetischer KSS, während Sprince et al. [19] ohne Spezifizierung nach KSS-Typen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen tätigkeitsbezogenen Atemwegsbeschwerden und der Gesamtaerosolkonzentration bzw. der Bakterien- und Schimmelpilzbelastung ermittelten. Hinsichtlich der Endotoxinexposition lag ein entsprechender Zusammenhang nicht vor. Massin et al. [22] dokumentierten bei Exponierten eine erhöhte Anzahl von Personen mit bronchialer Hyperreaktivität.

Einige Autoren [23–25] schildern Kasuistiken von Personen mit arbeitsbezogenem Asthma, wobei arbeitsbezogene Peak-Flow-Messungen bzw. inhalative Provokationstests mit gebrauchten und ungebrauchten KSS unter Laborbedingungen eine signifikante Bronchialobstruktion zeigten. Als Auslöser werden sowohl das in KSS enthaltene Pinienöl als auch die Verunreinigung mit Schimmelpilzen angesehen.

Demgegenüber wiesen andere Autoren keine Atemwegseffekte im Zusammenhang mit einer beruflichen KSS-Exposition nach. In den Querschnittuntersuchungen von Stork et al. [5,26] zur Frage der Häufigkeit einer chronischen Bronchitis bzw. einer akuten arbeitsbezogenen Bronchialobstruktion bei Personen mit inhalativer Schneidölaerosol- bzw. KSS-Exposition ergaben sich keine Hinweise einer schädigenden Wirkung auf den Respirationstrakt, wenngleich ca. 35% der Exponierten über eine subjektive Belästigung klagten [27].

Es finden sich nur wenige Längsschnittuntersuchungen zur Frage von Atemwegseffekten als Folge einer KSS-Exposition: Besonders hervorzuheben ist die Studie von Kennedy et al. [28] an KSS-exponierten Berufsanfängern mit Untersuchungen zu Beginn und nach zweijähriger Lehrzeit zur Erfassung der Effekte einer KSS-Exposition in Bezug auf Atemwegserkrankungen. Parallel

Tab. 1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Studie	Tierspezies	Messwerte KSS-Aerosol	Bakterien	Endotoxine	Ergebnis Lungenfunktion	Weitere Untersuchungen	Aussagen
Mensing et al. [16]	Kaninchen	Provokationstest mit: a) wassermischb. KSS bei ≤ 50 , > 50 mg/m ³ b) nicht-wassermischb. KSS bei 40, 90, 220 mg/m ³ Messverfahren: siehe Marek et al. [15]	k. A.	k. A.	bronchiale Hyperreaktivität ↑ nach Exposition mit wassermischb. (> 50 mg/m ³) und nicht-wasser- mischb. KSS (220 mg/m ³)	k. A.	KSS-Exposition kann zu Atemwegs- schädigung führen.
Marek et al. [15]	Kaninchen	Provokation mit wassermischbaren KSS mit/ohne Biozide, 0,5, 5, 50 mg/m ³ Messverfahren: Vernebel- lung mit „Bayer-Düse“	k. A.	k. A.	bronchiale Hyperreaktivität ↑ nach Exposition mit ≥ 5 mg/m ³ KSS (mit und ohne Biozide) keine Effekte bei KSS-Exposition < 5 mg/m ³	k. A.	KSS-Exposition kann zu Atemwegs- schädigung führen.
Thorne et al. [14]	Meerschwein Mäuse: Endotoxin- sensitiv/resistent	Provokation mit gebrauchten, unge- brauchten KSS und KSS-Bioziden (Formaldehyd, Methylisothiazolin) Messverfahren: D: Gravimetrie, Kaskadenimpaktor	k. A.	280 – 1,7 × 10 ⁵ EU/ml	Lungenfunktionseinschränkungen nach gebrauchten KSS und KSS-Bioziden	BAL: dosisabhängige Entzündungs- reaktion der Lunge nach gebrauch- ten KSS bzw. bei Endotoxin-sensiti- ven Mäusen. Keine Entzündungszei- chen nach ungebrauchten KSS bzw. bei Endotoxin-resistenten Mäusen	Der Endotoxingehalt gebrauchter KSS ist möglicherweise Ursache postexpositioneller Entzündungs- reaktionen der Lunge.
Schaper et al. [13]	Mäuse	Provokation mit 10 KSS 20 bis 2000 mg/m ³ über je 3 h Messverfahren: PN: Glasfaserfilter D: Gravimetrie	k. A.	k. A.	Dosis-Wirkungsbeziehung von Atemfrequenz ↓ und KSS-Konz.. RD ₅₀ : 100 – 100 000 mg/m ³	Histopathologie: 24 h nach Exposition Nachweis einer leichten bis mäßigen interstitiellen Pneumonitis bzw. Bronchopneumo- nie	Besonderes Irritationspotenzial synthetischer u. wasserlöslicher KSS im Vergleich zu Schneidölen.
Dalbey et al. [12]	Ratten	Provokationstestung mit Ölaeroso- len bei 50, 210, 1000 mg/m ³ [6 h tgl., 5 Tage über 4 Wochen] Messverfahren: D: Gravimetrie	k. A.	k. A.	k. A.	Histologie: ab ≥ 210 mg/m ³ Akkumulation von Alveolarmakrophagen und Neutro- phileninfiltration. Dosis-Wirkungs- Beziehung. Ab ≥ 1000 mg/m ³ leichte Verdickung der Alveolarmembran	Leichte Veränderungen bei hoch- konzentrierter Exposition weisen auf niedrigen Toxizitätsgrad der Ölaerosole hin.
Stalder et al. [11]	Ratten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	inhalative Provokation bzw. intratra- cheale Injektion mit Bohr-, Schneid- ölen und gebrauchten KSS: Vermeh- rung und Veränderung des Lungen- Surfactant	Intratracheale Injektion führt zu Reizungen des zellulären Abwehr- systems der Lunge. Nach Inhalation geringere Reaktion.

↑ = Anstieg, ↓ = Abfall, BAL = Bronchoalveoläre Lavage, k. A. = keine Angaben, PN = Probenahme, D = Detektion

hierzu erfolgten 68 personenbezogene Messungen der KSS-Aerosolkonzentration (Mittelwert = $0,46 \text{ mg/m}^3$). Die Untersuchungen ergaben in der exponierten Gruppe überhäufig Personen mit einer bronchialen Hyperreaktivität, die mit der Exposition v. a. durch synthetische aber auch wassermischbare und wasserfreie mineralölbasierte (nichtwassermischbare) KSS assoziiert war. Die Autoren schlussfolgern, dass schon bei niedrigen Konzentrationen unterhalb des Grenzwertes der ACGIH ([29]; Grenzwert 5 mg/m^3) Atemwegseffekte auftreten.

Rosenmann et al. [30] führten eine Längsschnittstudie zur Frage der Inzidenz von Atemwegsbeschwerden bei KSS-exponierten Arbeitern sowie Arbeitsplatzmessungen hinsichtlich der KSS-Belastung durch. Lediglich in einem Betrieb wurden KSS-Konzentrationen $> 5 \text{ mg/m}^3$ in der Umgebungsluft festgestellt. Trotz der insgesamt niedrigen Belastung berichteten annähernd 20% der Arbeiter insbesondere mit Exposition durch KSS-Emulsionen bzw. synthetische KSS über arbeitsbezogene Atemwegsbeschwerden.

Der Fall eines KSS-exponierten Zerspanungsarbeiters mit dem Bild einer histologisch gesicherten exogen allergischen Alveolitis wird in der Arbeit von Freemann et al. [31] diskutiert, Fox et al. [32] untersuchten 20 KSS-exponierte Zerspanungsarbeiter mit der klinischen Diagnose einer exogen allergischen Alveolitis im Vergleich zu 51 unbelasteten Kontrollpersonen. Die exogen allergische Alveolitis ist nach Einschätzung der Autoren möglicherweise auf die Kontamination der KSS mit Bakterien und Pilzen zurückzuführen. In beiden Arbeiten konnte unseres Erachtens ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der KSS-Exposition mit der Erkrankung nicht ermittelt werden.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch Hodgson et al. [33] und Zacharisen et al. [34] in ihren Untersuchungen von Fällen exogen allergischer Alveolitiden in metallverarbeitenden Betrieben. Ein eindeutiger Ursachenzusammenhang mit definierbaren Organismen war nicht erkennbar.

Zusammenfassende Bewertung der humanen Expositionsstudien

In der vorliegenden Literaturübersicht wurden Arbeiten des Zeitraumes 1970 bis dato berücksichtigt: Der Großteil der Studien beschreibt eine Häufung arbeitsbezogener Symptome im Sinne einer obstruktiven Atemwegserkrankung bei KSS-exponierten Personen. Es finden sich asthmatische Beschwerden aufgrund irritativer Einflüsse von KSS sowie chronische bronchitische Krankheitsverläufe infolge langjähriger KSS-Exposition. Vier Arbeiten [31–34] berichten über exogen allergische Alveolitiden, welche nach Einschätzung der jeweiligen Autoren auf die KSS-Belastung zurückgehen. Hierbei ist die diagnostische Beweisführung teilweise zweifelhaft und die Fallzahlen sind zu gering, als dass sich eine eindeutige Zuordnung treffen ließe.

Einige wenige Autoren untersuchten verschiedene KSS-Typen hinsichtlich ihres Wirkungsprofils an den Atemwegen. Dabei wurde postuliert, dass synthetische KSS im Vergleich zu anderen KSS-Typen die höchste Atemwegstoxizität aufweisen. Hier besteht Forschungsbedarf.

Die Arbeitsplatzluftmessungen ergaben überwiegend KSS-Konzentrationen unterhalb des in Deutschland gültigen Grenzwertes von 10 mg/m^3 , bei denen aber dennoch expositionsbedingte Atemwegsbeschwerden und Lungenfunktionseinbußen ermittelt wurden. Verschiedene Untersucher dokumentierten akute arbeitsbezogene Lungenfunktionseinschränkungen, bei denen z. T. eine Abhängigkeit von der KSS-Aerosolkonzentration im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung gezeigt werden konnte, d. h. ab einer bestimmten Expositionsquantität (in einigen Arbeiten bei $\geq 0,2 \text{ mg/m}^3$ KSS-Aerosol) zeigten sich signifikant häufiger und mit steigender Belastung zunehmende arbeitsbezogene Lungenfunktionseinbußen.

Die Ausführungen in den einzelnen Arbeiten zur Belastungshöhe sind vor dem Hintergrund der eingesetzten Messverfahren zu bewerten (Tab. 2). In Deutschland wird bei der Probennahme mittels einer Pumpe ein definiertes Luftvolumen durch ein Glasfaserfilter und einen nachgeschalteten XAD-2-Polymerharzadsorber gesaugt und das in der Luft enthaltene Mineralölaerosol vom Glasfaserfilter zurückgehalten. Das nachgeschaltete XAD-2-Harz adsorbiert durch den Luftstrom wieder desorbierende Anteile der Aerosole und Mineralöldampf. Im Labor werden die Aerosole als auch die adsorbierten Dämpfe mittels Tetrachlorethen eluiert und diese Phasen zur infrarotspektrometrischen Messung vereint. Die quantitative Auswertung erfolgt anhand von Kalibrierkurven des am jeweiligen Arbeitsplatz eingesetzten KSS. Ein repräsentatives Mineralölgemisch als Vergleichsstandard (z. B. BIA-Mischstandard) sollte nur noch in Ausnahmefällen in Ermangelung des eingesetzten KSS zum Einsatz kommen. Darüber hinaus sind Querempfindlichkeiten bei Koexposition mit organischen Lösungsmitteln zu beachten. Die in USA gebräuchlichen Verfahren sind mit der in Deutschland verwendeten Methode nur eingeschränkt vergleichbar. Hier werden die gesammelten Aerosole z. T. gravimetrisch, z. T. infrarot-spektrometrisch erfasst, d. h. die Gasphase in Form der KSS-Dämpfe und die unter der Probennahme wieder desorbierenden Aerosolanteile bleiben unberücksichtigt. Dies bedingt eine zu niedrig bestimmte Konzentration, darüber hinaus erlaubt die Gravimetrie methodenbedingt keine Differenzierung nach KSS-Typen.

Die meisten Arbeiten wurden als Querschnitt- und Cross-shift-Studien durchgeführt. Hier sind die Ergebnisse hinsichtlich der Entstehung arbeitsbezogener Atemwegsbeschwerden und Lungenfunktionseinschränkungen bei KSS-exponierten Arbeitern unter Vorbehalt zu werten, da durch den Healthy Worker-Effekt eine Unterschätzung der Erkrankungsprävalenz resultieren kann. Darüber hinaus sind unseres Erachtens Cross-shift-Untersuchungen technisch anspruchsvoll und für die Frage der Kausalität einer KSS-Exposition für obstruktive Atemwegserkrankungen wenig geeignet. Die wenigen Längsschnittuntersuchungen beschreiben vermehrt Lungenfunktionseinschränkungen und chronische Atemwegsbeschwerden bei Arbeitnehmern mit langjähriger KSS-Exposition im Vergleich zu unbelasteten Kontrollpersonen. Die Ergebnisse dieser Kohortenstudien sind aber ebenfalls nur eingeschränkt verwertbar, da die Zahlen der inzidenten Fälle zu gering waren, um sichere Erkenntnisse hinsichtlich der Quantität und Relevanz der Atemwegseffekte einer KSS-Exposition abzuleiten. Auch war das Expositionsmonitoring hinsichtlich der Anzahl der Messungen nicht ausreichend.

Tab. 2 Humanstudien

Studie	Design	Probanden	Messwerte			Ergebnisse	Aussagen
			KSS-Aerosol	Bakterien	Endotoxine		
Hodgson et al. [33]	Q	Mitarbeiter (73) eines metallverarbeitenden Betriebes a) mit KSS-Expo. und EAA (16) Kontrollpersonen: b) mit KSS-Expo. (61) c) ohne KSS-Expo. (51)	a) 0,07 mg/m ³ b) 0,17 mg/m ³ c) 0,02 mg/m ³ (Mittelwert) Messverfahren: PN: stationär auf Polyvinylfilter D: Gravimetrie und IR-Spektroskopie	388 CFU/m ³ 953 CFU/m ³ k. A. (Median)	3,5 EU/m ³ 96,2 EU/m ³ 3,45 EU/m ³ (Median)	Veränderungen der Lungenfunktion vor und nach Schicht bei EAA: ΔFEV ₁ : - 6,3% ΔFVC: - 7,2%	AW-Beschwerden traten häufiger in Betrieb a) und b) als in Betrieb c) aber unabhängig von KSS-, Endotoxin- oder Bakterien-Exposition auf. Eine eindeutige Ursache der EAA war nicht festzustellen.
Kennedy et al. [28]	L	Zerspanungslehrlinge (82) Kontrollpersonen (157)	< 0,7 mg/m ³ -3,65 mg/m ³ (Mittelwert 0,46 mg/m ³) Messverfahren: PN: personenbezogen auf Zelluloseester-Membranfilter D: Gravimetrie	k. A.	k. A.	Basis: FEV ₁ (%); FVC (%) E: 100,2; 103,4 K: 102,3; 106,1 Verlauf: FEV ₁ (%); FVC (%) E: 98,5; 103 K: 100,8; 106 Pos. Methacholintest: Basis: E: 4 (5%), K: 8 (5%) Verlauf: E: 8 (10%), K: 6 (4%)	Im Verlauf Erstentwicklung ↑ bzw. Zunahme einer BHR bei E im Vergleich zu K. Nachweis einer Assoziation der BHR v. a. mit sKSS.
Fox et al. [32]	S	Zerspanungsarbeiter (20) mit EAA Kontrollpersonen (51)	0,0-2,7 mg/m ³ Mittelwert: 1,0 mg/m ³ Messverfahren: k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	E zeigten eine serologische Reaktion auf gebrauchte KSS. Als Auslöser einer EAA wird mikrobielle Kontamination der KSS angesehen.
Zacharisen et al. [34]	Q	Arbeiter einer Automobilmotorherstellung (30) mit Atemwegserkrankungen: EAA (7) chron. Bronchitis (6) Asthma (12)	< 5 mg/m ³ Messverfahren: PN: stationär auf Polytetrafluoroethylenfilter D: Gravimetrie	525-4200 CFU/m ³ Nachweis gramnegativer Bakterien in KSS	k. A.	EAA: Lungenfunktion ↓, Methacholintest neg. Asthma: 5 × FEV ₁ < 70% Soll. Methacholintest neg. Chron. Bronchitis: Methacholintest neg.	Erste Studie mit Nachweis von Asthma br., EAA und chron. Bronchitis bei Mitarbeitern eines Betriebes. Als Ursache werden angesehen: spezifische sensibilisierende Substanzen und unspezifische Irritantien.
Rosenmann et al. [30]	Q, L	Automobilarbeiter (755) aus 37 verschiedenen Betrieben	< 0,1 mg/m ³ -3,57 mg/m ³ 1 Betrieb > 5 mg/m ³ Messverfahren: k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n = 77 aus Betrieben mit KSS-Exposition < 5 mg/m ³ entwickelten Asthma nach Tätigkeitsbeginn. Arbeiter mit Expos. gegen wmKSS und sKSS hatten mehr Beschw. als mit Mö.

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 2 Fortsetzung

Studie	Design	Probanden	Messwerte KSS-Aerosol	Bakterien	Endotoxine	Ergebnisse Lungenfunktion	Aussagen
<i>Sprince et al.</i> [19]	Q	Zerspanungsarbeiter (183) Kontrollpersonen (66)	personenbezogen: (Mittelwerte) E: 0,33 mg/m ³ K: 0,08 mg/m ³ KSS-bezogen: wmKSS: 0,38 mg/m ³ sKSS: 0,31 mg/m ³ Messverfahren: PN + D: stationäre kontinuierliche Streulichtdetektion (Infrarot-Nähe)	E: ≤ 9,790 CFU/m ³ K: ≤ 258 CFU/m ³ E: 67,0 CFU/m ³ K: 7,6 CFU/m ³	E: 3,1 ng/m ³ K: 3,1 ng/m ³ E: 5,4 ng/m ³ K: 1,9 ng/m ³	kein Unterschied der Lungenfunktion (d. h. Basiswerte, Cross-shift-Messungen und in Abhängigkeit von KSS-Typen) zwischen E u. K.	E hatten häufiger Atembeschwerden Assoziation zwischen Husten u. Auswurf mit der KSS-Aerosol- und Bakterien-Konzentration, trotz niedriger Exposition. Kein Zusammenhang zwischen Endotoxin-Belastung und Atembeschwerden bzw. Lungenfunktion.
<i>Kriebel et al.</i> [17]	Q	Zerspanungsarbeiter (216) Kontrollpersonen (170)	E: 0,2 mg/m ³ K: ≤ 0,08 mg/m ³ Messverfahren: PN: personenbez. Polycarbonatfilter D: Gravimetrie, danach Splitten für Endotoxin- und Bakterienanalyse	E: ≤ 135 CFU/m ³ K: ≤ 29 CFU/m ³	E: ≤ 16 EU/m ³ K: ≤ 8,6 EU/m ³	Basis: E: FEV ₁ ≤ 3,6L (96%) FVC ≤ 4,9 L (103%) K: FEV ₁ ≤ 3,6 L (98%) FVC ≤ 4,6 L (101%) KSS-Exposition: Inzidenz FEV ₁ ↓ > 5% 3fach erhöht bei KSS-Exposition ≥ 0,15 mg/m ³ . Kein Zusammenhang mit Endotoxinbelastung. Bakterien nur in Verbindung mit KSS bedeutsam	Prävalenz ↑ chronischer Atembeschwerden bei E (Schneidöle > wmKSS).
<i>Greaves et al.</i> [4]	Q	Automobilarbeiter (1.811) Kontrollpersonen (769)	Schneidöl: 0,43 ± 0,26 mg/m ³ WmKSS: 0,55 ± 0,17 mg/m ³ sKSS: 0,41 ± 0,08 mg/m ³ Messverfahren: PN: personenbez. in 3-stufigem Kaskadenimpaktor D: k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Assoziation zwischen irritativen Atembeschwerden und Exposition v. a. mit sKSS trotz niedrigster Konz. Aktuelle Belastungen haben größere Effekte als kumulative Exposition.
<i>Robins et al.</i> [35]	L Cross-shift 3 Phasen	Zerspanungsarbeiter (83) Kontrollpersonen (46)	E: MW 0,56 mg/m ³ K: MW 0,13 mg/m ³ Messverfahren: PN: personenbez. auf Membranfilter aus Polycarbonat im 2-Stufen-Impaktor D: k. A.	E: 3,0 Bakterien/m ³ K: 0,2 Bakterien/m ³	k. A.	FEV ₁ ↓ (≥ 5%) (Cross-shift): E: 42,9% K: 26,8% FVC ↓ (≥ 5%): E: 41,6% K: 19,5% FEV ₁ ↓ (≥ 10%): E: 16,9% K: 7,3% FVC ↓ (≥ 10%): E 6,5% K: 2,4%	E häufiger chron. und arbeitsbezogene akute Atembeschwerden als K. Assoziation zw. Cross-shift Lungenfunktionsänderungen (v. a. montags) in Abhängigk. von KSS-Konz. und Luftbelastung mit Bakterien.

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 2 Fortsetzung

Studie	Design	Probanden	Messwerte KSS-Aerosol	Bakterien	Endotoxine	Ergebnisse Lungenfunktion	Aussagen
Wild, Ameille [37] (Neubewertung der Studie v. Ameille et al. [38])	–	–	–	–	–	gegenüber löslichen Ölen E zeigen eine steilere Dosis-Wirkungskurve (%Abfall FEV ₁ /μmol Methacholin; p = 0,04)	Beide Publikationen zeigen adverse Effekte auf Atemwege. Neufestsetzung von Grenzwerten wird angeregt.
Massin et al. [33]	Q	Metallarbeiter (114) Kontrollpersonen (55)	GM 0,65–2,2 mg/m ³ Messverfahren: PN: stationär auf Glasfilter D: Gravimetrie nach CH ₂ Cl ₂ -Elution	k. A.	k. A.	pos. Methacholin-Test: E: 10 (9%) K: 4 (8%)	sign. Prävalenz ↑ von Atemwegsbeschwerden und BHR bei E im Vergleich zu K
Ameille et al. [37]	Q	308 Mitarbeiter einer Autofabrik 40 Schneidöle (S) 51 lösliche Öle (E) 139 S+E (D) 78 Kontrollen	AM: 2,6 ± 1,8 mg/m ³ GM: 2,2 ± 1,9 mg/m ³ 10% > 5 mg/m ³ Messverfahren: Gravimetrie	k. A.	k. A.	FEV ₁ , FEF _{25–75} , V' ₅₀ , V' ₂₅ bei Rauchern + S signifikant erniedrigt	S und D: erhöhte Prävalenzen für Husten und Schleimbildung (p = 0,048)
Stork et al. [26]	Q	Zerspanungsarbeiter (34)	1,2 ± 0,41 mg/m ³ Messverfahren: PN: an 12 verschiedenen Messstellen im Atembereich D: Streulichtphotometer	k. A.	k. A.	FEV ₁ (L) vor Schicht 3,99, nach Schicht 4,0	keine akute expositionsabhängige Atemwegsobstruktion arbeitsbez. Beschwerden Folge einer Schleimhautirritation
Kennedy et al. [18]	Q	Zerspanungsarbeiter (89) Kontrollpersonen (42)	E: 0,16–2,03 mg/m ³ K: 0,07–0,44 mg/m ³ 3 Kategorien: gering: < 0,2 mg/m ³ mittel: ≤ 0,55 mg/m ³ hoch: > 0,55 mg/m ³ Messverfahren: PN: personenbezogen in 3-stufigem Kasakadenimpaktor nach Rubrow 1987 D: k. A.	k. A.	k. A.	Cross-shift FEV ₁ ↓ (> 5%) bei KSS-Exposition > 0,2 mg/m ³ 23,6% E u. 9,5% K Keine zunehmende Einschränkungen der Lungenfunktion im Laufe einer Woche in beiden Gruppen	Nachweis arbeitsbezogener Lungenfunktionseinschr. gleichen Ausmaßes zu Beginn und am Ende einer Arbeitswoche
Stork et al. [26]	Q	Metallarbeiter, Umgang mit Schneidölen (147) Kontrollpersonen (172)	0,29–38,5 mg/m ³ Median: 4,5 mg/m ³ Mittelwert: 11 mg/m ³ Messverfahren: PN: k. A. D: Tyndallometer	k. A.	k. A.	k. A.	keine Hinweise einer AW-schädigenden Wirkung von Schneidölen alle E klagten über subjektive Belästigung durch Ölnebel (ab 11 mg/m ³)
Järholm et al. [21]	Q	Zerspanungsarbeiter (164) Dreher Schleifer Härter Kontrollpersonen (159)	(Median) Dreher: 2,0 mg/m ³ Schleifer: 3,2 mg/m ³ Härter: 4,5 mg/m ³ Messverfahren: PN: Glaswollefilter D: k. A.	k. A.	k. A.	kein Unterschied der Lungenfunktion zwischen E und K	E (v. a. Härter) häufiger Atembeschwerden (Husten, Auswurf) als K

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 2 Fortsetzung

Studie	Design	Probanden	Messwerte KSS-Aerosol	Bakterien	Endotoxine	Ergebnisse Lungenfunktion	Aussagen
Oxhøj et al. [20]	Q	Zerspanungsarbeiter (385) Exposition mit Mineralöl KSS-Emulsion halbsynth. KSS synth. KSS	0,1 – 2,0 mg/m ³ (Median 0,35 mg/m ³) Messverfahren: k.A.	k.A.	k.A.	FEV ₁ : FVC (L) NR Mö 4,0; 4,67 eKSS 4,14; 4,96 hKSS 4,27; 5,02 sKSS 4,25; 4,83 EXR Mö 3,33; 4,31 eKSS 4,05; 4,7 hKSS 3,79; 4,67 sKSS 4,45; 5,35 R Mö 3,91; 4,84 eKSS 3,75; 4,91 hKSS 3,73; 4,67 sKSS 3,59; 4,59	zwischen Gruppen kein Unterschied hinsichtlich Prävalenz von AW-Beschwerden oder Lungenfunktion. Nachweis pos. Assoziation zwischen KSS-Aerosolkonzentration und Prävalenz von AW-Beschwerden ab 0,1 mg/m ³

Q = Querschnittuntersuchung, L = Längsschnittuntersuchung, AW = Atemwege, EAA = Exponierte, EAA = exogen allergische Alveolitis, K = Kontrollpersonen, BHR = bronchiale Hyperreaktivität, k.A. = keine Angaben, ↓ = Abfall, ↑ = Anstieg, PN = Probenahme, D = Detektion, AM = arithmetischer Mittelwert, GM = geometrischer Mittelwert, R = Raucher, NR = Nichtraucher, EXR = Exraucher, Mö = Mineralöl, eKSS = KSS-Emulsion, hKSS = halbsynthetische KSS, sKSS = synthetische KSS, S = Fall-Kontroll-Studie, CFU = koloniebildende Einheiten, mmKSS = wassermischbare KSS

Bezüglich der Prävention ist angesichts des zunehmenden Einsatzes gekapselter Maschinen und neuer Schmiertechniken [35] ein Handlungsbedarf hinsichtlich weiterer umfangreicher Studien zu hinterfragen. Die Beurteilung des Kausalzusammenhanges zwischen KSS-Exposition und Atemwegserkrankungen in Berufskrankheiten-Verfahren ist aufgrund der vorliegenden Daten schwierig. Grundsätzlich kann ein Kausalzusammenhang auch bei Einhaltung des in Deutschland etablierten Grenzwertes von 10 mg/m³ keinesfalls ausgeschlossen werden. Zusammenfassend sind Atemwegeeffekte einer KSS-Exposition evident, es handelt sich fast ausschließlich um irritative Effekte. Es bestehen aber noch Defizite hinsichtlich der Definition der Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

Konzentration biologischer Komponenten und ihre Effekte

Interstitielle Lungenkrankheiten [31,32] oder Asthma [25] als Folge einer Sensibilisierung auf KSS-Bestandteile (Schimmelpilze) werden nur in Einzelfällen (bei Asthma nur zwei schlecht dokumentierte Kasuistiken) beschrieben. Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen der Schimmelpilzkonzentration am Arbeitsplatz und Atemwegsbeschwerden wurden bisher nicht systematisch untersucht. Prick-Hauttests mit Schimmelpilzen oder andere Tests zum Nachweis einer Typ-I-Sensibilisierung erfolgten bisher in epidemiologischen Studien nicht.

Es existieren nur wenige Untersuchungen zur Bakterien- und/oder Endotoxinwirkung durch die Verwendung von KSS für die Entstehung von Atemwegserkrankungen bzw. diesbezügliche Vergleiche zwischen ungebrauchten und gebrauchten KSS. Die Autoren interpretieren in diesen Fällen arbeitsbezogene Atemwegsbeschwerden oder Lungenfunktionseinschränkungen als Folge einer KSS-Belastung bzw. der bakteriellen Kontamination [17,19,36], während für die Exposition mit Endotoxinen keine eindeutigen Assoziationen mit adversen Atemwegeffekten festgestellt wurden [17,19].

In der Literatur finden sich keine Interventionsstudien an Arbeitsplätzen nach verbesserter Wartung der KSS-Kreisläufe, um Kenntnisse über Atemwegeffekte einer KSS-Exposition in Abhängigkeit vom Grad der mikrobiellen Kontamination zu erhalten.

Ob und inwieweit Atemwegserkrankungen bei KSS-exponierten Personen auf eine mikrobielle Kontamination mit Schimmelpilzen und/oder auf eine Endotoxinbelastung in KSS zurückzuführen sind und welche nutzungsbedingten Veränderungen der KSS hierfür eine Rolle spielen, kann derzeit nicht hinreichend beantwortet werden. Allerdings macht der Vergleich der Endotoxinbelastung KSS-exponierter Zerspanungsarbeiter (< 10 ng/m³) mit anderen Berufsgruppen (in der Hühnerzucht, Kartoffelbearbeitung und bei Müllarbeitern wurden Werte gemessen, bei denen die Belastung bis zu mehr als das 1000fache beträgt) eine schädigende Wirkung dieser Komponente trotz Hinweisen aus Tierversuchen wenig plausibel. Es fehlen aber weitere auf diese Fragestellung zugeschnittene Studien, anhand welcher die in den bisherigen Untersuchungen gefundenen Hinweise auf einen Kausalzusammenhang zwischen Atemwegserkrankungen und der mikrobiellen Kontamination von KSS ausreichend belegt

bzw. die offenen Fragen zum Einfluss einer KSS-bedingten Endotoxinexposition auf die Atemwege weiter untersucht werden. Diese Studien sind schwer durchzuführen, da eine Abtrennung der Wirkung biologischer Komponenten von Wirkungen durch die KSS selbst nur durch sehr große Kollektive oder durch Interventionsstudien möglich wäre. Deshalb wäre es unseres Erachtens zunächst sinnvoll zu prüfen, ob bei KSS-Exponierten an gut gewarteten, modernen Anlagen überhaupt Effekte detektierbar sind, bevor man die Untersuchungen auf konkrete Inhaltsstoffe spezifiziert.

Literatur

- 1 Häusser M. Kühlschmiermittel-Bestandteile und ihre gesundheitliche Wirkung. *Zbl Arbeitsmedizin* 1985; 35: 176–181
- 2 Sicherer Umgang mit Kühlschmierstoffen. *Sicher arbeiten* 1993; 3: 151–158
- 3 Stalder K, Pantke T. Erfassung der Zytotoxizität von Additiven in Kühlschmiermitteln. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed Stuttgart*: Gentner Verlag, 1985: 439–441
- 4 Greaves IA, Eisen EA, Smith TJ, Pothier LJ, Kriebel D, Woskie SR, Kennedy SM, Shalat S, Monson RR. Respiratory health of automobile workers exposed to metal-working fluid aerosols: respiratory symptoms. *Am J Ind Med* 1997; 32: 450–459
- 5 Stork J, Heger M, Nöring R, Thamm H. Inhalative Belastung durch KSS-Aerosole – arbeitsmedizinische Aspekte. *Zbl Arbeitsmed* 1995; 45: 228–236
- 6 Hayda E. Wirkung von Kühl- und Schneidmedien auf die Atemwege. *Information Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz* 1989; 2: 67–70
- 7 Warfolomeow I. Keimbelastung wassergemischter Kühlschmierstoffe. *Die BG* 1998; 109: 274–281
- 8 Weyandt RG. Forschungsprojekt: Kontrolle mikrobiellen Befalls wassergemischter Kühlschmierstoffe. *Institut Fresenius Gruppe*, 1996
- 9 Report of the Dutch Committee on Occupational Standards of the Dutch Health Council. Endotoxins. Health based recommended occupational exposure limit for endotoxins. Minister and State Secretary of social affairs and employment, 1998
- 10 Stalder K. Aerosole aus Kühl-Schmiermitteln als arbeitshygienisches Problem. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1984; 19: 265–268
- 11 Stalder K, Ladany E, Kroll A, Pantke T. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Gesundheitsbeeinträchtigung durch Ölnebel. *Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Forschungsprojekt 625.1*, 1985
- 12 Dalbey W, Osimitz T, Kommineni C, Roy T, Feutson M, Yang J. Four-week inhalation exposure of rats to aerosols of three lubricant base oils. *J Appl Toxicol* 1991; 11: 297–302
- 13 Schaper M, Detwiler K. Evaluation of the acute respiratory effects aerolized machining fluids in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16: 309–319
- 14 Thorne PS, DeKoster JA. Pulmonary effects of machining fluids in guinea pigs and mice. *Am Ind Hyg Ass J* 1996; 75: 1168–1172
- 15 Marek W, Mensing T, Fricke H, Baur X. Water-soluble cooling lubricants induce airway hyperresponsiveness in rabbits. *Respiration* 1998; 65: 143–150
- 16 Mensing T, Marek W, Fricke H, Wilhelm M, Baur X. Influence of non-water and water soluble lubricant exposure on airway responsiveness in rabbits. *Washington, D.C.: Ilsi Press*, 2000: 398–401
- 17 Kriebel D, Sama SR, Woskie S, Christiani D, Eisen EA, Hammond SK, Milton DK, Smith M, Virji MA. A field investigation of acute respiratory effects of metal working fluids. I. Effects of aerosol exposures. *Am J Ind Med* 1997; 31: 756–766
- 18 Kennedy SM, Greaves IA, Kriebel D, Eisen EA, Smith TJ, Woskie SR. Acute pulmonary responses among automobile workers exposed to aerosols of machining fluids. *Am J Ind Med* 1989; 15: 627–641
- 19 Sprince NL, Thorne PS, Popendorf W, Zwerling C, Miller ER, DeKoster JA. Respiratory symptoms and lung function abnormalities among machine operators in automobile production. *Am J Ind Med* 1997; 31: 403–413
- 20 Oxhøj H, Andreasen H, Meyer-Henius U. Respiratory symptoms and ventilatory lung function in machine shop workers exposed to coolant-lubricants. *Eur J Respir Dis* 1982; 118: 85–89
- 21 Järholm B, Bake B, Lavenius B, Thiringer G, Vokmann R. Respiratory symptoms and lung function in oil mist-exposed workers. *J Occup Med* 1982; 24: 473–479
- 22 Massin N, Bohadana AB, Wild P, Goutet P, Kirstetter H, Toamain JP. Airway responsiveness, respiratory symptoms and exposure to soluble oil mist in mechanical workers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 748–752
- 23 Robertson AS, Weir DC, Sherwood Burge P. Occupational asthma due to oil mists. *Thorax* 1988; 43: 200–205
- 24 Hendy MS, Beattie BE, Burge PS. Occupational asthma due to an emulsified oil mist. *Brit J Ind Med* 1985; 42: 51–54
- 25 Prelicz H, Morawa R, Greger G, Konofsky B, Petro W. Allergisches, berufsbedingte Asthma bronchiale durch Kühlschmiermittelaerosole. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1991; 26: 67–69
- 26 Stork J, Labrot B, Mann H, Nöring R, Spallek M. Untersuchung zur Häufigkeit der chronischen Bronchitis bei Schneidöl-Exposition. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed Stuttgart*: Gentner Verlag, 1989: 383–386
- 27 Stork J, Spallek M, Labrot B, Mann H, Nöring R, Saake P. Akuter Einfluss einer Exposition gegenüber Aerosolen eines wassermischbaren Kühlschmierstoffs auf Messwerte der Lungenfunktion? *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1990; 25: 372–374
- 28 Kennedy SM, Chan Jeung M, Teschke K, Karlen B. Change in airway responsiveness among apprentices exposed to metal working fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 87–93
- 29 American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIS Cincinnati, USA, 2000
- 30 Rosenmann KD, Reilly MJ, Kalinowski D. Work-related asthma and respiratory symptoms among workers exposed to metal-working fluids. *Am J Ind Med* 1997; 32: 325–331
- 31 Freemant A, Lockey J, Hawley P, Biddinger P, Trout D. Hypersensitivity pneumonitis in a machinist. *Am J Ind Med* 1998; 34: 387–392
- 32 Fox J, Anderson H, Moen T, Gruetzmacher G, Hanrahan L, Fink J. Metal working fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: an outbreak investigation and case-control study. *Am J Ind Med* 1999; 35: 58–67
- 33 Hodgson MJ, Bracker A, Yang C, Storey E, Jarvis BJ, Milton D, Lummus Z, Bernstein D, Cole S. Hypersensitivity pneumonitis in a metal-working environment. *Am J Ind Med* 2001; 39: 616–628
- 34 Zacharisen MC, Kadambi AR, Schlueter DP, Kurup VP, Shack JB, Fox JL, Anderson HA, Fink JN. The spectrum of respiratory disease associated with exposure to metal working fluids. *JOEM* 1998; 40: 640–647
- 35 Hörner D. Kühlschmierstoffe für die Minimalmengenschmierung. In: *Umweltfreundlich Zerspanen*. VDI Berichte 1339 Düsseldorf: VDI Verlag, 1997: 203–241
- 36 Robins T, Seixas N, Franzblau A, Abrams L, Minick S, Burge H, Schork MA. Acute respiratory effects on workers exposed to metalworking fluid aerosols in an automotive transmission plant. *Am J Ind Med* 1997; 31: 510–524
- 37 Wild P, Ameille J. Bronchial reactivity in oil-mist exposed automobile workers revisited. Letter to the editor. *Am J Ind Med* 1997; 32: 421–422
- 38 Ameille J, Wild P, Choudat D, Ohl G, Vaucouleur JF, Chanut JC, Brochard P. Respiratory symptoms, ventilatory impairment, and bronchial reactivity in oil mist-exposed automobile workers. *Am J Ind Med* 1995; 27: 247–256