

**MACHBARKEITSPRÜFUNG FÜR EINEN  
TOXIKOLOGISCH-ARBEITSMEDIZINISCH  
BEGRÜNDETEN KÜHLSCHMIERSTOFF-  
GRENZWERT: DATENDOKUMENTATION UND  
QUALITÄTBEWERTUNG (FP 436)**

**Forschungsprojekt der Deutschen  
Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV)**

**Abschlussbericht**



Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH

Klarastraße 63 • 79106 Freiburg

Freiburg, 20. April, 2021



**Abschlussbericht: MACHBARKEITSPRÜFUNG FÜR EINEN  
TOXIKOLOGISCH-ARBEITSMEDIZINISCH BEGRÜNDETEN  
KÜHLSCHMIERSTOFF-GRENZWERT: DATENDOKUMENTATION UND  
QUALITÄTBEWERTUNG (FP 436)**

im Auftrag der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV)

Laufzeit: Februar 2020 – Februar 2021

Erstellt durch

FoBiG – Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH

Klarastraße 63

79106 Freiburg

E-Mail: [info@fobig.de](mailto:info@fobig.de)

Beteiligte Wissenschaftler (FoBiG):

Dr. Fritz Kalberlah

Dr. Marco Dilger

Dr. Martin Hassauer

Projektbegleitkreis:

Dr. Parisa Ansari (AUVA)

Prof. Dietmar Breuer (IFA; DGUV)

Christian Eckert (BP)

Dr. Joachim Herrmann (Forschungsförderung, DGUV)

Dr. Michael Koller (SUVA)

Dr. Lothar Neumeister (BGETEM)

Dr. Eberhard Nies (IFA; DGUV)

Dr. Dirk Pallapies (IPA; DGUV)

Axel van Ryn (BGETEM)

Dr. Carsten Schleh (BGHM)

Reinhard Stockmann (IFA; DGUV)



## INHALTSVERZEICHNIS

Kurzfassung.....	i
Abstract.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Forschungszweck/-ziel, insbesondere im Hinblick auf die Relevanz für den Unfallversicherungsträger.....	xiii
Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan.....	xiv
Abkürzungsverzeichnis.....	xv

### TEIL I: Machbarkeitsprüfung (KSS-Luftgrenzwert)

<b>1</b>	<b>Einführung.....</b>	I-5
<b>2</b>	<b>Methodik.....</b>	I-7
	2.1 Qualitätsbewertung.....	I-7
	2.2 Expositionscharakterisierung .....	I-9
	2.3 Flankierende Grenzwerte .....	I-11
	2.4 Auswahl von Konversions- und Extrapolationsfaktoren .....	I-12
	2.5 Systematik respirationstoxischer Effekte .....	I-15
	2.6 Machbarkeitsprüfung .....	I-16
<b>3</b>	<b>Datendokumentation .....</b>	I-19
	3.1 Einführung .....	I-19
	3.2 Epidemiologische Studien .....	I-20
	3.2.1 Übersicht.....	I-20
	3.2.2 Studien der Qualitätsstufe B.....	I-31
	3.3 Tierexperimentelle Studien .....	I-39
	3.3.1 Übersicht.....	I-39
	3.3.2 NTP-Studien zu KSS-Gemischen.....	I-43
	3.4 Systemische Effekte durch KSS-Exposition.....	I-45
	3.5 Kernaussagen neuerer Übersichtsarbeiten und weiterer relevanter neuerer Studien .....	I-45
	3.6 Vorliegende Ableitungen von KSS-Grenzwerten .....	I-50

<b>4</b>	<b>Exposition gegenüber KSS unter Berücksichtigung von Probenahme und Messverfahren</b> .....	I-57
4.1	Konversionsfaktoren.....	I-57
4.1.1	Konversionsfaktoren nach Partikelgröße (Umrechnung auf E-Staub).....	I-57
4.1.2	Umrechnung von extrahierbarem Aerosol auf Gesamt-Aerosol.....	I-60
4.1.3	Personenbezogene vs. stationäre Messungen .....	I-62
4.1.4	Extrapolation von Gesamt-Aerosolkonzentration auf Aerosol-plus-Dampf-Konzentration (Summe) .....	I-63
4.2	Angewandte Methoden bei QS-B-Studien zur KSS-Epidemiologie und Umrechnung mit Konversionsfaktoren .....	I-66
4.3	Statistische Angaben zu Expositionshöhen bei umfassenderen Erhebungen zur KSS-Exposition .....	I-69
4.3.1	Zeitliche Entwicklung der mittleren Expositionshöhe .....	I-69
4.3.2	Messwerte aus Österreich .....	I-70
4.3.3	Messwerte aus der Schweiz.....	I-71
4.3.4	Messwerte aus Deutschland.....	I-71
4.3.5	Einordnung der Messwerte zur Expositionshöhe gegenüber KSS.....	I-73
4.4	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	I-74
<b>5</b>	<b>Zur Toxizität von KSS-Inhaltsstoffen</b> .....	I-76
<b>6</b>	<b>Respirationstoxizität von KSS-Gemischen</b> .....	I-83
6.1	Effekte im oberen Atemtrakt.....	I-83
6.1.1	Vorgehensweise.....	I-83
6.1.2	Auswertung von epidemiologischen Studien mit Qualitätsstufe B....	I-83
6.1.3	Auswertung tierexperimenteller Daten.....	I-84
6.1.4	Stützende Studien (ältere, Übersichts-, Studien mit anderer Qualitätsbewertung, Ergebnisse von Einzelstoffen).....	I-85
6.1.5	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	I-85
6.2	Effekte im Tracheobronchialbereich und im pulmonalen Bereich .....	I-87
6.2.1	Auswertung von epidemiologischen Studien mit Qualitätsstufe B....	I-87
6.2.2	Auswertung tierexperimenteller Studien .....	I-89
6.2.3	Lungenfunktion .....	I-89
6.2.4	COPD .....	I-90

6.2.5	Asthma .....	I-91
6.2.6	Diskussion und Schlussfolgerung.....	I-92
6.3	Hypersensitivitäts-Pneumonitis (HP, synonym: Exogene Allergische Alveolitis, EAA).....	I-93
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen zur Machbarkeit eines KSS-Grenzwerts</b> .....	I-95
<b>8</b>	<b>Literatur</b> .....	I-99

## **TEIL II: Datenlage und Bewertung – kanzerogene Wirkung von KSS**

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	II-4
<b>2</b>	<b>Methodik</b> .....	II-4
2.1	Qualitätsbewertung.....	II-4
2.2	Auswertung.....	II-5
<b>3</b>	<b>Dokumentation und Datenanalyse</b> .....	II-6
3.1	Einführung .....	II-6
3.2	Datenübersicht zu epidemiologischen Studien .....	II-6
3.3	Prioritäre Krebslokalisationen nach epidemiologischer Evidenz .....	II-13
3.3.1	Niere.....	II-14
3.3.2	Rektum.....	II-16
3.3.3	Blase.....	II-17
3.3.4	Prostata.....	II-20
3.3.5	Brust.....	II-21
3.3.6	Lunge und Respirationstrakt.....	II-23
3.3.7	Andere Krebslokationen (ohne differenzierte Auswertung).....	II-27
3.3.8	Krebs ohne Zuordnung der Krebslokalisation .....	II-27
3.4	Tierexperimentelle Studien .....	II-28
3.5	Ergänzende Informationen (Gentoxizität, Einzelstoffdaten) .....	II-30
3.5.1	Gentoxizitätsdaten zu KSS-Gemischen .....	II-30
3.5.2	Inhaltsstoffe, Verunreinigungen und Reaktionsprodukte mit bekannter Relevanz für krebserzeugende Effekte .....	II-32
3.6	Bewertungen der Kanzerogenität von KSS in Übersichtsarbeiten.....	II-37
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerungen</b> .....	II-39
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	II-45

## **TEIL III: Gesundheitliche Relevanz des Hautkontakts gegenüber Kühlschmierstoffen**

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	III-4
<b>2</b>	<b>Dokumentation und Datenanalyse</b> .....	III-5
2.1	Einführung .....	III-5
2.2	KSS mit hautschädigendem Potenzial .....	III-5
2.2.1	Relevanz von Hautschädigungen durch KSS.....	III-5
2.2.2	Einzelstoffe, auf Basis der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste.....	III-7
2.2.3	Hautschädigende Stoffe nach anderen Informationsquellen .....	III-10
2.2.4	Hautsensibilisierung durch KSS.....	III-10
2.2.5	Verkeimung und Hautschädigung.....	III-10
2.2.6	Hautkrebs.....	III-10
2.2.7	Sonstige Hauteffekte .....	III-11
2.2.8	Expositionsabschätzung.....	III-11
2.3	Hautkontakt und Sensibilisierung/ Allergie.....	III-11
2.3.1	Relevanz von Hautsensibilisierungen .....	III-11
2.3.2	Einzelstoffe, auf Basis der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste.....	III-12
2.3.3	Hautsensibilisierende Stoffe nach anderen Informationsquellen....	III-13
2.3.4	Verunreinigungen und Hautsensibilisierung .....	III-16
2.4	Perkutane Aufnahme von KSS und systemische Effekte.....	III-16
2.4.1	Hautdurchdringende KSS-Inhaltsstoffe .....	III-16
2.4.2	Änderung der Hautdurchdringung durch Schädigung der Hautbarriere .....	III-17
2.4.3	Abschätzung der Hautdurchdringung für KSS-Inhaltsstoffe.....	III-18
2.4.4	Gesundheitliche Effekte aufgrund perkutaner Aufnahme von KSS-Inhaltsstoffen .....	III-19
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerungen</b> .....	III-20
<b>4</b>	<b>Literatur</b> .....	III-22

## **ANHÄNGE**

- Anhang 1: Epidemiologische Studien zur Respirationstoxizität von KSS
- Anhang 2: KSS-Inhaltsstoffe, Substanzprofile
- Anhang 3: Epidemiologische Studien zur Kanzerogenität von KSS
- Anhang 4: Details zu Costello et al., 2020, Standardmortalitätsdaten GM-Kohorte
- Anhang 5: Details zu Friesen et al., 2011

## KURZFASSUNG

Die vorliegende Machbarkeitsprüfung für einen toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeten Kühlschmierstoff-Grenzwert beinhaltet drei Teile: In Teil I wurden Befunde zu Kühlschmierstoffen (KSS) in ihrer Wirkung auf den Respirationstrakt aus der Epidemiologie und aus tierexperimentellen Studien dahingehend überprüft, ob sich daraus quantitative Schlussfolgerungen auf die gesundheitliche Wirkstärke einer KSS-Exposition ableiten lassen. Dabei wurden insbesondere KSS-Gemische im Gebrauch (einschließlich möglicher Verunreinigungen und Reaktionsprodukte) als einatembare Aerosole betrachtet, differenziert nach verschiedenen KSS-Typen (nichtwassermischbare, wassergemischte, teilsynthetische und synthetische KSS-Formulierungen). Es zeigte sich, dass KSS trotz unterschiedlicher Zusammensetzung bei unterschiedlichem Gebrauch und unterschiedlicher Provenienz (Studien überwiegend aus Europa und USA) sehr ähnliche Wirkstärken in Bezug auf gesundheitliche Wirkungen im oberen und unteren Atemtrakt aufweisen. Es wird geschlussfolgert, dass trotz relevanter Unsicherheiten in der Bewertung die Etablierung eines KSS-Grenzwerts aus toxikologisch-arbeitsmedizinischer Sicht machbar erscheint. Hierfür ist jedoch ein gut definiertes messtechnisches Verfahren zu etablieren, nach dem die Expositionsquantifizierung einheitlich vorgenommen wird. Flankierend zu einem KSS-Grenzwert wird empfohlen, zusätzliche spezifischere begleitende Grenzwerte zu etablieren, die (differenziert nach KSS-Typ und Anwendungsbedingungen) ergänzende Kontrollen auf differenzierte Belastungssituationen ermöglichen (z.B. auf metallische Verunreinigungen und ggfs. mikrobiologische Kontaminanten). Die Vorgehensweise zur Ableitung entsprechender flankierender Grenzwerte wurde im vorliegenden Rahmen nicht adressiert.

Teil II der Machbarkeitsprüfung analysiert Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung beruflicher KSS-Exposition. Entsprechende epidemiologische und tierexperimentelle Studien seit dem Publikationsjahr 2000 wurden entsprechend ausgewertet. Ergänzend wurde geprüft, welche ggfls. verursachenden Einzelstoffe (Inhaltsstoffe, Reaktionsprodukte und Kontaminanten) für eine tumorigene Wirkung verantwortlich sein könnten und welche Hinweise auf ein mögliches Wirkprinzip (z.B. gentoxische Mechanismen) vorliegen. Es ist danach derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit davon auszugehen, dass der Umgang mit KSS eine krebserzeugende Wirkung beinhaltet. Die Befunde legen jedoch einen Verdacht auf krebserzeugende Wirkung bei Tätigkeiten in der Metallbearbeitung mit KSS nahe. Angesichts der heterogenen und widersprüchlichen Aussagen wird auf Grund der vorliegenden Daten empfohlen, die Erkenntnislage durch gezielte Studien zu verbessern, zum Beispiel durch Monitoring auf gentoxische Effekte von KSS und durch geeignete epidemiologische Studien, die auch die spezifische Belastung in Deutschland bei aktuellem Sachstand widerspiegeln.

Teil III dieses Berichts stellt den Sachstand zu toxikologisch-arbeitsmedizinischen Erkenntnissen bei Hautkontakt mit KSS dar. Hautkontakt kann die Hautschädigung, die perkutane Aufnahme von KSS und die Allergie bei Hautkontakt betreffen. Zu diesen Aspekten werden die Erkenntnisse, auch bezüglich der einzelnen Inhaltsstoffe von KSS-Zubereitungen dokumentiert. Dermatologische Wirkungen werden als zentrales gesundheitliches Problem beim Umgang mit KSS identifiziert. Die berichteten Daten sollten bei der Formulierung von KSS Berücksichtigung finden.

## ABSTRACT

This study analyses the feasibility of deriving occupational limit values (OELs) for exposure to metalworking fluids (MWFs) based on toxicological assessment and occupational medicine criteria. The report includes three major parts. In part I, epidemiological and experimental animal study results for MWF exposure and effects were analysed with respect to homogeneity and respiratory effect potency. Exposure to MWF mixtures is characterised by the respective inhalable aerosol concentration. This aerosol contains both MWF ingredients and reaction products and contaminants of the MWFs, and was assessed for straight oil MWFs and water-based (soluble, semi-synthetic and synthetic) MWF product types. It is demonstrated that the various MWF exposures exert similar effects and similar effect potency in the upper and lower respiratory tract, regardless of their specific composition and use conditions. It is therefore concluded that it is feasible to establish an OEL for exposure to MWFs, even though some significant uncertainties are to be acknowledged. A well-defined analytical procedure for aerosol measurements must be established in connection with this OEL to ensure comparable exposure quantification. As a supportive strategy, some additional OELs – for example for metal or microbiological contaminants – should be derived in the future to provide control for more specific aspects of the respective MWF exposure scenario.

Part II of this feasibility study analyses indications of carcinogenic effects of occupational MWF exposure, where suggested by the results of epidemiology or experimental animal tests. Data on MWF preparations from discrete carcinogenic ingredients or from reaction products or contaminants were compiled. In addition, potential indications resulting from a mode of action, such as genotoxic mechanisms, were discussed. From this analysis, it is concluded that sufficient evidence does not currently exist that exposure to MWF generally equates to an elevated risk of occupational cancer. However, MWF exposure should be regarded as a suspected risk factor for carcinogenicity. Owing to the heterogeneous and conflicting study results, it is proposed that further knowledge be gained on this issue, for example by the monitoring of studies into the genotoxicity of MWFs under conditions in use and by the initiation of epidemiological studies on carcinogenicity of MWFs under actual exposure conditions in Germany.

Part III of this report presents an updated comprehensive data compilation with respect to toxicological and occupational medicine information concerning dermal exposure to MWFs. This includes skin damage, dermal contact sensitisation and percutaneous penetration by MWFs. Respective data on discrete ingredients of MWFs are compiled. Dermatological effects are identified as a key health problem of occupational exposure scenarios linked to MWFs. Reported information should be considered during formulation of MWF products.

## ZUSAMMENFASSUNG

### Machbarkeitsprüfung (KSS-Luftgrenzwert)

Gegenstand der Machbarkeitsprüfung ist

- die Prüfung der Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber gebrauchten KSS in der Metallbearbeitung und Atemwegseffekten,
- die Prüfung entsprechender quantitativer Zusammenhänge (Zuordnungen von Expositionshöhe und Effektstärke oder Effekt).

Die Machbarkeitsprüfung erfolgt in mehreren Schritten:

- (1) Vorstellung der gewählten Methodik
- (2) Datendokumentation mit neueren Studien, neueren Analysen/ Review-Arbeiten und neueren Bewertungen der Daten ab Publikationsjahr 2000
- (3) Darstellung der Exposition gegenüber KSS unter Berücksichtigung von Probenahme und Messverfahren
- (4) Datendokumentation zur Toxizität einzelner Inhaltsstoffen von KSS
- (5) Quantitative Abschätzung einer Effektschwelle für KSS
- (6) Schlussfolgerung zur Machbarkeit eines KSS-Grenzwerts.

Die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien zur KSS-Exposition liegen oft nicht mit Ausweisung identischer Expositionsmaße vor. Stattdessen werden zum Beispiel Befunde zu alveolengängigem Aerosol direkt neben Befunden zu einatembarem Aerosol dokumentiert und sind insofern über eine quantitative Konversion zunächst vergleichbar zu machen. Auch tierexperimentelle Ergebnisse müssen vor Verwendung auf eine Humanexposition mit geeignetem Expositionsszenario umgerechnet und auf den Menschen extrapoliert werden.

Die Machbarkeit eines entsprechenden KSS-Grenzwerts ist somit nicht gegeben, wenn die Maßstäbe, wie für einen Einzelstoffgrenzwert gelten, hierfür herangezogen werden. Dies bedeutet, dass auch bei Einhaltung des entsprechenden KSS-Grenzwerts die Sicherheit der Aussage, dass keinerlei gesundheitliche Auswirkungen der Exposition zu befürchten sind, nicht in gleichem Umfang wie bei einer Einzelstoffexposition gewährleistet ist.

Wegen der heterogenen Zusammensetzung, der vielen möglichen Inhaltsstoffe, Reaktionsprodukte und Verunreinigungen kann ein KSS- Wert in der Regel nicht über eine aggregierte Bewertung von Einzelstoffen (etwa als gewichteter Summengrenzwert) erfolgen, unter anderem, da dies zu viele Messungen erfordern würde und da oft Substanzen zu berücksichtigen wären, die toxikologisch unzureichend beschrieben sind. Die vorliegenden epidemiologischen Studien, die die Basis für eine mögliche Ableitung eines KSS-Grenzwerts darstellen, liefern keinen Hinweis auf eine hinreichend geeignete Einzelsubstanz oder eine Gruppe von Stoffen, die als Leitsubstanz, oder Leitstoffgruppe für die Ausstellung eines KSS-Grenzwerts dienen könnte.

### Aerosolkonzentration (E-Staub) als Leitparameter

Allerdings ist es international üblich, in epidemiologischen Studien und in tierexperimentellen Studien die Gesamt-KSS-Aerosolkonzentration für eine gesundheitliche Bewertung heranzuziehen. Damit wurde ein relativ unspezifischer Leitparameter (die Aerosolkonzentration) gewählt, der für alle KSS-Typen (wassermischbare, teilsynthetische, synthetische und nichtwassermischbare KSS) gleichermaßen als Expositionsmaß dient. Wenn die Befunde, bezogen auf diesen Leitparameter, also homogen und aussagekräftig erscheinen, wäre aus toxikologisch-arbeitsmedizinischer Sicht ein Grenzwert ableitbar.

Die Auswertung der toxikologischen Befunde zu den verschiedenen KSS-Typen in dieser Machbarkeitsstudie ergab - auf Basis der Aerosolkonzentration als Expositionsmaß - eine weitgehende Homogenität der Befunde. Diese Homogenität betrifft alle KSS-Typen und zeigt sich in Studien bei sehr unterschiedlichen KSS-Formulierungen, unterschiedlichen Arbeitsbedingungen und unterschiedlichem Stand der Technik. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung lässt sich in einzelnen dieser Studien belegen. Werden nur die ausreichend qualifizierten epidemiologische Studien für die Bewertung zugrunde gelegt, ergibt sich als niedrigste Effektkonzentration, bei der noch erste gesundheitliche Beeinträchtigungen beobachtet werden („LOAEC“), nach Kalibrierung um unterschiedliche Messverfahren („LAEC“) eine Aerosolkonzentration im Bereich von 0,34 bis 1,38 mg/m<sup>3</sup> als inhalierbare Fraktion (E-Staub), also eine Spanne von ca. 4. Dieses Ergebnis kann als erstaunlich homogen angesehen werden und liefert somit die Erfüllung eines wichtigen Machbarkeitskriteriums.

Die anhand der Aerosolkonzentration festgestellten gesundheitlichen Wirkungen einer KSS-Exposition sind auch deshalb homogen, weil die beobachtete Wirkung gleichartig den Respirationstrakt betrifft, mit Wirkungen sowohl im oberen Respirationstrakt (z.B. über Nasenreizung oder Rhinitis) wie im unteren Respirationstrakt (z.B. über Husten und/ oder Asthma). Zwischen den einzelnen epidemiologischen Studien zu unterschiedlichen KSS-Typen besteht hier allerdings eine gewisse Varianz: nicht immer stand der untere Respirationstrakt im Vordergrund und dann eher der Nasen-/Rachenraum; nicht immer wurden Lungenfunktionsstörungen beobachtet und stattdessen bisweilen nur asthmatische Symptome gefunden. Diese Varianz ist zu erwarten und schränkt die Homogenität der Befunde nicht relevant ein.

Eine wesentliche Stützung bei der Interpretation epidemiologischer Daten ergab sich im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie durch entsprechende Daten aus benachbarten europäischen Ländern, in denen respirationstoxische Effekte auch unterhalb von 0,5-1 mg/m<sup>3</sup> (Aerosol, E-Staub) auf Basis von epidemiologischen Daten oder direkten gesundheitlichen Untersuchungen bestätigt wurden.

### Folgen aus der Unsicherheit zum Wirkmechanismus

Aus Überlegungen zum mechanistischen Verständnis ergibt sich, dass es erforderlich sein kann, zur besseren Absicherung der gewünschten Schutzwirkung neben der Aufstellung eines gesundheitlich basierten KSS-Aerosol-Grenzwerts zusätzlich flankierende Grenzwerte für einzelne Inhaltsstoffe und/ oder Verunreinigungen und Reaktionsprodukte aufzustellen. Es ist nicht Gegenstand dieser Studie, diese ergänzenden Grenzwerte umfassend zu benennen oder weitergehend zu charakterisieren. Es gibt jedoch Anhaltspunkte, dass insbesondere die Amin-Konzentration, der Metallabrieb und die mikrobielle Verunreinigung zusätzlicher Kontrolle

bedürfen. Möglicherweise kann auch – bei künftig ermittelten besseren epidemiologischen Daten zur Gesamtexpositionshöhe als unspezifischer Summenwert (Aerosol plus Dampf) – eine gesundheitliche Interpretation der flüchtigen Fraktion der KSS-Exposition später erfolgen und könnte dann (z.B. auch differenziert nach KSS-Typen) ergänzend zur Gefährdungsbeurteilung herangezogen werden.

### Messtechnische Machbarkeit und Einhaltung eines gesundheitsbasierten KSS-Grenzwerts

Wenn ein toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeter Grenzwert abgeleitet werden soll, so muss zugleich die Machbarkeit der Kontrolle durch messtechnische Überprüfung im Auge behalten werden. Es ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Machbarkeitsstudie eine „messtechnische Machbarkeit“ abschließend zu beurteilen. Hier scheinen Schwierigkeiten vorzuliegen, die mit der Bestimmungsgrenze und mit der Quantifizierung nichtextrahierbarer Aerosolanteile zusammenhängen. Andererseits zeigt sich, dass international Grenzwerte auf Basis der KSS-Aerosolkonzentration aufgestellt und überwacht werden, so dass bei entsprechender Präzisierung und ggfs. Modifikation der Vorgaben zur Messtechnik eine solche Machbarkeit als gegeben angesehen wird.

Bestehende Auswertungen zur KSS-Exposition in Deutschland und in den europäischen Nachbarländern sowie in anderen Ländern, in denen bereits KSS-Aerosol-Grenzwerte etabliert sind, zeigen, dass die Größenordnung, in der ein KSS-Aerosol-Grenzwert liegen dürfte, nicht auf unüberwindliche Hindernisse stoßen dürfte und in vielen Fällen einhaltbar ist.

### Schlussfolgerung

Die Auswertungen in diesem Forschungsprojekt zeigen, dass die Machbarkeit der Aufstellung eines KSS-Grenzwerts für Tätigkeiten in der Metallbearbeitung als Aerosolkonzentration (E-Staub) als gegeben angesehen werden kann. Eine Differenzierung des Werts für verschiedene KSS-Typen muss nicht erfolgen, Dennoch können natürlich mehrere KSS-Grenzwerte, differenziert nach KSS-Typen, in gleicher Höhe als Massenkonzentration ausgewiesen werden. Die verbleibende Unsicherheit, ob mit einem solchen KSS-Grenzwert ein ausreichender Gesundheitsschutz der Exponierten gewährleistet werden kann, wird bei Berücksichtigung der hier vorgestellten gesundheitlichen Datenlage bei der Grenzwertableitung als tolerierbar angesehen.

Dies trifft insbesondere dann zu, wenn zusätzlich zu einem KSS-Grenzwert (Aerosol, E-Staub) flankierende zusätzliche Grenzwerte (z.B. für Aminexposition, Metallabrieb oder mikrobielle Verunreinigungen) etabliert werden.

Bei der Ableitung des Grenzwerts ist auch zu bedenken, dass dieser einen indirekten und begrenzten Einfluss auf die anderen zu betrachtenden gesundheitlichen Endpunkte der KSS-Exposition haben kann: durch Deposition luftbürtiger Aerosole kann es zu Hautkontakt kommen – der Hautpfad steht im Vordergrund der gesundheitlichen Problematik einer KSS-Exposition (vgl. Teil III dieser Machbarkeitsstudie). Außerdem liegen mechanistische Hinweise, tierexperimentelle Daten und epidemiologische Daten vor, die einen Krebsverdacht bei KSS-Exposition nicht ausschließen lassen (vgl. Teil II dieser Machbarkeitsstudie). Deshalb sollte im Ermessensrahmen bei der Auswahl des Startpunkts für die Extrapolation und bei der Wahl des

Extrapolationsfaktors zur Ableitung eines KSS-Grenzwerts auch der Vorsorge zur Vermeidung von Krebsgefährdung und erhöhter Hautexposition Rechnung getragen werden.

Zur Überprüfung der nationalen Relevanz wären dringend epidemiologische Studien zu respirationstoxischen Effekten durch KSS-Exposition auch in Deutschland angezeigt.

### **Datenlage und Bewertung – kanzerogene Wirkung von KSS-Gemischen**

In Teil II dieser Machbarkeitsstudie wurden auf Basis einer umfassenden Literaturrecherche epidemiologische Studien zur möglichen krebserzeugenden Wirkung von KSS (alle KSS-Typen) gesammelt. In einer ersten Stufe wurde die Qualität dieser Studien geprüft und nur solche Studien in eine nähere Betrachtung einbezogen, die einer Mindestqualität genügte. Priorisierte Studien wurden differenziert nach Tumorlokalisationen und nach KSS-Typen betrachtet. Bei insgesamt 13 Tumorlokalisationen, die in den verschiedenen epidemiologischen Studien mit KSS-Exposition in Verbindung gebracht werden, wurden nur solche Tumorlokalisationen näher geprüft, bei denen mehrere Studien ein erhöhtes Krebsrisiko mit dem gleichen Zielorgan assoziierten oder bei denen aus anderen Gründen eine erhöhte Relevanz plausibel erschien.

In der folgenden Auslistung wird die qualitative Evidenz für einzelne KSS-Typen und Tumorlokalisationen zusammengefasst:

- |               |   |
|---------------|---|
| Nierentumoren | Renale Tumoren wurden dosisabhängig aus mehr als 1 Exponierten-Kollektiv für alle KSS-Typen (aggregiert signifikant und nichtsignifikant für einzelne KSS-Typen) mit Evidenz synthetische > nichtwassermischbare >> wassergemischte KSS gefunden. Es bestehen keine gravierenden Widersprüche in der Bewertung der Datenlage. Die Erkenntnisse stammen aus U.S.-Daten und einer kanadischen Studie. Als Ursachen sind Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) bzw. Nitrosamine nicht auszuschließen (also unterschiedliche Kausalität der Kanzerogenese für verschiedene KSS-Typen plausibel, sofern nicht durch Metallabrieb verursacht). |
| Rektum        | Tumoren des Rektums wurden signifikant und dosisabhängig aus einem Exponierten-Kollektiv (Fall-Kontrollstudie) für alle KSS-Typen mit Evidenz synthetische > nichtwassermischbare >> wassergemischte KSS gefunden. Bei einer aktualisierten Kohortenstudie im gleichen Kollektiv wurde ein erhöhtes Risiko nicht bestätigt. Als Ursache sind PAK nicht auszuschließen. Die Erkenntnisse basieren aus U.S. amerikanischen Studien. Die Krebslokalisation bietet keinen Hinweis auf Nitrosamine als Ursache.  |
| Blase         | Blasentumoren wurden signifikant und trendmäßig dosisabhängig bei unterschiedlich Exponierten (Fall-Kontrollstudien) für nicht-wassermischbare KSS gefunden. Für andere KSS-Typen gibt es nur marginale und   |

überwiegend nichtsignifikante Hinweise. PAK könnte plausible Ursache sein. US-Studien und auch französische Studien zeigen erhöhtes Risiko.

Prostata	<p>Prostatatumoren wurden signifikant und bei unterschiedlich Exponierten (Fall-Kontrollstudien) für nichtwassermischbare KSS und wassergemischte KSS gefunden, insbesondere mit Exposition im jüngeren Alter verknüpft. PAK könnte plausible Ursache sein, würde dann aber für wassergemischte KSS auf eine unterschiedliche Ursache hinweisen. Die Daten basieren auf 2 exponierten Kollektiven aus der U.S.-Automobilindustrie. Allerdings zeigte eine der Kohorten, für die keine differenziertere Fall-Kontrollstudie vorliegt, kein erhöhtes Prostatakrebsrisiko. Prostatatumoren waren auch im Tierversuch dosisabhängig (jedoch nichtsignifikant) bei Exposition gegenüber einem semisynthetischen KSS im Vergleich zur mitlaufende und der historischen Kontrolle erhöht.</p>
Brust	<p>Tumoren der weiblichen Brust wurden signifikant und bei mehr als einem Exponierten-Kollektiv für nichtwassermischbaren KSS gefunden und mit Hinweisen auf ein frühes Auftreten des Tumors in Verbindung gebracht. PAK könnte nach nichtsignifikanten Hinweisen eine Ursache sein. Die Daten stammen aus der U.S.-Automobilindustrie und aus einem schwedischen Kollektiv. Auch in Korrelation zu synthetischen KSS gibt es entsprechende signifikante Hinweise, wobei dann ein anderer Wirkmechanismus (nicht PAK) zu vermuten wäre.</p>
Lunge	<p>Es gibt zwar mehrere Studien, bei denen die KSS-Exposition signifikant mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert ist, jedoch liegen auch einige epidemiologische Studien ohne auffälligen Befund zum Lungenkrebsrisiko vor. Die Studien mit signifikanten Hinweisen auf Lungenkrebs wurden nicht hinreichend auf das Rauchen kontrolliert, so dass ein kausaler Zusammenhang mit der KSS-Exposition fraglich ist. Die Befunde zu wassergemischten KSS stützen demnach nur unzureichend die Befunde aus der tierexperimentellen Mäusestudie mit eindeutiger Evidenz für diese Tumorlokalisierung.</p>
Andere Lokalisationen	<p>Daneben gibt es relevante Verdachtsmomente auf Hauttumoren, Magentumoren, Lebertumoren, Hirntumoren, Leukämie und Colontumoren, die im Rahmen dieser Machbarkeitsstudien nicht im Detail geprüft werden konnten, für die jedoch in einer neueren bewertenden Studie (Publikationsjahre 2019/2020) entweder ein signifikant erhöhtes</p>

Krebsrisiko beschrieben ist und/ oder bei denen nichtsignifikant positive Befunde mit Dosis-Wirkungsbeziehung vorliegen.

Insgesamt ergibt sich somit bei nichtwassermischbaren KSS eine beträchtliche Evidenz für Nieren- und Blasenkrebs und schwächere Evidenz für Rektum-, Prostata-, Brust- und Lungenkrebs. Bei synthetischen KSS liegt beträchtliche Evidenz für Nierenkrebs vor und nur schwächere Evidenz für Rektum-, Brust-, Prostata- und Lungenkrebs. Für wassergemischte und semisynthetische KSS ergibt sich für keine Tumorlokalisierung eine beträchtliche Evidenz. Schwache Hinweise ergeben sich hier jedoch für Prostata-, Rektum-, Niere-, Brust- und Lungentumoren.

Die Gesamtevidenz für eine kanzerogene Wirkung durch KSS-Exposition hat im Vergleich zu früheren Bewertungen leicht abgenommen, was an Veränderungen der Formulierungen und an niedrigerer Expositionshöhe liegen kann. Es gibt jedoch noch mehrere Tumorendpunkte für alle KSS-Typen, für die bei Expositionshöhen bei oder unter  $1 \text{ mg/m}^3$  (Aerosolkonzentration; NIOSH-Methodik) ein erhöhtes Krebsrisiko im Sinne eines begründeten Verdachts befürchtet werden muss.

Wenn eine Einstufung nach TRGS 905 erfolgen würde, erscheinen – vorbehaltlich einer hier nicht möglichen Kriteriendiskussion und eines differenzierteren Assessments - die Hinweise insgesamt deutlich genug, um die Metallbearbeitung mit Kühlschmierstoffen als „krebsverdächtige“ Tätigkeit anzusehen. Eine weitergehende Einstufung als humanrelevantes Kanzerogen (im Sinne der Kanzerogenitäts-Kategorie 1B oder 1A der CLP-Kriterien) scheint jedoch – vorbehaltlich eines hier nicht möglichen Kriteriendiskussion und eines differenzierteren Assessments – derzeit nicht angemessen:

- Es ist nicht ohne weiteres verständlich, dass nur wenige systemische nichtkanzerogene Effekte durch KSS-Exposition beschrieben sind, jedoch zahlreiche systemische Tumorlokalisationen mit KSS-Exposition in Verbindung gebracht werden. Dies könnte am ehesten mit einer relevanten gentoxischen Potenz der KSS-Gemische erklärt werden, wofür jedoch bisher keine allgemeingültige Bestätigung vorliegt.
- Die unterschiedlichen Krebslokalisationen, wie sie aus dem Tierexperiment bzw. den epidemiologischen Studien hervorgehen, sprechen zusammen mit den unzureichenden Hinweisen auf eine generelle direkte gentoxische Wirkung von KSS-Aerosolen gegen eine entsprechende weitergehende Einstufung nach den CLP-Kriterien.
- In einigen Fällen gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang der krebserzeugenden Wirkung mit PAK und/oder Nitrosaminen, die jedoch vermutlich bei aktuellen Expositionsszenarien in Deutschland keine relevante Rolle spielen.
- Die Heterogenität der Zusammensetzung von unterschiedlichen KSS-Typen und innerhalb der KSS-Typen die unterschiedlichen Zusammensetzungen der KSS-Formulierungen sprechen gegen ein einheitliches Wirkprinzip der Kanzerogenese bei der Exposition gegenüber KSS. Zwar könnten einzelne KSS-Produkte im Gebrauch als krebserzeugend einzustufen sein, eine unterschiedslos gleichartige Einstufung als Humankanzerogen nach den Kriterien für Kanz. Kat. 1A oder 1B für alle KSS wäre demnach jedoch nicht gerechtfertigt.

- Die Verdachtsmomente auf ein gemeinsames Wirkprinzip bestehen allenfalls in einem Mechanismus über oxidativen Stress oder in einer durch Metallverunreinigungen induzierten Kanzerogenität. Für beide möglichen Gründe liegen bislang unzureichende Daten vor, um aus einem dieser Faktoren oder einer Kombination dieser beiden Faktoren ein allgemeingültiges Wirkprinzip abzuleiten.

Konsequenzen halten wir aufgrund der heutigen Verdachtsmomente bei beschränkter Informationsbasis für dringend erforderlich. Es ergeben sich mögliche Empfehlungen für Forschungsaktivitäten und erste regulatorische Konsequenzen beim derzeitigen Stand der Kenntnis:

### Forschungsaktivitäten

- Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass inhalative KSS-Exposition zu oxidativem Stress führt. Oxidativer Stress wird als mögliche Ursache für kanzerogene Effekte und für andere nachteilige Wirkungen bei der KSS-Exposition angesehen. Eine neuerliche Schweizer-Französische Studie OXIGENOCOM (2020) berichtet von in vivo-klastogenen Befunden in der Mundschleimhaut von KSS-Exponierten bei wasserbasierten und nichtwassermischbaren, gebrauchten KSS. Diese ersten Hinweise sollten aufgegriffen, erweitert, differenziert und auch quantitativ interpretiert werden, um (unter anderem) eine bessere Entscheidungsbasis für die Bewertung eines krebserzeugenden Potenzials von gebrauchten KSS zu erhalten.
- Nach unserer Kenntnis liegen keine publizierten systematischen und repräsentativen Studien zur in vitro-Gentoxizität (inkl. indirekter Gentoxizität) von gebrauchten KSS vor, die eine Abwesenheit entsprechender Effekte hinreichend dokumentieren. Ggfs. könnten hier auch Zusammenhänge einer beobachteten Gentoxizität mit den Nutzungsbedingungen, Verunreinigungen, Reaktionsprodukten und Inhaltsstoffen weitergehend erforscht werden, wenn in vitro-Gentoxizitätsbefunde entsprechende Anhaltspunkte liefern sollten.
- Die quantitative Bedeutung von Metallabrieb (insbesondere von krebserzeugenden Metallverbindungen wie Kobalt, Cadmium, Chrom, Nickel, Hartmetall) sollte besser beschrieben werden. Dabei ist unter anderem die Frage zu klären, ob die Kontrolle der einzelnen Metallverbindungen unter Beachtung des Einzelstoffgrenzwerts (oder der Einzelstoff-Expositionsrisikobeziehung ERB) ausreichend vor gesundheitlich nachteiligen Effekten bei Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen schützt.
- Die krebserzeugende Wirkung von KSS wird auch bei neueren Studien wiederholt mit der begleitenden PAK-Belastung in Verbindung gebracht. Zwar werden in nichtwassermischbaren KSS hochraffinierte Mineralöle eingesetzt, die eine niedrige PAK-Belastung ausweisen. Es liegen jedoch für Deutschland unzureichende publizierte Daten vor, die eine ausreichend niedrige PAK-Belastung von gebrauchten KSS (nicht nur nichtwassermischbare KSS, sondern auch kontaminierte wasserbasierte KSS) belegen. Die Einschleppung von PAK oder die reaktive Bildung von PAKs während des Gebrauchs sind nach unseren Informationen unzureichend beschrieben. Uns sind hier nur qualitative Informationen, bisher ohne zitierfähigen Beleg, bekannt, so dass zur Absicherung der Irrelevanz dieser Problematik entsprechende Messreihen hilfreich wären.

- Zu Formaldehyd und Formaldehyd-Depotstoffen, die als Biozide lange Zeit in KSS Verwendung fanden und die noch immer in der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Stoffliste ohne spezifischen Hinweis auf Einschränkungen gelistet sind, sollte eine Dokumentation der Relevanz dieser Verbindungen einschließlich der Einsatzkonzentrationen zur Verfügung stehen.

#### Regulatorische Konsequenzen:

- Im Sinne der dringend erforderlichen Verbesserung der Datenlage als Konsequenz einer Verdachtskategorie für ein krebserzeugendes Potenzial von KSS könnte ein regelmäßiges Monitoring von gebrauchten KSS-Zubereitungen z.B. mithilfe von zu definierenden in vitro-Gentoxizitätstest im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung zumindest so lange zur Auflage (oder auch nur zur ausdrücklich empfohlenen Maßnahme) gemacht werden, bis eine eindeutigere Einschätzung der Relevanz dieser Verdachtsmomente möglich ist.
- Sollte ein KSS-Grenzwert sich als machbar erwiesen haben (vgl. Teil I dieser Machbarkeitsstudie), so ist in der Folge ein entsprechender Grenzwert zu etablieren. Auch wenn möglicher Lungenkrebs nicht im Vordergrund der befürchteten Wirkung der KSS-Exposition steht, wäre es eine notwendige präventive Konsequenz aus dem Verdachtsmoment eines krebserzeugenden Potenzials von KSS, dass dann ein solcher Grenzwert auf der vorsichtigen Seite im Rahmen des Ermessensspielraums aufgrund nichtkanzerogener Effekte gesucht wird, zumal auch Lungen- und Kehlkopfkrebs als mögliche Tumorkalisationen einer inhalativen KSS-Exposition nicht ausgeschlossen werden können.

#### **Gesundheitliche Relevanz des Hautkontakts gegenüber KSS-Gemischen**

Die in Teil III berichteten Zahlen zu Hauterkrankungen nach beruflicher KSS-Exposition belegen eindrucksvoll die Notwendigkeit, zur Reduktion dieser Gesundheitsbelastung zusätzliche Maßnahmen zu ergreifen. Hautkontakt mit KSS kann unter anderem zu irritativer und allergischer Dermatitis führen und zur Aufnahme von gesundheitsschädlichen KSS-Inhaltsstoffen oder Verunreinigungen durch die Haut in den Körper mit möglichen systemischen Erkrankungen.

Teil III dokumentiert mit einer umfassenden Liste wichtige KSS- Inhaltsstoffe, die für irritative oder allergische Erkrankungen als maßgeblich anzusehen sind. KSS-Typen werden mit Bezug zu hautgefährdenden Wirkung differenziert. Eine Liste dokumentiert KSS-Inhaltsstoffe, die die Haut penetrieren können.

Entsprechend sollten Hersteller von KSS-Formulierungen ermutigt werden, Produkte mit geringerem hautschädigendem Potenzial auf den Markt zu bringen. Die Ausführungen in Teil III geben Hinweise darauf, wie Hautgefährdung, Hautdurchdringung und sensibilisierende Wirkungen besser erkannt und vorausgesagt werden können.

Die DGUV (IFA) schlägt die Verwendung einer Checkliste für die Ursachenermittlung bei neu aufgetretenen Hauterkrankungen vor.

Es liegen nur wenige quantitative Befunde zur perkutanen Aufnahme vor, die generalisierbare Schlussfolgerungen zur Relevanz einer perkutanen Aufnahme von KSS-Inhaltsstoffen ermöglichen und die jenseits von pauschalen Schutzmaßnahmen (Hautschutz, grundsätzliche Expositionsreduzierung, Information im Rahmen der betrieblichen Unterweisung) konkretisiert werden können. Insbesondere die Frage: Wann sind diese pauschalen Schutzmaßnahmen ausreichend wirksam? ist nur schwer zu beantworten. Dennoch können die berichteten Hinweise Anlass für weiterführende Aktivitäten sein, z.B.

- Berücksichtigung der Informationen zur perkutanen Aufnahme bei der Formulierung von KSS auf Herstellerseite
- Aufstellung von begleitenden Monitoringprogrammen, aus denen die tatsächliche interne Belastung von KSS-Inhaltsstoffen erfasst wird, was wiederum Anlass sein muss, gezielte Konsequenzen in der Belastungsreduktion begründet vorzunehmen, sofern entsprechend erhöhte Werte feststellbar sind.



## FORSCHUNGSZWECK/-ZIEL, INSBESONDERE IM HINBLICK AUF DIE RELEVANZ FÜR DEN UNFALLVERSICHERUNGSTRÄGER

Für die regulatorische Kontrolle von KSS-Arbeitsplätzen fehlt in Deutschland derzeit (Stand: März, 2021) ein qualifizierter einzelstoff-übergreifender quantitativer gesundheitsbasierter Maßstab; der bestehende Beurteilungsmaßstab (Stand 2019, erstellt vor langer Zeit) ist technisch (nicht gesundheitlich) basiert. Der Wert ist deshalb auf seine Aktualität und Adäquanz aus gesundheitlicher Sicht hin zu überprüfen. Möglicherweise muss ein differenziert-zusammengesetztes System von Arbeitsplatzgrenzwerten als neue angepasste Lösung gefunden werden. Zur Entscheidung über ein künftiges verbessertes System ist die durchgeführte Machbarkeitsstudie von herausragender Bedeutung.

Die hohe Priorität, die Möglichkeiten für die Erstellung von Grenzwerten für KSS und die Aktualisierung von entsprechenden bestehenden derzeit technisch basierten Orientierungswerte zu prüfen, wurde unter anderem vom Unterausschuss III des AGS im Jahr 2018 und in einem Fachgespräch unter Beteiligung maßgeblicher Experten im Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) am 23. August 2018 in St. Augustin festgestellt.

Ziel des DGUV-Vorhabens war es somit,

- die von KSS-Gemischen (ungebraucht, gebraucht, nichtwassermischbar, wassergemischt, wassermischbar, (teil-)synthetisch) und deren wichtigsten Inhaltsstoffen ausgehenden Gesundheitsgefahren, wie sie in der Fachliteratur berichtet sind, auf aktuellem Sachstand zu dokumentieren,
- die dort berichteten Daten so aufzubereiten, dass insbesondere Informationen zur Expositionshöhe, Expositionsbedingungen (Land, KSS-Anwendungsbereich, KSS-Typ), angewandte Messmethode zur Expositionshöhenerfassung, Inhaltsstoffe, Reaktionsprodukte und Verunreinigungen, Gesundheitseffekte (nichtkanzerogene und kanzerogene Wirkung), Expositionspfad und Belastungsdauer, ggfs. Unsicherheiten und Störgrößen (Confounder) und Expositionszeitraum, -dauer soweit jeweils angegeben und für die Studienart jeweils zutreffend, mit Einschluss von epidemiologischen Studien, experimentellen Daten und ggfs. auch bewertungsrelevanten in vitro-Befunden, erkenntlich werden,
- unter besonderer Beachtung des Inhalationspfads und der Effekte bei dermalen Exposition (Hautschädigung und hautsensibilisierende Wirkung) ggfs. dokumentierte gesundheitliche Auswirkungen zu berichten, wobei bei der inhalativen Aufnahme für die nichtkrebserzeugende Wirkung die Respirationstoxizität im Vordergrund der Prüfung steht, zusätzlich aber auch andere ggfs. dokumentierte Effekte (wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen) gelistet werden sollen; hinsichtlich möglicher krebserzeugender Wirkung sollten insbesondere auch auf die Benennung diskutierter Ursachen (Inhaltsstoffe, Reaktionsprodukte, Verunreinigungen, z.B. N-Nitrosamine) in der Berichterstattung geachtet werden,
- auf Basis der Dokumentation die Qualität der Information als Einzeldatum und aggregiert als „weight of evidence“ einzuordnen in Bezug auf die qualitative und quantitative Anwendbarkeit bezüglich der Etablierung von regulatorischen Beurteilungsmaßstäben (im Sinne von Grenzwerten mit geringerer Verbindlichkeit oder Orientierungswerten in der betrieblichen Gefährdungsbeurteilung), für die

Erstellung von derartigen regulatorischen Werten für Gemische Methoden vorzustellen und zu entwickeln (die eigentliche Ableitung von Grenzwerten für Einzelstoffe oder Gemische ist nicht Gegenstand und kein Ziel des Projekts).

## AKTUELLER UMSETZUNGS- UND VERWERTUNGSPLAN

Für die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts gibt es dringenden Umsetzungsbedarf. Bisher liegt in Deutschland noch immer kein gesundheitsbasierter Beurteilungsmaßstab für Kühlschmierstoffexpositionen vor, während im europäischen Ausland (z.B. Niederlande, Österreich, Schweiz) und in den USA (über das Nationale Arbeitsschutzinstitut NIOSH) entsprechende Hilfestellungen zur Kontrolle der Exposition gegenüber Kühlschmierstoffgemischen bestehen.

Entsprechend ist vorgesehen, den Forschungsbericht den nationalen Gremien des Arbeitsschutz (insbesondere dem Ausschuss für Gefahrstoffe und dessen Unterausschuss III "Gefahrstoffbewertung") zur weiteren Umsetzung vorzulegen. Das Projekt wurde auch auf Bitten dieses Unterausschusses veranlasst.

Das Ergebnis der Machbarkeitsstudie bietet darüber hinaus für viele Akteure, die mit dem Arbeitsschutz beim Umgang mit Kühlschmierstoffen befasst sind, eine umfangreiche Informationsbasis:

- für Formulierer von Kühlschmierstoffen,
- für Kontrollinstitutionen des Arbeitsschutz (berufsgenossenschaftliche Institutionen, Gewerbeaufsicht),
- für andere Organisationen, die sich mit dem Arbeitsschutz auseinandersetzen wie weitere Gremien der Berufsgenossenschaften, Arbeitsschutzabteilungen des Verbands der Chemischen Industrie, Industriegewerkschaft Metall und die kooperative Initiative VKIS-VSI-IGM-BGHM-Kühlschmierstoffliste,

bieten die toxikologischen Stoffinformationen (Respirationstoxizität, krebserzeugende Wirkung, systemische Effekte, Hautschädigung, sensibilisierende Wirkung, perkutane Aufnahme, Einstufungsdaten mit H-Sätzen, Haut-Notierung etc.) eine umfangreiche, aktuelle und komprimierte Datenübersicht.

Nicht zuletzt besteht auch bei den Arbeitsschutzinstitutionen der Nachbarländer (AUVA in Österreich und SUVA in der Schweiz) ein erhebliches Interesse an den Ergebnissen zur praktischen Verwertung für den Arbeitsschutz, wie sich aus der Kooperation im Begleitkreis des Forschungsprojekts gezeigt hat.

Es sind verschiedene Publikationen in Fachzeitschriften geplant, in denen zentrale Ergebnisse des Projekts vorgestellt werden. Unter anderem liegt eine Vereinbarung zwischen einem Mitglied der Berufsgenossenschaft Holz und Metall und der Autorengruppe der Machbarkeitsstudie für eine Publikation zur Thematik eines Krebsverdachts durch die Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen vor.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe
AGW	Arbeitsplatzgrenzwert (nach TRGS 900)
AM	Arithmetischer Mittelwert
A-Staub	Alveolengängiger Staub (Der Teil des einatembaren Staubes (→E-Staub), der so fein ist, dass er bis in die Alveolen vordringen kann)
AUVA	Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (Österreich)
CAS-Nr.	Chemical Abstracts Nr. (Stoffidentifizierungs-Code)
CD4 <sup>+</sup> ; CD8 <sup>+</sup>	T-Zellen, immunologische Parameter (CD4 <sup>+</sup> -T-Helferzellen; CD8 <sup>+</sup> T-Suppressorzellen)
CI	Konfidenzintervall (in der Regel als 95%-Konfidenzintervall)
CLP	Verordnung (EG) Nr. 1272/2008
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DGUV	Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DNEL	Derived No Effect Level (Grenzwert unter REACH)
E-Staub	Einatembarer Staub (Massenanteil aller im Atembereich vorhandenen Teilchen, der durch Mund und Nase eingeatmet wird)
EAA	Exogene Allergische Alveolitis (auch: Extrinsische Allergische Alveolitis), vgl. auch → HP

FEV1	Forced Expiratory Pressure in 1 Second (Einsekundenkapazität)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
GM	Geometrischer Mittelwert
GM-Kohorte	General Motors-Kohorte (Große Metallbearbeitungskohorte mit vielen zugeordneten Studien)
H	Hautresorptive Stoffe (auch "Skin"-Notierung) (Markierung in TRGS 900)
HCN	Health Council of the Netherlands (Niederländisches wissenschaftliches Institut für Gesundheitsfragen)
HEC	Human Equivalent Concentration (Konzentration im Menschen nach Umrechnung aus dem Tierexperiment unter Berücksichtigung physiologischer Speziesdifferenzen)
HP	Hypersensitivitätspneumonitis (siehe auch → EAA)
HR	Hazard Ratio (statistische Kenngröße, Epidemiologie)
IFA	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Ig	Immunglobuline (z.B. IgE, IgG), Antikörper des Immunsystems
KSS	Kühlschmierstoffe
LOAEC	Lowest observed adverse exposure concentration (Niedrigste beobachtete Konzentration mit gesundheitlich nachteiliger Wirkung)
LOD	Limit of Detection (Nachweisgrenze)
LOQ	Limit of Quantification (Bestimmungsgrenze)

LRT	Lower Respiratory Tract (unterer Respirationstrakt)
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MoA	Mode of Action (Wirkprinzip)
MWF	Metalworking fluid (Kühlschmierstoff)
NA	Kein Wert/Eintrag verfügbar („not available“)
NAEC	(extrapolierte statt beobachtete) No Adverse Effect Concentration (Konzentration ohne gesundheitlich nachteilige Wirkung)
NOAEC	No Observed Adverse Exposure Concentration (Beobachtete Konzentration ohne gesundheitlich nachteilige Wirkung)
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (U.S. Arbeitsschutzinstitution)
nw	Nicht-wassermischbare KSS (nw-KSS)
OEL	Occupational Exposure Limit (Arbeitsplatzgrenzwert; unspezifisch, ob national oder international)
OR	Odds Ratio (statistische Kenngröße, Epidemiologie)
PAK	Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe
PR	Prävalenzrate (prevalence ratio) (statistische Kenngröße, Epidemiologie)
QS	Qualitätsstufe (dieser Bericht, vgl. Teil I, Abschnitt 3.2)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenkrebskarzinom)
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (EU-Regelwerk zu Chemikalien)

RR	Risk Ratio (statistische Kenngröße, Epidemiologie)
Sa	Sensibilisierung über die Atemwege (Markierung in TRGS 900)
Sah	Sensibilisierung über Haut und Atemwege (Markierung in TRGS 900)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
semisyn	teilsynthetische KSS (Semisyn-KSS)
Sh	Sensibilisierung über Hautkontakt (Markierung in TRGS 900)
SMR	Standardmortalitätsrate (statistische Kenngröße; Epidemiologie)
SUVA	Schweizerische Unfallversicherungsanstalt
syn	synthetische KSS (syn-KSS)
Th1, Th17	T-Helferzellen (z.B. Typ1-Helferzellen, Typ17-Helferzellen); Zellen des humoralen Immunsystems
TRGS	Technische Regel für Gefahrstoffe
URT	Upper Respiratory Tract (Oberer Atemtrakt)
VCI	Verband der chemischen Industrie
wg	wassergemischte KSS (wg-KSS)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
wm	wassermischbare KSS (wm-KSS)
Y	Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes und des biologischen Grenzwertes nicht befürchtet zu werden (Markierung in TRGS 900)

Z	Auch bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwerts kann ein Risiko der Fruchtschädigung nicht ausgeschlossen werden (Markierung in TRGS 900)
---	--



**MACHBARKEITSPRÜFUNG FÜR EINEN  
TOXIKOLOGISCH-ARBEITSMEDIZINISCH  
BEGRÜNDETEN KÜHLSCHMIERSTOFF-  
GRENZWERT: DATENDOKUMENTATION UND  
QUALITÄTBEWERTUNG (FP 436)**

**Forschungsprojekt der Deutschen  
Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV)**

**TEIL I:**

**Machbarkeitsprüfung (KSS-Luftgrenzwert)**



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>I-5</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>I-7</b>
2.1	Qualitätsbewertung.....	I-7
2.2	Expositionscharakterisierung .....	I-9
2.3	Flankierende Grenzwerte .....	I-11
2.4	Auswahl von Konversions- und Extrapolationsfaktoren .....	I-12
2.5	Systematik respirationstoxischer Effekte.....	I-15
2.6	Machbarkeitsprüfung.....	I-16
<b>3</b>	<b>Datendokumentation</b> .....	<b>I-19</b>
3.1	Einführung .....	I-19
3.2	Epidemiologische Studien .....	I-20
3.2.1	Übersicht .....	I-20
3.2.2	Studien der Qualitätsstufe B .....	I-31
3.3	Tierexperimentelle Studien.....	I-39
3.3.1	Übersicht .....	I-39
3.3.2	NTP-Studien zu KSS-Gemischen .....	I-43
3.4	Systemische Effekte durch KSS-Exposition.....	I-45
3.5	Kernaussagen neuerer Übersichtsarbeiten und weiterer relevanter neuerer Studien.....	I-45
3.6	Vorliegende Ableitungen von KSS-Grenzwerten.....	I-50
<b>4</b>	<b>Exposition gegenüber KSS unter Berücksichtigung von Probenahme und Messverfahren</b> .....	<b>I-57</b>
4.1	Konversionsfaktoren .....	I-57
4.1.1	Konversionsfaktoren nach Partikelgröße (Umrechnung auf E-Staub) ....	I-57
4.1.2	Umrechnung von extrahierbarem Aerosol auf Gesamt-Aerosol .....	I-60
4.1.3	Personenbezogene vs. stationäre Messungen.....	I-62
4.1.4	Extrapolation von Gesamt-Aerosolkonzentration auf Aerosol-plus-Dampf-Konzentration (Summe).....	I-63
4.2	Angewandte Methoden bei QS-B-Studien zur KSS-Epidemiologie und Umrechnung mit Konversionsfaktoren .....	I-66
4.3	Statistische Angaben zu Expositionshöhen bei umfassenderen Erhebungen zur KSS-Exposition .....	I-69
4.3.1	Zeitliche Entwicklung der mittleren Expositionshöhe.....	I-69

4.3.2	Messwerte aus Österreich.....	I-70
4.3.3	Messwerte aus der Schweiz .....	I-71
4.3.4	Messwerte aus Deutschland .....	I-71
4.3.5	Einordnung der Messwerte zur Expositionshöhe gegenüber KSS .....	I-73
4.4	Diskussion und Schlussfolgerungen .....	I-74
<b>5</b>	<b>Zur Toxizität von KSS-Inhaltsstoffen .....</b>	<b>I-76</b>
<b>6</b>	<b>Respirationstoxizität von KSS-Gemischen .....</b>	<b>I-83</b>
6.1	Effekte im oberen Atemtrakt .....	I-83
6.1.1	Vorgehensweise .....	I-83
6.1.2	Auswertung von epidemiologischen Studien mit Qualitätsstufe B.....	I-83
6.1.3	Auswertung tierexperimenteller Daten .....	I-84
6.1.4	Stützende Studien (ältere, Übersichts-, Studien mit anderer Qualitätsbewertung, Ergebnisse von Einzelstoffen) .....	I-85
6.1.5	Diskussion und Schlussfolgerungen .....	I-85
6.2	Effekte im Tracheobronchialbereich und im pulmonalen Bereich .....	I-87
6.2.1	Auswertung von epidemiologischen Studien mit Qualitätsstufe B.....	I-87
6.2.2	Auswertung tierexperimenteller Studien.....	I-89
6.2.3	Lungenfunktion.....	I-89
6.2.4	COPD.....	I-90
6.2.5	Asthma.....	I-91
6.2.6	Diskussion und Schlussfolgerung.....	I-92
6.3	Hypersensitivitäts-Pneumonitis (HP, synonym: Exogene Allergische Alveolitis, EAA).....	I-93
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen zur Machbarkeit eines KSS-Grenzwerts .....</b>	<b>I-95</b>
<b>8</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>I-99</b>

## 1 EINFÜHRUNG

TEIL I des Projekts betrifft die zentrale Thematik des Vorhabens: es erfolgt eine Machbarkeitsprüfung für einen toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeten Kühlschmierstoff (KSS) – Grenzwert. Teil II enthält weitergehend die Frage, ob und ggfs. unter welchen Bedingungen die Exposition gegenüber KSS als krebserzeugend eingestuft werden sollte und Teil III enthält die wichtige Frage der gesundheitlichen Bedeutung der Hautexposition gegenüber KSS.

In epidemiologischen Studien und in tierexperimentellen Untersuchungen werden häufig respirationstoxische Effekte mit der Exposition gegenüber KSS in Verbindung gebracht. Auch regulatorische Beurteilungsmaßstäbe (z.B. Arbeitsplatzgrenzwerte in den USA und in Schweden) basieren auf der Annahme von Gesundheitsgefährdungen durch Atemwegseffekte nach inhalativer KSS-Exposition.

Gegenstand dieses TEIL I (MACHBARKEITSPRÜFUNG) ist also

- die Prüfung der Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen KSS-Exposition und Atemwegseffekten,
- die Prüfung entsprechender quantitativer Zusammenhänge (Zuordnungen von Expositionshöhe und Effektstärke oder Effekt),

da aus der Verbindung beider Kriterien (Kausalität, Bestehen einer hinreichenden Dosis-Wirkungsbeziehung) die Machbarkeit für einen Grenzwert beurteilt werden kann.

Für die mögliche Aufstellung von sinnvoll in der Praxis einsetzbaren Grenzwerten für KSS-Gemische muss jedoch die Themenstellung modifiziert werden. Es könnte zwar erfolgreich sein, dass für einen neuen (ungebrauchten) KSS entsprechende Zusammenhänge auch quantitativ zu spezifizieren – da jedoch bekannt ist, dass sich das qualitative und quantitative Toxizitätsprofil für einen KSS in der Anwendung verändert, wäre ein entsprechendes Kontrollinstrument über einen Arbeitsplatzgrenzwert für ungebrauchte KSS im Sinne des präventiven praktischen Arbeitsschutzes nicht zielführend. Gehen wir jedoch vom gebrauchten KSS aus, so ergibt sich dessen Toxizität nicht notwendigerweise nur durch die ursprünglichen Inhaltsstoffe, sondern auch durch Kontaminanten (Reaktionsprodukte und eingeschleppte Verunreinigungen). Ferner ist nicht auszuschließen, dass bei der Metallbearbeitung Koexpositionen gegenüber weiteren Gefahrstoffen auftreten, die nicht klar von eingeschleppten Verunreinigungen unterscheidbar sind (z.B. Metallabrieb als gesonderte Partikelexposition sowie als Aerosolanteil des gebrauchten KSS). Dieses praktische Problem der Abgrenzung macht es einerseits unmöglich, einen sinnvoll einsetzbaren Grenzwert für KSS ohne Einschluss von Reaktionsprodukten und Verunreinigungen aufzustellen und führt andererseits zu einer gewissen Unschärfe beim Versuch, für einen gebrauchten KSS eine qualifizierte Effektschwelle oder eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit allgemeingültigem Charakter aufzustellen.

Vor diesem Hintergrund verschiebt sich die Zielsetzung für das vorliegende Projekt insgesamt und für die Frage der Machbarkeit eines Grenzwerts zum Schutz vor Respirationstoxizität durch Exposition gegenüber KSS speziell. Die Machbarkeitsprüfung erfolgt nun realistischer für das Szenario

**„Umgang mit Kühlschmierstoff-Gemischen bei der Metallbearbeitung“,**

verschiebt sich also von einem stoffzentrierten Thema zu einem Thema der *Tätigkeit* am Arbeitsplatz („Umgang mit...“). Es ist somit ausschlaggebend, dass die Anwendung von KSS das Expositionsszenario zwar dominiert, es wird jedoch nicht ausgeschlossen, dass weitere gesundheitsrelevante Einflüsse aus der Metallbearbeitung (wie die Einschleppung von Verunreinigungen in den KSS) eine begrenzte Teilursache für die beobachteten Effekte darstellen. Entsprechend soll der Schutz bei KSS-Exposition auch den Schutz vor weiteren, damit verknüpften gesundheitlichen Wirkungen, die aus der Metallbearbeitung stammen, einschließen. Diese Ausweitung darf jedoch nicht missverstanden werden: Sollte bei der Metallbearbeitung eine eindeutige Exposition gegenüber anderen Gefahrstoffen bestehen, die nicht mit der KSS-Exposition verknüpft ist, so sind die regulatorischen Maßnahmen für diese anderen möglichen Gesundheitseffekte, also z.B. Grenzwerte gegenüber Schweißrauchen, Lösemitteln, Metallstäuben, *zusätzlich (!) zur KSS-Exposition*, zu beachten und zu kontrollieren.

Insofern verschiebt sich die ursprüngliche Themenstellung. Gegenstand dieses TEIL I (Machbarkeitsprüfung) ist

- die Prüfung der Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber gebrauchten KSS in der Metallbearbeitung und Atemwegseffekten,
- die Prüfung entsprechender quantitativer Zusammenhänge (Zuordnungen von Expositionshöhe und Effektstärke oder Effekt).

Wenn im Folgenden die Begriffe „KSS-Grenzwert“ oder „KSS-Effektschwelle“ auftauchen, ist dies insofern eine verkürzte Ausdrucksweise.

Die Machbarkeitsprüfung erfolgt in mehreren Schritten:

- (1) Vorstellung der gewählten Methodik (Kapitel 2)
- (2) Datendokumentation mit neueren Studien, neueren Analysen/ Review-Arbeiten und neueren Bewertungen der Daten ab Publikationsjahr 2000 (Kapitel 3)
- (3) Darstellung der Exposition gegenüber KSS unter Berücksichtigung von Probenahme und Messverfahren (Kapitel 4)
- (4) Datendokumentation zur Toxizität einzelner Inhaltsstoffen von KSS (Kapitel 5)
- (5) Quantitative Abschätzung einer Effektschwelle für KSS (Kapitel 6)
- (6) Schlussfolgerung zur Machbarkeit eines KSS-Grenzwerts (Kapitel 7).

Auf ein Abkürzungsverzeichnis im vorangestellten Allgemeinen Teil des Gesamtberichts wird verwiesen.

## 2 METHODIK

Ausgangspunkt der vorliegenden Machbarkeitsprüfung sind neuere Studien mit quantitativer Charakterisierung respirationstoxischer Effekte bei Exposition gegenüber KSS. Diese Daten sind in Kapitel 3 berichtet, mit einem Exkurs, der auf andere, „systemische“ gesundheitliche Wirkungen außer der Respirationstoxizität eingeht (Abschnitt 3.4). Die dokumentierten epidemiologischen Studien zur Respirationstoxizität sind einer Qualitätsbewertung zu unterziehen, für die die Methodik in Abschnitt 2.1 vorgestellt wird. Die später zur Bewertung herangezogene Expositionshöhe bezieht sich auf das *inhalierbare* KSS-Gesamt-Aerosol [ $\text{mg}/\text{m}^3$ ]. In Abschnitt 2.2 wird begründet, warum das KSS-Gesamt-Aerosol als geeignetes Expositionsmaß unter mehreren möglichen Expositionsmaßen angesehen wird.

Allerdings liegen die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien zur KSS-Exposition oft nicht in dieser Form vor; stattdessen werden zum Beispiel Befunde zu alveolengängigem Aerosol direkt neben Befunden zu einatembarem Aerosol dokumentiert und sind insofern über eine quantitative Konversion zunächst vergleichbar zu machen. Auch tierexperimentelle Ergebnisse müssen vor Verwendung auf eine Humanexposition mit geeignetem Expositionsszenario umgerechnet und auf den Menschen extrapoliert werden. Abschnitt 2.4 beschäftigt sich mit den hier herangezogenen Konversions- und Extrapolationsfaktoren. Um die Frage zu beantworten, ob die beschriebenen respirationstoxischen Effekte verschiedener KSS-Typen auch von der *Effektlokalisation* ähnlich sind, ist die Beschreibung als „respirationstoxisch“ möglicherweise zu ungenau. Wir versuchen deshalb, die Effekte in verschiedenen Regionen des Atemtrakts getrennt zu analysieren und auch mechanistische Gemeinsamkeiten respirationstoxischer Effekte bei Exposition gegenüber verschiedenen KSS-Typen zu diskutieren. Die Systematik hierfür ist in Abschnitt 2.5 skizziert. Nicht immer ist die Expositionscharakterisierung mit dem KSS-Aerosol mit hinreichender Sicherheit der einzige Maßstab für eine gesundheitliche Bewertung der Respirationstoxizität. Grundsätzlich muss bei dem Konzept auch vorgesehen werden, dass bei speziellen Expositionsbedingungen auch andere Parameter auf ihre gesundheitliche Relevanz bei KSS-Exposition geprüft werden. Hierfür können flankierende, weitere Grenzwerte erforderlich werden. Diese Thematik wird in Abschnitt 2.3 aufgegriffen. Für die Schlussfolgerung muss dann methodisch beschrieben werden, unter welchen Umständen wir eine Machbarkeit für einen KSS-Grenzwert als gegeben ansehen würden und wann nicht (Abschnitt 2.6).

### 2.1 Qualitätsbewertung

Die vorliegende Machbarkeitsstudie basiert auf einer umfassenden Literaturlauswertung. Für Daten aus tierexperimentellen Studien erfolgt die Qualitätsbewertung auf Basis genereller Maßstäbe in der regulatorischen Toxikologie (hier nicht übergreifend dargestellt). Für epidemiologische Studien erfolgt die Qualitätsbewertung vor dem Hintergrund der hier spezifischen Fragestellung, die sich von den Qualitätsmaßstäben für eine Einzelstoffstudie unterscheiden.

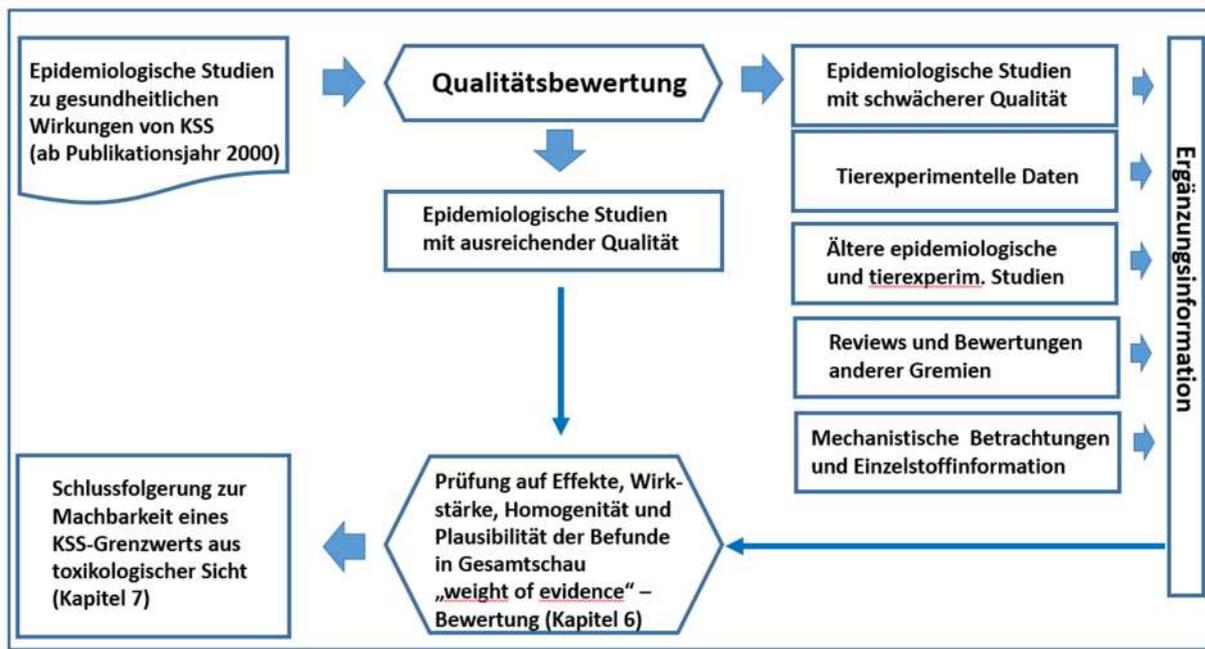
Als „KSS-ursächlich“ werden gesundheitliche Wirkungen eingeordnet, die entweder den einzelnen Inhaltsstoffen in einem KSS-Gemisch, dem ungebrauchten Gemisch insgesamt oder dem gebrauchten KSS und seinen Verunreinigungen und Reaktionsprodukten einschließlich typischen Koexpositionen bei der Metallbearbeitung zugeordnet werden können. Voraussetzung für eine KSS-Ursächlichkeit ist, dass die Verunreinigungen/ Reaktionsprodukte keinen *dominierende* Ursächlichkeit für den beobachteten Effekt zugemessen werden muss.

Die gesichteten Studien wurden entsprechend ihrer Datenqualität (insbesondere Studienkonzeption, Details zur Exposition wie Aussagen zum Typ/Rezeptur des KSS, Detaillierungsgrad der Expositionsmessung, medizinische Untersuchung oder Befragung, Korrektur von Störfaktoren) in insgesamt 5 Qualitätsstufen (QS) bewertet:

- A „hohe quantitative Relevanz für KSS-ursächlichen Effekt oder fehlenden KSS-ursächlichen Effekt ist gegeben“
- B „quantitative Relevanz für KSS-ursächlichen Effekt oder fehlenden KSS-ursächlichen Effekt ist gegeben, jedoch bemerkenswerte Unsicherheiten, z. B. wegen unklarem kausalen Einfluss durch Keimbelastung oder statistischen Mängeln in der Epidemiologie oder relevanten Mängeln in messtechnischer Expositionserfassung“
- C „qualitative Relevanz für KSS-ursächlichen Effekt oder fehlenden KSS-ursächlichen Effekt ist plausibel, jedoch keine ausreichende quantitative Auswertung möglich“
- D „mäßige oder schlechte quantitative Relevanz für KSS-ursächlichen Effekt oder fehlenden KSS-ursächlichen Effekt ist gegeben, wegen relevanter Unsicherheiten, z. B. wegen möglicherweise dominierendem Einfluss von Reaktionsprodukten, Verunreinigungen, Keimbelastung, oder Koexpositionen in der Metallbearbeitung“
- E „keine Relevanzaussage möglich, aber Relevanz nicht auszuschließen“

Diese Qualitätsstufen (QS A – E) werden den Studien in Tabelle I-1 zugeordnet (vgl. auch ANHANG 1) zugeordnet.

Die Einordnung der Qualitätsbewertung epidemiologischer Studien in die Methodik der Machbarkeitsprüfung ist in verdeutlicht.



**Abbildung I-1: Schematische Einordnung der Qualitätsbewertung epidemiologischer Studien in die Methodik der Machbarkeitsprüfung**

## 2.2 Expositionscharakterisierung

Die Expositionserfassung erfolgt bei Einzelsubstanzen üblicherweise durch Ausweisung einer Luftmassenkonzentration [ $\text{mg}/\text{m}^3$ ] für gasförmig vorliegende Substanzen oder als Staubfraktion (alveolengängiger Staub oder einatembarer Staub), ebenfalls mit zugeordneter Massenkonzentration [ $\text{mg}/\text{m}^3$ ]. Bei Gemischen mit teilweise (jedoch nicht ausschließlich) partikulär oder als Flüssigaerosol vorliegenden Inhaltsstoffen erfolgt demnach eine komplexere Expositionscharakterisierung, die berücksichtigen muss:

- dass die Gemische heterogen (unterschiedliche Inhaltsstoffe) zusammengesetzt sind,
- dass die gesundheitliche Wirkung nicht für alle möglichen Inhaltsstoffe im Einzelfall bekannt sein dürfte,
- dass die gesundheitliche Wirkung möglicherweise als Summenwirkung (oder auch überadditiv oder antagonistisch) auftreten kann,
- dass die gesundheitliche Wirkung möglicherweise auch durch eingeschleppte (z.B. mikrobielle Verunreinigungen) Noxen (mit-)bedingt sein kann,
- dass möglicherweise die gesundheitliche Wirkung vornehmlich durch bestimmte Leitsubstanzen (oder Stoffgruppen) als Inhaltsstoffe am besten - aufgrund von Korrelation mit der dominierenden Wirkung - charakterisiert werden kann,
- dass möglicherweise die gesundheitliche Wirkung vornehmlich durch bestimmte Fraktionen des Gemischs (also alternativ: Gesamt-Aerosol, extrahierbarer Anteil des Gesamt-Aerosols, flüchtiger Anteil der luftbürtigen Gesamt-Massenkonzentration, Summe: flüchtiger plus als Aerosol vorliegender Anteil der luftbürtigen Gesamt-Massenkonzentration) - aufgrund von Korrelation mit der dominierenden Wirkung - charakterisiert werden kann.

Die einzelnen Optionen sind zu prüfen:

### **Einzelstoffe**

Im vorliegenden Fall der Bewertung von KSS-Gemischen ist eine Expositionscharakterisierung über Einzelstoffe nicht möglich, da aufgrund unterschiedlicher KSS-Zusammensetzung und zum Teil fehlenden Grenzwerten mit teilweise fehlender oder schwierig zu entwickelnder Analytik eine Komplett-Kontrolle sich als illusorisch erweist. Weder für alle Einzelstoffe noch also für die Summe der Einzelstoffe mit fraktioneller Auslastung des stoffspezifischen Grenzwerts (nach Summenregel der ehemaligen TRGS 403) ist eine entsprechende Prüfung der Einhaltung von Beurteilungsmaßstäben möglich.

Allerdings kann es möglich und im Einzelfall erforderlich sein, *zusätzlich* zur Kontrolle über einen KSS-Grenzwert *auch* die Einhaltung von Einzelstoffgrenzwerten (individuell oder auch als Summen-Werte für Einzelstoffgruppen) zu überprüfen.

### **Leitsubstanzen**

Leitsubstanzen (oder Gruppen von Stoffen als Leitsubstanzgruppe; z.B. Gesamt-Alkanolamine in KSS) scheiden deshalb für eine Expositionscharakterisierung bei KSS-Grenzen aus, weil bisher keine oder nur völlig unzureichende Korrelationen zwischen gesundheitlicher Wirkung und den entsprechenden Leitsubstanzen/ Leitsubstanzgruppen vorliegen. Wenn denn solche Studien künftig etabliert werden, wäre der Gültigkeitsbereich entsprechender KSS-Grenzwerte vermutlich sehr beschränkt, weil die Zusammensetzung von KSS-Gemischen sehr heterogen ist, was bedeutet, dass in bestimmten Formulierungen keine oder nur eine kleine Menge der entsprechenden Leitsubstanz enthalten ist. Auch die Zuordnung gesundheitlicher Effekte von KSS zu z.B. Mineralöl als Leitsubstanz, die mit relevanten Anteilen in KSS vorkommt, scheitert daran, dass zumindest für wasserbasierte KSS keine repräsentativen Studien zur Wirkung allein mit dem Öl vorliegen (vorliegende Mineralöl-Grenzwerte gelten für den reinen, nichtadditivierten Stoff) und dass dann keine Gültigkeit für einen großen Anteil moderner KSS-Formulierungen angenommen werden kann.

Allerdings kann es möglich und ergänzend sogar erforderlich sein, *zusätzlich* zur Kontrolle über einen KSS-Grenzwert auch die Einhaltung von Grenzwerten für bestimmte Leitsubstanzen (oder Leitsubstanzgruppen) vorzusehen (vgl. Abschnitt 2.3).

### **Fraktionen des Gemischs**

Es bietet sich an, die Exposition gegenüber dem Gesamt-Aerosol zur Expositionscharakterisierung bei Festlegung eines KSS-Grenzwerts heranzuziehen. Der flüchtige (dampfförmige) Anteil der Exposition wird dabei nicht berücksichtigt. Dabei wird bei der Analytik üblicherweise nur eine Teilmenge des Gesamt-Aerosols erfasst, der mit einem Lösemittel extrahierbare Teil. Mit Gesamt-Aerosol ist aber auch der Teil gemeint, der nicht mit einem Lösemittel extrahierbar ist, der „nicht-extrahierbare Teil“. Dies ist damit begründet, dass die meisten und besten vorliegenden epidemiologischen Studien zu gesundheitlichen Effekten durch Exposition gegenüber KSS mit dem Gesamt-Aerosol korreliert sind oder (über eine orientierende Umrechnung; vgl. Abschnitte 2.4 und 4.1.2) korrelierbar sind. Ob diese Korrelation schließlich ausreichend für die Etablierung eines KSS-Grenzwerts ist, ist Gegenstand dieser Machbarkeitsprüfung. In jedem Fall ist der Bezug zum Aerosol zur Expositionscharakterisierung derzeit die einzig machbare Option. Nur wenn auch die nicht

extrahierbaren und extrahierbaren Anteile des Aerosols eingeschlossen sind, kann eine breite Gültigkeit eines Grenzwerts für verschiedene KSS-Typen (mit verschieden-extrahierbaren Anteilen) erwartet werden und kann die Wirkung von möglichen Verunreinigungen und Reaktionsprodukten (mit variablem extrahierbarem Anteil) angemessen in die Bewertung eingeschlossen werden. Eine Expositionscharakterisierung gegenüber der Summe (Aerosol plus Dampf) ist derzeit für die Bewertung von KSS-Gemischen nicht möglich, da keine (oder nur völlig unzureichende und nicht repräsentative) Studien zur gesundheitlichen Wirkung in Bezug auf diesen Summenwert vorliegen. Im Rahmen der Schlussfolgerungen (Kapitel 7) wird zudem begründet, dass die Einschränkung der Expositionscharakterisierung auf das Aerosol auch toxikologisch begründet ist.

Allerdings kann es möglich und ergänzend sogar erforderlich sein, *zusätzlich* zur Kontrolle über einen KSS-Grenzwert für das Aerosol auch die Einhaltung von Grenzwerten für die flüchtige Fraktion (oder die Summe aus flüchtiger Fraktion und Gesamt-Aerosol) vorzusehen (Abschnitt 2.3).

### **Expositionscharakterisierung gegenüber Partikelgrößenfraktion**

Wenn demnach die Expositionscharakterisierung gegenüber dem Aerosol erfolgt, muss zusätzlich eine Festlegung vorgenommen werden, welche Partikelgröße hierfür erfasst und kontrolliert werden soll; es wäre grundsätzlich ein Bezug zu alveolengängigen (A-Staub) oder inhalierbaren Partikeln (E-Staub) möglich. Wir sehen hier einen Bezug zum E-Staub vor, weil (i) wesentliche respirationstoxische Effekte auch im oberen Atemtrakt (ohne notwendige Deposition in den tieferen Atemwegen) zu diskutieren sind, (ii) die E-Staub-Fraktion auch die A-Staub-Fraktion einschließt und somit implizit (jedoch nicht in klar definierbarem Ausmaß) auch ein Schutz vor Effekten in den tieferen Atemwegen mit dieser Expositionscharakterisierung über E-Staub eingeschlossen sind, (iii) die verschiedenen Bearbeitungsverfahren wie Fräsen, Bohren, Schleifen zu variablem E- und A-Staub-Anteil führen, und damit der E-Staub weniger Gefahr der Expositionsunterschätzung liefert, (iv) die vorliegenden epidemiologischen Studien entweder mit einatembarem Aerosol oder mit Aerosol-Partikelgrößenverteilungen vorgenommen wurden, die eine Umrechnung auf die einatembare Fraktion zumindest orientierend erlauben (vgl. Abschnitte 2.4 und 4.1.1).

## **2.3 Flankierende Grenzwerte**

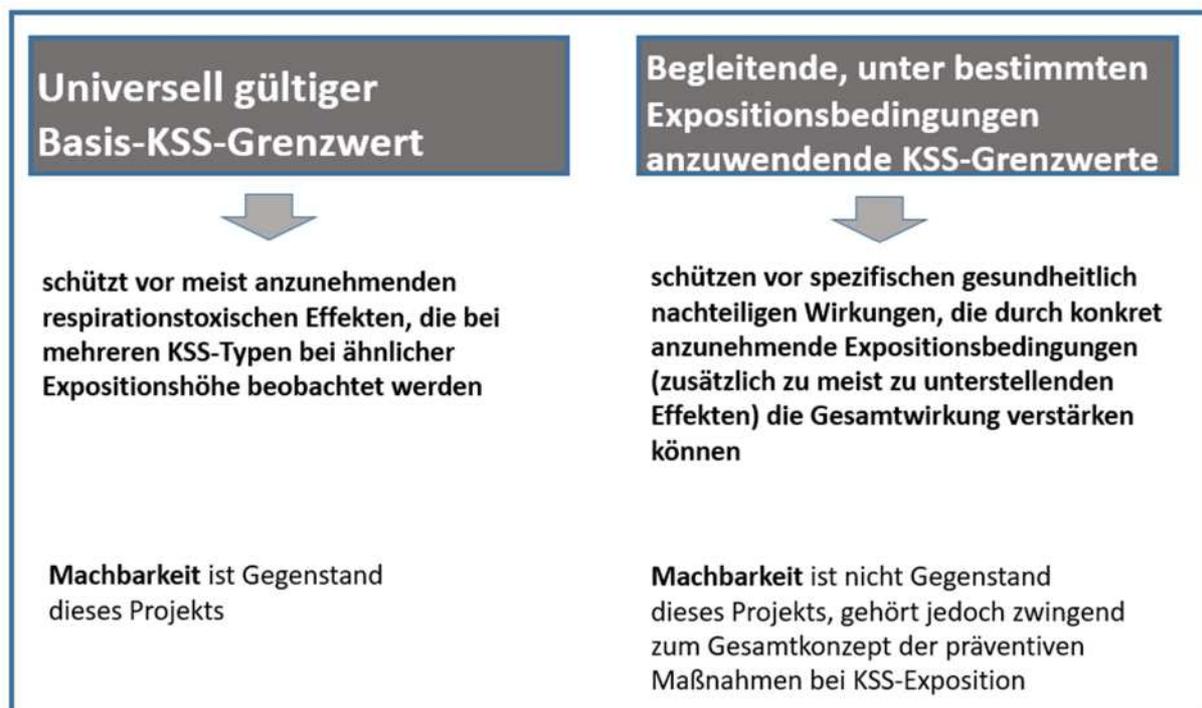
Die hier vorgeschlagene und in der Methodik der Machbarkeitsprüfung angewandte Expositionscharakterisierung bei einem KSS-Grenzwert bezieht sich auf das Gesamt-Aerosol (Abschnitt 2.2). Es ist jedoch zu bedenken, dass dieses Maß für die Beschreibung einer Wirkstärke oder Effektschwelle grundsätzlich nicht vollständig befriedigen kann. Wenn ein Grenzwert umfassend gesundheitliche Beeinträchtigungen vermeiden soll, dann ist diese Anforderung bei heterogenen KSS-Gemischen mit heterogenen Verunreinigungen bei heterogenen Anwendungsbedingungen nicht ohne Abstriche zu erfüllen oder es wird ein überkonservativer Grenzwert etabliert. Das bedeutet nicht, dass die Angabe eines gesundheitlich begründeten KSS-Grenzwerts nicht machbar wäre, sondern es bedeutet zunächst nur, dass möglicherweise zusätzlich spezifischere Kontrollmöglichkeiten genutzt werden müssen, um den Gesundheitsschutz ausreichend gewährleisten zu können.

Der Begriff „spezifisch“ bedeutet dabei, dass solche flankierenden Kontrollmöglichkeiten sich speziell z.B.

- auf den im Einzelfall eingesetzten KSS-Typ,

- auf die Formulierung mit kritischen Inhaltsstoffen,
- auf einen temperaturabhängig hohen Anteil flüchtiger Stoffe,
- auf spezielle Verunreinigungen durch Bearbeitung krebserzeugender Metalllegierungen,
- auf Verunreinigungen durch mikrobielle Belastungen des KSS

beziehen können. Auch neue Erkenntnisse, zum Beispiel über relevante gesundheitliche Wirkungen von (semi-) flüchtigen Substanzen im KSS-Gemisch, können zu solchen ergänzenden Kontrollmaßnahmen, also der Notwendigkeit der Aufstellung flankierender Grenzwerte, führen. Der Zusammenhang wird in Abbildung I-2 zusammenfassend erläutert.



**Abbildung I-2: Schematische Darstellung des Gesamtkonzepts für KSS-Grenzwerte**

## 2.4 Auswahl von Konversions- und Extrapolationsfaktoren

Zweck einer Konversion von Expositionsangaben gegenüber KSS-Formulierungen ist es nicht, für künftige Messungen diese oder andere Konversionsfaktoren vorzuschlagen, sondern nur, im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie die bestehenden Effektkonzentrationen aus früheren epidemiologischen Studien ungefähr (also nur größenordnungsmäßig) so zu transformieren, dass etwa identische Aerosolfraktionen gegenübergestellt werden können.

Es sind verschiedene Konversionsfaktoren (oder Extrapolationsfaktoren bei tierexperimentellen Daten) zu betrachten, um vergleichbare Expositionsangaben zu erhalten. Im Einzelnen muss

- jeweils die gleiche Aerosolgrößenfraktion betrachtet werden,
- jeweils die extrahierbare und nichtextrahierbare Aerosolmasse gemeinsam betrachtet werden,

- jeweils geprüft werden, ob statt einer personengebundenen Messung eine Arbeitsbereichsmessung („stationary MWF-concentration“/ „workshop general air“ ) zugrunde gelegt wurde.

Wegen der großen Unsicherheit der in der Literatur berichteten Konversionsfaktoren prüfen wir in dieser Machbarkeitsstudie die Auswirkungen je einer Spanne von Faktoren für die Konversion. Die abschließende Auswahl (innerhalb dieser Spanne oder auch abweichende Werte) ist nicht Gegenstand der vorliegenden Machbarkeitsstudie. Die Exposition soll nach einer solchen Kalibrierung einheitlich in der Einheit: „extrahierbares und nichtextrahierbares Gesamt-Aerosol, als einatembare Fraktion“ (E-Staub) gegenübergestellt werden können. Eine solche Umrechnung war also nur dann erforderlich, wenn die in der Literatur berichtete Studie nicht bereits auf der Basis von „inhalierbarem Gesamt-Aerosol“ durchgeführt wurde.

<b>Aerosolfraktion (→ Umrechnung)</b>	<b>Konversionsfaktor</b>
A-Staub → E-Staub:	2 - 4
Thorax-gängiger-Staub:→ E-Staub:	1,8 - 3
„total“-Staub → E-Staub:	1,5 – 2
Direktanzeiger- Staub→ E-Staub:	2 – 3

### **Umrechnung auf die Summe extrahierbarer und nichtextrahierbarer Anteile vom Aerosol**

Aerosole werden bei der Probenahme meist über den Niederschlag auf einem Filter erfasst. Anschließend kann entweder die Gesamtmasse angegeben werden oder der mit bestimmten Lösemitteln extrahierbare Anteil. Dieser extrahierbare Anteil unterscheidet sich je nach Zusammensetzung bei den verschiedenen KSS-Typen (nichtwassermischbare, wasserhaltige KSS). Die Evaporation vom Filter ist ebenfalls unterschiedlich bei den unterschiedlichen KSS-Typen und sollte bei der Standardisierung fixiert werden, um diese Quelle der Angabe unterschiedlicher Massenkonzentrationen zu vermeiden. Beim extrahierbaren Anteil können auch eingeschleppte Fremdöle enthalten sein. Wenn der nicht-extrahierbare Anteil ebenfalls quantifiziert wird, kann es sich dabei um Bestandteile des KSS handeln (zum Beispiel ist bei Extraktion mit Tetrachlorethen bei synthetischen KSS ein relevanter Anteil der KSS nicht extrahierbar) oder es handelt sich um Verunreinigungen, Reaktionsprodukte und Koexpositionen, die partikulär, also als nichtextrahierbare Aerosole, vorliegen.

Im vorliegenden Projekt wird angenommen, dass bei „Tätigkeiten in der Metallbearbeitung unter Verwendung von KSS“ auch die nichtextrahierbaren Anteile der KSS und die zusätzlichen nichtextrahierbaren Kontaminationen zur Wirkung beitragen können und somit in der Expositionserfassung zu berücksichtigen sind. Es wird also eine Angabe der Gesamtmasse von Aerosolen als Expositionsgröße herangezogen. Soweit diese nicht genannt ist, erfolgt in dieser Machbarkeitsstudie eine pragmatische Umrechnung auf Basis der in der Literatur genannten Konversionsfaktoren:

Zur Umrechnung von Analysedaten im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie wird ein

### **Konversionsfaktor von 1,5**

herangezogen. Auch für diese Konversion gilt: Zweck einer Konversion ist es nicht, für künftige Messungen diesen oder einen anderen Konversionsfaktor vorzuschlagen, sondern nur, im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie die bestehenden Effektkonzentrationen aus früheren epidemiologischen Studien ungefähr (also nur größenordnungsmäßig) so zu transformieren, dass identische Aerosolfractionen gegenübergestellt werden können.

### **Stationäre oder personengebundene Messung**

Die Expositionshöhe gegenüber KSS in der Raumluft von Werkhallen („area“) und personenbezogenen Messungen („personal sampling“) kann sich unterscheiden. Diese Unterschiede können einzelne Partikelgrößenfraktionen betreffen oder auch die gesamte Aerosolkonzentration. Abschnitt 4.1.3 enthält hierzu eine in der Literatur berichtete Auswertung. Es scheint danach zwar durchaus möglich, dass Unterschiede in der Aerosolkonzentration zu berücksichtigen sind, ein Großteil der vergleichenden Messwerte zeigt jedoch keine systematische Unterschätzung, wenn stationäre Messwerte identisch behandelt werden wie personenbezogene Messwerte. Außerdem gehen die oben genannten Konversionsfaktoren für die Partikelgröße bereits stationäre und personenbezogene Werte ein, so dass es bei einer gesonderten Berücksichtigung zu einer doppelten Einrechnung dieses Teilfaktors kommen kann. Ohne die Vorgehensweise bei der Festlegung eines Grenzwerts zu präjudizieren, wird deshalb für die Kalibrierung der vorliegenden epidemiologischen Studien mit stationärer Messung ein

### **Konversionsfaktor von 1**

in der vorliegenden Auswertung herangezogen. Zweck dieser Konversion ist es nicht, für künftige Messungen diesen oder einen anderen Konversionsfaktor vorzuschlagen, sondern nur, im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie die bestehenden Effektkonzentrationen aus früheren epidemiologischen Studien ungefähr (also nur größenordnungsmäßig) so zu transformieren, dass sie alle in identischer Einheit gegenübergestellt werden können.

### **Tierexperimentelle Expositionsangaben**

Um Angaben aus dem Tierexperiment mit Expositionsangaben aus epidemiologischen Studien vergleichbar zu machen, müssen diese a) auf den Menschen umgerechnet werden, b) auf das chronische Expositionsszenario umgerechnet werden, das bei epidemiologischen Studien üblicherweise anzunehmen ist.

Bei Aerosolen, die zu einer lokalen Wirkung führen, erfolgt eine Berechnung der „Human-Equivalent-Concentration“ (HEC) unter Berücksichtigung der Dosimetrie. Es wird bei dem KSS-Gemisch davon ausgegangen, dass dieses nur teilweise löslich im Respirationstrakt ist, so dass eine mäßige Akkumulation der Aerosole/Partikel in den Alveolarmakrophagen unterstellt wird (Verlangsamung der mechanischen Clearance aus dem unteren Respirationstrakt). Da der Fokus nicht nur auf dem unteren Atemtrakt liegt sondern auch die Deposition der Aerosole im oberen Respirationstrakt und im Thorakalbereich betrachtet wird, wird vereinfachend eine

### **HEC von 1**

angenommen, wobei jedoch wegen der kürzeren Expositionsdauer im Tierexperiment pro Tag und wegen der erhöhten körperlichen Aktivität des Menschen grundsätzlich ein

### Umrechnungsfaktor von 2

für ein chronisches Expositionsszenario (8 Stunden/ Tag) unterstellt.

Bei subchronischen tierexperimentellen Studien wird ein

### Zeitextrapolationsfaktor von 2

zur Extrapolation auf chronische Studien angenommen (bestätigt durch die Wirkungsverstärkung bei den NTP-Studien zu KSS im Vergleich subchronische vs. chronische Exposition). Für die Berücksichtigung der Interspeziesvariabilität wird standardmäßig ein

### Extrapolationsfaktor von 5

einbezogen.

In den NTP Studien zur Toxizität und Kanzerogenität von neuen (ungebrauchten) KSS-Gemischen wurde die Konzentrationsbestimmung in der Expositionsatmosphäre mittels eines optischen online Partikelzählers durchgeführt. Der Partikelzähler wurde für die chronische Studie mit gravimetrischen Filtermessungen kalibriert. Für die gravimetrische Bestimmung wurden die Filter mehrfach mit n-Hexan extrahiert und der nach Trocknung und Evaporation verbleibende Rückstand ausgewogen. Nichtextrahierbare oder flüchtige Bestandteile werden mit dieser Methode also nicht erfasst. Diese Angabe ist sehr ungenau und ist dem ungebrauchten KSS zuzuordnen. Insofern werden die tierexperimentellen Angaben nur für Plausibilitätsüberlegungen herangezogen.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass eine Effektkonzentration im Tierexperiment in eine Humankonzentration über einen

### Gesamtfaktor von 10 (Basis: chronische Tierstudie) und von 20 (Basis: subchronische Tierstudie)

auf die korrespondierende E-Staub-Konzentration beim Menschen zu extrapolieren ist. Es ist zu beachten, dass diese Faktoren beim Startpunkt eines  $LOAEC_{\text{Tier}}$  in einen humanäquivalenten  $LAEC_{\text{HEC}}$  für das berufliche Expositionsszenario bei chronischer Expositionsdauer umgerechnet werden. Für die Abschätzung der entsprechenden Effektschwelle wird im Allgemeinen ein weiterer Extrapolationsfaktor von 3 veranschlagt.

## 2.5 Systematik respirationstoxischer Effekte

Wir betrachten in Kapitel 6 respirationstoxische Effekte differenziert nach Lokalisation, also nach oberem Atemtrakt (URT) und unterem Atemtrakt (LRT), wobei beim unteren Atemtrakt auch Effekte im Tracheobronchialbereich einbezogen werden. Nach Hannu et al. (2013) ordnen wir nasale Effekte und Larynxeffekte dem URT-Bereich zu. Hannu et al. sehen auch Augenreizungen als indikativ für URT-Effekte. Nach Fornander et al. (2013) beziehen wir explizit Hinweise auf Entzündungen im Rachenraum (trockender, rauher Rachen) auf den URT-Bereich. Sensorische Reizungen beziehen sich üblicherweise auf den URT (Brüning et al., 2014).

Als Hinweis auf LRT-Effekte werden nach Hannu et al. (2013) Atemnot, pfeifende Atemgeräusche („wheezing“) und Husten eingeordnet. Zusätzlich müssen Lungenfunktionsstörungen wie reduziertes Atemminutenvolumen dem LRT und Befunde in der Bronchio-

Alveolarflüssigkeit (BALF) und spezielle pulmonale sensorische Reizungen (Schaper und Detwiler, 1991) den LRT-Effekten zugeordnet werden.

Andere Abgrenzungen differenzieren stärker nach mechanistischen Gesichtspunkten. Danach werden insbesondere sensorische Reizungen (im oberen und unteren Respirationstrakt), Asthma und Exogene Allergische Alveolitis (EAA; auch: Extrinsische Allergische Alveolitis oder Hypersensivitätspneumonitis, HP) als Kategorien diskriminiert.

Die Systematiken ergeben überlappende Zuordnungen, da z.B. Rhinitis als Effekt im oberen Atemtrakt auch als mögliche Vorstufe von Asthma angesehen wird; auch Husten und pfeifende Geräusche („wheezing“) können oft nicht von asthmatischen Reaktionen abgegrenzt werden. Eine angemessene Zuordnung kann oft nachträglich nicht eindeutig erfolgen, so dass die berichtete Symptomatik mechanistisch nicht regelmäßig korrekt gedeutet wird.

Diese Unsicherheit muss bei der folgenden Betrachtung berücksichtigt werden. Andererseits liefern ähnliche Effekte aus mehreren Studien aus unterschiedlichen Ländern mit verschiedenen Kühlschmierstofftypen einen relevanten Hinweis auf eine Kausalität und Repräsentativität, dass also die Effekte tatsächlich der Metallbearbeitung mit Kühlschmierstoffen zuzuordnen sind und dass die Effekte auch bei unterschiedlichen konkreten Formulierungen dennoch in ähnlicher Weise auftreten. Sofern sich die Wirkstärke oder die Art der Effekte zwischen den KSS-Typen unterscheiden, liefern die Befunde aber auch Möglichkeiten für gewisse Differenzierungen.

Die folgende Analyse versucht also eine quantitative Auswertung von Effektdaten sowohl mit Blickwinkel auf die Lokalisation (URT, LRT) wie mit Blickwinkel auf mechanistische Gemeinsamkeit.

Dabei erfolgt jedoch keine differenzierte Auswertung hinsichtlich der Exogenen Allergischen Alveolitis, da hier kausal unzweifelhaft ist, dass diese (zumindest *vornehmlich*) durch mikrobielle Belastung des KSS bedingt ist. Während bei allen anderen respirationstoxischen Effekten für wasserbasierte KSS ein gewisser (nicht genauer zu quantifizierender) Einfluss der mikrobiellen KSS-Belastung nicht auszuschließen ist, steht bei EAA die Keimbelastung (inkl. der Endotoxinbelastung) eindeutig im Vordergrund. Nach der Abgrenzung des vorliegenden Berichts erfolgt demnach keine weitere Diskussion für diesen respirationstoxischen Endpunkt.

## 2.6 Machbarkeitsprüfung

Die Machbarkeit für einen (oder mehrere) KSS-Grenzwerte ist zu prüfen. Die Kriterien für die Annahme der Machbarkeit sind:

- Befunde aus epidemiologischen Studien müssen zumindest über eine „weight of evidence“-Bewertung in qualitativ ausreichenden Studien ein homogenes Bild von der *Lokalisation der beobachtbaren Effekte* innerhalb des Atemtrakts geben.
- Befunde aus epidemiologischen Studien müssen zumindest über eine „weight of evidence“-Bewertung in qualitativ ausreichenden Studien ein quantitativ homogenes Bild *von der ungefähren Höhe einer Effektschwelle und erster adverser Effekte* („lowest adverse effect concentration“; LAEC) geben. Der „weight of evidence“-Beleg wird insbesondere dann angenommen, wenn einzelne Studien unterstützend eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ aufweisen.

- Befunde aus tierexperimentellen Studien müssen (unter Berücksichtigung, dass es sich hier in der Regel um ungebrauchte KSS handelt) die Ergebnisse aus der Epidemiologie qualitativ (endpunktmäßig) und quantitativ (extrapolierte Effektschwelle) stützen.
- Zentrale Befunde aus älteren epidemiologischen Studien sollten (unter Berücksichtigung möglicher Änderungen in Zusammensetzung der KSS, KSS-Typ und Expositionshöhe) nicht im Widerspruch zu der Bewertung auf Basis neuerer Befunde stehen (in Bezug auf Effektlokalisation und ungefähre Effektschwelle).
- Das gewählte Expositionsmaß (also: Gesamt-Aerosol als einatembarer Staub) sollte auch mechanistisch als plausibel bestätigt sein.
- Der anderenorts festzulegende KSS-Grenzwert sollte in der hier abgeschätzten Größenordnung auch messtechnisch kontrollierbar sein.
- Es ist begleitend ein ergänzendes Konzept erforderlich, das den Umgang mit Unsicherheiten aus der durchgeführten Bewertung adressiert, so dass auch für wahrscheinliche, möglicherweise mit der Bewertung nicht ausreichend abgedeckte gesundheitlichen Wirkungen adäquate Kontrollmöglichkeiten und Präventivmaßnahmen ergriffen werden können.

Sollten die oben genannten Kriterien der Machbarkeit nur für einzelne KSS-Typen erfüllt sein, ist diese Differenzierung zu erläutern und zu begründen.

Die Machbarkeit für die Aufstellung eines KSS-Grenzwerts wird insbesondere bei folgenden Begrenzungen der Datenlage, Widersprüchlichkeiten und Unsicherheiten dennoch angenommen, wenn durch die oben genannte „weight of evidence“-Begründung unterstützt:

- Einzelne in die Bewertung eingeschlossene epidemiologische Studien oder tierexperimentelle Daten erfüllen bei isolierter Betrachtung nicht die gewünschten Qualitätskriterien.
- Es wird bei ähnlicher quantitativer Wirkstärke je ein unterschiedlicher Wirkungsmechanismus („mode of action“; MoA) für respirationstoxische Effekte bei verschiedener Zusammensetzung des KSS-Gemischs/ des KSS-Typs nahegelegt oder vorgefunden.
- Es verbleiben relevante Unsicherheiten zum MoA und zu den Einflussfaktoren auf die beobachtete Wirkung in den berücksichtigten Studien (z.B. Diskussion eines immunologischen oder nichtimmunologischen Wirkprinzips ohne abschließende Klärung; Diskussion eines Einflusses mikrobieller Verunreinigungen auf den beobachteten Effekt ohne abschließende Klärung).
- Es verbleiben Unsicherheiten in der Qualität der angewandten Messtechnik (Probenahme und/oder Analytik) in einzelnen berücksichtigten Studien (z.B. ausreichender Abstand zur Bestimmungsgrenze/ Nachweisgrenze; adäquate Kontrolle um Verflüchtigung von Aerosolen).

Andererseits wäre insbesondere dann *keine* Machbarkeit für die Aufstellung eines KSS-Grenzwerts gegeben, wenn

- die in ausreichend qualifizierten epidemiologischen Studien beobachteten Endpunkte mit Wahrscheinlichkeit nicht kompatibel sind (zum Beispiel, dass eine gute Studie klar negative Befunde zu einem untersuchten Endpunkt zeigt, während eine andere ähnlich qualifizierte Studie unter vergleichbaren Expositionsbedingungen klar positive Befunde dokumentiert)

- wenn maßgebliche tierexperimentelle Befunde oder die Tierversuche insgesamt in einer „weight of evidence“-Betrachtung den Humandaten qualitativ und quantitativ (nach Extrapolation auf das Human-Expositionsszenario) eindeutig widersprechen,
- wenn die Spanne der als qualifiziert abgeleiteten Effektschwellen oder LAEC auch bei Einschränkung auf bestimmte KSS-Typen eine Größenordnung übersteigt (Heterogenität der Befunde spricht gegen Machbarkeit),
- wenn die Kontrollierbarkeit mittels Arbeitsplatzmessungen zur Einhaltung des Grenzwerts nicht gewährleistet werden kann (auch nicht nach Etablierung möglicherweise erst noch zu entwickelnder Messstrategien, deren Aufstellung jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Machbarkeitsstudie ist),
- wenn kein Konzept vorgelegt werden kann, um ggfs. verbleibende Unsicherheiten in der Bewertung durch ergänzende Kontrollmaßnahmen aufzudecken und präventiv zu adressieren. So muss nach Abschnitt 2.3 (Abbildung I-2) z.B. dargelegt werden, ob und ggfs. wie die hier nicht explizit behandelte Problematik mikrobieller Verunreinigungen ergänzend durch Kontrollmaßnahmen adressiert werden.

## 3 DATENDOKUMENTATION

### 3.1 Einführung

Die vorliegende Datendokumentation beschränkt sich auf Publikationen nach dem Jahr 2000. Die publizierten Studien können jedoch Expositionszeiträume vor 2000 beinhalten. Insbesondere bei Übersichtsarbeiten und bei Follow-Up- und Longitudinalstudien sowie bei Grenzwertableitungen basieren die Daten teilweise auf länger zurückliegender Exposition.

Die Datendokumentation erfolgt für epidemiologische Studien und für tierexperimentelle Studien im Wesentlichen tabellarisch, nach Möglichkeit mit Ausweis von

#### Epidemiologie

- Studienidentifikation (Quelle)
- Studientyp (z.B. Kohortenstudie, Querschnittsstudie etc.)
- KSS-Typ (wassergemischt (wg), teilsynthetisch (semisyn), synthetisch (syn), nichtwassermischbar (nw); wg, semisyn und syn-KSS werden auch mit dem Begriff wasserbasierte KSS zusammengefasst)
- Expositionshöhe (möglichst spezifiziert, z.B. Mittelwert, Spanne, Anzahl der Messungen, Partikelgröße, Sammel- und Messmethode etc.)
- Detailangaben zur Exposition gegenüber Einzel-Inhaltsstoffen und Verunreinigungen (soweit ausgewiesen)
- Keimbelastung (Detaillierung der Berichterstattung, Quantitative Angaben, etc.)
- Expositionsprofil (Beschäftigungsdauer, Zeitraum, Tätigkeit etc.)
- Expositionsort (Deutschland, EU, etc.)
- Größe des Exponiertenkollektivs (inkl. ggfs. Größe der Kontrollgruppe(n))
- Behandlung von Störfaktoren (z.B. Rauchen)
- Beobachtete gesundheitliche Wirkung (differenziert nach Wirkungen im oberen oder unteren Respirationstrakt, Asthma, Hypersensitivitätspneumonie etc.)
- Quantitative Effektangaben ( in der Regel in mg/m<sup>3</sup>; ggfs. zugeordnetes Effektniveau: z.B. „LOAEC“ und/ oder Exzessrisiko (Odds Ratio etc.))
- Qualitätsbewertung der Aussagekraft der Studie (vgl. Abschnitt 2.1)
- Bemerkungen (ggfs. Kommentierung, soweit nicht aus tabellarischer Listung in anderen Spalten kenntlich),

#### sowie tierexperimentellen Befunden

- Studienidentifikation (Quelle)
- Studiencharakteristik (Größe der Expositionsgruppen, Höhe, Dauer, Pfad der Exposition, etc.)
- Respirationstoxische Wirkungen (quantitativ, Art des Effekts, Zuordnung zu Expositionsgruppe, zugeordnetes Effektniveau, z.B. „LOAEC“ etc.)
- Zusammensetzung des getesteten KSS (KSS-Typ; ggfs. Ausweisung von Inhaltsstoffen, Angaben zu Verunreinigungen; etc.)
- Bemerkungen (ggfs. Kommentierung, soweit nicht aus tabellarischer Listung in anderen Spalten kenntlich).

Die Studienbefunde werden in der Regel nur tabellarisch präsentiert (als zusammengefasste Übersicht in Tabelle I-1 (Auszüge), Abschnitt 3.2.1, sowie als vollständige Tabelle in ANHANG

1) und nur die Studien mit besserer Qualität werden nochmal textlich knapp vorgestellt (Epidemiologie: Qualitätsstufe B; vgl. Abschnitt 3.2.2; Die Tierstudien werden als zusammengefasste Übersicht in Tabelle I-2, Abschnitt 3.3.1 (Auszüge) vorgestellt. Die besonders relevanten Studien aus dem National Toxicology Program (NTP) der USA werden in Abschnitt 3.3.2 zusammengefasst. Die Bewertung der dokumentierten Studien in Hinblick auf die quantitative Aussagekraft zur Ableitung eines KSS-Grenzwerts erfolgt in Kapitel 6.

Erkenntnisse zur gesundheitlichen Bewertung von Inhaltsstoffen von KSS-Gemischen werden nicht im Einzelnen dokumentiert (keine Einzelstoffdatenabfrage erfolgt); zentrale Wirkungen sind jedoch aus der EinzelstoffEinstufung und aus den Begründungen bestehender Grenzwerte erkenntlich, die jeweils in Kapitel 5 referiert und in Kapitel 6 bei der Bewertung der Gemische einbezogen sind.

## **3.2 Epidemiologische Studien**

### **3.2.1 Übersicht**

Eine Übersicht der epidemiologischen Studien zu respirationstoxischen Effekten nach KSS-Exposition seit dem Jahr 2000 liefert die folgende Tabelle I-1. Es handelt sich insgesamt um 32 Studien (teilweise mit mehreren Publikationen zum identischen Kollektiv). Die komplette Dokumentation der 32 Studien mit allen Dokumentationskriterien (vgl. Abschnitt 3.1) befindet sich in ANHANG 1, während Tabelle I-1 im Berichtsteil jeweils nur auszugsweise Eckpunkte der Studien enthält.

Keine der Studien wird als hochqualifiziert im Sinne einer eindeutigen kausalen quantitativen Zuordnung von Effekten (oder fehlenden Effekten) zu einer Exposition gegenüber KSS eingeordnet (keine Qualitätsstufe A; vgl. Abschnitt 2.1 zu den Qualitätskriterien). Fünf Studien besitzen ausreichende Qualität, um eine quantitative Zuordnung von gesundheitlichen Wirkungen mit Expositionshöhen zu ermöglichen. Wegen der Unsicherheiten zum wirksamen Agens und wegen der Unsicherheiten aufgrund der epidemiologischen Aufbereitung (in der Regel Querschnittsstudien mit Fragebogenerfassung des Effekts mit möglichem Recall-Bias) wurde jedoch nur Qualitätsstufe B zugeordnet. Diese fünf Studien sind im Folgenden knapp zusammenfassend berichtet. Neun Studien wurden wegen deutlicherer qualitativer Mängel der Qualitätsstufe C zugeordnet. Somit wird diesen QS-C-Studien zwar eine unterstützende Bedeutung für das Gesamtergebnis zugeordnet, weder ein Widerspruch noch eine Bestätigung der Befunde von Studien aus Gruppe B wird jedoch eine zentrale Bedeutung zugemessen. Zwölf Studien besitzen eine noch schwächere Aussagekraft und erhalten somit eine geringfügige Gewichtung in der Gesamtbewertung. Bei sechs Studien der Qualitätsstufe E war keine Bewertung möglich, insbesondere deshalb, weil keine explizite Angabe zur KSS-Typ und/oder zur Expositionshöhe aus den Studien hervorging. Sie werden nur der Vollständigkeit halber berichtet.

Die meisten aktuellen (nach dem Jahr 2000 publizierten) epidemiologischen Studien beziehen sich auf wasserbasierte KSS-Typen (wg-, semisyn-, syn- KSS). Es ergeben sich teilweise Differenzierungen in der Toxizität dieser drei KSS-Typen im Einzelbericht (ggfs. im Studienreport und in der Tabelle berichtet). Die mit Qualitätsstufe B bewerteten Studien beziehen sich auf überwiegend wassergemischte KSS (Jaakkola et al., 2009), wasserbasierte KSS einschließlich semisynthetischer, synthetischer und wassergemischter KSS (Fornander et al., 2013; Kennedy, 2010; Lillienberg et al., 2010) und semisynthetische KSS (Meza et al., 2013).

Obwohl Mischexposition gegenüber mehreren KSS-Typen bestand, haben Lillienberg et al. (2010) und Kennedy et al. (2010) die Datenauswertung auch mit der Exposition gegenüber nw-KSS korreliert. Insgesamt sind jedoch weniger qualifizierte Effektberichte zu nichtwassermischbaren KSS vorhanden.

Die genannten Studien der Qualitätsstufe B beziehen nicht in jedem Fall alle potenziellen respirationstoxischen Endpunkte in ihre Betrachtungen ein: einige beschäftigen sich nur mit dem oberen Respirationstrakt (URT) und andere betrachten nur die Lungenfunktion oder andere Effekte im unteren Respirationstrakt (LRT). Die Datenbasis ist demnach unterschiedlich breit.

Sofern in den 32 epidemiologischen Studien Expositionszahlen berichtet werden, sind dies alles Aerosolkonzentrationen. Es wurde in keiner uns bekannten Studie eine Korrelation von Effekten zur Gesamtexposition (Aerosole plus flüchtige KSS-Inhaltsstoffe) vorgenommen. Es ist jedoch zu beachten, dass die berichteten Aerosol-Expositionsdaten der Schlüsselstudien (Qualitätsstufe B) unterschiedlich quantifiziert wurden. So kann nur die extrahierbare Massenkonzentration der Aerosole gemessen worden sein oder auch der nichtextrahierbare Aerosolanteil einbezogen worden sein, so können verschiedene Aerosolfraktionen (lungengängige Aerosole, thoraxgängige Aerosole, „total dust“-Angaben oder inhalierbare Aerosole) berichtet sein. Insofern sind die Effektkonzentrationen nicht immer ohne Konversion vergleichbar. Die Umrechnung erfolgt in dem vorliegenden Projekt nach der in Abschnitt 2.4 vorgestellten Methodik, die auf unseren Auswertungen der Literatur zur Expositionserfassung basiert (Abschnitt 4.1). Die Anwendung der Konversionsfaktoren auf die Schlüsselstudien erfolgt im Rahmen der Expositionscharakterisierung (Abschnitt 4.2).

**Tabelle I-1: Epidemiologische Studien zu respirationstoxischen Effekten nach KSS-Exposition (Auszug: vollständige Tabelle vgl. ANHANG 1)**

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregierte Bewertung (QS)
Anon (2002)	Semisyn; Partikel <0,1-0,9, median 0,6 n = NA	RESP HP ASTHMA BRONCHITIS	a) Diagnose von HP bei 3 Personen b) Occupational asthma c) ohne weitere Details: 32 Arbeiter freigestellt, 14 wg. Occupational Asthma, 12 wg. HP, 6 wg. anderer Atemwegsschädigung (chron. Bronchitis, Rhinosinusitis)	D
Beaucham et al. (2018) (NIOSH)	wg, semisyn; KSS Personensammler GM 0,024-0,099 an verschiedenen Arbeitsplätzen (Spanne nicht nachweisbar bis 0,17) n = 61	RESP NASE ASTHMA	45-55% Nasen-, 29-31 % Asthmabeschwerden, je nach Tätigkeit (Unterschiede nicht signifikant)	C

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
Cummings et al. (2008), (NIOSH)	wg; <0,05-1,13 n = 6	RESP ASTHMA HUSTEN PFEIFEN BRUSTENGE	Atemwegs- (u.a. HP, Asthma, Husten, Pfeifen, Brustenge, Kurzatmigkeit) und Hauteffekte (siehe gesonderte Tabelle) unklar, ob auch indirekt Exponierte betroffen keine weiteren Details	D
Cummings et al. (2019)	Überwiegend wg; Partikel < LOD-1,58 KSS < LOD-0,32 n= 96	RESP LUNGE	Neuartige Lungenkrankheit (lymphozytische Bronchiolitis, alveoläre Duktitis (Endarteriitis), Emphyseme) bei 5 Patienten	D
Dawkins et al. (2006)	wg; NA	RESP HP	Diagnose von EAA/HP bei 8 direkt und 4 indirekt Exponierten, positive Präzipitin-Tests auf die Keime (auch bei asymptotischen Personen, negativ bei nicht exponierten Kontrollen) und auf gebrauchten KSS gegenüber Mykobakterien durchgängig negative Ergebnisse	D
Duchaine et al. (2012)	nw,wg,syn; Partikel (oil mist) AM 0,22 (0,02-0,89) inhalierbare Stäube AM 0,75 (< LOD-2,6) n = 44 FEV <sub>1</sub>	RESP HUSTEN PFEIFEN BRONCHITIS LUNGENFUNKTION	27/209 Atemwegssymptome, davon 8 mit Kurzatmigkeit, 21 mit Pfeifen; Verbesserung nach Arbeitsende bei 16/27 59/209 Husten, davon 18 mit chron. Bronchitits (17 Raucher) Kein Fall von HP identifiziert  Immunreaktionen auf verschiedene Keime, nur für Pseudomonas bei Exponierten/Kontrollen signifikant unterschiedlich  Keine signifikante Korrelation zwischen Spirometrie und IG- Spiegeln, Keimbelastung (KSS und Luft) oder KSS-	C

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
			Luftkonzentration Signifikante Korrelation der Staubbelastung der Luft zur Zunahme von FVC und FEV <sub>1</sub>	
Eisen et al. (2001b)	nw,wg,syn; Partikel: 0,11-0,55 (AM 0,32)	RESP LUNGENFUNKTION	Aktuelle Exposition (0,4-0,6 mg/m <sup>3</sup> ) war nicht mit veränderter Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> , FVC) korreliert, jedoch Abnahme FVC mit kumulativer Exposition (4,7 ±10,5 mg/m <sup>3</sup> ×Jahre) gegenüber nw-KSS marginal signifikant, speziell bei älteren Arbeitern Effekt vergleichbar dem Rauchen einer Schachtel Zigaretten pro Tag	D
Fornander et al. (2013)	wg, syn, semisyn; Partikel AM 0.46 (0.14–0.94) KSS AM 0.46 (0.2–1.2)	RESP NASE REIZUNG HUSTEN	Gesamte Atemwegs- symptome bei 39 % gegenüber 21 % bei Nichtexponierten (signifikant, Niveau nicht angegeben)  Nasenreizung (37 %) und Husten (17 %) bei direkt Exponierten gegenüber 21 und 6 % bei indirekt Exponierten in selber Halle (beide p < 0,01); Noch niedrigere Inzidenzen bei nicht Exponierten: 8 und 4 % (Signifikanz nicht berechnet)  Identifikation biologischer Marker in der Nasenwaschflüssigkeit (aus 13 Exponierten und 15 Kontrollen) von 8 exponierten Personen mit Atemwegssymptomen ( ↑: SA100-A9 (Calgranulin-B), ↓: SPLUNC1, CystatinSN, Ig J, β2-Microglobulin	B

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
Godderis et al. (2008)	wg, nw;  KSS-Partikel an allen Arbeitsplätzen: nicht nachweisbar  Aerosol: Cold Rolling Mill 1: 4,1 Cold Rolling Mill 2: 5,5 andere Arbeitsplätze: nicht nachweisbar	RESP NASE	Belastungsindex („Saint- George’s respiratory questionnaire score“) für Symptome von Atemwegseffekten an Hot und Cold Mills signifikant höher als an Extrudern, ebenso vermehrt Juckreiz in Rachen und Nase sowie Nasenbluten Keine Unterschiede bei Lungenfunktions- parametern; Effekte an Hot und Cold Mills vergleichbar trotz unterschiedlicher KSS- Belastung. Belastungs- index jedoch nicht transparent, z.T. keine Signifikanzauswertung	C
Graff et al. (2008)	NA; NA	RESP NASE RHINITIS	Rhinitis-auslösende Komponenten der KSS: Tolyltriazol und in stärkerem Ausmaß N,N- di(2-ethylhexyl)-4- tolyltriazol Prick-Test auf IgE-Reaktion negativ	E
Hannu et al. (2013)	NA; NA	RESP ASTHMA NASE RHINITIS	20 Personen mit Atemwegseffekten, darunter ein Fall von OA durch KSS, sowie 5 neudiagnostizierte Asthmafälle, 1 mit asthmaartigen Symptomen, 7 mit Reizeffekten, 5 mit Rhinitis, 1 mit Lungenplaques	E
Hoch- gatterer (2007)	wg 0,42-1,33 (Ölnebel, Perchlor- ethylenextraktion) und 1,3-13,3 (KSS-Nebel), in der Summe 2,0-13,68	RESP LUNGEN- FUNKTION HUSTEN	Effekte auf Lungenfunktion, jedoch in Folgestudie nicht angemessen bestätigt (Recallbias?). Anfälle von Atemnot bei 4 Exponierten, Kontrolle 0 Husten 2-fach höheres Risiko, nicht signifikant (Hauteffekte in gesonderter Tabelle)	C

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
Hodgson et al. (2001)	nw,wg,syn; Exponierte: Partikel: 0,15 (0,09-0,38) n = 5 KSS: 0,07 (0,04-0,18) n = 9 Externe Kontrollen mit KSS-Exposition: Partikel: 0,21 (0,09-0,62) KSS: 0,17 (0,05-0,57) n = 25 „ohne“ KSS-Exposition: Partikel: 0,04 (0,03-0,12) KSS: 0,02 (0-0,02) n = 4	RESP LUNGE HP	39 Personen mit Lungenbeschwerden, 16 Fälle von bestätigter HP und 19 Fälle von symptomatischen Patienten, geringere Rate in den Kontrollkollektiven, jedoch nicht signifikant unterschiedlich	D
Hui (2015)	nw,wg; NA	RESP ASTHMA?	Bei den gesamten KSS- Exponierten signifikant mehr Husten (p = 0,036), morgendlicher Husten mit Auswurf (p = 0,027) und höheres Serum IgE (p = 0,004) im Vergleich zu Kontrollen Bei Maschinenarbeitern signifikant höheres Risiko für Husten (OR 2,54; 1,18- 5,47) und Dyspnoe (OR 2,28; 1,00-5,16) als bei Verwaltungstätigkeit, Husten signifikant assoziiert (p-Wert NA) mit Tätigkeit mit nw-KSS	D
Jaakkola et al. (2009); Jaakkola und Knight (2008)	Überwiegend wg;  Partikel- Maschinisten: GM 0,12±4,07 Raumluft: GM 0,15±2,41 (0,13-0,19 je nach Betriebsgröße) n = 57	RESP NASE RACHEN HUSTEN PFEIFEN BRONCHITIS SCHLEIMBILDUNG	OR (adj) für Atemwegssymptome: 2,5 (1,3-4,6) OR (adj) für Symptome der oberen Atemwege: Exponierte vs. Kontrollen 4,2 (1,8-9,9) Hoch- gegenüber Niedrigexposition Atemzone 1,4 (0,9-2,4) Hoch- gegenüber	B

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
			<p>Niedrigexposition Raumlufte 2,1 (1,4-3,4) für Expositions-kategorien (&lt;0,09: 1) 2. Quartil 0,9 (0,4-1,7) 3. Quartil 1,9 (1,0-3,6) 4. Quartil 2,0 (1,1-3,8) Beschäftigung ≥ im Vergleich zu &lt; 15 Jahre nicht signifikant 1,2 (0,7-1,8), aber signifikant für Rachensymptome (3,3; 1,1- 9,9) und Husten (2,1; 1,1- 4,2)</p> <p>OR (adj) Symptome der unteren Atemwege: Exponierte vs. Kontrollen 1,6 (0,8-3,2) Hoch- gegenüber Niedrigexposition Atemzone 2,2 (1,3-4,0) Hoch- gegenüber Niedrigexposition Raumlufte 2,8 (1,7-4,7) für Expositions-kategorien (&lt;0,09: 1) 2. Quartil 1,9 (0,8-4,4) 3. Quartil 3,3 (1,5-7,6) 4. Quartil 4,5 (2,1-9,7) Beschäftigung ≥ im Vergleich zu &lt; 15 Jahre nicht signifikant 1,5 (0,9-2,4), marginal signifikant für Bronchitis 2,7 (1,0-7,3)</p>	
James et al. (2018)	semisyn; NA	RESP HP	Alle 5 Fälle von HP in der unmittelbaren Umgebung einer Maschine mit hoch bakterienbelastetem Einzelreservoir	D

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
Kazerouni et al. (2000)	Überwiegend nw; Kategorisierung hoch/mittel/niedrig ohne konkrete Konzentrations- angaben	RESP ASTHMA LUNGE	Für Todesursache Asthma bei jemals Exponierten (n = 18): SMR 1,71 (1,01-2,71), bei jemals hoch Exponierten (n = 14) 2,09 (1,10-3,39) entspr. für Todesursache Emphyseme: jemals Exponierte (n = 85) SMR 1,43 (1,14-1,77) jemals hoch Exponierte (n = 55) 1,47 (1,11-1,91) keine zunehmende Wirkung mit zunehmender Beschäftigungsdauer erkennbar (höhere Ster- berisiken für Asthma und Emphyseme bei < 5 Jahren Beschäftigungsdauer)	C
Kennedy (2010)	nw,semisyn; Studienbeginn: AM 0,46, GM 0,31 (< 0,7 bis 3,65) Follow-up: 0,25 ± 0,18	RESP Asthma	vermehrt Asthma Bereits bei Erstuntersuchung schlechtere Spirometrie der Exponierten	B
Koller et al. (2016)	Undifferenziert wasserbasiert; Summe Aerosol plus Dampf (n = 672): AM 3,0, Median 1,8, 90.Perzentil 8,1 bis 2010: Aerosol getrennt bestimmt (n = 487): AM 0,5, Median 0,2, 90. Perzentil 0,9	RESP	KSS-induzierte Berufskrankheiten (n, % aller angezeigten, n= 1385): 96 (7 %) Atemwegserkrankungen	C
Lillienberg et al. (2010); Lillienberg et al. (2008)	wg,semisyn,syn: KSS (inhalable): AM 0,19-0,22 in den Betrieben Bereich 0,04-0,57 n = 104  Aktuelle Exposition AM 0,21, GM 0,19	RESP PFEIFEN BRONCHITIS NASE RHINITIS GRIPPEARTIG	PR für Effekte in männlichen Arbeitern im Vergleich zu Kontrollen Für alle Auswertungen Asthma nicht signifikant erhöht bei offenen Maschinen oder geschlossenen Abdeckungen  Pfeifen 1,65 (1,12-2,45), chron. Bronchitis 2,45 (1,01- 5,95), chron. Rhinitis 1,57 (1,15-2,15), grippeähnliche	B

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
			<p>Symptome 2,71 (1,50-4,88) Bei überwiegender Schleiftätigkeit vermehrt auftretend</p> <p>Bei Expositions kategorisierung (aktuelle Exposition alle KSS (mittel) 0,16; 0,22; 0,30 und 0,41) Häufung der signifikanten Effekte (Pfeifen, chron. Bronchitis, chron. Rhinitis, grippeähnliche Symptome bei 0,41 mg/m<sup>3</sup>, verglichen mit Effekten bei Kontrollen, mit (teilweise nicht streng monotonen) Dosis-Wirkungsbeziehungen bei den niedrigeren Expositionen</p> <p>Nach KSS-Typ keine eindeutige Differenzierung möglich: bei nw- KSS keine signifikante Häufung wg-KSS: chron. Bronchitis 2,20 (1,10-4,78) und chron. Rhinitis 1,33 (1,02-1,74) syn-KSS: Pfeifen (1,88 (1,23-2,89), chron. Bronchitis 3,05 (1,16-8,01), grippeähnliche Symptome 2,07 (1,00-4,27)</p>	
Meza et al. (2013) (NIOSH)	<p>Semisyn; Partikel 0,03-0,29 18 von 43 personal samples: Partikel 0,11-0,29 mg/m<sup>3</sup>, Mittel 0,16 mg/m<sup>3</sup>, 25 Proben zwischen LOD und LOQ (0,03, 0,12 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>KSS nicht quantifizierbar, 4 von 43 Proben zwischen LOD und LOQ (0,14 und 0,5 mg/m<sup>3</sup>)</p>	RESP PFEIFEN BRUSTENGE ASTHMA	<p>Signifikante Atemwegseffekte, z.B. Pfeifen PR 1,54 (1,03-2,29) Verbesserung bei arbeitsfreien Tagen PR 2,84 (1,56-5,18) Brustenge PR 2,47 (1,30-4,69) Verbesserung an arbeitsfreien Tagen PR 2,22 (1,05-4,72) Asthma am Arbeitsplatz PR 1,92, (1,19-3,09)</p>	B

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
Naylor et al. (2007)	wg; NA	RESP HP ASTHMA	Ausbruch HP, bei Studienende 19 Fälle von HP und 74 von OA	D
Oudyk et al. (2003)	wg, semisyn; Aerosol: AM 0,02-0,84, Spitzen 0,02-2,85 n = 37  Kategorien (AM, n Exponierte): low 0,02-0,09 (562) mid 0,10-0,16 (n = 666) upper 0,25-0,84 (n = 106)  Kategorien Spitzenwerte (95. Perzentile, n Exponierte): lower: 0,02-0,09 (n = 352) mid-lower: 0,10-0,19 (n = 542) mid-upper: 0,20-0,47 (n = 362) upper: 0,59-2,85 (n = 77)	RESP PFEIFEN BRUSTENGE RACHEN	Höchste Expositionskategorie (Durchschnittsmessungen $\geq$ 0,25) im Vergleich zu low (0,02-0,09 mg/m <sup>3</sup> ) signifikant vermehrt Pfeifen (OR 2,15, 1,30-3,54), Brustenge (OR 2,22, 1,36- 3,62) Rachenreizung (OR 2,21, 1,34-3,63)  Summe Effekte obere Atemwege: OR 2,38 (1,42-3,97) unter Einbezug von Spitzenkonzentrationen ( $>0,10$ ) mid lower OR 0,90 (0,55-1,46) mid-upper OR 2,05 (1,31-3,21) upper OR 3,04 (1,65-5,59) Vergleich Raucher/Nichtraucher zeigt z.T., jedoch nicht durchgängig höhere Risiken für Raucher	C
Park et al. (2005)	wg; Fallbericht: Partikel 11,2 KSS 8,4; Spotmessung	RESP NASE	Diagnostizierte Sinusitis	D
Park (2001)	Überwiegend wg; Partikel: 0,5-3 mg/m <sup>3</sup> Ölnebel 0,2- $>10$ mg/m <sup>3</sup> (n = 24)  insgesamt 17 Expositionskategorien, inkl. Belastung durch Staub und weitere Chemikalien	RESP	Mortalität durch nichtmaligne Atemwegserkrankungen: 143 Fälle, total nicht signifikant; signifikant für Formenbau, Schwarze (n = 10) OR 2,53 (1,16-5,53) Formenherstellung nach 1967, Schwarze (n = 8) OR 2,70 (1,25-5,84) Trockenzerspannung, Schwarze (n = 7) OR 2,34 (1,03-5,31)	C

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
Park et al. (2007)	wg; Partikel: AM 0,4 (LOD- 13,5) n = 153	RESP LUNGEN- FUNKTION	keine signifikanter Zusammenhang zwischen Abnahme des Peak Exploratory Flow während der Schicht	C
Park et al. (2008)	syn,semisyn; Partikel: Schleifen AM 0,85 (0,05-7,65) n = 12 Produktion AM 0,48 (0,18-1,38) n = 22	RESP RHINITIS NASE	Bei beiden exponierten Gruppen gepoolt gegenüber Kontrollen signifikant vermehrte Symptome von Rhinitis (p < 0.01) für syn-KSS: „nose stufiness“ OR 3,5 (1,6-7,5), Nasenjucken OR 2,0 (1,0- 4,1) und laufende Nase OR 2,09 (1,04-4,20) für semisyn-KSS: nur nicht signifikante Unterschiede für die Endpunkte laufende Nase (OR 3,8; 1,0-14,5) und verminderter Geruchssinn (OR 4,0; 1,3-12,8) auch signifikant stärkere Effekte bei den Schleifern im Vergleich zur Montage, dabei keine klare Unterscheidung der beiden KSS-Typen möglich	D
Robertson et al. (2007)	NA; NA	RESP HP ASTHMA FIEBER	HP/EAA 30 bestätigte HP-Fälle bei einem Ausbruch 2003 insgesamt 87 Arbeiter mit Beschwerden (HP, Asthma, Fieber)	E
Tillie- Leblond et al. (2011)	NA; NA	RESP HP	erhöhte Präzipitine gegenüber Mycobacterium immunogenum in HP- Patienten gegenüber asymptotischen Exponierten und nichtexponierten Kontrollen	E
Walters et al. (2013)	semisyn; NA	RESP ASTHMA	OA beim Umgang mit KSS, wegen positiver Reaktion speziell auf 4,4- Methylenbismorpholin weitere positive Reaktionen auf Graspollen, Hundehaare, Cladosporium und grenzwertig gegen	E

Quelle	KSS-Typ; Expositionsangaben (mg/m <sup>3</sup> )	Endpunkt	Effekte	Aggregier- te Bewer- tung (QS)
			Cobaltchlorid sowie ungebrauchten KSS	
Walters et al. (2014)	syn; NA	RESP ASTHMA	OA durch Exposition gegenüber Cobaltchlorid, bestätigt durch Provokation	E
Zeka et al. (2003)	nw, wg, syn; 0,16-2,03	RESP LUNGE	höhere Prävalenz für > 5 % Abnahme des FEV1 bei Personen mit Obstruktion	D
<p>LEGENDE:</p> <p>AM: arithmetisches Mittel</p> <p>EAA: Exogene allergische Alveolitis, identisch zu HP</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in 1 second; Einsekundenkapazität</p> <p>FVC: Forced Vital Capacity, Forcierte Vitalkapazität</p> <p>GM: geometrisches Mittel</p> <p>HP: Hypersensitivitätspneumonitis</p> <p>IG-Spiegel: Immunglobulin-Spiegel</p> <p>KSS: Kühlschmierstoff</p> <p>LOD: Limit of detection</p> <p>LOQ: Limit of quantification</p> <p>nw: nichtwassermischbar</p> <p>NA: nicht angegeben</p> <p>OA: Occupational asthma</p> <p>OR: Odds ratio</p> <p>PR: Prevalence ratio</p> <p>QS: Qualitätsstufe (vgl. Abschnitt 2.1)</p> <p>semisyn: semisynthetisch</p> <p>syn: synthetisch</p> <p>wg: wassergemischt</p>				

### 3.2.2 Studien der Qualitätsstufe B

Die folgende Dokumentation beschreibt knapp die epidemiologischen Studien (Publikationsjahr nach 2000), die mit Qualitätsstufe B assoziiert sind. Diese stellen eine wichtige Teilinformation bei der quantitativen Bewertung der respirationstoxischen Wirkung einer KSS-Exposition dar (vgl. hierzu Kapitel 6), nachdem die Expositionscharakteristik über Konversionsfaktoren vergleichbar gemacht wurde (Abschnitt 4.2).

#### **Fornander et al. (2013)**

Es handelt sich um eine Querschnittsstudie an Arbeitern eines schwedischen metallverarbeitenden Betriebs. Die Studie umfasst mit ca. 300 Teilnehmern (271 direkt und indirekt exponierte Arbeiter in derselben Fertigungshalle sowie 24 nichtexponierte Kontrollen, jeweils vergleichbare Anteile Raucher) ein ausreichend großes Kollektiv. Es wurden nur wenige Raumluftmessungen für Partikel (n = 3) und KSS (n = 4) sowie der Endotoxinbelastung der Luft (n = 2) durchgeführt. Es erfolgte keine direkte Keimmessung, als unsicheres Indiz für

Keimbelastung steht eine in vitro-Messung der TNF- $\alpha$ -Induktion eines verwendeten KSS. Exposition erfolgte nur gegenüber wasserbasierten KSS („water-based“ ist in der Publikation ein Sammelbegriff für semisynthetische, synthetische und wassergemischte KSS). Gesundheitliche Effekte werden für direkt Exponierte im Vergleich zu indirekt Exponierten und Nichtexponierten berichtet (keine quantitative Differenzierung in der Expositionshöhe zugeordnet). Die Erfassung des Gesundheitsstatus erfolgte über Fragebogen und, für ein Teilkollektiv, durch Erfassung biologischer Marker in der Nasenwaschflüssigkeit. Im Fragebogen wurde das Auftreten von Effekten der Nase, Kehle und Augen, Husten, sowie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Schwindel abgefragt. Weitere Effekte im unteren Respirationstrakt wurden nicht erfasst.

#### **Luftkonzentrationen:**

Es erfolgte stationäre Filterprobenahme in der Nähe zu Maschinen mit KSS Einsatz. Bei der Probenahme wurde unterschieden zwischen Proben für Stäube (3 Proben mit 6 h Beprobung pro Filter) oder Öl-Nebel (4 Proben mit 5 h Beprobung). Eine Vorabscheidung wird nicht beschrieben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass alle Größenfraktionen gesammelt wurden. Die Filterbeladung wurde gravimetrisch bestimmt, allerdings werden keine weiteren Angaben zum Bestimmungsverfahren oder Unterscheidung von Staub und Öl gemacht. Ebenfalls sind keine Angaben zur Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze vorhanden.

Sowohl Partikel als auch extrahierte KSS-Aerosole („Oil-Mist“): je 0,46 mg/m<sup>3</sup> im Mittel. Es liegen keine Angaben zur erfassten Partikelgröße/ Partikelgrößenverteilung vor. Für Stäube wurde eine mittlere Konzentration von 0,46 mg/m<sup>3</sup> (Range 0,14 – 0,94 mg/m<sup>3</sup>) angegeben. Die mittlere Konzentration von Öl-Nebel betrug ebenfalls 0,46 mg/m<sup>3</sup> (Range 0,2 – 1,2 mg/m<sup>3</sup>).

**Keim- und Endotoxinbelastung:** keine direkte Keimmessung, aber ca. 10-fach höhere TNF- $\alpha$ -Induktion durch gebrauchten im Vergleich zum ungebrauchten KSS als unsicheres Indiz für eine Keimbelastung, nur geringe Endotoxinkonzentrationen in der Luft (ca. 1 EU/m<sup>3</sup>) nachgewiesen.

#### **Effekte:**

Es zeigten sich Atemwegssymptome (gesamt) bei 39 % der Exponierten (direkt oder indirekt) gegenüber 21 % bei Nichtexponierten (signifikant, Niveau nicht angegeben). Nasenreizung (37 %) und Husten (17 %) bei direkt Exponierten gegenüber 21 und 6 % bei indirekt Exponierten in selber Halle (beide  $p < 0,01$ ), noch größere Differenz zu nicht Exponierten: 8 und 4 % (Signifikanzniveau nicht angegeben). Einige biologische Marker (Proteinveränderungen mit Hinweischarakter auf Atemwegscharakter) wurden in der Nasenwaschflüssigkeit von 8 Personen mit Atemwegssymptomen im Vergleich zu 5 Exponierten ohne Symptome und 15 nichtexponierten Kontrollen erhöht vorgefunden ( $\uparrow$ : SA100-A9 (Calgranulin-B),  $\downarrow$ : SPLUNC1 (endotoxinbindendes Protein), CystatinSN, Ig J,  $\beta$ 2-Microglobulin)). Dabei können einzelne dieser Veränderungen auch mit der mikrobiellen Verunreinigungen in Verbindung stehen. Hinweise auf eine erhöhte asthmatische Komponente wurde anhand der Ig E –Testung bei den Exponierten nicht gefunden.

#### **Ergebnis:**

Aufgrund der Begrenzungen einer Querschnittsstudie, Unsicherheiten von Fragebogenerhebungen, der niedrigen Probenzahl, der ungenauen Angaben zur Partikelgrößenverteilung und Analytik ist nur eine Zuordnung von Qualitätsstufe B möglich.

Aus der Studie ergibt sich eine Effektkonzentration (LOAEC) von 0,92 mg/m<sup>3</sup> für wasserbasierte (wg, semisyn, syn) KSS (Summe: nichtextrahierbare plus extrahierbare Aerosole), bei Unsicherheiten zur Relevanz der hierbei vorliegenden Keimbelastung. Es wird angenommen, dass die Expositionsdaten einer Exposition gegenüber einatembaren Aerosolen (E-Staub, gesamt) entsprechen. Diese Einschätzung ist jedoch mit Unsicherheiten verbunden.

### **Jaakkola et al., (2009)**

Es handelt sich um eine Querschnittsstudie an Arbeitern von 64 finnischen Metallbetrieben. Die Studie umfasst mit ca. 800 Teilnehmern (726 Exponierte, 84 Kontrollen) ein ausreichend großes Kollektiv mit personenbezogenen und Raumluftmessungen, die Effekte wurden um die Faktoren Alter, Rauchen und atopische Symptome im Kindesalter korrigiert und zeigten bei Kategorisierung nach Luftkonzentrationen Dosis-Wirkungsbeziehung. Sie basiert auf KSS-Mischexpositionen gegenüber überwiegend (87 %) wassergemischten Kühlschmierstoffen (wg-KSS) sowie (13 %) semisynthetischen und synthetischen Kühlschmierstoffen (semisyn-KSS und syn-KSS) mit Expositionsmessung der Aerosole und Partikel durch Lichtstreuung. Es bestand keine Exposition gegenüber nichtwassermischbaren KSS. Die Effektdokumentation erfolgte durch Fragebogenauswertung. Abgefragt wurde das Auftreten von Symptomen in den oberen und unteren Atemwegen, von Asthma, Hauteffekten und allgemeinen, unspezifische Symptomen.

#### **Luftkonzentrationen:**

In dieser Studie wurden Proben in 57 verschiedenen Fabriken genommen. Es wurden keine persönlichen Sampler verwendet, jedoch wurde an den Maschinen während des Betriebs für 1 bis 5 Minuten in der Atemzone der Arbeiter die Aerosolkonzentration gemessen. Die Messung erfolgte mit dem personal DataRAM (MIE Inc.), einem online Messgerät, das auf der Streulichtmessung basiert. Außerdem wurden stationäre Raumluftmessungen („workshop general air“) vorgenommen. Die mit diesem Gerät gemessene Größenfraktion (0,1 bis 10 µm) ist vergleichbar mit der A-Fraktion (aerosolgängiges Aerosol). Aufgrund des Messprinzips (Streulicht) muss mit erheblichen Unsicherheiten gerechnet werden. Eine Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze wird in der Studie nicht angegeben. Die Expositionshöhe lag bei Maschinisten (Atemzone) im Median bei 0,12 (0,001–3,00) mg/m<sup>3</sup>, das geometrisches Mittel bei 0,12 ± 4,07 mg/m<sup>3</sup>; die Raumluft-Expositionswerte lagen etwas höher mit einem Median von 0,17 (0,007–0,67) mg/m<sup>3</sup>, und einem geometrischen Mittel von 0,15 ± 2,41 mg/m<sup>3</sup>.

**Keimbelastung:** keine Angaben

#### **Effekte:**

- Odds Ratio (OR) beim Vergleich Exponierte/Kontrollen:

Symptome der Atemwege (insgesamt) OR 2,5 (95 % CI 1,3-4,6), für Symptome der oberen Atemwege (Nase und Kehle) OR 4,2 (1,8-9,9), für Symptome der unteren Atemwege (Husten, Schleimbildung, pfeifender Atem, Atemnot) OR 1,6 (0,8-3,2). Andere Einzelparameter waren mit Ausnahme von Nasensymptomen (OR 6,2; 1,9-20,0) bei großen Konfidenzintervalle und kleinen Fallzahlen der Kontrollen nur nicht signifikant erhöht.

Kategorisierung nach hoher/niedriger Exposition (> bzw. < Median):

Atemzone (>/< 0,12 mg/m<sup>3</sup>):

OR obere Atemwege 1,4 (0,9-2,4), OR untere Atemwege 2,2 (1,3-4,0)

Raumluft (>/< 0,17 mg/m<sup>3</sup>):

OR obere Atemwege 2,1 (1,4-3,4), OR untere Atemwege 2,8 (1,7-4,7)

#### Kategorisierung der Raumluft nach Quartilen:

	OR Obere Atemwege	OR Untere Atemwege
1. Quartil (< 0,09 mg/m <sup>3</sup> )	1	1
2. Quartil (0,09-<0,17 mg/m <sup>3</sup> )	0,9 (0,4-1,7)	1,9 (0,8-4,4)
3. Quartil (0,17-<0,28 mg/m <sup>3</sup> )	1,9 (1,0-3,6)	3,3 (1,5-7,6)
4. Quartil (0,28-0,67 mg/m <sup>3</sup> )	2,0 (1,1-3,8)	4,5 (2,1-9,7)

#### Ergebnis:

Die Studie enthält die allgemeinen Schwächen von Querschnittsstudien und ist in der Expositionserfassung sehr ungenau, da Streulichtmessungen relevante Unsicherheiten enthalten. Andererseits ermöglicht die Unterteilung der Expositionshöhe in Quartile mit Zuordnung der Odds Ratio eine Absicherung einer Dosis-Wirkungsbeziehung (Qualitätsstufe B).

Aerosol-Konzentrationen über 0,17 mg/m<sup>3</sup> (Median Raumluft, vermutlich A-Staub) verursachten in dieser Studie signifikante Effekte mit Dosis-Wirkungsbeziehung in den oberen Atemwegen (insbesondere Naseneffekte) und mit (nichtsignifikanter) Zunahme mit Expositionsdauer (kleiner oder größer als 15 Jahre). Der NOAEC für Effekte im oberen Respirationstrakt können 0,17 mg/m<sup>3</sup> angenommen werden. Die beobachteten Effekte waren wahrscheinlich irritativ und nicht durch Sensibilisierung verursacht. Klinisch relevante Rhinitis konnte nicht gefunden werden (Hannu et al., 2012). Für die unteren Atemwege liegt der LOAEC bei 0,17 mg/m<sup>3</sup> und einem NOAEC bei ca. 0,1 mg/m<sup>3</sup> (vermutlich A-Staub).

#### Lillienberg et al., (2010)

Es handelt sich um eine Querschnittsstudie an Arbeitern von 5 schwedischen Metallbetrieben. In diesen Betrieben kamen während der Probenahme verschiedene Typen von KSS zum Einsatz (auch nw-KSS), auch für einzelne Arbeiter war eine Mischexposition möglich. Die Studie umfasst mit ca. 2300 Teilnehmern (1632 Exponierte, 662 Kontrollen) ein ausreichend großes Kollektiv, die Effekte wurden um die Faktoren Alter und Rauchen korrigiert. Die Effektdokumentation erfolgte durch Fragebogenauswertung. Abgefragt wurde das Auftreten von: Asthma, pfeifender Atem, Husten mit/ohne Schleimbildung, chronische Bronchitis, akute/chronische Rhinitis, grippeähnliche Symptome und Augenreizungen.

#### Luftkonzentrationen:

Lillienberg et al. beprobten Arbeiter mit Exposition gegenüber KSS aus 5 verschiedenen Betrieben.

Die Probenahme erfolgte personengebunden mittels PAS-6 Geräten für die einatembare Fraktion. Die abgeschiedene Aerosolmasse wurde durch Differenzwägung bestimmt. Zusätzlich wurde die deponierte KSS-Masse durch Extraktion mit superkritischem Fluid bestimmt. Die Extraktionseffizienz des Fluids wurde mit 90-98 % angegeben, entsprechend muss mit einer geringfügigen Unterschätzung der KSS-Masse gerechnet werden. Eine

Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze wird in der Studie nicht angegeben, die Methode ähnelt aber sehr stark der NIOSH Methode 5524, so dass von ähnlichen Werten ausgegangen werden kann (30 µg bzw. 60 µg pro Filter für das abgeschiedene Aerosol vor Extraktion bzw. den extrahierbaren Anteil). Auch eine online Streulichtmessung (dataRAM) wurde durchgeführt, spielt aber für die hier genannten Effektkonzentrationen keine Rolle.

Das arithmetische Mittel der 104 Proben war 0,21 mg/m<sup>3</sup> mit einem geometrischen Mittel von 0,19 mg/m<sup>3</sup> und einer geometrischen Standardabweichung von 1,62 mg/m<sup>3</sup>. Die Spanne der ermittelten Konzentrationen betrug 0,04 – 0,57 mg/m<sup>3</sup>. Im Durchschnitt lag die extrahierte KSS-Aerosolkonzentration bei ca. 67 % der inhalierbaren Gesamt-Aerosolkonzentration. Es ist nicht sicher, ob die Angabe „inhalierbare MWF-Konzentration“ in der Quelle sich auf den extrahierten Anteil oder auf das Gesamt-Aerosol bezieht.

**Keimbelastung:** keine Angaben, jedoch Endotoxinbestimmung

**Effekte:**

- Prävalenzrisiken Exponierte vs. Kontrollen:

Häufung der statistisch signifikanten Effekte (Pfeifen, chron. Bronchitis, chron. Rhinitis, grippeähnliche Symptome bei 0,41 mg/m<sup>3</sup>, verglichen mit Effekten bei Kontrollen, mit Dosis-Wirkungsbeziehung (Trend, vgl. Tabelle für chronische Rhinitis))

Expositionsgruppe g/m <sup>3</sup>	Chronische Rhinitis (PR)		Angenommener LOAEC (extrahiertes KSS-Aerosol)
0,16	1,29	(0,96-1,74)	
0,22	1,25	(0,90-1,95)	
0,30	1,32	(0,90-1,95)	
0,41	1,86	(1,3-2,66)	0,41

Bei Differenzierung nach KSS-Typ zeigten sich keine eindeutigen Wirkunterschiede (Tabelle I-4 der Veröffentlichung). Das Prävalenzrisiko (PR) für chronische Rhinitis war signifikant gegenüber der Kontrolle erhöht: 1,57 (1,15-2,15), wenn die Daten für alle KSS-Typen und Expositionshöhen gemittelt herangezogen wurden. Unter Berücksichtigung der Expositionshöhe ergab sich ab einer Exposition von 0,41 mg/m<sup>3</sup> ein erhöhtes Risiko. Bei getrennter Betrachtung waren die URT-Effekte allen KSS-Typen erhöht, jedoch bei syn-KSS und bei nw-KSS nichtsignifikant, bei semisyn- und wg-KSS signifikant. Effekte im LRT (Pfeifen, chronische Bronchitis) waren bei syn-KSS signifikant erhöht, bei wg-KSS nichtsignifikant. Bei nw-KSS (überwiegend) waren Effekte nur unterhalb des Signifikanzniveaus erkennbar. Auch bei den anderen KSS-Typen lag das Effektniveau einiger Effekte noch nahe der Schwelle zur Signifikanz: überwiegend wg-KSS: chron. Bronchitis 2,20 (1,10-4,78) und chron. Rhinitis 1,33 (1,02-1,74), überwiegend syn-KSS: Pfeifen 1,88 (1,23-2,89), chron. Bronchitis 3,05 (1,16-8,01), grippeähnliche Symptome 2,07 (1,00-4,27). Da bei syn-KSS zugleich die höchsten Expositionskonzentrationen vorlagen, schlussfolgerten die Autoren, dass keine eindeutigen Wirkungsunterschiede zu anderen KSS-Typen vorlagen. Asthma war in keiner der

Expositionsgruppen signifikant erhöht. Asthmatische Effekte waren bei den Exponierten (im Mittel für alle KSS-Typen) nichtsignifikant erhöht.

**Ergebnis:** Die Studie beinhaltet die Grenzen einer Querschnittstudie, zeigt jedoch im Trend eine Dosis-Wirkungsbeziehung und differenziert in der Wirkung zwischen KSS-Typen. Es bestehen Unsicherheiten, ob die angegebene Expositionshöhe auch den Anteil der nichtextrahierbaren Aerosolmasse enthält. Es ergibt sich insgesamt eine Qualitätsgruppe B.

Angesichts der Häufung der Effekte oberhalb des Signifikanzniveaus bei  $\geq 0,41 \text{ mg/m}^3$  KSS-Aerosol (E-Staub; gravimetrisch, extrahiert; alle KSS-Typen, gemittelt) kann diese Konzentration als Effektkonzentration (LOAEC) gewertet werden (keine NOAEC anzugeben, da nichtsignifikant positive Befunde auch bei kleineren Expositionshöhen).

### **Chen (2012) / Meza et al. (2013)**

Es handelt sich um eine anlassbezogene Querschnittsstudie an 407 Beschäftigten der US-amerikanischen Flugzeugfertigung (183 mit KSS-Exposition, 224 nicht exponierte Kontrollen) aufgrund des gehäuftten Auftretens von Haut- und Atemwegssymptomen nach Einführung eines neuen semisyn-KSS (US-amerikanische Rezeptur ohne Details). Bei ausreichender Kollektivgröße wurden die Luftbelastungen bestimmt, die Keimbelastung untersucht und die Symptomatik durch Fragebögen ermittelt. Abgefragt wurde das Auftreten von Asthmasymptomen und ggf. entsprechende Medikation, Atemnot, Brustenge, pfeifender Atem, Niesen, laufende oder verstopfte Nase und grippeähnliche Symptome sowie das entsprechende Auftreten außerhalb der Arbeit oder während des Urlaubs. Bei der Auswertung wurde das Rauchverhalten berücksichtigt.

#### **Luftkonzentrationen:**

Die Probenahme erfolgte über die gesamte Dauer einer Arbeitsschicht aus der Atemzone. Als Vorabscheider kam ein Zyklon zum Einsatz und die Bedingungen entsprechen einer Probenahme der thorakalen Aerosolfraktion. Die Analyse der Filter wurde nach NIOSH Methode 5524 (Differenzwägung vor und nach Extraktion) durchgeführt. Die Exposition ist a) als „thoracic particulate mass“ mit einem Median von  $0,16 \text{ mg/m}^3$  angegeben (davon 18/ 43 personengebundenen Proben:  $0,11\text{-}0,29 \text{ mg/m}^3$ ; 25/43 Proben unter Bestimmungsgrenze von  $0,12 \text{ mg/m}^3$ ) und zusätzlich b) als „extracted MWF“ (extrahierter KSS) mit  $< 0,3 \text{ mg/m}^3$  (Mittelwert von Bestimmungsgrenze und Nachweisgrenze). In der Summe (Gesamt-Aerosol, thorakale Partikelgröße) lag die Belastung damit im Mittel unter  $0,46 \text{ mg/m}^3$ . Bezüglich der Extrahierbarkeit dieses KSS mit dem verwendeten Lösungsmittel wurden keine Aussagen gemacht.

**Keim- und Endotoxinbelastung:** bei Messungen der Autoren gering ( $< 1000 \text{ CFU/mL}$  und  $1,2 \text{ EU/mL}$  im Mittel), Betriebsmessungen zu anderen Zeiten zeigten eine bis zu 4-fach höhere Keimbelastung.

#### **Effekte:**

Signifikant vermehrt Atemwegseffekte, z. B. nicht näher aufgeschlüsselte Symptome der Nase mit Prevalence ratio (PR) von 1,36 (1,003–1,86), pfeifender Atem, PR von 1,54 (1,03-2,29) mit signifikanter Verbesserung bei arbeitsfreien Tagen (PR 2,84; 1,56-5,18), Brustenge (PR 2,47; 1,30-4,69) mit signifikanter Verbesserung an arbeitsfreien Tagen (PR 2,22; 1,05-4,72) sowie vermehrt Asthma am Arbeitsplatz mit einem PR von 1,92 (1,19-3,09).

**Ergebnis:** Die Studie ist eine anlassbezogene Querschnittsstudie mit niedriger KSS-Exposition. Damit ergibt sich für die Gesamtexposition (thorakial) eine Unsicherheit. Es wird zwar ein Prävalenzrisiko berechnet, jedoch ist keine expositionsabhängige Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt (Qualitätsstufe B). Bei semisyn-KSS-Expositionen von im Mittel  $0,16 \text{ mg/m}^3$  (thoraxgängige Partikel gravimetrisch, extrahierbare KSS nicht quantifizierbar) zeigten sich signifikant gehäuft Atemwegseffekte (und auch Hauteffekte). Der Anteil von Personen, die unter Niesen, Naselaufen oder verstopfter Nase litten, war zwischen Exponierten (52 %) und Nichtexponierten (41 %) nicht gravierend unterschiedlich. Allerdings zeigte die *Symptomhäufigkeit* bei den exponierten Personen eine höhere Prävalenz (PR 1.36; CI: 1.003–1.86). Das Prävalenzverhältnis für arbeitsbedingtes Asthma war signifikant erhöht. Der LOAEC (thorakal) aus dieser Studie liegt somit bei  $0,46 \text{ mg/m}^3$ .

### **Kennedy et al. (2010) mit Kennedy et al. (1999)**

Es handelt sich um eine prospektive Longitudinalstudie an Maschinenarbeiter-Auszubildenden mit Exposition gegenüber KSS sowie anderen Berufsbereichen (Maler, Dämmmaterialverarbeitung, Elektriker), welche zunächst für 2 Jahre beobachtet wurden (Kennedy et al., 1999). Nach 16 Jahren erfolgte ein Follow-up der Kohorte. Die Studie umfasste anfänglich 82 Maschinisten und 159 Kontrollen, das Follow-up 39 Maschinisten, 30 ehemalige Maschinisten und 149 Kontrollen. Die Exposition erfolgte gegenüber nw-KSS, wg-KSS und syn-KSS. In den Luftproben wurden KSS und Endotoxinkonzentration bestimmt. Getestet wurden zu Beginn, nach 2 sowie nach 16 Jahren die Lungenfunktionswerte, bronchiale Reagibilität (Methacholintest), Hautallergien (Prick-Test). Zudem wurde abgefragt, ob Arztbesuche infolge von Asthma oder Bronchitis erfolgten. Mittels Fragebogen wurden weiterhin asthmaähnliche Symptome wie Husten, pfeifender Atem, Brustenge, Atemnot ermittelt. Eruiert wurden auch Expositionen gegenüber bekannten beruflichen Allergenen, wie z.B. Isocyanaten. Effekte auf den oberen Respirationstrakt wurden nicht abgefragt oder untersucht.

### **Luftkonzentrationen:**

Die Probenahme der 2010er Studie (16 Jahre nach Start der Ausbildung) bestand aus einer persönlichen Probenahme mittels 37 mm PTFE-Filter während einer gesamten Schicht. Ein Vorabscheider oder Flussrate wurde nicht beschrieben. Die gesammelte Aerosolfraktion wird von den Autoren als ‚total aerosol‘ berichtet. In der Publikation (Ross et al., 2004) desselben Autorenkollektiv, bei der eine andere Studie mit offenbar vergleichbarer Probenahme beschrieben wird, stellen die Autoren klar, dass für die als ‚total aerosol‘ bezeichnete Probenahme („open-faced 37 mm plastic Cassette“) im Fall von anderen Arbeitsplatz-aerosolen gezeigt wurde, dass die inhalierbare Fraktion eine höhere Belastung als die „totale“ Fraktion darstellt (Tsai et al., 1995). Die Aerosolmasse wurde durch Differenzwägung bestimmt. Eine Extraktion wird nicht näher beschrieben (Kennedy, 2010). In der Studie von 1999 wird eine vergleichbare Probenahme berichtet (Filtermaterial hier Cellulose-Ester) mit zusätzlicher Angabe der Flussrate von 2 L/min. Eine Nachweisgrenze (NG) oder Bestimmungsgrenze wird in beiden Studienbeschreibungen nicht explizit angegeben. Die Autoren verwenden einen Wert von NG/2 für Werte unterhalb der NG.

In der Studie von 1999 wurde eine Aerosolkonzentration (total mass) von im Mittel  $0,46 \text{ mg/m}^3$  beschrieben. Das GM war  $0,31 \text{ mg/m}^3$  bei einer GSD von 2,39 und einer Range von  $<0,7 \text{ mg/m}^3 - 3,65 \text{ mg/m}^3$ . Das Zustandekommen von Mittelwerten unterhalb der unteren Grenze der Messwerte kann mit den gemachten Angaben im Bericht nicht geklärt werden. In

der Studie von 2010 wurden 22 Filterproben ausgewertet. Das arithmetische Mittel war  $0,14 \text{ mg/m}^3$  (SD: 0,17), der Median  $0,09 \text{ mg/m}^3$  (Range <NG bis  $0,72 \text{ mg/m}^3$ ).

**Keim- und Endotoxinbelastung:** Die Endotoxinbelastung der KSS lag im Mittel bei  $53 \pm 71,4 \text{ EU/mL}$  in ungebrauchten und  $817 \pm 108 \text{ EU/mL}$  in gebrauchten KSS, maximal bei  $3,45 \times 10^{-6} \text{ EU/mL}$ .

#### **Effekte:**

Beobachtet wurden bereits bei der ersten Erfassung signifikant schlechtere Spirometriewerte (FVC, FEV<sub>1</sub>) der KSS-exponierten Maschinenarbeitern gegenüber den Kontrollen, welche sich nach 2 Jahren Exposition deutlich verschlechterten, dann jedoch im Laufe der Studiendauer nicht weiter relativ zu den Kontrollen verschlechterten. Bei respirationstoxischen Endpunkten (Husten, Schleimbildung, pfeifender Atem, Brustenge, Atemnot) waren keine KSS-bedingten Effekte erkennbar. Bei den Exponierten trat vermehrt im Methacholintest bronchiale Hyperreagibilität auf. Signifikant häufiger waren auch Berufswechsel bei den Maschinenarbeitern im Vergleich zu den Kontrollen. Die Lungeneffekte, die bei erhöhter früherer Exposition bei den Maschinenarbeitern aufgekommen waren, waren nach 16 Jahren noch immer vorzufinden, auch wenn die Personen inzwischen den Beruf gewechselt hatten. Die Autoren sehen eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen reduzierter Lungenfunktion und steigender kumulativer Exposition gegenüber KSS-Aerosolen unter den (nach 16 follow-up Jahren) gegenwärtigen Maschinenarbeitern. Es wird geschlossen, dass bei Expositionshöhen von mehr als  $0,4 \text{ mg/m}^3$  „total“ KSS-Aerosolkonzentration (angelehnt an die Expositionshöhe in Kennedy et al. (1999)) eine signifikant erhöhte Empfindlichkeit der Atemwege besteht.

#### **Ergebnis:**

Als Longitudinalstudie ist die hier berichtete Untersuchung von besonderem Interesse. Die Angabe als „total“ - Gesamtstaub beinhaltet Unsicherheiten zur Expositionshöhe in der erforderlichen Umrechnung auf die E-Staub-Belastung. Ferner war die Nachverfolgung der Exponierten nur im begrenzten Umfang möglich. Offensichtlich hat die Expositionshöhe über die Jahre abgenommen, so dass eine eindeutige Angabe der Effektkonzentration oder der Effektschwelle (als durchschnittliche oder kumulierte Expositionshöhe) unsicher ist.

Diese prospektive Studie zeigt bei längerem Follow-up Hinweise auf Lungenfunktionsveränderungen bei KSS-Exponierten. Es fanden sich keine Unterschiede in der Prävalenz für die meisten anderen Atemwegssymptome. Eine Effektverstärkung bei Asthma wurde beobachtet. Es kann ein LOAEC von  $0,46 \text{ mg/m}^3$  („total“ Aerosol) für respirationstoxische Effekte angegeben werden.

(Hinweis: die Studie (Kennedy 1999 und Kennedy 2010) ist nicht identisch mit der Studie von Kennedy et al. (1989). Bei dieser letztgenannten Untersuchung von 89 KSS-Exponierten kam es zu einem Anstieg von Exponierten mit Abnahme des FEV<sub>1</sub> zu Beginn der Arbeitswoche, jedoch keine weitere Verschlechterung während der Arbeitswoche. Die KSS-Expositionen lagen dabei im Bereich von  $0,07$ - $0,44 \text{ mg/m}^3$  für Kontrollpersonen und  $0,16$ - $2,03 \text{ mg/m}^3$  für die exponierten Personen (totales Aerosol, gravimetrisch bestimmt).

### 3.3 Tierexperimentelle Studien

#### 3.3.1 Übersicht

Eine Übersicht der tierexperimentellen Studien zu respirationstoxischen Effekten nach KSS-Exposition seit dem Jahr 2000 liefert die folgende Tabelle I-2. Es handelt sich insgesamt um 21 Studien, darunter 2 zu nw-KSS, 2 zu syn-KSS, 5 zu semisyn-KSS, 7 zu wg-KSS und 5 mit heterogenen Daten zu verschiedenen KSS-Typen. 4 Datensätze beziehen sich auf chronische Exposition, 12 auf subchronische Expositionsdauer und 3 auf subakute Dauer; die weiteren enthalten keine ausreichenden Daten zur Kennzeichnung der Expositionsdauer.

**Tabelle I-2: Tierexperimentelle Studien zu respirationstoxischen Effekten nach KSS-Exposition (Auszug)**

Quelle	Typ	Studiendesign: Spezies; Exp/Kontrollen; Pfad; Expohöhe; Dauer	NOAEC (N)/ LOAEC (L) mg/m <sup>3</sup>	Effekte
Dalbey (2001); Dalbey und Biles (2003)	nw-KSS	Ratte, 15/Sex/Gr Histologie; 10 m/Gr Lungenfunktion, inhal, 0, 50, 150, 400-520 mg/m <sup>3</sup> 6 h/d, 5 d/w, 13 w	N 50 L 150	Lunge (Akkumulation schaumiger Makrophagen, verdickte Alveolarwände, erhöhtes Lungengewicht Lungenfunktionen unverändert)
NTP (2015) Ryan et al. (2017)	semisyn- KSS	Ratte; 10/Sex/Gruppe Inhal; 0, 25, 50, 100, 200, 400 mg/m <sup>3</sup> ; 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	Nase (resp. und olfakt. Epithel) ≥ 200: Lunge (zell. Infiltration) 400: Lethargie
NTP (2015)	semisyn- KSS	Ratte; 50/Sex/Gruppe; Inhal; 0, 10, 30, 100 mg/m <sup>3</sup> ; 6 h/d, 5 d/w 105 w	L 10	Nase (resp. und olfakt. Epithel) Larynx ≥ 30: Lunge
NTP (2015) Ryan et al. (2017)	semisyn- KSS	Maus; 10/Sex/Gruppe; Inhal; 0, 25, 50, 100, 200, 400 mg/m <sup>3</sup> ; 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	Nase (olfakt. und resp. Epithel), Larynx, Lunge ≥ 100: Lungengewichte erhöht 400: Körpergewichtsminderung, Lethargie
NTP (2015)	semisyn- KSS	Maus 50/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 10, 30, 100 6 h/d, 5 d/w 105 w	L 10	Nase (olfakt. und resp. Epithel), Larynx, Lunge
NTP (2016), Ryan et al. (2017)	wg-KSS	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 25, 50, 100, 200, 400 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	Nase (resp. und olfakt. Epithel) Larynx ≥ 50: Lunge ≥ 100: erhöhte Lungengewichte 400: Körpergewichtsminderung

Quelle	Typ	Studiendesign: Spezies; Exp/Kontrollen; Pfad; Expohöhe; Dauer	NOAEC (N)/ LOAEC (L) mg/m <sup>3</sup>	Effekte
NTP (2016),	wg-KSS	Ratte 50/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 10, 30, 100 6 h/d, 5 d/w 105 w	L 10	Nase (olfaktorisches und respiratorisches Epithel), Larynx
NTP (2016), Ryan et al. (2017)	wg-KSS	Maus 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 25, 50, 100, 200, 400 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	Nase, Larynx ≥ 50: Lunge ≥ 200: erhöhte Lungen- und Lebergewichte
NTP (2016)	wg-KSS	Maus 50/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 10, 30, 100 6 h/d, 5 d/w 105 w	L10	Nase ≥ 30: Larynx, Lunge
Ryan et al. (2017)	syn-KSS	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 25, 50, 100, 200, 400 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	≥ 100: Nase (olfakt. Epithel) alle: Larynx ≥ 100: erhöhte Lungengewichte
Ryan et al. (2017)	syn-KSS	Maus 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 25, 50, 100, 200, 400 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	≥ 200: Nase (resp. und olfakt. Epithel) alle: Larynx 400: Lethargie
Ryan et al. (2017)	semisyn- KSS	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 25, 50, 100, 200, 400 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	Nase (resp. und olfakt. Epithel) Larynx 400: erhöhte Lungengewichte
Ryan et al. (2017)	semisyn- KSS	Maus 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 25, 50, 100, 200, 400 6 h/d, 5 d/w 13 w	L 25	Nase (resp. und olfakt. Epithel) Larynx alle: geringe Körpergewichtsminderung, ≥ 200: Lethargie
Lim et al. (2005b)	Loca emulsion oil	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 10 6 h/d 14d	N 10	leicht erhöhte Lymphozytenzahlen

Quelle	Typ	Studiendesign: Spezies; Exp/Kontrollen; Pfad; Expohöhe; Dauer	NOAEC (N)/ LOAEC (L) mg/m <sup>3</sup>	Effekte
Lim et al. (2005b)	wg KSS	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 0, 10 KSS + 10.000 oder 100.000 eu/mL 6 h/d 14d	L 10	↑Lungengewicht ↑Makrophagen und Polymorphkernige Zellen ↑Leukozyten ↑Lymphozytenproliferation (Milz) ↑TGFα Effekte dosisabhängig
Lim et al. (2005a)	wg KSS	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 10 6 h/d 5d/w 8 w	10	Körpergewicht und Lungenfunktion (Atemfrequenz, -volumen) unverändert Lungengewicht ↑, Nox Produktion in BAL↑
Lim et al. (2005a)	wg KSS	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 10 KSS + 1813 oder 20.520 eu/mL 7 h/d 5d/w 8 w	10	Körpergewicht und Lungenfunktion unverändert Lungengewicht erhöht (signifikant ggüber MWF nur bei hoher Dosis) Zellzahlen BAL ↑ (total, Makrophagen, Polmorphkernige, Lymphozyten nur bei hoher Endotoxindosis) Nox Produktion in BAL↑beides schon bei 1813 eu/mL höher als bei KSS alleine Lymphozytenstimulation durch ConA↓ Effekte dosisabhängig
Lim et al. (2005c)	wg KSS	Ratte 10/Sex/Gruppe inhal (GK) 20,60, 180 8 h/d 5d/w 13 w	L 20	Körpergewicht unverändert Zellzahlen BAL ↑ (total, Makrophagen) Polmorphkernige und Lymphozyten ab 60
Lee et al. (2006)	nw-KSS	Ratte 6 m/Gruppe inhal (GK) total: 2,11 (1,40-2,55) MMAD 0,5 µm: 1,33 MMAD 9,2 µm: 0,8 Mo-Fr 8 h Sa 4 h 3 Wochen (21 Tage) (inhalable cutting oil mist)	L 2,11 total	Veränderte Expressionsmuster von Proteinen in der Lungenwaschflüssigkeit Entzündungsassoziierte Proteine: ↓β2-Mikroglobulin (0,75) ↑ Complement component 3 (1,72), Immunglobuline (1,39-1,73), Interleukin-5-precursor (1,58), Lysozym (3,32), Macrophage inflamm. Protein-2 (1,49) Wachstumsfaktor: ↑Interleukin-5- precursor (1,58), TGF-α-Precursor (4,46)

Quelle	Typ	Studiendesign: Spezies; Exp/Kontrollen; Pfad; Expohöhe; Dauer	NOAEC (N)/ LOAEC (L) mg/m <sup>3</sup>	Effekte
Olten et al. (2003), darin: Mensing 2000 (zitiert)	nw-KSS wg KSS	Kaninchen nw-KSS: Inhal; 0, 40, 90, 220 mg/m <sup>3</sup> ; wg KSS: 0, < und > 50 mg/m <sup>3</sup>		bronchiale Hyperreaktivität nw- > 50 mg/m <sup>3</sup> wg = 220 mg/m <sup>3</sup>
Olten et al. (2003) darin zitiert: Marek 1998	wg KSS	Kaninchen; inhal (GK)		bronchiale Hyperreaktivität mit und ohne Biozide wg ≥ 5 mg/m <sup>3</sup>
Shvedova et al. (2002)	semisyn- KSS	Maus 6 m/Gruppe inhal (GK) 0, 27, jeweils Gruppen mit normalem und Vitamin E-defizientem Futter 6 h/d 5d/w 17 w	L 27	mit normalem Futter: Atemvolumen signifikant verringert, Vitamin E-, Ascorbat- und Protein-SH-Gruppen-Gehalt der Lunge vermindert  mit Vitamin E-defizientem Futter: Körpergewicht gegenüber den Kontrollen vermindert, auch bei Kontrollen gegenüber Kontrollen mit Basaldiät: Vitamin E- , Ascorbat- und Protein-SH- Gruppen-Gehalt der Lunge vermindert, oxidativer Stress erhöht signifikante Abnahme von Atemrate und -volumen, Minutenvolumen und Spitzenfluss, bei exponierten Tieren gegenüber den Kontrollen: Atemvolumen vermindert, vermehrt oxidativer Stress  beide Futterarten: keine Entzündungen oder histologischen Veränderungen
Thorne et al. (2006)	NA	Maus intranasale Instillation 3 d/w, 3 w		Induktion von HP-ähnlichen Lungenveränderungen
Gordon (2004) Gordon und Galdanes (1999)	wg-KSS syn-KSS semisyn- KSS	Meerschweinchen 3 h	N 5 L 50	ungebrauchte KSS: LDH-Anstieg: semisyn-KSS> wg-KSS>syn-KSS PMN-Anstieg: semisyn-KSS> wg-KSS>syn-KSS verschmutzte KSS deutlich höhere Werte (LOAEC 5 mg/m <sup>3</sup> ) als neue oder gebrauchte, saubere KSS (NOAEC 5 mg/m <sup>3</sup> )

Quelle	Typ	Studiendesign: Spezies; Exp/Kontrollen; Pfad; Expohöhe; Dauer	NOAEC (N)/ LOAEC (L) mg/m <sup>3</sup>	Effekte
LEGENDE: KSS: Kühlschmierstoff nw: nichtwassermischbar, wg: wassergemischt, semisyn: semisynthetisch, syn: synthetisch NA: nicht angegeben GK=Gesamtkörperexposition L =LOAEC N=NOAEC h= Stunden m= Monate w=Woche d=Tage LDH= Laktatdehydrogenase PMN=Polymorphkernige neutrophile Granulozyten				

### 3.3.2 NTP-Studien zu KSS-Gemischen

Im Rahmen des National Toxicology Program (NTP) wurden 4 verschiedene KSS in Studien mit wiederholter inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen untersucht:

- CIMSTAR 3800 (semisyn-KSS), vollständige Kanzerogenitätsstudie (NTP, 2015; Ryan et al., 2017)
- Trim VX (wg-KSS), vollständige Kanzerogenitätsstudie (NTP, 2016; Ryan et al., 2017)
- SYNTILO 1023 (syn-KSS), nur vorläufige Daten der 13-Wochenstudie (Ryan et al., 2017)
- TRIM SC210 (semisyn-KSS), nur vorläufige Daten der 13-Wochenstudie (Ryan et al., 2017)

In den 13-Wochenstudien wurden Wistar- oder F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (5 pro Geschlecht und Dosis) 6 h/d, 5 d/w gegenüber Konzentrationen von 0, 25, 50, 100, 200 und 400 mg/m<sup>3</sup> exponiert, bei den 2-Jahresstudien (nur Informationen für CIMSTAR und TRIM VX verfügbar) je 50 Tiere pro Geschlecht und Dosis gegenüber 0, 10, 30 und 100 mg/m<sup>3</sup>. Die Kontrolle der Expositionskonzentrationen wurde mit „real-time aerosol monitors“ (Microdust PRO) vorgenommen.

Mäuse zeigten im Vergleich zu Ratten ähnliche oder höhere Effektkonzentrationen, im Folgenden werden aus Gründen der Übersichtlichkeit hauptsächlich die Ergebnisse an Ratten gelistet, Mäusedaten nur konkret, wenn eine größere Empfindlichkeit als bei Ratten auftrat. In der Summe zeigten sich ähnliche, aber nicht identische Effekte bereits bei den niedrigsten getesteten Konzentrationen mit einer LOAEC von 25 mg/m<sup>3</sup> auf Basis der subchronischen Daten zu den 4 getesteten KSS. In den 2-Jahresstudien (CIMSTAR, TRIM VX) war die LOAEC 10 mg/m<sup>3</sup>, also ebenfalls die niedrigste getestete Dosis.

**CIMSTAR 3800 (semisyn-KSS):** In der 13-Wochenstudie war die LOAEC 25 mg/m<sup>3</sup> für chronische Entzündungen, Hyperplasien und Metaplasien des Larynx, in der Nase Hyperplasien der Becherzellen, Entzündungen und Hyalintröpfchenakkumulation im

olfaktorischen und respiratorischen Epithel (Entzündungen der Lunge konnten wegen einer hohen Inzidenz in der Kontrollgruppe nicht bewertet werden). In der chronischen Studie an Ratten wurden folgende signifikante Effekte beobachtet: Ab  $10 \text{ mg/m}^3$  Metaplasien des Larynx, Entzündungen der Lunge, in der Nase Hyperplasien der Becherzellen, Hyalintröpfchenakkumulation im olfaktorischen und respiratorischen Epithel, sowie ab  $30 \text{ mg/m}^3$  Hyperplasien der Lunge (LOAEC  $10 \text{ mg/m}^3$ , keine NOAEC).

**TRIM VX (wg KSS):** Die LOAEC in der 13-Wochenstudie war  $25 \text{ mg/m}^3$  für Hyperplasien, chronische Entzündungen und Metaplasien des Larynx sowie Entzündungen und Hyalintröpfchenakkumulation im olfaktorischen und respiratorischen Epithel der Nase. Weitere Effekte waren ab ( $\geq$ )  $50 \text{ mg/m}^3$  signifikant vermehrt Lungenfibrosen (ausschließlich bei TRIM VX beobachtet, Inzidenz bei Ratten höher, Schweregrad bei Mäusen höher) und chronische Entzündungen der Lunge, ab  $100 \text{ mg/m}^3$  zelluläre Infiltration der Lunge und ab  $200 \text{ mg/m}^3$  Hyperplasien und Metaplasien des respiratorischen Epithels der Nase. In der 2-Jahresstudie traten bei allen Konzentrationen Hyalintröpfchenakkumulation und Hyperplasien im olfaktorischen und respiratorischen Epithel, Hyper- und Metaplasien sowie Zellinfiltrationen im Plattenepithel des Larynx und Hyperplasien von bronchialen Lymphknoten auf. Ebenfalls in allen exponierten Tieren wurden Hyperplasien, Fibrosen, zelluläre Infiltrationen und Entzündungen der alveolär-/bronchiolären Region der Lunge beobachtet (LOAEC  $10 \text{ mg/m}^3$ , keine NOAEC).

**SYNTILO 1023 (syn-KSS):** Die Ergebnisse der 13 Wochenstudie zeigen eine LOAEC von  $25 \text{ mg/m}^3$  für die Endpunkte chronische Entzündungen und Metaplasien des Larynx, Hyalintröpfchenakkumulation im olfaktorischen Epithel der Nase trat ab  $100 \text{ mg/m}^3$  signifikant auf, zelluläre Infiltration der Lunge ab  $200 \text{ mg/m}^3$ .

**TRIM SC210 (semisyn-KSS):** In der 13-Wochenstudie war die LOAEC  $25 \text{ mg/m}^3$  für chronische Entzündungen und Metaplasien des Larynx, sowie Becherzellhyperplasien, Entzündungen und Hyalintröpfchenakkumulation im olfaktorischen und respiratorischen Epithel in der Nase. Larynxhyperplasien traten ab  $50 \text{ mg/m}^3$  auf, zelluläre Lungeninfiltrate ab  $200 \text{ mg/m}^3$  (Entzündungen der Lunge konnten wegen einer hohen Inzidenz in der Kontrollgruppe nicht bewertet werden).

Die Unterschiede der Toxizität der in den NTP-Studien getesteten KSS sind nicht gravierend, dennoch lassen sich einige Abweichungen feststellen:

Der wg-KSS TRIM VX (mit ca. 80 % Hexan-extrahierbaren Substanzen der höchste Ölanteil der 4 KSS) hatte unter den getesteten KSS die stärkste inflammatorische Wirkung und verursachte Fibrosen. TRIM VX und TRIM SC210 (semisyn-KSS) hatten eine stärkere Wirkung auf Larynxmetaplasien des respiratorischen Epithels als die anderen beiden KSS. CIMSTAR 3800 (semisyn-KSS) bewirkte die stärkste, SYNTILO 1023 (syn-KSS) die schwächste Reizwirkung in der Nase. Die Toxizität der KSS korrelierte nicht mit ihrem Alkanolaminanteil: SYNTILO 1023 wies die höchste Konzentration auf, zeigte aber die niedrigste Toxizität in der Nase. Auch der pH war nicht mit Effekten korrelierbar, TRIM VX mit einem pH von 7,5 zeigte die stärksten Effekte.

### 3.4 Systemische Effekte durch KSS-Exposition

Insgesamt wurden systemische Effekte einer KSS-Exposition nur in wenigen Studien adressiert.

Befunde zu erhöhter Mortalität infolge von Herzerkrankungen und Schlaganfall liegen aus der Ford-Kohorte (Park, 2001) und der General Motors-Kohorte (Eisen et al., 2001a) vor. So wurden z.B. bei Männern afroamerikanischen Ursprungs signifikant erhöhte Risiken mit Dosis-Wirkungsbeziehung für syn-KSS gefunden, wenn ein healthy-worker-survival-Effekte mittels g-Estimate einbezogen wurde (Costello et al., 2015). Bei üblicher Regressionsanalyse waren keine signifikanten Effekte ersichtlich (Costello et al., 2013). Bei den signifikanten Befunden von Park (2001) ist zumindest bei den Tätigkeitsbereichen Gießerei und Formenherstellung auch starke Staubentwicklung zu unterstellen.

Die Schätzungen von Picciotto et al. (2016; 2015) zum Zugewinn an Lebenszeit infolge einer Abnahme der Herzkrankheiten durch Reduktion der KSS-Exposition sind wegen ihres komplexen Charakters als nicht abgesicherte Schätzwerte anzusehen.

Insgesamt sind alle diese Befunde aber angesichts der Mängel der Studien (retrospektive Expositionsschätzung, Raucherstatus nicht berücksichtigt, kleine Fallzahlen etc.) mit den QS C, D und E nicht als gesicherter Zusammenhang, sondern nur als abzusichernde Hinweise auf eine mögliche organspezifische Wirkung zu werten.

Siegel et al. (2019) untersuchte KSS-Exposition hinsichtlich fruchtschädigender Effekte. Die Autoren fanden in einer Fall-Kontrollstudie einen Zusammenhang zwischen Ölnebelexposition und Herzdefekten bei den Nachkommen bei maternaler Exposition in der frühen Schwangerschaft gegenüber Ölnebeln aus verschiedenen Berufssparten (auch Metallindustrie). Nachdem dieses Ergebnis auf kleinen Fallzahlen und Tätigkeit in verschiedenen Berufssparten basiert, können die Befunde zunächst nur als Verdachtsmomente gewertet werden.

In den Tierstudien des NTP (NTP, 2015; 2016), welche fundierte Aussagen zu systemischen Wirkungen ermöglichen, konnte keine klare organspezifische Toxizität außer in den Atemwegen gefunden werden. Allerdings liegen keine Daten zu möglichen Fruchtschäden vor. Studien von Dalbey (2014) zur Entwicklungstoxizität bei Ratten erbrachten auch bei hohen Expositionen keinen Hinweis auf adverse Effekte.

In Gesamtschau der Daten zeigt sich, dass beim jetzigen Kenntnisstand organspezifische systemische Effekte von KSS, wenn überhaupt, im Vergleich zu Respirationstoxizität, Sensibilisierung, Hautschäden und möglicherweise auch krebserzeugender Wirkung von untergeordneter Bedeutung nachrangig sind.

### 3.5 Kernaussagen neuerer Übersichtsarbeiten und weiterer relevanter neuerer Studien

Die in den Abschnitten 3.2 und 3.3 dokumentierten Effekte werden ähnlich auch in mehreren Übersichtsarbeiten berichtet (Beaucham et al., 2018; Brookes, 2017; CCOHS, 2020; Gordon, 2004; HSE, 2015; Jabbar et al., 2017; Koller, 2014; Koller et al., 2016; Li et al., 2003; Mirer, 2010; Park, 2012; Park, 2019; Rosenman, 2015; Simpson et al., 2003; Woskie et al., 2003) Es bestehen keine relevanten Diskrepanzen in der qualitativen und quantitativen Interpretation

der respirationstoxischen Effekte. Allerdings werden die Ursachen und die kritischen Lokalisationen nicht durchgängig gleich eingeordnet.

Einzig spezifische Feststellungen aus den oben genannten Übersichtsarbeiten oder anderen relevanten Einzelarbeiten sind hervorzuheben:

**Beaucham et al., (2018)** verweisen auf einen möglichen Confounder: sie heben hervor, dass Atemwegseffekte auch durch andere Faktoren wie Druckluftanwendung und Wasserspray hervorgerufen sein könnten.

Das kanadische Centre for Occupational Health and Safety bestätigt in einer Informationsbroschüre (**CCOHS, 2020**) stellvertretend die häufige Sichtweise: „[it is] not clear whether respiratory problems are caused by specific fluid components, contaminants, products of microbial growth or degradation, or a combination of these factors. For example, metalworking fluid-induced asthma is reported more consistently with synthetic MWFs, but MWF-induced asthma can also occur with soluble and straight fluids“.

**Gordon et al., (2004)** gehen nach Befunden im Tierexperiment davon aus, dass der pH-Wert bei wasserbasierten zu Reizeffekten im oberen Respirationstrakt führen könne.

**Hochgatterer (2010)** berichtet in seiner Dissertationsarbeit von einer österreichischen Studie: „In 8 österreichischen Metallbetrieben wurden bei 244 Arbeitnehmern (135 Exponierte und 109 Nichtexponierte) Lungenfunktionsuntersuchungen und eine Fragebogenerhebung durchgeführt. Während die Auswertung der Lungenfunktionsuntersuchungen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Exposition und Auswirkungen auf die Funktion der Atemwege ergaben, zeigten sich in der Fragebogenerhebung statistisch signifikante Unterschiede. „Beinahe alle 15 abgefragten Symptome waren bei den Exponierten häufiger anzutreffen, für die Symptome Atemnot, anfallsweise Atemnot und Hauterscheinungen waren die Unterschiede signifikant.“ In einer Vorstudie war von den Autoren eine signifikante Beeinträchtigung der Lungenfunktion anhand des „maximalen Expirationsfluss bei 50 oder 25 % verbliebener Vitalkapazität der Lunge“ (MEF 50 bzw. MEF 25) festgestellt wurden. Die Exposition gegenüber KSS-Nebel (wg-KSS) lag dabei bei oder unter  $0,5 \text{ mg/m}^3$  (Piringer et al., 2020a; Piringer et al., 2020b). Die inkonsistente Befundung in der Hauptstudie wird im Projektbericht des Arbeitsmedizinischen Zentrums Perg (Hochgatterer, 2007) vom Autor (Hochgatterer) wie folgt eingeordnet: „Aus Sicht des Autors der Studie gibt es klare Hinweise, dass Kühlschmierstoffnebel und -dämpfe negative Folgen auf den Atemtrakt der Maschinenbediener haben können. Dies wird schlüssig durch die Untersuchungen der Jahre 2002 bis 2005 bestätigt. Die fehlende Bestätigung des postulierten Effekts im letzten Untersuchungsgang muss durch einen Selektionsbias angenommen werden. ... Der Autor empfiehlt der Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt Zweifel an der Schutzfunktion des derzeitigen MAK-Wertes für Kühlschmierstoffnebel und -dämpfe bei der österreichischen MAK-Kommission anzumelden....“ Der österreichische Grenzwert für KSS-Nebel liegt derzeit bei  $1 \text{ mg/m}^3$  (E-Staub) (vgl. auch Abschnitte 3.6 und 4.3.2).

#### **Französisch- Schweizer Studie OXIGENOCOM (2020), Hopf et al. (2019)**

Es liegt eine noch nicht veröffentlichte neue Studie „Oxigenocom“ als integrative Studie aus der KSS-Anwendung in Frankreich und in der Schweiz mit beruflich gegenüber KSS exponierten Kollektiven vor (Institut national de recherche et de sécurité - INRS, Université de Lille; Unisanté, Lausanne). In dieser Studie wurden Untersuchungen auf respirationstoxische Effekte, auf indirekte Genotoxizität und auf oxidativen Stress durchgeführt wurden. Eine

differenzierte Darstellung der Expositions- und Ergebnisdaten und der angewandten Methodik ist auf Basis der Entwurfsfassung des vorliegenden Endberichts noch nicht möglich<sup>1</sup>.

**Exposition:** In den Schweizer Unternehmen erfolgte Exposition gegenüber nichtwasserbasierten-KSS („HP“-KSS) von 32 beruflich exponierten Personen, 15 dienten als Kontrollen. In den französischen Unternehmen waren 54 Personen gegenüber wasserbasierten-KSS („HS“-KSS) oder nichtwassermischbaren KSS (HP) beruflich exponiert, 19 Kontrollen wurden untersucht.

Bei den Schweizer Teilnehmern war der Anteil an Rauchern bei den Exponierten deutlich höher als bei den Kontrollen (44 % vs. 7 %), bei den französischen Teilnehmern etwas höher (33 % vs. 26 %). Die Expositionshöhe an zwei Messtagen, an denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, sind der untenstehenden Tabelle I-3 zu entnehmen.

**Tabelle I-3: Kühlschmierstoffexposition Projekt Oxigenocom (INRS, Unisanté)**

		Wasserbasierte -KSS (HS-)		Nichtwassermischbare KSS (HP-)	
		Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2
Aerosol- Fraktion (E-Staub); [µg/m <sup>3</sup> ]	Kontrolle	24 (5-39)	14 (5-37)	8 (5-11)	12 (5-25)
	Exponierte	123 (45-202)	122 (47-184)	213 (50-327)	225 (60-336)
Dampfförmige Fraktion [µg/m <sup>3</sup> ]	Kontrolle	66 (49-444)	78 (64-224)	147 (54-551)	82 (60-351)
	Exponierte	231 (66-848)	120 (62-1175)	1427 (911- 2502)	1542 (466- 2691)

Inwieweit diese aktuell gemessene Luftkonzentration für die chronische Durchschnittsbelastung repräsentativ ist, ist nicht eindeutig zu erkennen. Eine Differenzierung der Expositionsdaten nach KSS-Typ ist auf der verfügbaren zusammenfassenden Ebene nicht möglich.

#### Ergebnisse, Respirationstoxizität:

Es zeigten sich Symptome, die im Zusammenhang mit Asthma auftreten, signifikant erhöht in Korrelation zur aktuellen Exposition ( $p > 0,024$ ) und nichtsignifikant erhöht bei der kumulierten Exposition ( $p > 0,062$ ) von KSS-Aerosolen, sowie signifikant erhöht gegenüber der aktuellen Exposition ( $p > 0,035$ ) von KSS-Dämpfen. Für *Rhinitis* in den letzten 12 Monaten konnte nur bei KSS-Dampf ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ( $p > 0,021$ ). Husten und/oder Auswurf waren nur gegenüber KSS-Dämpfen signifikant erhöht ( $p > 0,007$ ). Eine Differenzierung nach KSS-Typen konnte in dem vorliegenden Entwurf des Abschlussberichts nicht gefunden werden. Die Ergebnisse wurden um die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten, Geschlechtseinflüsse, BMI und Alterseinflüsse korrigiert.

<sup>1</sup> Die Entwurfsfassung wurde uns für die Erstellung dieses Berichts freundlicherweise zur Verfügung gestellt, ist jedoch noch nicht abschließend vom Auftraggeber autorisiert. Deshalb sind die Befunde nicht als verbindliches, publiziertes Ergebnis zu werten. Wir danken herzlich für die Überlassung der Entwurfsergebnisse!

Ergebnisse, Gentoxizität:

Eine Differenzierung nach KSS-Typen konnte in dem vorliegenden Entwurf des Abschlussberichts nicht gefunden werden.

Die Mundschleimhaut von Exponierten wurde auf Mikronuklei, nukleäre Buds, zweikernige Zellen, karyolytische Zellen, Basalzellen, Zellen mit Fragmentierung oder Kondensation des Chromatins im Zellkern und pyknotische Zellkerne untersucht und wiederum nach aktueller Exposition und chronischer Exposition sowie nach dampfförmigen KSS bzw. KSS-Aerosolen differenziert. Es wurden keine Angaben zum KSS-Typ gefunden. Befunde zu Mikrokernen, Basalzellen mit Fragmentierung des Chromatins und pyknotische Zellveränderungen waren nicht signifikant verändert, während karyolytische Zellen und Zellen mit kondensiertem Chromatin sowohl bei chronischer Expositionshöhe wie bei aktueller Expositionshöhe sowohl bei KSS-Aerosolen wie bei KSS-Dampf signifikant oder auch hochsignifikant vermehrt auftraten. Zweikernige Zellen wurden signifikant erhöht in Korrelation zur aktuellen Expositionshöhe sowohl bei KSS-Aerosolen wie bei KSS-Dampf gefunden und nukleäre Buds nur in Bezug auf die aktuelle Expositionshöhe bei gasförmigen KSS. Die Ergebnisse wurden um die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten, Geschlechtseinflüsse und Alterseinflüsse korrigiert.

Ergebnisse, oxidativer Stress:

Bei der Untersuchung biologischer Parameter, die für oxidativen Stress indizierend sind (Malondialdehyd, 8-Isoprostan, 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin), wurde eine signifikant positive Korrelation der Exposition gegenüber KSS-Dämpfen (nicht Aerosolen) und Malondialdehyd (MDA) im Kondensat der Ausatemluft beobachtet. Keine signifikanten Korrelationen fanden sich für MDA und 8-Oxo-2'-deoxyguanosin im Urin. Bei der partikulären Fraktion (Aerosole) waren die wasserbasierten (FRA) ca. 2-fach stärker oxidierend als die nw-KSS (SUI), bei den Dämpfen die nw-KSS 4-fach (SUI) stärker als die wasserbasierten (FRA).

Schlussfolgerungen:

Atemwegseffekte wurden nach Angaben aus Fragebögen bei den Exponierten auch unterhalb der gegenwärtigen Grenzwerte, insbesondere bei Exposition gegenüber den flüchtigen Komponenten, beobachtet. In Frankreich liegt der Empfehlungswert für KSS-Aerosole bei 0,5 mg/m<sup>3</sup>, in der Schweiz bei 1 mg/m<sup>3</sup> für KSS-Aerosole und bei 10 mg/m<sup>3</sup> für die Summe (KSS Aerosole und KSS-Dämpfe). In Bukkalzellen von freiwilligen Exponierten wurden gentoxische Effekte beobachtet, wiederum insbesondere bei gasförmiger Exposition. Es liegen starke Hinweise auf oxidativen Stress durch die beobachteten Erhöhungen (u.a. MDA) vor.

**Koller (2014; SUVA Schweiz)** kommt zu folgender differenzierten Einordnung auf Basis einer umfassenden Literaturlauswertung von epidemiologischen KSS-Studien:

- Welche Komponenten eines KSS für eine respiratorische Störung verantwortlich ist, kann im Einzelfall oft nicht bestimmt werden.
- Husten und Schleimbildung tritt vor allem bei Exposition gegenüber synthetischen und semi-synthetischen KSS auf.
- Asthma kann bei allen Typen von KSS auftreten, wobei die Beweislage bei synthetischen MWF am klarsten ist. Bei wassergemischten KSS ist das Risiko deutlich

höher als bei nicht-wassermischbaren. Als Ursache des Asthmas kommen chemische Substanzen, natürliche Allergene oder Endotoxine in Frage.

- Chronische respiratorische Symptome wie Atemwegsreizungen, Bronchitis oder eine chronische Reduktion der Lungenfunktionen können ebenfalls durch alle KSS-Typen verursacht werden.
- Reizungen der oberen Atemwege werden eher bei wassergemischten KSS als bei nichtwassermischbaren KSS beobachtet.
- Die Frage, ob chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) durch KSS ausgelöst werden können, ist nicht abschließend geklärt. Die Klärung erweist sich u.a. wegen der langsamen Entwicklung, der multifaktoriellen Genese, möglichen Confoundern (Rauchen) und dem Healthy-Worker-Effekt als schwierig. Es liegen nur wenige Studien zu diesem Endpunkt vor.

Koller berichtet außerdem zum Berufskrankheitsgeschehen in der Schweiz in Bezug auf KSS-Exposition:

„Zwischen 2001 und 2011 wurden 98 Erkrankungen der respiratorischen Organe anerkannt, und zwar 46 Erkrankungen der oberen und 52 Erkrankungen der unteren Atemwege... Dies sind pro Jahr im Durchschnitt  $8.9 \pm 2.7$  Fälle ( $6.0 \pm 1.8$  % aller Fälle pro Jahr), und zwar  $4.2 \pm 1.8$  Fälle bei den oberen Atemwegen und  $4.7 \pm 2.5$  Fälle bei den unteren Atemwegen. Sowohl bei den oberen als auch bei den unteren Atemwegen konnte keine eindeutige Veränderung über die Zeit beobachtet werden. Pro Jahr gab es  $6.7 \pm 2.5$  nichtallergische und  $2.2 \pm 1.4$  allergische Atemwegserkrankungen. Über die Jahre konnte weder bei nicht-allergischen, noch bei den allergischen Fällen von Atemwegserkrankungen ein klarer Trend in Richtung Zu- oder Abnahme beobachtet werden...“.

Der Autor berichtet in wenigen Fällen Expositionsangaben aus Berufskrankheitsanerkennungsverfahren. Hierbei wurde in 1 Fall von Rhinopharyngitis eine Exposition von 3-4,6 mg Summe/m<sup>3</sup> [keine Aerosolangabe] genannt, wobei die Bioaerosole im Normbereich lagen. Es handelte sich um einen Raucher mit Exposition gegenüber wassermischbarem Gleitbahnöl. Fälle von Rhinopharyngitis wurden auch bei Exposition gegenüber nw-KSS diagnostiziert.

**Lee et al. (2006)** exponierten Ratten gegenüber KSS-Aerosolkonzentrationen (nw-KSS) in einer Fabrikanlage mit einer Luftkonzentration von 2,11 mg/m<sup>3</sup> (Spanne: 1,4-2,55 mg/m<sup>3</sup>; gebrauchte KSS) über 21 Tage und untersuchten die Lungenlavageflüssigkeit auf inflammationsrelevante Proteine. Die Ergebnisse zeigen eine Hochregulierung von Entzündungsproteinen und sprechen dafür, dass KSS-Aerosolexposition bei dieser Expositionshöhe zu einer Akkumulation von Zellen der Immunabwehr und Entzündung führen mit möglicher Beeinträchtigung der Lungenfunktion.

**Li et al., (2003)** diskutieren die Wirkung der KSS-Exposition auf den unteren Respirationstrakt und schlussfolgern: „Cough and phlegm appear to be related to exposure to oil aerosol...The lack of association between symptoms and concentration of oil vapor might suggest that the causative agent may be not the oil itself, but something in or on the oil droplets“, beziehen also die Wirkung auf den Aerosolanteil der Exposition.

### 3.6 Vorliegende Ableitungen von KSS-Grenzwerten

International gibt es derzeit unterschiedliche Ansätze, die Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen mittels regulatorischen Werten in der Luft zu kontrollieren. Wenn im Folgenden entsprechende regulatorische Werte berichtet werden, klammern wir die Präsentation von Werten zu reinen (nichtadditivierten) Mineralölen aus, da diese Grenzwerte keine Relevanz bei der Exposition gegenüber KSS (einschließlich nw-KSS) besitzen.

Angesichts der Schwierigkeit, gesundheitsbasierte Werte zu etablieren, kommt es zu verschiedenen Lösungen:

- keine Luftgrenzwerte oder ehemals gültige Grenzwerte ausgesetzt (z.B. England, ACGIH, USA)
- technisch basierte Luftgrenzwerte ohne relevante Diskussion der gesundheitlichen Basis (z.B. Deutschland)
- gesundheits“orientierte“ Orientierungs- oder Grenzwerte (z.B. Österreich, Schweiz, USA/NIOSH)
- gesundheitsbasierte Orientierungs- oder Grenzwerte (z.B. Niederlande, Schweden).

Allerdings wird die Möglichkeit, gesundheitsbasierte oder gesundheitsorientierte Grenzwerte zu etablieren, immer wieder in Arbeitsschutzgremien diskutiert und kann zu Veränderungen führen: so ist diese Machbarkeitsstudie in Deutschland vor dem Hintergrund zu sehen, jetzt auch in Deutschland die Möglichkeit zu prüfen, einen gesundheitsbasierten Arbeitsplatzgrenzwert für die Exposition gegenüber KSS aufzustellen.

Der Übergang von gesundheits“orientiert“ zu gesundheits“basiert“ ist dabei fließend: Angesichts der Unsicherheiten in der Quantifizierung eines rein gesundheitsbasierten Grenzwerts wird eine Entscheidung zur Auswahl einer Punktschätzung in einem unsicheren Bereich auch von Überlegungen beeinflusst, die von der Messtechnik (Auswirkung der quantitativen Probleme bei Probenahme und Effektquantifizierung in der Analytik, z.B. über Probenahmedauer, Extraktionsverfahren, Verflüchtigung etc. ) oder dem Stand der Technik (Perzentile üblicher Expositionshöhe) herrühren. Allerdings enthalten gesundheitsorientierte Werte in unserer Definition ausdrücklich den Hinweis, dass auch bei Einhaltung des Grenzwerts leichte respirationstoxische Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

Im Folgenden berichten wir das Vorgehen in der Frage regulatorischer Werte für KSS-Exposition in einigen ausgewählten Länderbehörden:

**NIOSH (1998)**

Wert (mg/m <sup>3</sup> )	Partikel-fraktion	Aero-sol(A)/Dampf (D) ?	für KSS-Typ(en)	Mess-verfahren	Gesund-heitliche Endpunkte	Bemerkungen
0,4	Thoraxfraktion	A	nw-, semisyn, syn, wg - KSS	NIOSH 5524	Respirations-toxizität (URT; LRT)	EAA nicht abgedeckt; Zu Konversions-verfahren vgl. Abschnitt 4.1
0,5	„Total“ Exposition					

NIOSH etablierte Bereich 1998 die genannten „recommended exposure limits“ (RELs). Entsprechend ist der Datenhintergrund auf Studien vor 2000 limitiert. Allerdings wurde in neueren Bestätigungen der NIOSH-RELs die Höhe der Werte durch Stützungen mit neuen Daten bestätigt (Chen et al., 2012; Meza et al., 2013). Die NIOSH-RELs basieren auf einer umfangreichen Literaturlauswertung epidemiologischer Studien zu den gesundheitlichen Endpunkten Asthma, EAA, Irritation, chronische Bronchitis und Lungenfunktionsstörungen. Die wichtigsten damals berücksichtigten Studien (Ameille et al., 1995; Greaves et al., 1997; Järholm et al., 1982; Kennedy et al., 1989; Kriebel et al., 1997; Massin et al., 1996; Oxhoj et al., 1982; Robins et al., 1997; Sprince et al., 1997) gingen in die Ableitung der RELs ein. Die RELs gelten für alle KSS-Typen. NIOSH führt ausdrücklich aus, dass adverse respirationstoxische Effekte auch bei Einhaltung der RELs nicht ausgeschlossen werden können; unter anderem für Exogene Allergische Alveolitis (EAA) wurde keine Möglichkeit gefunden, eine Effektschwelle zu dokumentieren. In die Ableitung ging neben gesundheitlichen Aspekten auch die technische Machbarkeit („technological feasibility“) des REL ein.

**OSHA (2002)**

OSHA übernahm den NIOSH-REL von 0,5 mg/m<sup>3</sup> („Total“) als „permissible exposure limit“ (PEL) für KSS-Aerosole (alle KSS-Typen). Eine Entwurfsversion dieser OSHA-Entscheidung wurde bereits 1999 dokumentiert. Das entsprechende Begründungsdokument erläutert die Diskussion zur Festlegung des PEL im Komitee. Die Autoren machen darauf aufmerksam, dass „total“ in der Interpretation von NIOSH ein irreführender Begriff sei: „The exposure assessment group noted that "total" particulate is actually a misleading term. "Total" means a sample collected with a 37 mm closed face filter cassette, or equivalent. The cover is now known to exclude large particles, and in some cases may radically understate the true exposure. Paradoxically, "inhalable" particulate collected with an open faced sampler may exceed "total" by 3-fold in some environments, which "total" exceeds "thoracic" by only 20 %.“

Auch dieser Wert wird aufgrund seiner Basis (NIOSH-Bewertung) als „gesundheitsorientiert“ eingeordnet.

### ACGIH (2020)

ACGIH stellt derzeit keinen „Threshold limit value“ (TLV) für Kühlschmierstoffe auf. Es liegt zwar ein Wert für Mineralöl-Aerosole vor, der jedoch nicht für KSS gilt (also auch nicht für nw-KSS). Zwar wurde in 2002 insbesondere vor dem Hintergrund einer möglichen krebserzeugenden Wirkung von KSS diskutiert, einen entsprechenden Wert zu etablieren<sup>2</sup>, es kam jedoch bis heute nicht zur Umsetzung.

### Niederlande (HCN, 2011)

Wert (mg/m <sup>3</sup> )	Partikel-fraktion	Aero-sol(A)/Dampf (D) ?	für KSS-Typ(en)	Mess-verfahren	Gesund-heitliche Endpunkte	Bemerkungen
0,1	E-Staub	A	nw-, semisyn, syn, wg - KSS	NIOSH 5524	Respirations-toxizität (URT; LRT)	Exposition gegenüber KSS inkl. Verunreinigungen;  Für Ableitung wurden Konver-sionsfaktoren ein-gesetzt, wo zur Kalibrierung der Exposition erfor-derlich

Der Wert des Health Council of the Netherlands (HCN; hier: Council's Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS)) wird ausdrücklich als „gesundheitsbasiert“ ausgewiesen, also als Health-based recommended occupational exposure limit (HBROEL). Entsprechend wurden Aspekte der technischen Realisierbarkeit weniger berücksichtigt als etwa bei NIOSH. Der Wert basiert einerseits auf einer Auswertung der bereits bei NIOSH berücksichtigten Studien, schließt aber auch als ausreichend qualifiziert eingeschätzte neuere Studien zu respirationstoxischen Endpunkten ein. Dabei wurden weitgehend die gleichen Studien berücksichtigt, die auch in der vorliegenden Machbarkeitsstudie als relevant eingeordnet

2 <https://www.acgih.org/news/press-releases/press-release/acgih-sup-sup-presents-i-health-effects-of-mineral-oil-mist-and-metalworking-fluids-symposium-i->

wurden (vgl. Abschnitt 3.2.2). Wegen der nur schwachen Ausprägung der Wirkstärke bei der niedrigsten Effektkonzentration (LOAEC) wurde zur Abschätzung des Grenzwerts (HBROEL) nur ein Faktor 2 (statt des Defaultfaktor 3) eingesetzt. Die Expositionshöhe wurde vor den vergleichenden Betrachtungen auf E-Staub (extrahierbar und nichtextrahierbar) kalibriert (Konversionsfaktoren; vgl. Abschnitt 4.1). Dabei ist die Umrechnung bei direktanzeigender Partikelmessung (Streulichtmessung) umstritten; hier wurde von DECOS ein Faktor 2 berücksichtigt.

### **Schweden (Montelius, 2017)**

Schweden referiert dem Begründungspapier überwiegend die bereits bei DECOS berichteten Daten. Es wird zusammengefasst, dass die Daten wegen der Veränderungen der Zusammensetzung des KSS im Gebrauch es nicht erlauben würden, einen kritischen Effekt zu beschreiben, der für alle KSS identifizierbar wäre. Die schwedische Dokumentation beschreibt jedoch dann einen umfassend bestätigten LOAEL für verschiedene KSS-Typen: *„In epidemiological studies, eye irritation and effects on the respiratory tract (decreased pulmonary function, asthma-like symptoms, cough, nasal irritation) appear to be the health effects observed at the lowest occupational exposure levels. These effects have been reported with several different types of cutting fluids at an exposure level of around 0.2 mg/m<sup>3</sup>, measured as inhalable cutting fluid aerosols.“*

Die Einordnung der regulatorischen Relevanz des genannten Werts von 0,2 mg/m<sup>3</sup> (E-Staub) ist nicht eindeutig anzugeben. Einerseits wird diese Konzentration aktuell (2020) in Schweden z.B. in gesundheitlichen Studien zu Kühlschmierstoffen erwähnt (Dahlman-Höglund), andererseits liegen noch Tabellenwerke vor, die den älteren Grenzwert von 2005 in Höhe von 1 mg/m<sup>3</sup> (Aerosol, gültig für nichtwassermischbare und wassergemischte KSS) dokumentieren (IFA, 2021).

### **Großbritannien (HSE, 2015)**

Eine aktuelle Kommentierung auf der Website von HSE berichtet zusammenfassend:

*„Exposure to metalworking fluids can cause: irritation of the skin or dermatitis; and lung diseases, such as occupational asthma, occupational hypersensitivity pneumonitis, bronchitis, irritation of the upper respiratory tract and other breathing difficulties.“<sup>3</sup>*

Der ACTS (Advisory Committee on Toxic Substances) der Health and Safety Commission hatte 2002 folgende Guidance-Values vorgeschlagen: 3 mg/m<sup>3</sup> (TWA; E-Staub) Aerosol Oil-based (neat oil) und 1 mg/m<sup>3</sup> (TWA, E-Staub) Aerosol Water-soluble MWF (Park, 2012). Die Werte wurden jedoch ausgesetzt: *„Following this outbreak of ill health in 2005, the Health and Safety Executive (HSE) withdrew all guidance limits relating to MWFs but this has left UK industry without a benchmark to demonstrate adequate control of mist“.*

### **Österreich (Piringer et al., 2020a; Piringer et al., 2020b)**

---

<sup>3</sup> <https://www.hse.gov.uk/metalworking/about.htm>, letztmalig besucht am 9.3.2021

In Österreich gibt es zurzeit (Stand: März 2021) zwei MAK-Werte für KSS:

- einen MAK-Wert für Kühlschmierstoffnebel (legierte Kühlschmierstoffe) von  $1 \text{ mg/m}^3$  (E-Staub) und einen zusätzlichen
- Kühlschmierstoff-Summenwert (alle Kühlschmierstoffe), Summe KSS-Nebel und KSS-Dampf von  $20 \text{ mg/m}^3$  (E-Staub für den Nebelanteil).

Daneben existiert ein MAK-Wert für reines Mineralöl (Nebel, unlegierter Kühlschmierstoff) von  $5 \text{ mg/m}^3$  (E-Staub).

Die Messmethode der AUVA ist in einer akkreditierten Arbeitsanweisung (SOP CHE 006; Version 10, vom 2.4.2019) dokumentiert. Diese Messmethode ist nur geeignet, wenn der KSS weitgehend in Perchloroethylen löslich ist. Dies trifft auf nichtwassermischbare KSS ebenso zu wie auf nahezu alle mineralöl- oder esteröhlhaltigen wassermischbaren KSS. Synthetische KSS werden von der AUVA mit anderen analytischen Nachweisverfahren (z.B. direktanzeigenden Partikelmessgeräten) erfasst.

Wert ( $\text{mg/m}^3$ )	Partikel-fraktion	Aero-sol(A)/Dampf (D) ?	für KSS-Typ(en)	Mess-verfah-ren	Gesund-heitliche Endpunkte	Bemerkungen
1	E-Staub (gültig 2020)	A	nw-, semisyn, wg - KSS	SOP CHE 006; GC/MSD-Methode (Aktivkohle)	Nicht explizit gesundheitsbasiert	0,5 $\text{mg/m}^3$ bisher nur empfohlen; vgl. Diskussion in Abschnitt 3.5 und Piringer et al. (2020a)
0,5	E-Staub (geplant)				Respirations-toxizität (LRT)	
20	E-Staub (gültig 2020)	A+D	nw-, semisyn, wg - KSS		Nicht explizit gesundheitsbasiert	
10	E-Staub (diskutiert)	A+D			Keine differenzierte Begründung	

Piringer et al. (2020b) beschreiben in der Veröffentlichung vom Dezember 2020, dass zur Zeit eine Empfehlung in Österreich vorliegt, den Grenzwert für KSS-Nebel auf  $0,5 \text{ mg/m}^3$  (E-Staub) abzusenken, um den beobachteten Lungeneffekten unterhalb des bestehenden MAK-Werts Rechnung zu tragen (vgl. Abschnitt 3.5). Es wird darauf verwiesen, dass dann der Summenwert auch angepasst werden könne: „Der Summenwert für Kühlschmierstoffe wird bei Emulsionen nur in Einzelfällen Bedeutung haben, ist aber wegen der nur geringen Verdampfbarkeit von Inhaltsstoffen problemlos an den deutschen bzw. Schweizer Wert von  $10 \text{ mg/m}^3$  angleichbar“. Für nichtwassermischbare KSS mit Flammpunkt  $> 110^\circ\text{C}$  solle dann sowohl ein Nebengrenzwert als auch ein Summengrenzwert in derselben Höhe wie bei wassergemischten KSS festgelegt werden.

Die Autoren (Piringer et al., 2020b) heben hervor, dass der KSS-Nebel-Grenzwert (geplant mit  $0,5 \text{ mg/m}^3$ , E-Staub) die zentrale Relevanz bei der geplanten Neufestsetzung besitzt: „Kühlschmierstoffnebel sind die Gesundheit der ArbeitnehmerInnen bedeutender, da sie die schwer flüchtigen Bestandteile des Kühlschmierstoffs und auch allfällige Zersetzungsprodukte von Mikroorganismen (z.B. Zellwandbestandteile) enthalten und diese einatembar machen. Die in den wassermischbaren Kühlschmierstoffen enthaltenen schwer flüchtigen Ester- und Mineralöle wurden von der AUVA bislang nur am Filter, nie aber auf der Aktivkohle nachgewiesen.“

## **Schweiz**

In der Schweiz gibt es einen KSS-Grenzwert von  $1 \text{ mg/m}^3$  (E-Staub, Aerosol) und einen Summenwert von  $10 \text{ mg/m}^3$  (Dampf und Aerosol) (Piringer et al., 2020a). Die Begründung liegt uns nicht vor, wurde jedoch auf Basis der Auswertungen von Koller et al. (2016) entwickelt. Die Grenzwertfindung basierte einerseits auf einer umfangreichen Literaturlauswertung epidemiologischer Studien zur Respirationstoxizität nach KSS-Exposition, andererseits auf dem Krankheitsgeschehen aus der Berufskrankheitendokumentation in der Schweiz und schließlich auf der Verteilung der Messwerte bei entsprechenden Arbeitsplatzbegehungen in der Schweiz. Koller interpretiert die epidemiologischen Daten als unsicher und die Effektstärke unter  $1 \text{ mg/m}^3$  nur leicht ausgeprägt und berichtet, dass in der Schweiz nur wenige Berufskrankheiten aufgrund von einer Respirationstoxizität von KSS angezeigt worden und somit irreversible Effekte als selten anzusehen seien. Deshalb habe man das 90-Perzentil der üblichen Expositionshöhen für die Grenzwertermittlung herangezogen, das weitgehend mit den gesundheitlich relevanten Effekten kompatibel sei (unveröffentlichtes Protokoll einer Beiratssitzung zu diesem DGUV-Projekt vom 6.10.2020). Der Summenwert (Aerosol plus Dampf) von  $10 \text{ mg/m}^3$  basiert auf einer Konvention, die auch Hintergrund des deutschen Summenwerts ist. Der Wert ist jedoch im Wesentlichen nicht toxikologisch begründet.

## **Deutschland (DGUV, 2011)**

Für nichtwassermischbare KSS mit Flammpunkt  $> 100^\circ\text{C}$  und wassergemischte KSS gilt ein Beurteilungsmaßstab von  $10 \text{ mg/m}^3$  für die Summe aus KSS-Dampf und –Aerosol (DGUV, 2011), wie er auch durch den IFA-Report 6/2015 bestätigt wurde (DGUV, 2015). Es gibt keinen gesonderten Aerosolgrenzwert. Zwar wird für die Gefährdungsbeurteilung angegeben, dass die Schutzmaßnahmen ausreichend seien, wenn der Beurteilungsmaßstab von  $10 \text{ mg/m}^3$  eingehalten sei, dieser Wert beruht jedoch nicht auf einer toxikologisch basierten Ableitung.

Es liegt nur eine qualitative Einordnung zur gesundheitlichen Relevanz der Exposition gegenüber KSS vor, jedoch ohne Bezug auf den Beurteilungswert. Danach heißt es:

„Bei Tätigkeiten mit Kühlschmierstoffen können vorübergehende oder bleibende gesundheitliche Schäden auftreten,

- vor allem Hauterkrankungen durch direkten Kontakt der Haut mit Kühlschmierstoffen,
- gelegentlich Augenreizungen durch direkten Kontakt der Augen mit Kühlschmierstoffen oder deren Abbauprodukten

oder

- vereinzelt Reizungen und Erkrankungen der Atemwege, wie allergisches Bronchialasthma, durch Einatmen von Kühlschmierstoff-Dampf und Aerosolen.“(DGUV, 2011). Die Frage der Machbarkeit eines gesundheitlich basierten KSS-Grenzwerts ist Gegenstand der vorliegenden Studie.

## 4 EXPOSITION GEGENÜBER KSS UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON PROBEHAHME UND MESSVERFAHREN

Zur Überprüfung der Machbarkeit, also der Ableitbarkeit eines KSS-Grenzwerts, muss eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ für die verschiedenen KSS-Typen (getrennt oder gemeinsam) etabliert werden, aus der sich zumindest ein LOAEC definieren und ein NAEC ableiten lässt. Die vorliegenden epidemiologischen und tierexperimentellen Studien enthalten jedoch unterschiedliche Expositionsmaße, so dass diese zunächst vergleichbar gemacht werden müssen, um einordnen zu können, ob sich eine aussagekräftige und ausreichend homogene Dosis-Wirkungsbeziehung in Zusammenschau der verschiedenen Datensätze ergibt (Abschnitt 4.1). Die qualitativ als aussagekräftig eingeordneten epidemiologischen Studien müssen so in ihrer Expositionscharakteristik angepasst werden, dass vergleichende „expositionsmaßnormierte“ Aussagen möglich sind (Abschnitt 4.2).

Ferner müssen die international dokumentierten Expositionshöhen mit der jeweils üblichen Expositionserfassung berichtet und gegenüber einer so vereinheitlichten Expositionscharakteristik eingeordnet werden können (Abschnitt 4.3). Somit soll eine Orientierung möglich werden, ob derzeit Belastungen bei, über oder unter den diskutierten KSS-Grenzwerten liegen. Die international divergierenden Vorgaben zur Expositionserfassung bei bestehenden Grenzwerten müssen berichtet und eingeordnet werden können (Abschnitt 3.6). Auf dieser Basis sind zusammenfassend die Unsicherheiten und die Vor- und Nachteile verschiedener Expositionscharakteristiken anzusprechen (Abschnitt 4.4). Kapitel 4 liefert demnach entsprechende Informationen zur Expositionscharakteristik und wendet diese an, um Vergleiche mit alternativen Grenzwerten, mit anderen Ländern und mit anderen Umrechnungsannahmen zu ermöglichen.

### 4.1 Konversionsfaktoren

#### 4.1.1 Konversionsfaktoren nach Partikelgröße (Umrechnung auf E-Staub)

Die bevorzugte Größenfraktion zur vergleichenden Beurteilung gesundheitlicher Wirkungen ist die E-Fraktion („einatembar“, engl. „inhalable“). Um Messwerte zu vergleichen, die sich auf anderen Größenfraktionen beziehen - im Wesentlichen sind dies die thorakale Fraktion oder die „total aerosol mass“ - kommen Umrechnungsfaktoren in Betracht, die aus Studien übernommen wurden, in welchen mehrere Größenfraktionen desselben KSS Aerosols gemessen wurden. Tabelle I-4 zeigt solche Umrechnungsfaktoren. Im Folgenden werden die Versuchsanordnungen dieser Studien kurz in Hinblick auf die Anwendbarkeit der ermittelten Faktoren diskutiert.

Verma et al (2007) untersuchten die Fraktionen „inhalable“, „thoracic“, und „respirable“ von 37 KSS Aerosolen. Die Probenahme erfolgte mit einem RespiCon-Sampler (TSI) der alle drei Fraktionen parallel sammelt. Die untersuchten KSS umfassten all Typen (39 % synthetische KSS, 38 % semisynthetische KSS, 18 % wassergemischte KSS und 5 % nichtmischbare Öle). Mittels ungewichteter linearer Regression wurden die Verhältnisse der Aerosolfraktionen ermittelt, aus denen Faktoren zur Umrechnung abgeleitet werden können. Die folgenden Verhältnisse wurden ermittelt (Regression durch den Nullpunkt):

E-Fraktion vs Thorakale Fraktion:  $E\text{-Fraktion} = 1,4 \times \text{Thorakal}$

E-Fraktion vs A-Fraktion:  $E\text{-Fraktion} = 1,5 \times \text{A-Fraktion}$

Thorakale Fraktion vs A-Fraktion:  $\text{Thorakal} = 1,1 \times \text{A-Fraktion}$

Drei KSS wichen stark vom linearen Zusammenhang der Fraktionen ab, ohne dass die Autoren näher auf die Charakteristika dieser KSS eingehen. Ohne die Ausreißer wurden niedrigere Verhältnisse ermittelt (1,19; 1,31 und 1,13 für die drei Vergleiche in obiger Reihenfolge).

Im NIOSH-Bericht zu OEL von KSS (NIOSH, 1998) wurde ein Konversionsfaktor „total mass“ =  $1,25 \times$  thorakale Fraktion vorgeschlagen. Die empirische Grundlage dieses Faktors geht aus dem Bericht nicht hervor. Die Möglichkeit, aufgrund von prozessspezifischen Daten vom Faktor 1,25 abzuweichen, wird explizit vorgesehen. Es ist jedoch zu beachten, dass „total mass“ eine kleinere Fraktion von Partikeln enthält als E-Staub.

Park (2009) nennt neben der bereits beschriebenen Studie von Verma et al. noch weitere, die allesamt zu höheren Faktoren kommen. Hierzu gehört eine Studie von Park selbst, die mit Verhältnissen von 2,2 – 3,2 von „total aerosol mass“ zu thorakalem Aerosol die höchsten publizierten Unterschiede zwischen diesen beiden Größenfraktionen von KSS Aerosolen darstellen. Diese Arbeit fasst Daten zusammen, die einen sehr großen Zeitraum abdecken und teilweise noch aus Zeiten mit sehr hohen Arbeitsplatzkonzentrationen stammen. Die Autoren diskutieren, dass Messungen in Umgebungen mit alten Maschinen größere MMADs aufweisen, was zu qualitativ zu einem geringeren Anteil der thorakalen Fraktion passen würde.

Piacitelli et al. (2001) verglichen ebenfalls gravimetrische Bestimmungen der „total aerosol mass“ mit der thorakalen Fraktion in metallbearbeitenden Betrieben und ermittelten ein Verhältnis von 1,82. Diese Studie untersuchte außerdem das Verhältnis der Größenfraktionen, wenn statt der gravimetrischen Bestimmung die Analyse des löslichen Extrakts verwendet wird (1,92). Auf die Unterschiede zwischen Filtergravimetrie und Extraktion wird im nächsten Abschnitt gesondert eingegangen.

Die Untersuchungen von Reh et al. (2005) tragen weitere Verhältnisse von „total aerosol mass“ zu Thorakal-Aerosol bei. Besonders wertvoll an diesen Arbeiten ist, dass die Daten getrennt nach Typ des KSS ausgewertet wurden. Relevante Unterschiede zwischen den Typen wurden nicht gefunden (synthetische: 1,61, wasserlösliche: 1,67, semi-synthetische: 1,51, nichtmischbare: 1,50). Die sehr ähnlichen Konversionsfaktoren für die verschiedenen KSS-Typen sind zu beachten.

Volckens et al. (2000) verglichen die KSS-Aerosolmassenbestimmung mit optischen online Partikelzähler mit der aus Filterprobenahmen. Die optischen Messverfahren (DataRAM, DustTRAK) wichen je nach gemessenem KSS-Typ und Art der Aerosolerzeugung (Labor- oder Feldbedingungen) relativ zu den Filtermessungen teils nach oben und teils nach unten ab. Über alle untersuchten Bedingungen lag die mit optischen Direktanzeigern gemessene Aerosolkonzentration auf dem 0,5 bis 3-fachen Niveau der Filterprobenahme. Die Autoren sehen dabei eine Korrelation zur Partikelgrößenverteilung: bei einem MMAD über etwa  $2 \mu\text{m}$  wird die Aerosolmasse durch die Direktanzeiger überschätzt, bei kleineren MMADs eher unterschätzt. Unter den untersuchten Feldbedingungen hatten Aerosole aus Mineralölen kleinere MMADs, d.h. ihre Masse wurde überschätzt, während Aerosole aus löslichen KSS größere MMADs aufwiesen und überschätzt wurden. Für semisynthetische KSS (MMAD  $2,1 \mu\text{m}$  während der Feldstudien) ermittelten die Direktanzeiger gleiche Partikelkonzentrationen

wie die Filterbestimmung. Aus dieser Studie lässt sich kein allgemeingültiger Faktor zur Korrektur von KSS Aerosolbestimmungen mit direktanzeigenden Messgeräten ableiten.

Es scheint keine relevanten Unterschiede in der Größenverteilung von Aerosolen verschiedener KSS-Typen zu geben.

**Tabelle I-4: Umrechnungsfaktoren für verschiedene Größenfraktionen von KSS Aerosolen**

Angabe in Studie	Transformation	Faktor	Quelle
respirable	Respirable→Inhalable	1,5	Verma et al., 2007
thoracic	Thoracic→Inhalable	1,4	Verma et al., 2007
thoracic	Thoracic→Inhalable	1,25	NIOSH (REL) nach Park et al., 2012; nach Verma et al.: thoracic→total
thoracic	Thoracic→Inhalable	2,18-3,19	Park (2012)
thoracic	Thoracic→inhalable	1,8	Piacitelli et al. nach Park (2012) nach Verma et al.: thoracic→total
total	Total→Inhalable	1	Park (2012)
total	Total →Inhalable	2,00-2,96	div. Quellen nach Verma et al., (2007)
thoracic	Thoracic →Total	1,25	NIOSH nach Verma et al., 2007
thoracic	Thoracic→ Total	1,8	Piacitelli et al. nach Verma et al., 2007
Direktanzeiger (Konzentration)	Inhalable	0,5-3	Volckens et al., 2000

Der Vergleich der ermittelten Konversionsfaktoren ist dadurch erschwert, dass die einzelnen Begriffe sich nicht auf eine eindeutige und homogen angewandte Methodik der Probenahme und Messung stützen können, so dass entsprechende Vorschläge für Standard-Umrechnungsfaktoren mit Unsicherheiten verbunden sind. Zusätzlich führen der KSS-Typ und die Art der Bearbeitung (z.B. Schleifen, Bohren etc.) zu anderen Partikelgrößenverteilungen, die bei den angegebenen Faktoren nicht differenziert sind. Zudem gibt es Hinweise, dass ältere Messungen (möglicherweise mit höherem nw-KSS-Anteil) größere Umrechnungsfaktoren auf die „einatembare“ Fraktion benötigen. Die Angabe „total aerosol concentration“ ist nicht mit „Gesamt-Aerosolkonzentration“ zu übersetzen, da durch die gewählte Probenahme ein Teil der größeren Aerosole nicht bei „total“ berücksichtigt sind. Entsprechend scheint die Angabe von Park (2012), dass ein Umrechnungsfaktor von 1 für die

Extrapolation von „total“ auf „inhalable“ angemessen sei, eine mögliche Unterschätzung. Dies wirkt sich auch auf die Interpretation des NIOSH-Faktors von 1,25 (thoracic – inhalable) aus, der gegenüber der Aussage von Verma et al. (2007) zu gering ausfällt, nachdem dort der Faktor von 1,25 nur den Schritt von Thoraxfraktion auf „total“-Fraktion enthält.

Wir prüfen im Folgenden die Auswirkungen je einer Spanne von Faktoren für die Konversion. Die abschließende Auswahl zum Zweck der Grenzwertfindung (innerhalb dieser Spanne oder auch abweichende Werte) ist nicht Gegenstand der vorliegenden Machbarkeitsstudie. Zweck der Transformation ist es nicht, für künftige Messungen solche Faktoren vorzuschlagen, sondern nur, im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie die bestehenden Effektkonzentrationen aus früheren epidemiologischen Studien ungefähr (also nur größenordnungsmäßig) so zu transformieren, dass sie einheitlich in der Maßzahl „extrahierbares und nichtextrahierbares Gesamt-Aerosol, als einatembare Fraktion“ (E-Staub) gegenübergestellt werden können. Eine solche Umrechnung ist also nur dann erforderlich, wenn die Studie nicht bereits auf der Basis von „inhalierbarem Gesamt-Aerosol“ durchgeführt wurde. Tabelle I-7 zeigt die Anwendung dieser Faktoren zur Abschätzung des LAEC (kalibriert auf E-Staub) ausgehend vom LOAEC (Originalmaß für die Exposition).

Als Spannen werden geprüft:

<b>Aerosolfraktion (→ Umrechnung)</b>	<b>Konversionsfaktor</b>
A-Staub → E-Staub:	2 - 4
Thorax-gängiger-Staub:→ E-Staub:	1,8 - 3
„total“ -Staub → E-Staub:	1,5 – 2
Direktanzeiger- Staub→ E-Staub:	2 – 3

#### 4.1.2 Umrechnung von extrahierbarem Aerosol auf Gesamt-Aerosol

Messungen der auf Filtern abgeschiedenen Aerosolmasse werden sowohl direkt als auch nach Extraktion der löslichen Bestandteile durchgeführt, letzteres entweder durch Differenzwägung des Filters oder durch IR Spektroskopie und Vergleich mit dem Spektrum des reinen KSS. Um Studien, die nur die Gesamtaerosolmasse oder die extrahierbare Masse bestimmen, miteinander vergleichen zu können werden im Folgenden Studien diskutiert, die durch vergleichende Messungen das Ableiten eines Umrechnungsfaktors erlauben. Eine Übersicht der Studien ist in Tabelle I-5 gezeigt.

Verma et al., (2006) führten für eine große Zahl von Filterproben aus überwiegend stationärer Probenahme sowohl die gravimetrische Bestimmung der Gesamtaerosolmasse als auch die Bestimmung des extrahierbaren Materials durch. Die Quantifizierung der extrahierbaren Masse erfolgte durch Extraktion der Filter mit ternärem Lösungsmittel (Dichlormethan, Methanol und Toluol) und Analyse eines charakteristischen IR Peaks. Für die Proben des Aerosols mit allen Größenfraktionen aus persönlicher und stationärer Probenahme betrug die durch Extraktion bestimmte Masse im Mittel 83 % der Gesamtmasse (lineare Regression durch

den Ursprung). Die Proben aus persönlicher Probenahme lagen mit 66 % darunter, allerdings handelt es sich hierbei um lediglich 4 Proben (bei einem entfernten Ausreißer), weshalb dieser Unterschied kaum aussagekräftig ist. Dies entspricht einem Umrechnungsfaktor von 1,2. Für die thorakale Fraktion liegt der Anteil des Extrahierbaren niedriger (74 % bei 201 Proben aus persönlicher und stationärer Probenahme) und entspricht einem Umrechnungsfaktor von 1,35. Bei dieser Größenfraktion gab es von persönlichen Proben eine ausreichende Zahl. Auch hier ist der Anteil des extrahierbaren geringer, allerdings nicht in relevantem Ausmaß (68 % bei 50 Proben).

Lillienberg et. al (2008) kamen in ihrer Untersuchung von Filtern aus persönlichen Samplern für die E-Fraktion auf einen extrahierbaren Anteil von 67 %, was einem Faktor von 1,47 entspricht.

Woskie et al. (2003) betrachteten in ihrem Review auch den Unterschied zwischen gravimetrisch bestimmten Gesamtaerosol und der extrahierbaren Masse. Die Autoren gehen davon aus, dass zwischen 88-90 % der gesamten partikulären Masse extrahierbar wäre, was einem Faktor von 1,1 – 1,14 entspricht. Im Review werden auch Arbeiten des NIOSH zitiert, in denen kleinere Metallwerkstätten (Betriebe unter 500 Mitarbeiter) untersucht wurden. In diesen Betrieben kommt es im Vergleich zu Großbetrieben laut den Autoren häufiger zu Wechsel des KSS und Geräteeinstellungen. Die Probenahme erfolgte mittels persönlicher Filterkartuschen nach der NIOSH Methode 0500 für Gesamtstaub (gravimetrische Bestimmung). Der extrahierbare Anteil wurde durch Extraktion mit einem ternären Lösungsmittel (Dichlormethan, Methanol, Toluol) mit anschließender Differenzwägung des Filters bestimmt (ASTM Methode P42-97). Neben dem Gesamtstaub wurden ebenfalls persönliche Proben der thorakalen Fraktion gesammelt und analog analysiert. Für das Totalaerosol werden übliche Anteile von 50-65 % extrahierbarer Masse angegeben, in der thorakalen Fraktion liegt der Anteil etwas höher (basierend auf einer Abschätzung der tabellierten Werte). Im Review von Woskie et al. (2003) wird für diese Studie ein Anteil von 68 % extrahierbarem Material berechnet (entspricht Faktor 1.47). In Park et al. (2009) wird jedoch für dieselbe Studie ein extrahierbarer Anteil von 72-86 % errechnet (Faktor 1,16-1,39). Es ist möglich, dass die unterschiedliche Interpretation in den beiden Übersichtsarbeiten auf unterschiedliche Berücksichtigung der Größenfraktionen zurückzuführen ist.

Es ist plausibel, dass eine Schwankungsbreite der angemessenen Konversionsfaktoren, je nach Art und Ausmaß der Verunreinigung und KSS-Typ, besteht. Insofern stellt ein pauschaler Umrechnungsfaktor nur eine grobe Korrektur dar. Ferner hängt der extrahierte Anteil vom verwendeten Lösemittel ab, was zu relevanten Unterschieden (auch in Abhängigkeit von KSS-Typ) führen kann. Ein großer Wert für alle KSS-Typen bedeutet also möglicherweise eine Expositionsüberschätzung (zu hoher LOAEC), so dass ein entsprechender Befund als wenig konservativ eingeordnet werden müsste. Das hat zur Folge, dass insbesondere bei nw-KSS und bei Syntheten möglicherweise die Effektkonzentration niedriger liegt als die in den Abschnitten 6.1.2 und 6.2.1 ausgewiesene Spanne.

**Tabelle I-5: Umrechnungsfaktoren zur Extrapolation der löslichen Masse von KSS Aerosolen auf die Gesamtmasse des Aerosols**

Aussage zu löslichem Anteil	Umrechnungsfaktor auf Gesamtmasse	Quelle
74-83 % extrahierbare Masse	1,2-1,35	Verma et al., (2006)
88-90 % extrahierbar	1,1-1,14	Woskie et al., (2003)
67 % extrahierbar	1,49	Lillienberg et al., (2008)
68 % extrahierbar	1,47	Piacitelli (2001)
Extrahierbarer Anteil: 42-58 % für wassermischbare, 84 % für Öle	1,19-2,38	Park (2009)

Zur Umrechnung von Analysedaten im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie wird auf Basis der Daten in Tabelle I-5 ein Konversionsfaktor von 1,5 herangezogen. Es müssen zwar auch höhere Konversionsfaktoren diskutiert werden (bis 2,38), da aber in der zu betrachtenden epidemiologischen Studie von Lillienberg et al. konkrete Daten zur Extrahierbarkeit vorliegen (1,49  $\approx$  1,5), sind diese zu bevorzugen. Auch für diese Konversion gilt: Zweck einer Konversion ist es nicht, für künftige Messungen diesen oder einen anderen Konversionsfaktor vorzuschlagen, sondern nur, im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie die bestehenden Effektkonzentrationen aus früheren epidemiologischen Studien ungefähr (also nur größenordnungsmäßig) so zu transformieren, dass sie alle vergleichbar gegenübergestellt werden können.

#### 4.1.3 Personenbezogene vs. stationäre Messungen

Die Expositionshöhe gegenüber KSS in der Raumluft von Werkhallen („area“) und personenbezogenen Messungen („personal sampling“) kann sich unterscheiden. Diese Unterschiede können einzelne Partikelgrößenfraktionen betreffen oder auch die gesamte Aerosolkonzentration. Für die Diskussion von Konversionsfaktoren wurde eine Auswertung von Verma et al. (2006) herangezogen, die eine umfangreiche Gegenüberstellung von Messwerten (personal sampling/ area sampling) enthält.

Aerosolfraktion	Anzahl der Messungen	Personenbezogene Messung (AM; mg/m <sup>3</sup> )	Stationäre Messung (AM; mg/m <sup>3</sup> )	Faktor (Personenbezogene/ Stationäre Messung)
Gesamt-Aerosol („total“)	5	0,99	0,52	1,9
Gesamt extrahierbares Aerosol („total“)	5	0,43	0,40	1,07
Thoraxgängiges Gesamt-Aerosol („total“)	50	0,39	0,42	0,93
Thoraxgängiges extrahierbares Aerosol („total“)	50	0,27	0,30	0,9

Weitere Vergleichsmessungen wurden im vorliegenden Rahmen nicht ausgewertet. Es scheint danach zwar durchaus möglich, dass Unterschiede in der Aerosolkonzentration zu berücksichtigen sind, ein Großteil der vergleichenden Messwerte zeigt jedoch keine systematische Unterschätzung, wenn stationäre Messwerte identisch behandelt werden wie personenbezogene Messwerte. Außerdem gehen die Konversionsfaktoren für die Partikelgröße (Abschnitt 4.1.1) bereits stationäre und personenbezogene Werte ein, so dass es bei einer gesonderten Berücksichtigung zu einer doppelten Einrechnung dieses Teilfaktors kommen kann. Ohne die Vorgehensweise bei der Festlegung eines Grenzwerts zu präjudizieren, wird deshalb im Default ein Konversionsfaktor von 1 in der vorliegenden Auswertung herangezogen. Zweck einer Konversion ist es nicht, für künftige Messungen diesen oder einen anderen Konversionsfaktor vorzuschlagen, sondern nur, im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie die bestehenden Effektkonzentrationen aus früheren epidemiologischen Studien ungefähr (also nur größenordnungsmäßig) so zu transformieren, dass sie alle in identischer Einheit gegenübergestellt werden können.

#### 4.1.4 Extrapolation von Gesamt-Aerosolkonzentration auf Aerosol-plus-Dampf-Konzentration (Summe)

In Deutschland wird gegenwärtig eine Messmethodik bei der Erfassung der KSS-Exposition für wassergemischte und nichtwassermischbare KSS verwendet, bei der der Summenwert von Aerosol und Dampf (mit einem derzeitigen Beurteilungsmaßstab von 10 mg/m<sup>3</sup>) als zentraler Orientierungspunkt für die Gefährdungsabschätzung herangezogen wird. Für das Aerosol existiert kein isolierter Beurteilungsmaßstab und die Bestimmungsgrenze für das Aerosol liegt teilweise so hoch, dass niedrige Expositionshöhen (unter 1 mg/m<sup>3</sup> KSS-Aerosol) nicht regelmäßig mit genügender messtechnischer Sicherheit ausgewiesen werden (vgl. Abschnitt 4.3.4).

Andererseits würde eine präzise Einordnung von KSS-Aerosolmesswerten im Bereich zwischen 0,1 und 1 mg/m<sup>3</sup> dringend erforderlich sein,

- weil es starke Hinweise gibt, dass das KSS-Aerosol toxikologisch eine sinnvolle und hilfreiche Messgröße wäre, um Belastungen am Arbeitsplatz gesundheitlich qualifizierter einordnen zu können (vgl. Kapitel 6 und 7),
- weil nahezu alle internationalen epidemiologischen Studien nur eine Expositionserfassung über das KSS-Aerosol herangezogen haben und somit nicht interpretierbar wären, wenn zu dieser Maßzahl (Aerosol-Konzentration) in Deutschland keine direkte gesundheitliche Interpretation möglich wäre,
- weil auch neuerliche Expositionsdaten aus Nachbarländern (Frankreich, Österreich und Schweiz) zur Aerosol-Exposition vorliegen, die offensichtlich niedrige Belastungshöhen ( $0,1-1 \text{ mg/m}^3$ ) mit niedrigerer Bestimmungsgrenze entsprechend interpretierbar machen.

Stattdessen könnte auch geprüft werden, bestehende Messwerte zum Aerosol aus dem Ausland in einen Summenwert (Aerosol plus Dampf) nach deutscher Messmethodik umzurechnen, um diese Daten gesundheitlich zu interpretieren. Dieser Ansatz könnte dann gewählt werden, wenn eine ausreichende gute Korrelation zwischen Aerosolmesswert und Summen-Messwert (Dampf plus Aerosol) bestehen würde.

Ferner könnte die schwierige messtechnische Frage der qualifizierten Aerosolmessung mit niedriger Bestimmungsgrenze dann umgangen werden, wenn mit ein fester Umrechnungsfaktor angebbare wäre, um vom gemessenen, qualifiziert angebbaren Summenwert (Dampf plus Aerosol) indirekt auf eine zuzuordnende Aerosolkonzentration rückzuschließen, ohne dass diese in Routinemessungen direkt erfasst und gemessen werden müsste.

In einem Vorprojekt zu dieser Machbarkeitsstudie wurde versucht, einen solchen Umrechnungsfaktor (Aerosol : (Summe Aerosol plus Dampf)) zu etablieren. Ausgehend vom damals auch dokumentierten Aerosolgrenzwert und dem Summenwert (gemessen über die standardisierte B(G)IA-Methode 7750 (Gesamtstaub-Gas-Probennahme, GGP)) wurde für verschiedene KSS-Typen versucht, diesen Faktor zu benennen. Tabelle I-6 zeigt die sich ergebenden möglichen Umrechnungsfaktoren.

**Tabelle I-6: KSS-Exposition an Metallarbeitsplätzen in Deutschland, 2002-2005 (Breuer et al., 2006)**

Konzentrationen in mg/m <sup>3</sup>	n	50. Perzentil	90. Perzentil	95. Perzentil
Alle KSS-Typen (GGP)	6978	4,7	17,1	23,8
Alle KSS-Typen (Aerosol)	6973	0,25	1,7	2,3
Faktor GGP/Aerosol		18,8	10,1	10,3
Wassergemischte KSS (GGP)	5441	4,9	17,3	24,5
Wassergemischte KSS (Aerosole)	5437	0,6	1,7	2,3
Faktor GGP/Aerosol		8,2	10,2	10,7
Nichtwassermischbare KSS (GGP)	1823	4,1	16,9	22,8
Nichtwassermischbare KSS (Aerosole)	1820	0,25	1,5	2,0
Faktor GGP/Aerosol		16,4	11,3	11,4

Die Tabelle zeigt, dass kein konstanter Umrechnungsmultiplikator von Aerosol auf Summenwert (oder vice versa: vom Summenwert auf die Aerosolkonzentration) gegeben ist, sondern deutliche Schwankungen zwischen einem Faktor 8,2 und 16,4 bei dem Vergleich nach dieser Tabelle auftreten können. Im individuellen Fall könnten noch deutlich größere oder kleinere Umrechnungsfaktoren angemessen sein.

Es werden Schwierigkeiten gesehen, hier einen geeigneten Umrechnungsfaktor für die regulatorische Vorgehensweise festzulegen. Dies ist am besten mit einem Beispiel zu erläutern: nehmen wir an, dass ein toxikologisch aussagekräftiger Aerosol-Grenzwert bei 0,5 mg/m<sup>3</sup> (E-Staub) läge. Dieser Aerosol-Grenzwert sei jedoch mit gängiger Analytik nicht messtechnisch hinreichend gut erfassbar. Also erfolgt die Messung eines Summen-Werts (Dampf plus Aerosol). Der höchste oder der niedrigste Faktor bei den 50-Perzentilwerten aus Tabelle I-6 werden in dem Beispiel als alternative Umrechnungsfaktoren diskutiert:

- Wird – ausgehend gesundheitlich interpretierbaren Aerosol-Grenzwert von 0,5 mg/m<sup>3</sup> – der Faktor *klein* gewählt, um die korrespondierende Aerosolkonzentration abzuschätzen, dann ergibt sich tendenziell ein sehr niedriger KSS-Grenzwert für die Summe (Aerosol plus Dampf):

**Beurteilungsmaßstab** Summe (Aerosol+Dampf) =  $0,5 \times 8,2 \approx 4 \text{ mg/m}^3$

Der Wert wäre dann eher konservativ, weil in vielen Fällen die nicht quantifizierte Aerosolkonzentration deutlich unter 0,5 mg/m<sup>3</sup> liegen wird.

- Wird jedoch – ausgehend gesundheitlich interpretierbaren Aerosol-Grenzwert von 0,5 mg/m<sup>3</sup> – der große Faktor gewählt, um die korrespondierende Aerosolkonzentration abzuschätzen, dann ergibt sich tendenziell ein zu hoher KSS-Grenzwert für die Summe (Aerosol plus Dampf):

**Beurteilungsmaßstab Summe (Aerosol+Dampf) = 0,5 x 16,4 ≈ 8 mg/m<sup>3</sup>**

Der Wert wäre dann deutlich zu unsicher, weil in vielen Fällen die nicht quantifizierte Aerosolkonzentration deutlich über 0,5 mg/m<sup>3</sup> liegen wird.

Auch jeder andere Umrechnungsfaktor, der größer ist als 8,2 würde mit der Sorge zu verbinden sein, dass die eigentlich interessierende Messgröße (0,5 mg/m<sup>3</sup> Aerosol) nicht eingehalten ist. Jede Differenzierung nach KSS-Typ würde über Scheingenauigkeiten erfolgen und zugleich immer die Frage offen lassen, ob der nicht gemessene toxikologisch relevante Wert eingehalten ist oder aber der Umrechnungsfaktor müsste sehr konservativ (klein) gewählt werden.

Es ist nicht Gegenstand dieser Machbarkeitsstudie, hier einen abschließenden Vorschlag zu erarbeiten, ob es sinnvoller wäre,

- eine künftige Messvorschrift so festzulegen, dass der eigentlich interessierende Aerosol-Grenzwert direkt mit hinreichender Reproduzierbarkeit, mit ausreichender Bestimmungsgrenze und mit wirksamen Maßgaben zum Schutz vor Messmanipulation gemessen werden kann oder
- ob stattdessen eine Messvorschrift für den Summen-Werts (Aerosol plus Dampf) gewählt werden sollte, für die jedoch dann ein aussagekräftiger Umrechnungsfaktor zu etablieren wäre.

Aus toxikologischer Sicht hielten wir es jedoch für sinnvoll, den Summen-Wert (Aerosol plus Dampf) zwar möglicherweise ebenfalls zu messen, den Wert jedoch von seiner indirekten Aufgabe zu befreien, einen Schutz vor der KSS-Aerosolbelastung bieten zu sollen. Stattdessen können beide Werte jeweils ihre besondere Aufgabe erfüllen. Koller (2014) kommentiert zur Relevanz verschiedener möglicher Grenzwerte für KSS: *„Grenzwerte für MWF können als Summengrenzwert (wie bis anhin in der Schweiz), aerosolbasiert oder dampfbasiert angegeben werden. Die aussagekräftigste Beurteilung einer Arbeitsplatzsituation kann vorgenommen werden, wenn sowohl ein technisch basierter, arbeitshygienisch relevanter Summengrenzwert als auch ein aerosolbasierter arbeitsmedizinisch-toxikologisch relevanter Grenzwert vorliegt (siehe Österreich).“*

#### **4.2 Angewandte Methoden bei QS-B-Studien zur KSS-Epidemiologie und Umrechnung mit Konversionsfaktoren**

In Abschnitt 3.2 wurden epidemiologische Studien referiert, die eine hinreichende Qualität besitzen, um auf dieser Basis die ungefähre Höhe eines KSS-Grenzwerts einzugrenzen. Dazu müssen die Befunde dieser Studien jedoch in ein vergleichbares Expositionsmaß umgerechnet werden. Abschnitt 4.1 enthält die für eine solche Umrechnung herangezogenen

Konversionsfaktoren. Diese werden im Folgenden auf die epidemiologischen Studien mit ausreichender Qualität (Qualitätsstufe B) angewandt:

**Fornander et al., 2013**

Es wurde unterstellt, dass die E-Staubfraktion bei der Studie erfasst wurde (Konversionsfaktor=1). Es wurde eine KSS-Konzentration und eine Staubfraktion identifiziert, die als Summe für die Gesamtaerosolexposition gewertet wurden (Konversionsfaktor=1). Es wurde ein stationäres Verfahren statt eines „personal samplers“ verwendet, wobei hierfür kein zusätzlicher Konversionsfaktor benötigt wird (Konversionsfaktor=1). Insgesamt wurde ein Gesamtkonversionsfaktor von 1 im Rahmen der vorliegenden Machbarkeitsprüfung (ohne Vorfestlegung eines möglicherweise anderen Konversionsfaktors bei der Grenzwertermittlung) angesetzt.

**Jaakkola et al., 2009**

Es wurde unterstellt, dass die A-Staubfraktion bei der Studie erfasst wurde (Zur Umrechnung auf den E-Staub wird ein Konversionsfaktor von 2 bis 4 verwendet. Es wurde mit Streulicht gemessen. Die entsprechende Unsicherheit ist bereits mit dem oben genannten Konversionsfaktor für A-Staub abgedeckt. Es wurde ein stationäres Verfahren statt eines „personal samplers“ verwendet; allerdings wurden in der allgemeinen Raumluft höhere Expositionen gemessen als im Atembereich, so dass kein Konversionsfaktor zur Umrechnung auf personenbezogene Probenahme erfolgt. Insgesamt wurde somit ein Gesamtkonversionsfaktor von 2 -4 im Rahmen der vorliegenden Machbarkeitsprüfung (ohne Vorfestlegung eines möglicherweise anderen Konversionsfaktors bei der Grenzwertermittlung) geprüft.

**Lillienberg et al., 2010**

Es wurde die E-Staubfraktion bei der Studie erfasst (Konversionsfaktor=1). Es wurde eine gravimetrische Expositionsbestimmung vorgenommen, wobei die extrahierte Masse bestimmt wurde. Aus diesem Grund wird aus dem hier angegebenen Verhältnis von Gesamtmasse zu extrahierter Masse der Konversionsfaktor errechnet (67 % extrahierbarer Anteil =  $41 \text{ mg/m}^3$ ) (Konversionsfaktor 1,5). Allerdings ist dem Studienbericht nicht sicher zu entnehmen, dass diese Umrechnung erforderlich ist. Es wurde eine personengebundene Messung verwendet (Konversionsfaktor=1). Insgesamt wurde somit ein Gesamtkonversionsfaktor von 1,5 im Rahmen der vorliegenden Machbarkeitsprüfung (ohne Vorfestlegung eines möglicherweise anderen Konversionsfaktors bei der Grenzwertermittlung) angesetzt. In der Literatur werden zwar auch höhere Konversionsfaktoren diskutiert, da dieser Wert von 1,5 jedoch unmittelbar aus der einzuordnenden epidemiologischen Studie übernommen wurde, war keine Spanne mit höheren Konversionsfaktoren zu prüfen.

**Meza et al., 2013**

Es wurde die thorakale Staubfraktion bei der Studie erfasst. Zur Umrechnung auf die E-Staubfraktion ist ein Konversionsfaktor von 1,8 bis 3 vorgesehen. Es wurde sowohl die extrahierbare Massenkonzentration wie die nichtextrahierbare Massenkonzentration angegeben, wobei wegen der niedrigen Expositionshöhe die Effektkonzentration ungenau ist. Zur Umrechnung auf die Gesamt-Konzentration (thorakal) ist keine Konversion erforderlich (Konversionsfaktor 1). Es wurde eine personengebundene Messung verwendet (Konversionsfaktor=1). Insgesamt

wurde somit ein Gesamtkonversionsfaktor von 1,8 bis 3 im Rahmen der vorliegenden Machbarkeitsprüfung (ohne Vorfestlegung eines möglicherweise anderen Konversionsfaktors bei der Grenzwertermittlung) geprüft.

### Kennedy et al. 2010 und Kennedy et al. 1999

Es wurde die „total mass“- Staubfraktion bei der Studie erfasst. Zur Umrechnung auf die E-Staub-Fraktion ist ein Konversionsfaktor von 1,5 bis 3 vorgesehen. Es ist anzunehmen, dass bei dieser Dosisangabe auch die nichtextrahierbaren Anteile der Aerosolmasse erfasst wurden (Konversionsfaktor=1). Es wurde eine personengebundene Messung verwendet (Konversionsfaktor=1). Insgesamt wurde somit ein Gesamtkonversionsfaktor von 1,5 bis 3 im Rahmen der vorliegenden Machbarkeitsprüfung (ohne Vorfestlegung eines möglicherweise anderen Konversionsfaktors bei der Grenzwertermittlung) geprüft.

**Tabelle I-7: Qualitativ aussagekräftige epidemiologische Studien mit zugeordneter „lowest adverse effect concentration“ (LAEC) nach Anwendung von Konversionsfaktoren**

Studie (Autoren)	Betr. KSS-Typ	Originaler LOAEC/ (Transformierter LAEC als E-Staub, extrahierbar plus nichtextrahierbar)	Bemerkungen
Fornander et al. (2013)	water-based (wg,semisyn,syn), keine Aussage zu nw-KSS	0,92 mg/m <sup>3</sup> (0,92 mg/m <sup>3</sup> ; LAEC)	Annahme (inhalable) unbestätigt, keine Angabe Partikelgrößen
Jaakkola et al. (2009)	wg, weniger auch semisyn, syn, keine Aussage zu nw-KSS	0,17 mg/m <sup>3</sup> (0,34 - 0,68 mg/m <sup>3</sup> ; LAEC)	Umrechnung A-Staub-E-Staub unsicher; LOAEC gilt für LRT-Effekte; höher für URT-Effekte
Lillienberg et al. (2010)	water-based (wg,semisyn,syn), nur nichtsignifikant für nw-KSS	0,41 mg/m <sup>3</sup> (0,61 mg/m <sup>3</sup> ;LAEC)	Umrechnung „MWF-aerosol“ auf Gesamt-Aerosol (67 % extractable von total), inhalierbar
Meza et al. (2013)	<b>semisyn-KSS</b> , keine Aussage für: wg-, syn-, nw-KSS	0,46 mg/m <sup>3</sup> (0,83 – 1,38 mg/m <sup>3</sup> ; LAEC)	Umrechnung thorakal auf inhalierbar; je Gesamtmasse
Kennedy et al., (2010)	<b>nw-KSS, wg-KSS und syn-KSS</b>	0,46 mg/m <sup>3</sup> (0,69 – 1,38 mg/m <sup>3</sup> ; LAEC)	Umrechnung „total mass“ auf inhalierbar; je Gesamtmasse

### **4.3 Statistische Angaben zu Expositionshöhen bei umfassenderen Erhebungen zur KSS-Exposition**

Zur Machbarkeitsprüfung gehört die Frage der praktischen Umsetzbarkeit. Ein KSS-Grenzwert wäre dann schwer für die Gefährdungsbeurteilung verwendbar, wenn regelmäßig mit einer Grenzwertüberschreitung gerechnet werden müsste, weil nach dem „Stand der Technik“ die derzeit übliche Expositionshöhe weit über dem gesundheitlich begründeten Grenzwert liegt.

Andererseits sollte ein gesundheitlich begründeter Grenzwert nicht von der Frage beeinflusst sein, ob dieser Grenzwert derzeit auch technisch erreichbar ist und ob dieser Wert der realen derzeitigen Belastungssituation am Arbeitsplatz entspricht.

Zunächst müssen also drei Informationen getrennt bereitgestellt werden:

1. Ein gesundheitlich begründeter Grenzwert,
2. der „Stand der Technik“, also das Profil der derzeitigen Belastung,
3. die Kontrollierbarkeit, d.h., die messtechnische Überprüfbarkeit eines gesundheitlich begründeten Grenzwerts.

Die Machbarkeitsprüfung betrifft jedes einzelne dieser drei Themen und betrifft dann auch die Zusammenschau: Ist – angesichts der Abwägungen zur Machbarkeit einer quantitativen gesundheitlichen Bewertung, angesichts des Standes der Technik und seiner Beeinflussbarkeit und angesichts der messtechnischen Kontrollierbarkeit – es insgesamt machbar, einen gesundheitlich begründeten KSS-Grenzwert regulatorisch zu etablieren?

Die zuletzt genannte Fragestellung der messtechnischen Kontrollierbarkeit wird in Abschnitt 4.1.4 und in Kapitel 7 diskutiert. Die Frage, ob ein gesundheitlich begründeter Grenzwert ableitbar ist, ergibt sich aus den Daten, wie sie in den Kapiteln 5 und 6 vorgestellt und bewertet werden. Die Frage nach dem „Stand der Technik“ wird in diesem Abschnitt 4.3 angesprochen.

#### **4.3.1 Zeitliche Entwicklung der mittleren Expositionshöhe**

Zur zeitlichen Entwicklung der mittleren Expositionshöhe liegt uns für Deutschland ein Datensatz von Breuer et al. (2006) vor, der mit neuen Daten der DGUV (2020) (vgl. auch Abschnitt 4.3.4) verglichen werden kann. Eine entsprechende Gegenüberstellung erfolgt in Tabelle I-8 auf der Ebene des Medianwerts und des 90-Perzentils.

**Tabelle I-8: Entwicklung der Expositionshöhe gegenüber KSS in Deutschland auf Basis von Breuer et al. (2006) und DGUV (2020)**

	50-Perzentil (90-Perzentil) [mg/m <sup>3</sup> ]	
	Breuer et al. (2006)	DGUV (2020)
Wassermischbare KSS, Summenwert (D+A)	4,9 (17,3)	3,6 (12)
Wassermischbare KSS, Aerosol	0,6 (1,7)	≤0,5* (1,4)
Nichtwassermischbare KSS, Summenwert (D+A)	4,1 (16,9)	3.4 (9,6)
Nichtwassermischbare KSS, Aerosol	0,25 (1,5)	Unter höchster Bestimmungsgrenze 2 mg/m <sup>3</sup> (0,9)**
<p>* Zahlreiche Werte unter Bestimmungsgrenze von 0,5 mg/m<sup>3</sup></p> <p>**die Daten sind schwer mit Breuer et al. (2006) vergleichbar, weil die höchste Bestimmungsgrenze von 2 mg/m<sup>3</sup> über dem Median der Publikation von 2006 liegt; der 90-Perzentilwert von 0,9 mg/m<sup>3</sup> wurde mit veränderter Bestimmungsgrenze ermittelt (vgl. auch Abschnitt 4.3.4)</p>		

Der Vergleich ist zwar durch die Unsicherheiten bei Expositionshöhen bei oder unter der Bestimmungsgrenze beeinträchtigt, es zeigt sich aber sehr deutlich eine Abnahme der Expositionshöhe über die Zeit sowohl bei Aerosolmessungen wie bei dem Summenwert (Dampf plus Aerosol) bei wassergemischten wie bei nichtwassermischbaren KSS.

In den USA zeigen sich ähnliche Entwicklungen (Park, 2012), die jedoch schlechter vergleichbar sind mit der Situation in Deutschland, weil bei den Zeitvergleichen meist die thorakale Fraktion angegeben ist, was zusätzlich die Ungenauigkeiten der Umrechnung in die inhalierbare Fraktion beinhaltet (E-Staub). Für die USA liegen uns zudem keine repräsentativen Expositionsdaten aus den letzten 5 Jahren vor. Für Österreich wie für die Schweiz liegen uns nur aktuelle Auswertungen vor (vgl. Abschnitte 4.3.2 und 4.3.3), so dass keine Betrachtung über den Zeitverlauf vorgenommen wurde.

#### 4.3.2 Messwerte aus Österreich

In einer neuerlichen Auswertung aus Österreich, die von Piringer et al. (2020a) dokumentiert wurde, zeigte sich die folgende Verteilung der Messergebnisse Tabelle I-9. Die Messwerte stammen aus dem Zeitraum von 2008 bis 2019.

**Tabelle I-9: Messergebnisse in Österreich 2008-2019 (Piringer et al., 2020a)**

	KSS-Nebel (wg-KSS)	Öl-Nebel (nw-KSS)	Öl-Summe (A+D) (wg-KSS)
Anzahl Messwerte	1114	486	496
Arith. MW (mg/m <sup>3</sup> )	0,49	0,3	10,6
Standardabw.	±0,44	±0,16	±5,3
Median (mg/m <sup>3</sup> )	0,4	0,2	5,5
90%-Wert (mg/m <sup>3</sup> )	1	0,6	25,5

#### 4.3.3 Messwerte aus der Schweiz

Für die Schweiz sind in einer Expositionsdatenbank der Schweizerischen Unfallversicherungsanstalt SUVA KSS-Expositionsdaten hinterlegt. Koller (2014) werteten diese Daten für den Zeitraum 2004 bis 2013 aus Tabelle I-10. Aus der Datendokumentation war für uns nicht ersichtlich, um welchen KSS-Typ es sich dabei handelte (wasserbasiert und/oder nichtwassermischbar).

**Tabelle I-10: Messwerte aus der Schweiz (Expositionsdatenbank SUVA; Expositionszeitraum Zeitraum zwischen 2004 und 2013) nach Koller (2014)**

	Anzahl Messwerte	mg/m <sup>3</sup>
Median der Summenkonzentration (A*+D)	672	1,8
90 %-Perzentil der Summenkonzentration (A*+D)		8,1
Median der Aerosolkonzentration (A*)	487	0,17
90 %-Perzentil der Aerosolkonzentrationen (A*)		0,87
*Für die Berechnungen wurden alle Messresultate, welche unter die Bestimmungsgrenze zu liegen kamen, der Bestimmungsgrenze gleichgesetzt. Die Mediane und 90 %-Perzentilen sind damit in Wirklichkeit etwas tiefer, der Unterschied liegt aber im tiefen einstelligen Prozentbereich.		

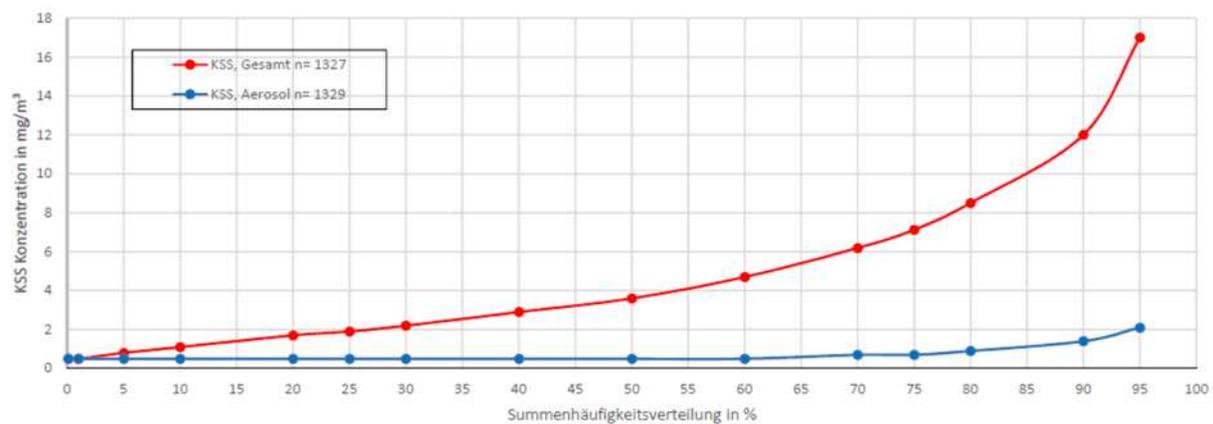
#### 4.3.4 Messwerte aus Deutschland

Im Rahmen von berufsgenossenschaftlichen Messungen an KSS-Arbeitsplätzen (wassergemische KSS) in den Jahren 2015 bis 2018 wurden in Deutschland insgesamt 1327 Messungen in 570 Betrieben auf den Summenwert KSS-Dampf plus Aerosol vorgenommen (Vergleichswert: derzeitiger Beurteilungsmaßstab von 10 mg/m<sup>3</sup>) und 1329 Messungen in 572 Betrieben auf die KSS-Aersol Konzentration. Die derzeit Daten wurden uns freundlicherweise

zur Dokumentation in dieser Machbarkeitsstudie zur Verfügung gestellt (DGUV, 2020). Folgende Verteilung der Ergebnisse zeigte sich:

Konzentrationen (mg/m <sup>3</sup> ), wassergemischte KSS			
	50%-Wert	90%-Wert	95%-Wert
KSS-Summenwert	3,6	12	17
KSS-Aersol	Teilweise unter BG (0,5 mg/m <sup>3</sup> )	1,4	2,1

Folgende Abbildung I-3 enthält eine graphische Veranschaulichung der Verteilung:



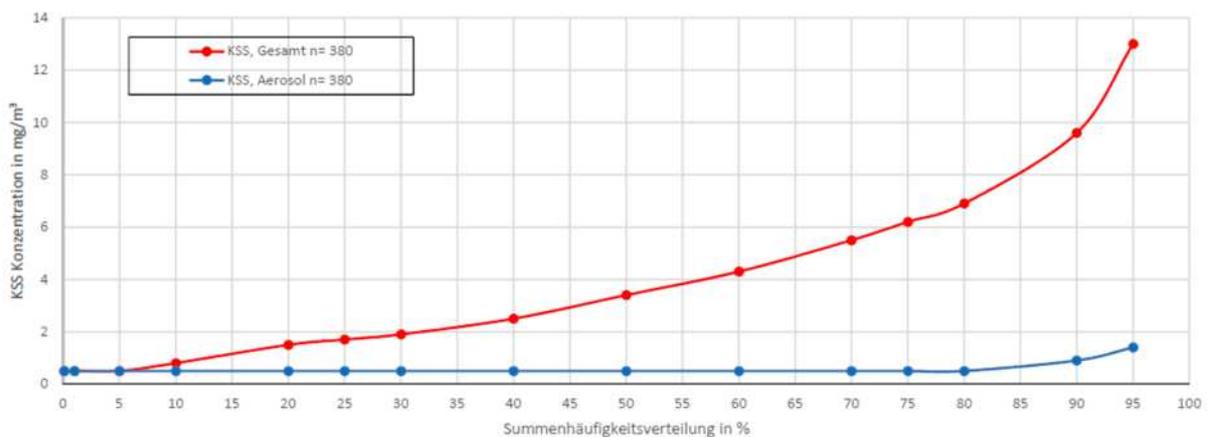
**Abbildung I-3: Schichtvergleichbare personengetragene und –bezogene Probenahme KSS (gesamt) und KSS-Aerosol im DZR 2015-2018, Produktgruppe KSS, wassermischbar (DGUV, 2020)**

Im Rahmen von berufsgenossenschaftlichen Messungen an KSS-Arbeitsplätzen (nichtwassermischbare KSS) in den Jahren 2015 bis 2018 wurden in Deutschland insgesamt 380 Messungen in 186 Betrieben auf den Summenwert KSS-Dampf plus Aerosol vorgenommen (Vergleichswert: derzeitiger Beurteilungsmaßstab von 10 mg/m<sup>3</sup>) und 380 Messungen in 186 Betrieben auf die KSS-Aersol Konzentration. Die derzeit Daten wurden uns freundlicherweise zur Dokumentation in dieser Machbarkeitsstudie zur Verfügung gestellt (DGUV, 2020). Folgende Verteilung der Ergebnisse zeigte sich:

Konzentrationen (mg/m <sup>3</sup> ), nichtwassermischbare KSS			
	50%-Wert	90%-Wert	95%-Wert
KSS-Summenwert	3,4	9,6	13
KSS-Aersol	Teilweise unter höchster BG (2 mg/m <sup>3</sup> )	0,9+	1,4+

+ Der Verteilungswert liegt unterhalb der höchsten Bestimmungsgrenze (BG) im Datenkollektiv. Die BG kann, z. B. in Abhängigkeit von der Probenahmedauer oder dem Volumenstrom, variieren

Folgende Abbildung I-4 enthält eine graphische Veranschaulichung der Verteilung:



**Abbildung I-4: Schichtvergleichbare personengetragene und –bezogene Probenahme KSS (gesamt) und KSS-Aerosol im DZR 2015-2018, Produktgruppe KSS, nichtwassermischbar, Flammpunkt > 100°C (DGUV, 2020)**

#### 4.3.5 Einordnung der Messwerte zur Expositionshöhe gegenüber KSS

Die dokumentierten Ergebnisse des Abschnitts 4.3 zeigen,

- dass über die letzten Jahrzehnte sowohl im Summenwert (Aerosol plus Dampf) wie im Aerosolwert die Expositionshöhe reduziert werden konnte; der „Stand der Technik“ hat sich weltweit verbessert, so dass heute geringere Belastungen über den Luftpfad zu befürchten sind;
- dass national leichte Unterschiede im Vergleich zwischen Österreich, der Schweiz und Deutschland sowohl im Median wie im 90-Perzentil vorliegen. Diese können teilweise auf die Verwendung unterschiedlicher KSS-Typen, auf messtechnischen Unterschieden oder auch auf unterschiedlichem Stand der Technik beruhen - auf eine differenziertere Analyse dieser Frage wurde im vorliegenden Rahmen verzichtet;
- dass international bestehende KSS-Grenzwerte (vgl. Abschnitt 3.6), die sich – außer in Deutschland, Österreich und der Schweiz – auf das Aerosol beziehen, nicht völlig

außerhalb üblicher Expositionshöhen in diesen drei Ländern liegen, zumindest wenn die Mediane (50-Perzentil-Werte) für diese Vergleichsbetrachtung herangezogen werden;

- dass jedoch für Arbeitsplatzmessungen auf Expositionshöhen unterhalb von  $1 \text{ mg/m}^3$  (Aerosol) messtechnische Verfahren gewählt werden müssen, die eine Bestimmungsgrenze für das Aerosol deutlich unter  $0,5 \text{ mg/m}^3$  ermöglichen. Dies scheint grundsätzlich möglich.

Die Qualität der jeweiligen Messergebnisse aus den drei Ländern Deutschland, Österreich oder Schweiz wurde im vorliegenden Rahmen nicht geprüft, sondern wird je als adäquat vorausgesetzt.

#### 4.4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Vorliegende epidemiologische Studien zu gesundheitlichen Effekten durch den Umgang mit Kühlschmierstoffen in der Metallbearbeitung verwenden fast ausnahmslos die Aerosol-Belastung als Maß für die Quantifizierung der Exposition. Die genauere Charakterisierung des Aerosols ist jedoch heterogen: es werden unterschiedliche Aerosolfractionen (alveolengängige, thoraxgängige oder inhalierbare Fraktion; extrahierbare- oder auch nichtextrahierbare Anteile) in den vorliegenden Studien verwendet, so dass versucht werden muss, diese Studienbefunde zunächst zu „kalibrieren“, das heißt, in ein einheitliches Expositionsmaß zu überführen.

Wir weisen in dieser Machbarkeitsstudie auf die grundsätzliche Notwendigkeit einer solchen Kalibrierung hin (Anwendung von Konversionsfaktoren) und verwenden diese Faktoren, um vorliegende epidemiologische Studien möglichst ohne deutliche Verzerrung durch heterogene Expositionsmaße einzuordnen. Aus diesem Grunde wurden auch verschiedene Quantifizierungen von Konversionsfaktoren in unseren Berechnungen geprüft, um die Auswirkungen auf unser quantitatives Bewertungsergebnis einschätzen zu können.

Diese Konversionsfaktoren sind mit hoher Unsicherheit behaftet und sind nicht dafür geeignet, um etwa in künftigen Bewertungen als generische Umrechnungsfaktoren (zum Beispiel von lungengängigem Staub auf einatembaren Staub) bei Kühlschmierstoffexposition Verwendung zu finden.

Die auf diese Weise ermittelten Effektkonzentrationen für verschiedene epidemiologische Studien ergeben niedrigste Aerosolkonzentrationen in der Spanne zwischen  $0,34$  und  $1,38 \text{ mg/m}^3$ , die noch mit nachteiligen gesundheitlichen Effekten der KSS-Exposition in Verbindung gebracht werden („LAEC“), jeweils als E-Staub, wobei extrahierbare und nicht extrahierbare Fraktionen in dieser Gesamt-Aerosolkonzentration enthalten sein können.

Vorliegende Messreihen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zeigen, dass einerseits typische Expositionshöhen gegenüber KSS-Aerosolen im Bereich der genannten Spanne ( $0,34 - 1,38 \text{ mg/m}^3$ ) liegen, dass aber die bestehende Belastung auch nicht etwa deutlich unterhalb des Bereichs erster möglicher gesundheitlicher Beeinträchtigungen, wie er aus den epidemiologischen Studien hervorgehen, anzusiedeln ist. Es ergeben sich jedoch tendenziell niedrigere Expositionshöhen in neueren Messungen.

Bei der in Deutschland heute üblichen Messmethodik für KSS liegt der Schwerpunkt der Auswertungen nicht auf der Quantifizierung der Aerosolkonzentration, sondern auf der Quantifizierung der Summenkonzentration von Aerosol plus flüchtigen KSS als KSS-Dampf. Für

diesen Summen-Wert gilt auch der gegenwärtige Beurteilungsmaßstab in Deutschland (10 mg/m<sup>3</sup>). Die Expositionshöhe gegenüber nur dem Aerosol führt in Deutschland derzeit nicht zu einer regulatorischen Einordnung. Entsprechend der oft hohen messtechnischen Bestimmungsgrenze für Aerosole könnte bei der gegenwärtigen Messvorschrift in vielen Fällen auch keine hinreichend genauen Angaben zur Aerosol-Exposition gemacht werden, um diese (etwa gesundheitlich) zu interpretieren. Der Vergleich der Aerosol-Belastung am Arbeitsplatz mit den in epidemiologischen Studien angegebenen Effektkonzentrationen (LAEC) wäre nicht regelmäßig möglich.

Im benachbarten Ausland (Österreich, Schweiz) werden ebenfalls die Summen-Werte (Dampf plus Aerosol) für die Überwachung der KSS-Exposition am Arbeitsplatz gemessen. Zusätzlich erhält jedoch die auch isoliert gemessene Aerosolkonzentration dort eine eigenständige regulatorische Bedeutung. Die messtechnische Quantifizierung wird als ausreichend valide eingeschätzt, um diese Aerosol-Messwerte auch in der Gefährdungsbeurteilung heranzuziehen. Weitergehend plädieren die Autoren einer neuerlichen Publikation der AUVA dafür, der Aerosol-Messung – möglicherweise neben der Summen-Wert-Messung – eine zentrale Bedeutung zuzuordnen (Piringer et al., 2020b):

- KSS-Nebel sind nicht so mobil wie Dämpfe, sind also für die Beurteilung des ausgewählten Arbeitsplatzes aussagekräftiger.
- KSS-Nebel sind für die Gesundheit der ArbeitnehmerInnen bedeutender.
- Eine Korrelation zwischen Nebel und Dampf bei wassergemischten KSS wurde bei den Messungen in Österreich nicht beobachtet.
- Da die Temperaturen bei der Metallbearbeitung aus Qualitätsgründen möglichst konstant gehalten werden, ist der Einfluss der Temperatur an den Messplätzen von geringer Bedeutung.
- Die Anwendung gleicher Messparameter (Probenahmekopf, Durchflussregelung, personengetragene Probenahme, Messzeit) und gleicher Analysevorgänge gewährleistet eine zufriedenstellende Vergleichbarkeit der Messwerte, besonders für Kühlschmierstoffnebel wassermischbarer Kühlschmierstoffe.
- Vergleichsmessungen mit direkt anzeigenden Messgeräten, die fallweise vorgenommen wurden, ergaben ebenfalls gute und nachvollziehbare Korrelationen zwischen den Messergebnissen von KSS-Nebeln.
- Die Bestimmung des Summenwerts ist in aller Regel sehr aufwendig, da die an den Arbeitsplätzen meist zusätzlich auftretende Belastung mit kurzkettingen Kohlenwasserstoffen (C7-C14) bzw. Lösemitteln berücksichtigt und abgezogen werden muss.

Es ist im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie nicht möglich, die messtechnische Diskussion um die Aussagekraft von Aerosol-Messwerten zu vertiefen. Es soll ebenso nicht geprüft werden, welche Vorteile eine Quantifizierung eines Summen-Werts (Aerosol plus Dampf) aus messtechnischer Sicht bedeuten könnte. Das Ergebnis der Überlegungen aus Abschnitt 4 ist jedoch, dass die Ausweisung eines Aerosol-Grenzwerts (möglicherweise neben einem Summenwert) wünschenswert wäre. Nur ein solcher Wert könnte derzeit toxikologisch interpretiert werden. Bestehende epidemiologische Studien sind nur mit Hilfe dieses Expositionsmaßes angemessen eingeordnet werden.

## 5 ZUR TOXIZITÄT VON KSS-INHALTSSTOFFEN

Es wurde eine Auswertung der Daten zu allen in der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste (VKIS/VSI/IGM/BGHM, 2019) genannten möglichen Inhaltsstoffen vorgenommen, indem zusätzlich zu H-Sätzen unter anderem alle vorliegenden Arbeitsplatzgrenzwerte (OEL) nach TRGS 900 oder analoge Beurteilungsmaßstäbe dokumentiert wurden und in den Begründungen zu diesen Grenzwerten geprüft wurde, inwieweit Respirationstoxizität maßgeblich für die Aufstellung dieser OEL war.

Die Gesamtliste der Substanzen, die aufgrund von H-Sätzen oder Grenzwert als „respirationstoxisch relevant“ eingeordnet wurden beträgt 92 Substanzen. Dabei wurden auch Stoffe, die nach den H-Sätzen als hautirritativ, augenreizend oder ätzend eingestuft sind, als „respirationstoxisch relevant“ gewertet. Für eine Untergruppe von 49 Stoffen wurde ermittelt, dass Respirationstoxizität auch maßgeblich bei der OEL-Ableitung eine Rolle spielte. Die Gesamtliste der respirationstoxischen Stoffe bei dieser Auswertung ist in Tabelle I-11 dokumentiert, wobei zusätzliche Stoffcharakteristika (wie Dampfdruck, EU-Identifikationsnummer etc.) in einer vollständigeren Dokumentation im Anhang (ANHANG 2) zu finden sind.

**Tabelle I-11: Respirationstoxische Einzelstoffe in KSS-Gemischen und ihre toxikologische Charakterisierung (Auszug; vgl. vollständig in ANHANG 2)**

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze	OEL [mg/m <sup>3</sup> ]	OEL Typ	kritischer Effekt für OEL
10043-35-3	Borsäure	H360FD	2,6	TRGS900	lokale Atemwegsreizung, Augenreizungen, Reproduktionstoxizität
101-83-7	Dicyclohexylamin	H302, H314, H400, H410	5	TRGS900	systemische Effekte
102-71-6	Triethanolamin (2,2',2''-Nitrilotriethanol)	not_classified	1	TRGS900	Lokale Entzündungen
10222-01-2	2,2-Dibrom-2-cyanoacetamid	H301, H315, H317, H318, H330, H400, H412	2	NA	NA
107-41-5	2-Methyl-2,4-pentandiol (Hexylenglykol)	H315, H319	49	MAK	Augenreizungen
108-32-7	4-Methyl-1.3-dioxolan-2-on (Propylencarbonat)	H319	8,5	TRGS900	Augenreizungen
110-91-8	Morpholin	NA	36	TRGS900	lokale Atemwegsreizung
111-30-8	Glutarialdehyd	H301, H302, H314, H317, H330, H335, H334, H400, H411	0,2	TRGS900	Lokale nasale Effekte
111-42-2	Diethanolamin (2,2-Iminodiethanol)	H302, H315, H318, H373	0,5	TRGS900	lokale Atemwegsreizung
111-76-2	2-Butoxyethanol (Butylglykol)	H302, H312, H315, H319, H332	49	TRGS900	systemische Effekte, Hämolyse
112-34-5	2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol (Butyldiglykol)	H319	67	TRGS900	Milz- und Lungengewicht
112-69-6	Hexadecyldimethylamin	H302, H314, H410	1	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze	OEL [mg/m³]	OEL Typ	kritischer Effekt für OEL
112-75-4	Dimethyl(tetradecyl)amin	H302, H314, H300, H410	1	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung in Atemwegen
115-70-8	2-Amino-2-ethyl-1,3-propandiol	H318	58,8	REACH_DNEL	keine Effektspezifizierung
1213789-63-9	C16-18-Alkylamine (geradzahlig, gesättigt und ungesättigt)	H302, H304, H314, H335, H373, H400, H410	0,38	REACH_DNEL	Keine Effektspezifizierung
12179-04-3	Natriumtetraborat (Pentahydrat)	H360FD	0,5	TRGS900	lokale Atemwegsreizung, Augenreizungen, Reproduktionstoxizität
122-99-6	2-Phenoxyethanol (Ethylenglykol-phenylether)	H302, H319	5,7	MAK	Lokale Atemwegsläsionen
123-99-9	Azelainsäure (Nonandisäure, 1,7-Heptandicarbonsäure)	H315, H319	17,63	REACH_DNEL	systemische Effekte
124-22-1	Dodecylamin	H314, H335, H373, H400, H410	0,38	REACH_DNEL	systemische Effekte
124-68-5	2-Amino-2-methyl-1-propanol	H315, H319, H412	3,7	TRGS900	Lokale Ätzwirkung
1303-96-4	Natriumtetraborat (Dekahydrat)	H360FD	0,5	TRGS900	lokale Atemwegsreizung, Augenreizungen, Reproduktionstoxizität
132-27-4	Natrium 2-biphenylat	H302, H315, H318, H335, H400	19,3	REACH_DNEL	systemische Effekte
1330-43-4	Natriumtetraborat (wasserfrei)	H360FD	0,5	TRGS900	lokale Atemwegsreizung, Augenreizungen, Reproduktionstoxizität
135-88-6	N-Phenyl-2-naphthylamin	H315, H319, H317, H351, H411	NA	NA	NA
136-85-6	Benzotriazole, substituierte (z.B. Tolyltriazol)	H314, H318	NA	NA	NA
13707-65-8	Kalium 2-biphenylat	H302, H314	19,3	REACH_DNEL	systemische Effekte
13840-56-7	Orthoborsäure Natriumsalz	H360FD	0,5	NA	lokale Atemwegsreizung, Augenreizungen, Reproduktionstoxizität
140-66-9	Octylphenol	H315, H318, H400, H410	4	TRGS900	Reproduktionstoxizität
140-95-4	1,3-Bis-(hydroxymethyl)-harnstoff	H319	NA	NA	NA
141-43-5	2-Aminoethanol (Monoethanolamin)	H302, H312, H314, H332, H335	0,5	TRGS900	lokale Atemwegsreizung
14548-60-8	Benzylalkohol-mono(poly)-hemiformal (Benzyloxy-methanol)	H302, H302+312, H312, H315, H318	0,37	NA	NA
1746-01-6	Summe „TEQ“ Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane; als Leitkomponente 2,3,7,8-TCDD	H300, H319, H400, H410	1,00E-08	MAK	systemische Effekte

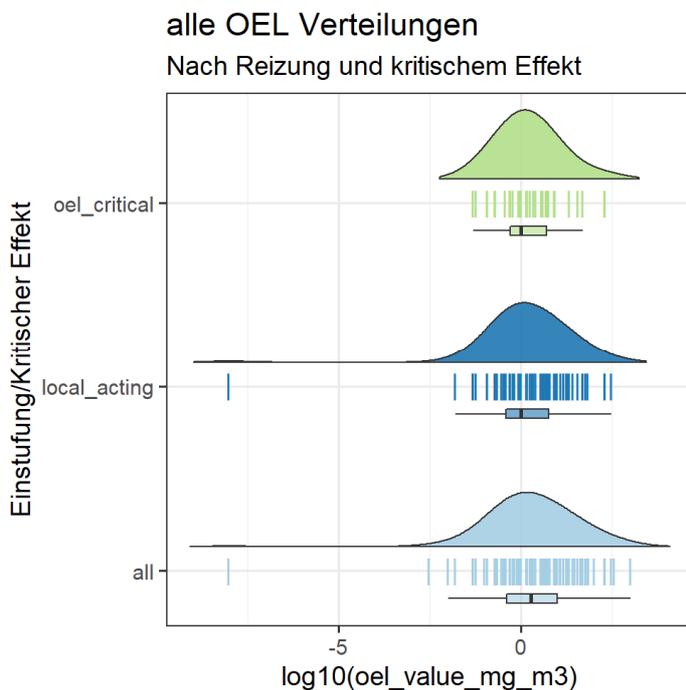
CAS Nummer	Substanz	H-Sätze	OEL [mg/m³]	OEL Typ	kritischer Effekt für OEL
2224-44-4	4-(2-Nitrobutyl)-morpholin	H302, H312, H315, H317, H318, H400, H410	0,6	MAK	Lokale Ätzwirkung
2372-82-9	N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin	H301, H315, H373, H400, H410	0,05	MAK	systemische Effekte
25154-52-3	Nonylphenol	H302, H314, H400, H410, H361FD	NA	NA	NA
25254-50-6	1,3,5-Tris-(2-hydroxypropyl)-hexahydro-1,3,5-triazin	H302, H315, H317, H319	NA	NA	NA
26172-55-4	5-Chlor-2-methylisothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H335, H400	0,2	MAK	Lokale Reizung
2634-33-5	1,2-Benzisothiazolin-3-(2H)-on	H302, H315, H318, H317, H400	NA	NA	NA
26530-20-1	2-Octyl-2H-isothiazolin-3-on	H302, H311, H314, H317, H331, H400, H410	0,05	TRGS900	Lokale Läsionen im Atemtrakt
2682-20-4	2-Methylisothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H330, H400, H410	0,2	MAK	Lokale Reizung
26896-18-4	Isononansäure (Gemisch)	H302, H315, H318	1	VCI_default	NA
27458-92-0	Isotridecan-1-ol	H315, H400, H410	21	TRGS900	Lokale Reizung
27646-80-6	2-Methylamino-2-methyl-1-propanol (sekundäres Amin)	H302, H315, H319	NA	NA	NA
2809-21-4	1-Hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure	H290, H302, H318	12	REACH_DNEL	systemische Effekte
3302-10-1	3,5,5-Trimethylhexansäure (Hauptbestandteil)	H302, H315, H318	4,4	REACH_DNEL	Entwicklungstoxizität; Teratogenität
3586-55-8	Reaktionsprodukte von Ethylenglykol mit Paraformaldehyd ((Ethylendioxy)dimethanol, 1,6-Dihydroxy-2,5-dioxahexan)	H302, H315, H318	0,12	REACH_DNEL	Lokale Atemwegsreizung
3811-73-2	Pyridin-2-thiol-1-oxid, N-Salz (Natrium-Pyrrithion)	H302, H311, H315, H319, H332, H400, H410	0,2	MAK	systemische Effekte
4080-31-3	Methenamin-3-chloroallylchlorid	H301, H311, H315, H319	2	MAK	systemische Effekte
4169-04-4	2-Phenoxy-1-propanol	H318	NA	NA	NA
4299-07-4	n-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-on	H314, H317, H400, H410	0,3	NA	NA
4500-29-2	2,2'-(Cyclohexylimino)bisethanol	H302, H314, H373	2,2	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung in Atemwegen
4719-04-4	1,3,5-Tris-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin (2,2',2''-(Hexahydro-1,3,5-triazin-1,3,5-triyl)-triethanol)	H302, H317	0,2	REACH_DNEL	Lokale Läsionen der Atemwege
50-00-0	Formaldehyd (als Verunreinigung oder durch Abspaltung aus Formaldehyddepotstoffen)	H301, H311, H314, H317, H331, H341, H350	0,37	TRGS900	Lokale nasale Effekte
51229-78-8	Cis-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantanchlorid	H228, H302, H315, H317, H361, H411	2	MAK	systemische Effekte
52-51-7	2-Brom-2-nitro-1,3-propandiol	H302, H312, H315, H318, H335, H400	3,5	REACH_DNEL	systemische Effekte

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze	OEL [mg/m³]	OEL Typ	kritischer Effekt für OEL
55406-53-6	3-Iod-2-propinyl-n-butylcarbammat	H302, H318, H317, H331, H372, H400, H410	0,058	TRGS900	Lokale Läsionen der Atemwege
55965-84-9	5-Chlor-2-methylisothiazolin-3-on und 2-Methylisothiazolin-3-on, Gemisch im Verhältnis 3:1	H301, H310, H314, H318, H317, H330, H400, H410	0,05	MAK	systemische Effekte
56-81-5	Glycerin	not_classified	200	TRGS900	Lokale Atemwegsreizung
5625-90-1	N,N'-Methylenbismorpholin	H302, H312, H314, H318, H317, H332, H341, H350, H373	NA	NA	NA
57855-77-3	Calciumbis(dinonylnaphthalisulfonat)	H315, H317, H319	1	VCI_default	Lokale Atemwegsreizung
59-50-7	Chlorkresol	H302, H314, H318, H317, H335, H400, H412	6,29	REACH_DNEL	systemische Effekte, Reproduktionstoxizität
60-00-4	Ethylendiamintetraessigsäure und Salze	H319	1,5	REACH_DNEL	Lokale Larynxläsionen
61789-86-4	Petroleumsulfonat, Calcium-Salze	H317	5	TRGS900	Lokale Lungentoxizität
6283-86-9	2-Ethylhexyllactat	H315, H317, H319	8	REACH_DNEL	Lokale Läsionen der Atemwege
64665-57-2	Tolyltriazol, Natriumsalz	H302, H314, H318, H411	8,8	REACH_DNEL	systemische Effekte
64742-48-9	Destillate aus Erdöl, mit Wasserstoff behandelte, schwere	H304, H340, H350	200	MAK	Lokale Reizung, systemische ZNS-Effekte
64743-00-6	Kohlenwasserstoffwachse (Erdöl), oxidiert	H319	0,23	REACH_DNEL	systemische Effekte
66204-44-2	3,3'-Methylen-bis-(5-methyloxazolidin)	H302, H302+H332, H311, H314, H317, H318, H332, H341, H350, H373, H412	0,12	REACH_DNEL	Lokale Läsionen der Atemwege
66603-10-9	N-Cyclohexyl-hydroxydiazen-1-oxid, Kaliumsalz	H228, H301, H315, H318, H373, H411	10	TRGS900	systemische Effekte
67762-25-8	Fettalkohole C12-18	H315, H319	NA	NA	NA
68037-95-6	C16-18 und C18 ungesättigte Alkylamine	H302, H304, H314, H373, H410	0,38	REACH_DNEL	systemische Effekte
68037-96-7	C16-18 und C18 ungesättigte Dimethyl-Alkylamine	H302, H314, H400, H410	1	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung in Atemwegen
68155-27-1	C12-18 Alkylamine	H302, H304, H314, H335, H373, H400, H410	0,38	REACH_DNEL	systemische Effekte
68390-97-6	C16-18-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410	1	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung in Atemwegen
68391-04-8	C12-18-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410	1	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung in Atemwegen
68439-70-3	C12-16-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410	1	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung in Atemwegen
68584-22-5	Benzenesulfonic acid, C10-16-alkyl derivs.	H319	0,66	REACH_DNEL	systemische Effekte
68608-26-4	Petroleumsulfonat, Natrium-Salz	H319	0,66	REACH_DNEL	systemische Effekte

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze	OEL [mg/m³]	OEL Typ	kritischer Effekt für OEL
68649-12-7	Poly- $\alpha$ -olefine	H304	5	TRGS900	Lokale Lungeneffekte
68920-66-1	Fettalkoholpolyglykolether (Alkohole (C16-C18) und C18 ungesättigt, ethoxyliert)	H315, H411	294	REACH_DNEL	keine Effektspezifizierung
70024-67-8	Benzolsulfonsure, C16-24-Alkylderivate	H319	0,332	REACH_DNEL	systemische Effekte
72623-83-7	Mineralöle (Erdöl), stark raffiniert	not_classified	5	TRGS900	local lung toxicity (overload)
770-35-4	1-Phenoxy-2-propanol	H319	25,7	REACH_DNEL	systemische Effekte
7733-02-0	Zinksulfat	H302, H318, H400, H410	1	REACH_DNEL	systemische Effekte
7747-35-5	7a-ethylhydro-1H,3H,5H-oxazolo[3,4-c]oxazol	H315, H317, H318, H332, H412	14,8	REACH_DNEL	systemische Effekte
7761-88-8	Silbernitrat	H272, H314, H400, H410	0,016	REACH_DNEL	systemische Effekte
78-96-6	1-Aminopropan-2-ol (Isopropanolamin)	H314	5,8	TRGS900	lokale Atemwegsreizung
8001-31-8	Kokosnussöl	not_classified	5	TRGS900	Lokale Lungentoxizität
80939-62-4	Alkylamin-mono/diphosphat (C11-14-Alkyl, Monohexyl- und Dihexyl-Phosphate)	H315, H319, H411	0,2	REACH_DNEL	systemische Effekte
84649-84-3	C12-14-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410	1	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung in Atemwegen
90-43-7	o-Phenylphenol (Biphenyl-2-ol, 2-Hydroxybi-phenyl)	H315, H319, H335, H400	19,3	REACH_DNEL	systemische Effekte
9002-84-0	Polytetrafluorethylen	not_classified	4	MAK	Lokale Lungentoxizität
9003-29-6	Polybuten	H304, H315	NA	NA	Lokale Läsionen der Atemwege
9016-45-9	Nonylphenoethoxylate	H302, H315, H318, H411	NA	NA	NA
90194-27-7	Benzolsulfonsäure, C10-60-Alkylderivate, Calciumsalze	H319	0,66	REACH_DNEL	systemische Effekte
90640-32-7	C16-18-Alkylamine	H304, H315, H318, H373, H410	0,38	REACH_DNEL	no_effect
91273-04-0	N,N-Bis(2-ethylhexyl)-[(1,2,4-triazol-1-yl)methyl]amin	H314, H317, H318, H411	1,76	REACH_DNEL	Lokale Ätzwirkung
92045-44-8	Mineralöle (Erdöl), stark raffiniert	NA	5	TRGS900	Lokale Lungentoxizität
92045-45-9	Mineralöle (Erdöl), stark raffiniert	not_classified	5	TRGS900	Lokale Lungentoxizität
92062-35-6	Mineralöle (Erdöl), stark raffiniert	H304	5	TRGS900	Lokale Lungentoxizität
929-06-6	2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (Diglykolamin)	H314, H318	0,87	TRGS900	Lokale Läsionen der Atemwege
95-14-7	Benzotriazol	H302, H319, H411	19	REACH_DNEL	systemische Effekte; Körpergewichtszunahme
96-20-8	2-Amino-1-butanol	H302, H314, H318, H400	1,4	TRGS900	lokale Atemwegsreizung

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze	OEL [mg/m <sup>3</sup> ]	OEL Typ	kritischer Effekt für OEL
97675-24-6	Benzol, C9-13-Alkylderivate, Destillationsrückstände, sulfoniert, Calciumsalze	H319	0,66	REACH_DNEL	systemische Effekte

Auf Basis der ermittelten OEL wurde die Verteilung dieser Grenzwerte für die gelisteten Stoffe erstellt (Abbildung I-5). Es wurden auch Teilauswertungen nur für die „respirationstoxisch relevanten“ KSS vorgenommen und (als Untergruppe dieser Verteilung) für die respirations-toxischen Substanzen, bei denen in der Grenzwertbegründung dieser Wert maßgeblich durch Respirationstoxizität begründet war. Tabelle I-12 enthält die Daten zu diesen Verteilungen.



**Abbildung I-5:** Verteilungen der Grenzwerte für alle erfassten Stoffe („all“, entspricht Gesamtliste), Stoffe mit lokaler Wirkung („local\_acting“) und Stoffe, bei denen die lokale Wirkung kritischer Effekt für die Grenzwertableitung war („oel\_critical“)

Daraus ergibt sich, dass die meisten Einzelstoffe der VKIS-VSI-IGM-BGHM-Stoffe (ca. 78 %) als „lokal wirkend“ auf Basis des Grenzwerts oder der Einstufung (H-Sätze) eingeordnet werden müssen (92 von 118 Substanzen). Bei 49 Stoffen (ca. 42 % der 118 Substanzen) wurde der Arbeitsplatzgrenzwert (oder ein vergleichbarer Beurteilungsmaßstab) auf Basis der respirationstoxischen Wirkung abgeleitet.

**Tabelle I-12: Parameter der Verteilungen zu Abbildung I-5**

Substanzen	arithmet. Mittel	SD	geom. Mittel	geom. SD	5 %	25 %	Median	75 %	95 %	n
alle	28.30	105.86	1.86	18.38	0.05	0.41	1.88	9.70	200.00	118
lokal wirkend	13.84	42.82	1.47	16.72	0.05	0.38	1.00	5.73	53.41	92
lokale Wirkung = kritischer Effekt	12.27	40.10	1.62	6.26	0.12	0.50	1.00	5.00	43.80	49

Die Verteilung der zusammengestellten Grenzwerte auf Basis von Respirationstoxizität lag im geometrischen Mittel bei ca. 1,6 mg/m<sup>3</sup>, im Median bei 1 mg/m<sup>3</sup> und im 75-Perzentil bei ca. 5 mg/m<sup>3</sup>. Ein Viertel der OEL lag sogar unter 0,5 mg/m<sup>3</sup>. Die meisten dieser Arbeitsplatzgrenzwerte wurden für die flüchtige Substanz (dampfförmiges Vorkommen) ermittelt.

Diese Einordnung ermöglicht zwar noch keine Aussage über einen dem Gemisch zuzuordnenden Grenzwert auf Basis der Respirationstoxizität, weil die quantitativen Anteile in der Raumluft nicht angegeben sind, es deutet sich aber an, dass bei einer angenommenen additiven Wirkung der Einzelkomponenten einer KSS-Formulierung ein KSS-Grenzwert bei wenigen mg/m<sup>3</sup> liegen dürfte (Mittelwert der OEL für *flüchtige* Inhaltsstoffe). Eine weitergehende Interpretation zur gesundheitlichen Wirkung der Luftkonzentration von KSS-Gemischen auf Basis der Einzelstoffdaten verbietet sich, i) wegen der heterogenen Zusammensetzung, ii) wegen der unterschiedlichen Flüchtigkeit und dem hohen Aerosolanteil, iii) wegen der von der Massenverteilung im flüssigen KSS abweichenden Verteilung in der Luft, iv) wegen der unzureichenden toxikologischen Charakterisierung des Kombinationseffekts (als z.B. additiv, möglicherweise aber auch synergistisch), v) wegen der maßgeblichen Veränderung der relativen Konzentrationen in der Luft durch zusätzliche Reaktionsprodukte und Verunreinigungen im gebrauchten KSS-Gemisch, vi) wegen der Einflüsse, die nur indirekt mit den Einzelstoffen zusammenhängen (z.B. pH-Wert, auch abhängig von Wasseranteil und Gesamtgemisch). Insbesondere ist auf die relevante Respirationstoxizität von Verunreinigungen des KSS durch Metalle hinzuweisen, mit Einzelstoffgrenzwerten im unteren Mikrogrammbereich z.B. für Kobalt, Cadmium, Chrom oder Nickel (nur nichtkanzerogene respirationstoxische Wirkung ohne Berücksichtigung möglicher Kanzerogenität).

Aus diesen Gründen wurde auf eine weitergehende Interpretation der Bedeutung der berichteten Einzelstoffgrenzwerte für einen hier zu diskutierenden KSS-Grenzwert (Metallbearbeitung mit Anwendung von Kühlschmierstoffen) verzichtet.

## 6 RESPIRATIONSTOXIZITÄT VON KSS-GEMISCHEN

In Kapitel 3 wurden die Daten zu respirationstoxischen Effekten von KSS-Gemischen dokumentiert. In Kapitel 0 wurden für einige ausreichend qualifizierte Studien eine Konversion der Expositionsdaten vorgeschlagen und umgesetzt, um eine vergleichende Betrachtung der Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zu ermöglichen. Kapitel 5 liefert ergänzend Toxizitätsdaten zu Inhaltsstoffen von KSS-Formulierungen. Im folgenden Kapitel 6 werden nun diese dokumentierten toxikologischen Daten zusammengeführt und differenziert bewertet, wobei die Datenlage zu dem oberen Respirationstrakt und dem unteren Respirationstrakt zunächst getrennt geprüft werden und zusätzlich die Aussagen zu Asthma und COPD eingeordnet werden sollen.

### 6.1 Effekte im oberen Atemtrakt

#### 6.1.1 Vorgehensweise

Im Folgenden wird die Evidenz für Effekte im oberen Atemtrakt nach Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen auf Basis von qualifizierteren, neueren Studien (Publikation nach dem Jahr 2000) untersucht. Es werden vornehmlich epidemiologische Studien herangezogen, die dem Qualitätskriterium „Stufe B“ entsprechen (vgl. Abschnitt 2.1). Folgende zusätzliche Hinweise werden ergänzend für eine Validierung der Evidenz herangezogen:

- Epidemiologische Studien mit einer geringeren Qualität (z.B. Qualitätskriterium C)
- Auswertungen zu älteren Studien (Publikation vor 2000)
- Begründungen von regulatorischen Werten (OEL-Begründungen) mit diesem Endpunkt und Aussagen aus bewertenden Übersichtsarbeiten
- Tierexperimentelle Studien mit ungebrauchten KSS
- Einzelstoffinformation.

Die Auswertung erfolgt auf Basis der Studien in Tabelle I-1 (vgl. auch ANHANG 1). Es wird eine Konversion der Effektkonzentrationen entsprechend der Konversionsmethodik (Abschnitt 2.4) vorgenommen. Die Bewertung erfolgt zunächst für alle KSS-Typen gemeinsam und wird in Abschnitt 6.2.6 (Diskussion und Schlussfolgerungen) - soweit möglich - differenziert.

#### 6.1.2 Auswertung von epidemiologischen Studien mit Qualitätsstufe B

Die Auswertung epidemiologischer Studien wurde auf Basis der Datendokumentation im Abschnitt 3.2 vorgenommen. Der kritische Effekt im oberen Respirationstrakt betrifft die Nase (Nasenreizung, laufende Nase, verstopfte Nase). Nach den Studien aus Schweden, Finnland und den USA auf Qualitätsstufe B ergibt sich eine Spanne zwischen

$$0,61 - 0,92 \text{ mg/m}^3 \text{ für den LAEC}$$

(nach Umrechnung entsprechend Abschnitt 2.4; vgl. auch Abschnitt 4.2).

Die einzelnen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Studie (Autoren)	Effekte im Bereich URT	Betr. KSS-Typ	Transformierter LAEC als E-Staub, extrahierbar plus Nichtextrahierbar	Bemerkungen
Fornander et al. (2013)	Nasenreizungen oder verstopfte Nase	water-based ( <b>wg,semisyn,syn</b> ), keine Aussage zu nw-KSS	0,92 mg/m <sup>3</sup>	Annahme (inhalable) unbestätigt, keine Angabe Partikelgrößen
Jaakkola et al. (2009)	Naseneffekte (klinisch nicht relevant)	<b>wg</b> , weniger auch <b>ssemisyn,syn</b> , keine Aussage zu nw-KSS	0,34 – 0,68 mg/m <sup>3</sup> (NAEC)	Umrechnung A-Staub-E-Staub unsicher; kein signifikanter Effekt bei NAEC
Lillienberg et al. (2010)	Rhinitis	water-based ( <b>wg,semisyn,syn</b> ), nur nichtsignifikant für nw-KSS	0,61 mg/m <sup>3</sup>	Umrechnung „MWF-aerosol“ auf total mass-Aerosol (67 % extractable von total), inhalierbar
Meza et al. (2013)	Rhinitis oder verstopfte Nase	<b>semisyn-KSS</b> , keine Aussage für: wg-, syn-, nw-KSS	0,83 – 1,38 mg/m <sup>3</sup> ; LAEC	Umrechnung thorakal auf inhalierbar; je Gesamtmasse
Kennedy et al., (2010)	Parameter nicht untersucht	<b>nw-KSS, wg-KSS und syn-KSS</b>	Keine Angabe	Vgl. Effekte im LRT

Die genannten Effekte im URT werden durch weitere Beobachtungen in einzelnen dieser epidemiologischen Studien quantitativ gestützt (Augenreizungen, gereizter Rachenraum). Die Ausprägung dieser weiteren Effekte ist jedoch nicht immer signifikant und weniger konsistent berichtet, so dass die ausgewiesenen nasalen Effekte als kritische Toxizität im URT angesehen werden.

### 6.1.3 Auswertung tierexperimenteller Daten

Effekte auf die oberen Atemwege wurden in den vorliegenden Tierstudien (nach 2000) in den subchronischen und chronischen Studien des NTP (NTP, 2015; 2016; Ryan et al., 2017) untersucht (Abschnitt 3.3.2). Dabei zeigten sich für alle getesteten KSS Effekte im oberen Atemtrakt, jedoch mit leichten Unterschieden der Wirkungsstärke und spezifischer Lokalisierung. CIMSTAR 3800 (semisyn-KSS) bewirkte die stärkste, SYNTILO 1023 (syn-KSS) die schwächste Reizwirkung in der Nase. TRIM VX und TRIM SC210 (semisyn-KSS) hatten eine stärkere induzierende Wirkung auf Larynxmetaplasien des respiratorischen Epithels als CIMSTAR 3800 und SYNTILO 1023. Die LOAEC waren in den subchronischen Studien 25 mg/m<sup>3</sup>,

in den chronischen Studien (nur CIMSTAR 3800 und TRIM VX getestet)  $10 \text{ mg/m}^3$ , also entsprechend einer  $\text{LAEC}_{\text{HEC}}$  von 1-  $1,2 \text{ mg/m}^3$  für den ungebrauchten KSS (vgl. Abschnitt 2.4). Nichtwassermischbare KSS wurden in diesem NTP-Programm nicht getestet.

#### 6.1.4 Stützende Studien (ältere, Übersichts-, Studien mit anderer Qualitätsbewertung, Ergebnisse von Einzelstoffen)

Effekte im URT durch KSS-Exposition werden auch durch weitere Studien bestätigt, die z.B. wegen relevanten Unsicherheiten nicht in Qualitätsstufe B eingeordnet wurden. So berichten Baumeister (2010) und Hannu et al. (2013) Rhinitis bei KSS-Exponierten, jedoch ohne Dosisangabe. Für die Exposition gegenüber syn-KSS zeigte sich nach Park et al. (2008) vermehrt „nose stuffiness“ mit einem OR von 3,5 (1,6-7,5), für Nasenjucken ein OR von 2,0 (1,0-4,1) und für laufende Nase ein OR von 2,09 (1,04-4,20). Für semisynthetische KSS wurden jedoch in dieser Studie (Qualitätsstufe D) bei kleiner Fallzahl keine signifikanten Naseneffekte gezeigt. Bei Oudyk et al. (2003) berichtet Effektkonzentration von  $0,2\text{-}0,47 \text{ mg/m}^3$  für Symptome der oberen Atemwege. Exposition erfolgte gegenüber wg-KSS und syn-KSS (Qualitätsstufe C). Spezifisch Naseneffekte wurden in dieser Untersuchung dem Rauchen zugeordnet, jedoch mit unsicherer Kausalität. Einen möglichen NOAEC für Naseneffekte von  $0,024\text{-}0,099 \text{ mg/m}^3$  liefert die Studie von Beaucham et al. (2018). Wegen der begrenzten Qualität dieser Studie und wegen fehlender Angaben zum LOAEC wird dieser Befund als eine Bestätigung des Effektbereichs oberhalb von  $0,3 \text{ mg/m}^3$  gesehen.

Verschiedene Reviews verweisen (auch) auf Nasenreizungen bei erhöhter KSS-Exposition, wobei als Vergleichskriterium üblicherweise der NIOSH-Grenzwert von  $0,4 \text{ mg/m}^3$  (Thoraxfraktion) gewählt wird, z.B. Cummings (2008). Bukowski (2003) schlussfolgert in einer vom American Petroleum Institute finanzierten Studie: „die geprüften Studien legen nahe, dass Maschinenarbeiter eine leicht erhöhte Prävalenz von relativ leichten und reversiblen Effekten im oberen Atemtrakt erfahren.“ Koller (2014) berichtet aus der Schweiz eine relativ geringe Anzahl von 13 Fällen, bei denen Effekte der oberen Atemwege bei Metallbearbeitung eine Rolle spielten (bei 50 ausgewerteten Dossiers zu Berufskrankheiten). Ausreichende Expositionsdaten zu Einordnung der hier bestätigten Gesundheitseffekte liegen nicht vor.

Von Guerra et al. (2002) wird Rhinitis als möglicher Risikofaktor für Asthma angesehen. Masjedi et al. (2016) verknüpft Rhinitis bei KSS-Exposition mit allergischer Wirkung. Hinweise auf allergene Inhaltsstoffe wären demnach zu diskutieren, dabei wird von den Autoren auch besondere Relevanz des Aerosols als Möglichkeit für die Rhinitis diskutiert.

Ältere Tierversuche zeigen bei Testung von gebrauchten KSS akute Naseneffekte bei  $10 \text{ mg/m}^3$  mit einem NOAEC von  $1,1 \text{ mg/m}^3$  (vor Spezies-, Zeit- und Expositionsszenario-Extrapolation) (Gordon und Harkema, 1995).

Befunde zu Einzelstoffen in KSS wie Tolytriazol (Graff et al., 2008), Glutardialdehyd, Formaldehyd und 5-Chlor-2-methyl-isothiazolin-3-on (vgl. Abschnitt 5) zeigen ebenfalls die mögliche Relevanz dieses Endpunkts. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese teilweise flüchtigen Substanzen auch im Aerosol anteilig vorzufinden sind.

#### 6.1.5 Diskussion und Schlussfolgerungen

Auf Basis der Studien mit der besten Studienqualität (Qualitätsstufe B) zeigten sich bei allen KSS-Typen Effekte im Nasenbereich und weitere URT-Effekte. Die Wirkstärke ist dabei sehr homogen beschrieben: Spanne zwischen  $0,61\text{-}1,38 \text{ mg/m}^3$  für den LAEC (nach Umrechnung)

und eine Spanne von 0,2-0,3 mg/m<sup>3</sup> für den NAEC (nach Umrechnung, wenn ein Standardfaktor 3 zur Extrapolation LOAEC→NAEC verwendet wird). Die Spannen und die Unsicherheiten in diesen Angaben sind bei heterogener Zusammensetzung und heterogenem Kontaminationsausmaß erstaunlich gering. Die Exposition wird dabei als

„E-Staub, Gesamt-Aerosol inkl. extrahierbarer und nicht-extrahierbarer Aerosole“

erfasst. Da die Exposition in den jeweiligen Einzelstudien nicht durchgehend auf diese Aerosolfraktion bezogen ist, erfolgten im Rahmen der vorliegenden Machbarkeitsstudie Umrechnungen. Diese Umrechnungen (Konversion) beinhalten relevante Unsicherheiten. Die jeweilige Analytik einschließlich der Sammelmethode war nicht immer im Detail bekannt und beeinflusst möglicherweise das Analyseergebnis.

Die Wirkstärke für Naseneffekte scheint bei synthetischen KSS etwas geringer zu sein als bei anderen wasserhaltigen KSS. Bei synthetischen KSS sind jedoch nach Daten im Tierversuch Effekte in der Larynx mit identischer Wirkstärke aufgetreten (wird ebenfalls dem URT zugerechnet). Die genannte Spanne für den LAEC gilt nicht sicher auch für die Wirkstärke von nichtwassermischbaren KSS im URT.

Beeindruckend ist, dass auch tierexperimentelle Daten die Größenordnung des LAEC stützen und dass keine gravierenden Abweichungen bei Studien schlechterer Qualität feststellbar waren. Bisherige Begründungspapiere für nationale OEL führten zu einer Bestätigung des Effektbereichs für URT-Effekte (Montelius, 2017).

Es ist durch aus plausibel, dass gesundheitliche Effekte im oberen Atemtrakt (URT) vornehmlich durch KSS-Aerosole verursacht werden. Dieser Fokus auf Aerosole in Abgrenzung zu flüchtigen Anteilen bedeutet, dass die Wirkung vornehmlich, jedoch nicht notwendigerweise ausschließlich, dem Aerosol zugeordnet wird. Dabei spielen Mineralölaerosole in ihrer Toxizität im URT eine geringere Rolle. Dies mag erklären, warum nichtwassermischbare KSS eine etwas geringere Wirkstärke im URT als wasserbasierte KSS (wg-, semisyn-, syn-KSS) besitzen. Folgende Hinweise sprechen für eine respirationstoxische Wirkung wasserbasierter KSS-Aerosole im URT:

- Alkalizität: Gordon (2004) berichtet, dass der alkalische Charakter von KSS im gebrauchsfertigen Zustand (bzw. im gebrauchten Zustand) zur respirationstoxischen Wirkung beiträgt. Alkalische pH der KSS-Aerosole führen zu Reizeffekten (auch) im URT
- Metalltoxizität: metallische Verunreinigungen führen nicht nur zu Partikeleffekten im pulmonalen Bereich sondern auch, im Tierversuch mit ähnlicher Wirkstärke, zu URT-Effekten. In einer Dokumentation zum schwedischen Arbeitsplatzgrenzwert von Cobalt werden z.B. 3 µg Co/m<sup>3</sup> als Effektschwelle für Wirkungen im oberen Atemtrakt genannt (Alexandersson und Lidums, 1979).
- Mikrobiologische Verunreinigungen sind vermutlich im Aerosolanteil nachzuweisen und nicht im flüchtigen Anteil. Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass auch mikrobielle Verunreinigungen zu den URT-Effekten beitragen.
- Die Beobachtungen im URT können teilweise (nicht jedoch ausschließlich) mit einer sensorischen Reizung durch KSS-Aerosole erklärt werden. Wasserbasierte KSS-Gemische (wg-, syn-, semisyn-KSS) führen zu sensorischer Reizung. Ein entsprechender kausaler Zusammenhang mit Dosis-Wirkungsbeziehung gegenüber gebrauchten und neuen KSS-Gemischen wurde bei Exposition gegenüber dem Aerosol im Tierexperiment bestätigt

(Schaper und Detwiler, 1991, vgl. Vorgutachten von FoBiG mit älteren Testungen von Mäusen).

- Tröpfchengrößenvergrößerung bei wasserhaltigen Aerosolen führt zu erhöhter Deposition (und Wirkung) im URT (Ferron et al., 2013; Winkler-Heil et al., 2014).
- Die sehr ähnliche Wirkstärke von KSS mit Korrelation zur Aerosolkonzentration, die nur wenig von der spezifischen Zusammensetzung der KSS-Formulierung abzuhängen scheint, deutet auf einen teilweise unspezifischen Aerosoleffekt, während ein unspezifischer Effekt dampfförmiger Exposition bisher nicht bekannt ist.

## 6.2 Effekte im Tracheobronchialbereich und im pulmonalen Bereich

Im Folgenden wird die Evidenz für Effekte im unteren Atemtrakt nach Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen auf Basis von qualifizierten Studien neuerer Studien (Publikation nach dem Jahr 2000) untersucht. Es werden vornehmlich epidemiologische Studien herangezogen, die dem Qualitätskriterium „Stufe B“ entsprechen (vgl. Abschnitt 2.1). Folgende zusätzliche Hinweise werden ergänzend für eine Validierung der Evidenz herangezogen:

- Epidemiologische Studien mit einer geringeren Qualität (z.B. Qualitätskriterium C)
- Auswertungen zu älteren Studien (Publikation vor 2000)
- Begründungen von regulatorischen Werten (OEL-Begründungen) mit diesem Endpunkt und Aussagen aus bewertenden Übersichtsarbeiten
- Tierexperimentelle Studien mit ungebrauchten KSS
- Einzelstoffinformation.

Die Auswertung erfolgt auf Basis der Studien in Tabelle I-1 (vgl. auch ANHANG 1). Es wird eine Transformation der Effektkonzentrationen entsprechend der Transformationsmethodik (Abschnitt 2.4; vgl. auch Abschnitt 4.2) vorgenommen. Die Bewertung erfolgt zunächst für alle KSS-Typen gemeinsam und wird in Abschnitt 6.2.6 (Diskussion und Schlussfolgerungen) - soweit möglich - differenziert.

### 6.2.1 Auswertung von epidemiologischen Studien mit Qualitätsstufe B

Der kritische Effekt unteren Respirationstrakt betrifft in den meisten Studien den Husten, möglicherweise chronische Bronchitis und Pfeifen („wheezing“), in einzelnen Fällen auch Brustenge. Nach den Studien aus Schweden, Finnland und den USA auf Qualitätsstufe B ergibt sich eine Spanne für den LOAEC zwischen 0,34-0,92 mg/m<sup>3</sup> für den LAEC (nach Umrechnung). Die einzelnen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Studie (Autoren)	Effekte im Bereich URT	Betr. KSS-Typ	Transformierter LAEC als E-Staub, extrahierbar plus Nichtextrahierbar	Bemerkungen
Fornander et al. (2013)	Husten signifikant erhöht	water-based ( <b>wg, semisyn, syn</b> ), keine Aussage zu nw-	0,92 mg/m <sup>3</sup>	Annahme (inhalable) unbestätigt, keine Angabe Partikel-größen
Jaakkola et al. (2009)	Nichtsignifikant erhöht: Husten, Schleimbildung, pfeifender Atem, Atemnot. OR bei LRT-Effekten ( $\Sigma$ ) signifikant erhöht	<b>wg</b> , weniger auch <b>semisyn, syn</b> , keine Aussage zu nw-	0,34 – 0,68 mg/m <sup>3</sup>	Umrechnung A-Staub → E-Staub unsicher
Lillienberg et al. (2010)	Pfeifen (syn KSS), chron. Bronchitis (wg, syn KSS) signifikant erhöht	water-based ( <b>wg, semisyn, syn</b> ), nur marginal, nichtsignifikant für nw-KSS	0,61 mg/m <sup>3</sup>	Umrechnung „MWF-aerosol“ auf total mass-Aerosol (67 % extractable von total), inhalierbar
Meza et al. (2013)	Pfeifen, Brustenge, Asthma	<b>semisyn-KSS</b> , keine Aussage für wg-, syn-, nw--KSS	0,83 – 1,38 mg/m <sup>3</sup>	Umrechnung thorakal auf inhalierbar; je Gesamtmasse
Kennedy et al. (2010)	Bronchiale Reagibilität (Asthma), Lungenfunktionsstörungen	<b>wg-, syn-, nw-KSS</b>	0,69 – 1,38 mg/m <sup>3</sup>	Umrechnung total auf inhalierbar; je Gesamtmasse

Greaves et al. (1997) dokumentieren in einer älteren Studie an Arbeitern der amerikanischen Automobilindustrie (1042 Exponierte, 769 Kontrollen) signifikant vermehrte Atemwegseffekte (Husten, Schleimbildung, pfeifender Atem, chronische Bronchitis) bei Exposition gegenüber nichtwassermischbaren KSS (arithmetisches Mittel  $0,43 \pm 0,26$  mg/m<sup>3</sup> thoraxgängiges Aerosol), wassergemischten KSS (arithmetisches Mittel  $0,55 \pm 0,17$  mg/m<sup>3</sup> thoraxgängiges Aerosol) und (halb-)synthetischen KSS (arithmetisches Mittel  $0,41 \pm 0,08$  mg/m<sup>3</sup> thoraxgängiges Aerosol). Die Daten werden hier dokumentiert, da die Informationsbasis über neue Studien zu nw-KSS sehr begrenzt ist. Für wassergemischte KSS wurden nur leicht erhöhte, nicht signifikante Risiken in der Studie von Greaves et al. beobachtet. Je nach

Endpunkt gaben 37-74 % der betroffenen Personen an, dass die Beschwerden nach Arbeitsende abklagen. Aus der Studie kann ein Effektniveau (LOAEC) von ca. 0,4- 0,6 mg/m<sup>3</sup> (gravimetrische Methode; thoraxgängiges Aerosol) abgeschätzt werden; eine NOAEC wird nicht genannt. Die Unterscheidung des Effektniveaus nach Kühlschmierstoffart ist mit relevanter Unsicherheit verknüpft.

### 6.2.2 Auswertung tierexperimenteller Studien

Eine tabellarische Übersicht der Tierstudien findet sich in Abschnitt 3.3.1.

In einer subchronischen Studie an Ratten mit ungebrauchten wg-KSS traten bereits bei 20 mg/m<sup>3</sup> Anzeichen für entzündliche Prozesse in der Lunge auf (erhöhte Zellzahlen insgesamt, Akkumulation schaumiger Makrophagen). Effekte der oberen Atemwege wurden hierbei nicht untersucht (Lim et al., 2005b).

In einer anderen subchronischen Studie mit einem wg-KSS (TRIM VX) basiert die LOAEC 25 mg/m<sup>3</sup> neben Effekten der oberen Atemwege auch auf Lungenveränderungen. In der darauf aufbauenden chronischen Studie war die entsprechende LOAEC 10 mg/m<sup>3</sup> (NTP, 2016; Ryan et al., 2017). Bei diesen Rattenstudien waren diese Effektkonzentrationen jeweils die niedrigsten getesteten Konzentrationen, eine NOAEC war nicht auszuweisen. Dieser wg-KSS mit ca. 80 % Ölanteil zeigte in den subchronischen NTP-Studien unter den 4 getesteten KSS bei vergleichbaren Inzidenzen die stärkste inflammatorische Wirkung (Schweregrad) auf die Lunge. Die Inzidenzen für Effekte in den oberen und unteren Atemwegen lagen bei dieser Konzentration durchwegs bei nahe 100 %, also allem Anschein nach über einer tatsächlichen „Niedrigereffekt“-Konzentration (LOAEC).

Lee et al. (2006) exponierten Ratten gegenüber KSS-Aerosolkonzentrationen (nw-KSS) in einer Fabrikanlage mit einer Luftkonzentration von 2,11 mg/m<sup>3</sup> (Spanne: 1,4-2,55 mg/m<sup>3</sup>; gebrauchte KSS) über 21 Tage und untersuchten die Lungenlavageflüssigkeit auf inflammationsrelevante Proteine. Die Ergebnisse zeigen eine Hochregulierung von Entzündungsproteinen und sprechen dafür, dass KSS-Aerosolexposition bei dieser Expositionshöhe zu einer Akkumulation von Zellen der Immunabwehr und Entzündung mit möglicher Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen. Die Daten zu nichtwassermischbaren KSS im Tierversuch sind jedoch widersprüchlich. Bei weniger differenzierter Untersuchung zeigte Dalbey (2001) bei Exposition von Ratten gegenüber einem ungebrauchten nw-KSS (Schneidöl) bei Konzentrationen bis zu 500 mg/m<sup>3</sup> keine Effekte auf die Lungenfunktion. Schaper und Detwiler fanden bei nw-KSS keine Hinweise auf pulmonale sensorische Reizung (Schaper und Detwiler, 1991).

### 6.2.3 Lungenfunktion

Unter den mit Qualitätsstufe B ausgezeichneten Studien wurde die Lungenfunktion nur in der Untersuchung von Kennedy (2010) gezielt überprüft. Dabei ergab sich ein LAEC von 0,69 mg/m<sup>3</sup>. Insgesamt zeigen jedoch die weiteren referierten Studien keine konsistente Datenlage zwischen KSS-Exposition und veränderten Lungenfunktionsparametern (außer bei der Manifestation von Asthma/HP).

Einige Untersuchungen zeigten positive Korrelationen, so leichte, aber signifikante Effekte auf die FVC (-0,004 L/(mg/m<sup>3</sup> x Jahre) bei kumulativer Exposition gegenüber nw- KSS (Eisen et al., 2001b), andere eine Abnahme des FEV<sub>1</sub> ≥ 5 % über die Arbeitswoche bei Exposition gegenüber nw-, wg- und syn- KSS, , jedoch signifikant nur bei den Personen mit Obstruktion der Atemwege (Zeka et al., 2003). Andere Autoren wie Duchaine et al. (2012), Godderis et al.

(2008), Park (2007) konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen KSS-Exposition und Effekte auf die Lungenfunktion erkennen. Dies spiegelt sich auch in der widersprüchlichen Datenlage vor 2000 wider, welche z. B. in Howell et al. (2006) oder DECOS (2011) referiert wird. Auch in der Hauptstudie von Hochgatterer (2007) konnte, abweichend zur Pilotstudie, keine Effekte der KSS-Exposition auf die Lungenfunktion sicher bestätigen, wobei jedoch ein Selektionsbias für dieses abweichende Ergebnis verantwortlich gemacht wird.

In einer Übersichtsarbeit von Bukowski (2003) wurden außer in der Studie von Kennedy et al. (1999) keine eindeutigen Hinweise auf Lungenfunktionsstörungen nach KSS-Exposition dokumentiert.

Nach Piringer et al. (2020a) ergaben Lungenfunktionsuntersuchungen an Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern signifikant schlechtere Lungenfunktionsparameter FEV<sub>50</sub> und FEV<sub>25</sub> bei Exposition unterhalb des jetzigen österreichischen MAK-Werts für Kühlschmierstoffneben, der derzeit noch bei 1 mg/m<sup>3</sup> (E-Staub) liegt. Dabei wird auf die Arbeiten von Hochgatterer (vgl. Abschnitt 3.5) Bezug genommen.

Nach der in Abschnitt 6.2.2 referierten tierexperimentellen Studie von Lee et al. (2006) muss jedoch von einer Effektkonzentration (LOAEC) von 2,11 mg/m<sup>3</sup> (Spanne: 1,4-2,55 mg/m<sup>3</sup>; gebrauchte nw-KSS) mit entzündlichen Effekten nach subakuter Expositionsdauer ausgegangen werden. Die Autoren vermuten, dass diese Effekte auf Beeinträchtigungen der Lungenfunktion hinweisen. Nach Umrechnung der Exposition auf ein Humanäquivalent (Abschnitt 2.4) wird somit die Studie von Kennedy et al. (2010) größenordnungsmäßig mit Entzündungsparametern statt direkter Aussage zur Lungenfunktion gestützt. Hierbei ist von Bedeutung, dass diese Effekte für einen nichtwassermischbaren-KSS nach subakuter Exposition unter Gebrauchsbedingungen (einatembare Fraktion) gezeigt wurden.

#### 6.2.4 COPD

Beckman (2016) untersuchte in ihrer Dissertationsarbeit eine Teilgruppe der General Motors-Kohorte auf einen Zusammenhang zwischen KSS-Exposition (alle KSS-Typen) und chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Im Unterschied zu vorherigen Studien (Chevrier et al., 2012; Eisen et al., 1992; Picciotto et al., 2014), legte die Autorin einen Schwerpunkt darauf, auf die Rauchgewohnheiten zu adjustieren, da auch Rauchen mit COPD assoziiert ist. Sie fand eine erhöhte Hazard Ratio (HR) und eine erhöhte Unterverteilungs-Hazard Ratio (SHR) für alle drei KSS-Typen (nw-KSS, syn-KSS, und wg-KSS), jedoch war der Befund nur für die SHR bei wg-KSS nach Adjustierung (Rauchen, Herzerkrankungen, weiße männliche Arbeiter) signifikant. Expositionshöhen bis zu 5,27 mg/m<sup>3</sup>-Jahren (Raumluft und personenbezogene Messungen) zeigten eine SHR von 1,71 (CI 1,02; 2,88). Bei höherer kumulierter Exposition waren die Effekte zwar noch immer erhöht, jedoch nicht mehr signifikant. Auf Basis der Erkenntnisse von Picciotto et al. (2014) und Chevrier et al. (2012) vermutet die Autorin einen healthy worker survivor - Effekt, den sie auch für die fehlende Korrelation zwischen kumulierter Expositionshöhe und Effektausprägung verantwortlich macht. Die Autorin schlussfolgert, dass die Erkenntnisse der Studie es nahelegen, dass KSS-Exposition einen substanziellen Beitrag der globalen Belastung beruflich-bedingten COPD-Geschehens erklärt.

Es ist zu beachten, dass keine anderen Studien außerhalb der GM-Kohorte bekannt sind, die spezifisch aus das Erkrankungsrisiko für COPD nach KSS-Exposition fokussieren. Allerdings könnten bestimmte Symptome, die häufiger in epidemiologischen Studien nach KSS-Exposition gefunden wurden, wie „wheezing“ oder Husten, möglicherweise auch mit dem späteren Krankheitsbild eines COPD in Verbindung stehen. Da diese Studie auf sehr weit

zurückliegenden Expositionsdaten basiert, da die Daten sich nur auf das eine Kollektiv (GM-Kohorte) beziehen und da die fehlende Korrelation der Effektschwere mit der kumulierten Dosis Interpretationsmöglichkeiten offenlässt, muss eine Assoziation von KSS-Exposition und COPD als unsicher eingeordnet werden.

### 6.2.5 Asthma

Eine der qualifizierteren Studien (QS B), bei denen expositionsbedingtes Asthma in Verbindung mit KSS-Exposition beschrieben wird, ist die Untersuchung von Kennedy (vgl. Abschnitt 3.2.2). Die Studie zeichnet sich dadurch aus, dass es sich um eine Longitudinalstudie handelt, bei der zu drei Untersuchungszeitpunkten (zu Beginn der Studie, nach zwei Jahren und nach 16 Jahren) die jeweiligen Effekte im Respirationstrakt nachverfolgt wurden. Die Asthma-Diagnose erfolgte dabei durch spirometrische Befunde, durch einen Methacholin-Provokationstest und durch berichtete Symptome in einem Fragebogen. Teilnehmer, die bereits bei Beginn der Studie unter Husten oder Pfeifen („wheezing“) litten, zeigten nach 16 Jahren mit höherer Wahrscheinlichkeit Asthma. Personen, die über bei der ersten follow-up-Untersuchung nach 2 Jahren eine deutliche FEV<sub>1</sub>-Abnahme aufwiesen und diejenigen, die schon früh eine Hyperresponsivität der Atemwege zeigten, hatten ein höheres Risiko, Asthma zu entwickeln. Die Expositionshöhe ist dabei nicht exakt zu beschreiben. Die Autorin hält eine Expositionshöhe von 0,4 mg/m<sup>3</sup> („Total Aerosol“) für keinen sicheren Schwellenwert für expositionsbedingtes Asthma. Nach Anwendung der Konversionsfaktoren (vgl. Abschnitt 4.2) erhalten wie einen LAEC von 0,69-1,38 mg/m<sup>3</sup> für diese Effekte im unteren Respirationstrakt aus der Studie von Kennedy. Nach zwei Jahren (erstes follow-up) war die Anzahl der Asthmatiker bei den Exponierten auf 7 % gestiegen bei 2 % Asthmatikern in der Kontrollgruppe. Eine sichere Zuordnung zu Asthma oder bronchialer Hyperreagibilität ist aufgrund der unspezifischen Testung jedoch nicht möglich. Bei den Exponierten waren weniger Raucher als bei der Kontrollgruppe. Es wurde zudem ein signifikanter „healthy worker survivor effect“ festgestellt. Die deutlichsten Assoziationen zwischen asthma-artigen Beschwerden und KSS-Exposition wurden für synthetische KSS und für wg-KSS ermittelt mit fehlenden entsprechenden Hinweisen für nw-KSS.

Diese prospektive Studie wird durch eine anlassbezogene Untersuchung von Meza et al. (2013) wegen der Umstellung auf einen semisynthetischen KSS unterstützt. Asthma wurde hier ebenfalls durch berichtete Symptome, Spirometrie, Methacholin-Provokationstest sowie durch Allergietests auf KSS-Inhaltsstoffe oder Verunreinigungen charakterisiert. Die Prävalenz von arbeitsplatzbedingten Asthma-Symptomen war bei den 183 Exponierten mit 20 % signifikant gegenüber den 224 Nichtexponierten mit 11 % erhöht. Die Prävalenzrate lag bei 1,92 (CI 1,19-3,09). Die Expositionshöhe lag nach Konversion bei 0,83-1,38 mg/m<sup>3</sup> (E-Staub) sehr ähnlich zu derjenigen in der Kennedy-Studie.

Die weiteren Studien der Qualitätsgruppe B können nur begrenzt zur Bestätigung der Beobachtungen bei Meza et al. und bei Kennedy herangezogen werden: Lillienberg et al. (2010) fanden keine Hinweise auf ein erhöhtes Auftreten von Asthma bei einer KSS-Exposition von 0,61 mg/m<sup>3</sup> nach Konversion (E-Staub). Die Autoren diskutieren einen möglichen „healthy worker effect“ als Ursache für die fehlende Beobachtung oder Unterschiede in der KSS-Zusammensetzung im Vergleich zu anderen positiven Studien. Bei Jaakkola et al. (2009) wurde ein erhöhtes Asthma-Risiko festgestellt, die Befunde waren jedoch nicht signifikant positiv. Die Expositionshöhe lag in dieser Studie bei 0,34 - 0,68 mg/m<sup>3</sup> nach Konversion (E-Staub), so dass diese nicht im Widerspruch zu den signifikanten Asthma-Befunden bei wenig höherer

Belastung stehen. Sie sind zudem in Übereinstimmung mit einer finnischen Studie von Hannu et al. (2013), die bei guten hygienischen Standards (niedrige Expositionshöhe) nur in seltenen Fällen ein berufliches Asthma mit der KSS-Belastung in Verbindung bringen konnten. Fornander et al. (2013) schlossen Allergiker in ihren Untersuchungen durch einen Asthma/Rhinitis-Test gezielt aus.

Die Evidenz für Asthma-Erkrankungen durch KSS-Exposition muss demnach bei Expositionshöhen unter  $0,6 \text{ mg/m}^3$  zumindest als unsicherer charakterisiert werden als etwa zu Husten oder respirationstoxischen Effekten im oberen Atemtrakt. Zudem scheint die Aussage von Lillienberg et al. plausibel, dass einzelne spezifische Inhaltsstoffe für das Asthma verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang gibt es zahlreiche Inhaltsstoffe und Verunreinigungen in KSS, die mit entsprechenden asthmaartigen Effekten in Verbindung stehen können.

Kolophonium (Kennedy et al., 1989), Tallöl (Rosenman, 2009), Metalle und Alkanolamine (Howell et al., 2006; Kennedy et al., 1989), Methylenbismorpholin (Walters et al., 2013) sowie mikrobielle Verunreinigungen (Kennedy et al., 1989; Park et al., 2001; Rosenman, 2009) werden in der Literatur als möglicherweise verursachende Agenzien genannt. Walters et al. (2014) berichten positive Reaktionen auf Kobaltchlorid in 14 Fällen, bei denen Metallbearbeitung mit KSS zu Asthma führte.

Die Ursache von asthmatischen Reaktionen nach KSS-Exposition ist jedoch noch immer unsicher. So beschreiben Lee et al. (2006) herabgesetzte Surfactant-Protein Expressionen (SP-A; SP-E) nach Ölnebelexposition bei Mäusen. Diese Veränderungen werden wiederum mit Asthma und anderen pulmonalen Effekten durch die Öl-Aerosolexposition in Verbindung gebracht. Während die Studien von Kennedy und Meza vor allem syn-KSS und wg-KSS mit Asthma assoziieren, deuten solche Befunde darauf hin, dass auch die Ölkomponente für das Asthma-Risiko relevant sein könnte. Kazerouni et al. (2000) fand ein signifikant erhöhtes Asthma-Risiko bei nw-KSS-Exposition.

### 6.2.6 Diskussion und Schlussfolgerung

Die in Abschnitt 6.2.1 genannte Spanne von  $0,34\text{-}1,38 \text{ mg/m}^3$  für den LAEC im unteren Respirationstrakt (nach Umrechnung) wird durch die Daten (Abschnitte 6.2.2 – 6.2.5) über tierexperimentelle Daten, weitere epidemiologische Studien mit schlechterer Qualitätsbewertung, Daten zu KSS-Effekten auf die Lungenfunktion, COPD und Asthma gestützt, wobei für einzelne Endpunkte Differenzierungen in der Wirkstärke für verschiedene KSS-Typen vorliegen und die Datenlage keine sichere Bestätigung der Relevanz von LRT-Effekten für alle KSS-Typen zulässt (insbesondere bei COPD und bei Lungenfunktionsstörungen bestehen relevante Unsicherheiten). Obwohl nw-KSS in der Regel mit einer etwas geringeren Wirkstärke als die anderen KSS-Typen assoziiert werden, wird vorgeschlagen, quantitativ von einer Wirkschwelle in gleicher Höhe wie bei wasserbasierten KSS auszugehen. Dieser Vorschlag wird insbesondere durch die tierexperimentelle Studie von Lee et al. (2006) gestützt, die bei gebrauchten nw-KSS in Ratten in der Bronchioalveolarflüssigkeit Entzündungsanzeichen bei einem Effektniveau von  $2,11 \text{ mg/m}^3$  (inhalierbares Gesamt-Aerosol) beschreibt. Dieses Effektdatum wird nach Umrechnung auf ein Humanäquivalent auch durch schwächer abgesicherte Humandaten (z.B. Greaves et al., 1997) gestützt.

Die meisten Expositionsdaten wurden mit Aerosol-Messungen charakterisiert. Li et al. (2003) beschreiben, dass die Effekte im LRT tatsächlich im Wesentlichen der Aerosol-Fraktion und nicht den flüchtigen Komponenten zuzuordnen sind. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass zusätzlich ein gewisser Einfluss der flüchtigen (evaporierten) Substanzen zur Wirkung beiträgt.

Aus diesem Grund wäre es empfehlenswert, zusätzlich zum Schutz vor adversen Wirkungen durch das Aerosol flankierend auch Begrenzungen der flüchtigen Exposition vorzusehen (vgl. Abschnitt 2.3).

### **6.3 Hypersensitivitäts-Pneumonitis (HP, synonym: Exogene Allergische Alveolitis, EAA)**

Nachdem das Auftreten von HP mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung von Verkeimung zurückzuführen ist, werden die neueren Studien, welche einen derartigen Zusammenhang beschreiben, hier nicht im Einzelnen referiert. Eine quantitative Bewertung des Einflusses mikrobieller Wirkung auf die Gesundheit einschließlich einer Diskussion des Einflusses dieses Faktors auf einen KSS-Grenzwert ist im vorliegenden Rahmen nicht vorgesehen. Es wird jedoch dringend vorgeschlagen, den Einfluss mikrobieller Verunreinigungen umfassend und auch quantitativ zu prüfen, da nicht nur HP sondern auch andere respirations-toxische Effekte wahrscheinlich in einem Zusammenhang mit der mikrobiellen Verunreinigung gesehen werden müssen. Effekte durch eine Verkeimung sind derzeit in dem vorzuschlagenden Konzept für einen universell gültigen KSS-Grenzwert nur begrenzt berücksichtigt. Für den Fall, dass die Verkeimung *dominierend* zur gesundheitlichen Wirkung beiträgt, wird vorgeschlagen, einen zusätzlichen spezifischen Grenzwert bezüglich mikrobieller Verunreinigungen vorzusehen und als flankierenden Grenzwert zur Kontrolle heranzuziehen (vgl. Abschnitt 2.3). Park (2019) sieht zum Beispiel bei einem Grenzwert von  $0,5 \text{ mg/m}^3$  für wasserbasierte KSS noch ein hochsignifikantes Erkrankungsrisiko für HP. Auf die mögliche, bisher unterschätzte Relevanz von HP bei KSS-Exposition wird z.B. auch in Deutschland in einer Dissertation von Sabrina Coroneo (2010) aufmerksam gemacht: „Bei der exogen allergischen Alveolitis zeigte sich ..., dass entgegen der Literaturangaben die Patienten vorrangig aus dem Kfz- und Schlossergewerbe stammten. Sie waren dabei ausnahmslos gegenüber Kühlschmierstoffen exponiert, besiedelt von Schimmelpilzen und schimmelpilzartig wachsenden Bakterien.“

Im Folgenden werden einige Hinweise auf HP-Erkrankungen durch KSS dokumentiert und eine Abgrenzung gegenüber asthmatischen Effekten vorgenommen.

Obwohl Asthma und HP beides allergische Immunreaktionen der Atemwege darstellen, handelt es sich bei der HP um ein Krankheitsbild, das sich deutlich von Asthma unterscheiden lässt.

Asthma ist als eine Typ I-Allergie definiert, welche durch Th2-Zellen und erhöhtes IgE ausgelöst wird und durch eosinophile Entzündungsreaktionen charakterisiert ist. Es äußert sich in Bronchokonstriktion, Schleimbildung, Husten, pfeifender Atem und Atemnot. Chronischer Verlauf ist meist durch eine chronische Entzündung und verschlechterte Lungenfunktion charakterisiert.

Auch HP stellt eine allergische Reaktion auf inhalierte Allergene dar, ist jedoch im Gegensatz zu Asthma eine Typ III-Allergie. HP wird häufig durch organische Stoffe (von Bakterien, Mykobakterien und Pilzen, von Vogelproteinen, aber auch von Isocyanaten, Methylmethacrylaten und Farben sowie Colistin oder Katechin) ausgelöst. Zunehmend verdichten sich Hinweise auf gleichzeitige zusätzliche Auslösefaktoren wie z. B. Viren, Endotoxine oder  $\beta$ -Glucan. Das Erscheinungsbild unterscheidet sich von dem des Asthmas. Unspezifische Atemwegshyperreaktivität und starke Schleimbildung werden nicht beobachtet. Akut findet eine neutrophile Entzündung statt, welche durch Th1-, evtl. auch Th17-Zellen und IgG

vermittelt ist. Die resultierende Alveolitis beinhaltet Infiltration mit Lymphozyten (mehr CD8<sup>+</sup>- als CD4<sup>+</sup>-T-Zellen), Makrophagen und Neutrophilen. Wiederholte Expositionen bewirken zunehmend Atemnot und Husten. Chronische Verläufe führen zu interstitieller Pneumonitis in der Alveolärregion, lymphozytischer Bronchiolitis und Granulomen. Weiterhin entstehen Fibrosen in Alveolen und Bronchiolen, welche in einer Restriktion des Lungenvolumens und vermindertem Gasaustausch führen (Bogaert et al., 2009; Lacasse et al., 2012).

Darüber, dass das Auftreten von HP an Metallarbeitsplätzen mit der Exposition gegenüber KSS, besonders wasserhaltigen Rezepturen, assoziiert ist, besteht in der Literatur weitgehend Konsens (z. B. Barber et al., 2012; Barber et al., 2017; Burge, 2016; Burton et al., 2012; Gupta und Rosenman, 2006; Lacasse et al., 2012). Gupta et al. (2006) verweisen darauf, dass das Auftreten von HP möglicherweise durch Falschdiagnosen als atypische Pneumonien noch unterschätzt wird.

Einige der in diesen Übersichtsarbeiten angeführten Quellen (z. B. Anon, 2002; Cummings et al., 2008; Tillie-Leblond et al., 2011) weisen auf Mykobakterien als kausales Agens hin. In einem Fall wurden immunologische Reaktionen der Probanden überprüft und zeigten positive Präzipitinreaktion von HP-Patienten auf Mykobakterien. Asymptomatische Exponierte und Kontrollen hatten keine derartigen Reaktionen (Tillie-Leblond et al., 2011).

Allerdings fanden Hodgson et al. (2001), Robertson et al. (2007) und Naylor et al. (2007) bei HP-Auftreten an Metallarbeitsplätzen keine Mykobakterien, aber andere Mikroorganismen (u.a. *Acinetobacter* spp and *Ochrobacter anthropi*) in den verwendeten wg-KSS. Eine systematische Untersuchung zur Biodiversität von insgesamt 44 KSS (wg-, syn- und semisyn-KSS) zeigte Verkeimung der meisten Testproben durch Bakterien und/oder Pilze. In 33 davon waren *Pseudomonas pseudoalcaligenes* und *Ochrobacter anthropi* die Hauptorganismen, nur 2 KSS enthielten hohe Konzentrationen an *Mycobacter immunogenum*. In allen Proben waren aber höchstens 5 verschiedene Organismen nachzuweisen, was für ein selektives Wachstum innerhalb eines bestimmten KSS spricht. Allerdings war bei den verschiedenen getesteten KSS-Proben keine typspezifische Besiedlung zu erkennen (Gilbert et al., 2010). Diese Autoren vermuten, dass HP entweder durch ursprünglich vorhandene, aber dann durch andere Bakterien verdrängte Mykobakterien oder aber durch weitere, bislang nicht identifizierte Mikroorganismen verursacht wird. Denkbar sei auch eine Nichterkennung der Anwesenheit von Mykobakterien aufgrund der verwendeten Analysetechniken.

Dawkins et al. (2006) beobachteten bei einem HP-Ausbruch keine lebenden Bakterien, konnten aber die DNA von *Acinetobacter* spp and *Ochrobacter anthropi* in den KSS nachweisen. Dieser Befund kann so interpretiert werden, dass nicht nur lebende Organismen das Potenzial zur Entstehung von HP haben. Präzipitintests auf diese Kontaminanten waren aber offensichtlich nicht spezifisch, da sie sowohl bei HP-Patienten als auch asymptotischen Personen positive Resultate ergaben. Es ist aber vorstellbar, dass nicht alle Personen mit immunologischen Reaktionen obligatorisch HP entwickeln müssen.

## 7 SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR MACHBARKEIT EINES KSS-GRENZWERTS

### Machbarkeitskriterien und Grenzen der Machbarkeit

Die Frage der Machbarkeit eines toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeten Grenzwerts für Kühlschmierstoffe hat im Wesentlichen zu klären, ob die vorliegenden Daten zur gesundheitlichen Wirkung einer inhalativen Kühlschmierstoffexposition hinreichend repräsentativ, homogen und aussagekräftig sind, um eine quantitative Bewertung zuzulassen. Die Frage der Repräsentativität bedeutet die Klärung, ob ein solcher KSS-Grenzwert nur für bestimmte KSS-Typen oder nur für bestimmte KSS-Arbeitsplätze Gültigkeit haben kann oder ob eine KSS-Exposition generell über einen solchen Grenzwert adressiert werden kann.

Machbarkeit bedeutet, dass ein über eine solche quantitative Bewertung abgeleiteter KSS-Grenzwert einerseits mit hoher Wahrscheinlichkeit vor gesundheitlich nachteiligen Effekten der KSS-Exposition schützen müsste, andererseits darf das Ausmaß der Unsicherheiten nicht so groß sein, dass zur ausreichenden Absicherung des Schutzes extrem hohe Sicherheitsfaktoren benötigt würden.

Ein KSS-Grenzwert sollte nicht nur für den ungebrauchten KSS gültig sein. Anders als bei vielen anderen Stoffen ändert sich das Expositionsprofil während des Gebrauchs, so dass das Szenario „Metallbearbeitung mit Kühlschmierstoffen“ im Fokus der Betrachtung stehen muss.

Die Machbarkeit eines entsprechenden KSS-Grenzwerts ist somit nicht gegeben, wenn die Maßstäbe, wie für einen Einzelstoffgrenzwert gelten, hierfür herangezogen werden. Dies bedeutet, dass auch bei Einhaltung des entsprechenden KSS-Grenzwerts die Sicherheit der Aussage, dass keinerlei gesundheitliche Auswirkungen der Exposition zu befürchten sind, nicht in gleichem Umfang wie bei einer Einzelstoffexposition gewährleistet ist.

Wegen der heterogenen Zusammensetzung, der vielen möglichen Inhaltsstoffe, Reaktionsprodukte und Verunreinigungen kann ein KSS-Wert in der Regel nicht über eine aggregierte Bewertung von Einzelstoffen (etwa als gewichteter Summengrenzwert) erfolgen, unter anderem, da dies zu viele Messungen erfordern würde und da oft Substanzen zu berücksichtigen wären, die toxikologisch unzureichend beschrieben sind. Die vorliegenden epidemiologischen Studien, die die Basis für eine mögliche Ableitung eines KSS-Grenzwerts darstellen, liefern keinen Hinweis auf eine hinreichend geeignete Einzelsubstanz oder eine Gruppe von Stoffen, die als Leitsubstanz, oder Leitstoffgruppe für die Ausstellung eines KSS-Grenzwerts dienen könnte.

### Aerosolkonzentration (E-Staub) als Leitparameter

Allerdings ist es international üblich, in epidemiologischen Studien und in tierexperimentellen Studien die Gesamt-KSS-Aerosolkonzentration für eine gesundheitliche Bewertung heranzuziehen. Damit wurde ein relativ unspezifischer Leitparameter (die Aerosolkonzentration) gewählt, der für alle KSS-Typen (wassermischbare, teilsynthetische, synthetische und nichtwassermischbare KSS) gleichermaßen als Expositionsmaß dient. Wenn die Befunde, auf diesen Leitparameter, also homogen und aussagekräftig erscheinen, wäre aus toxikologisch-arbeitsmedizinischer Sicht ein Grenzwert ableitbar.

Andererseits kann die flüchtige Fraktion (KSS-Dampf) der KSS-Exposition nicht als Leitparameter zur Ableitung eines KSS-Grenzwerts herangezogen werden, weil derzeit nur

wenige Daten aus epidemiologischen Studien oder aus tierexperimentellen Untersuchungen vorliegen, so dass hier die Machbarkeit bereits am Datenmangel scheitert. Die Korrelation einer gesundheitlichen Wirkung mit der Dampfkonzentration (oder einer Summenkonzentration aus Aerosol und Dampf), also eine Dosis-Wirkungsbeziehung, kann bisher nicht mit ausreichender Sicherheit belegt werden.

Die Auswertung der toxikologischen Befunde zu den verschiedenen KSS-Typen in dieser Machbarkeitsstudie ergab - auf Basis der Aerosolkonzentration als Expositionsmaß - eine weitgehende Homogenität der Befunde. Diese Homogenität betrifft alle KSS-Typen und zeigt sich in Studien bei sehr unterschiedlichen KSS-Formulierungen, unterschiedlichen Arbeitsbedingungen und unterschiedlichem Stand der Technik. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung lässt sich in einzelnen dieser Studien belegen. Werden nur die ausreichend qualifizierten epidemiologische Studien für die Bewertung zugrunde gelegt, ergibt sich als niedrigste Effektkonzentration, bei der noch erste gesundheitliche Beeinträchtigungen beobachtet werden („LOAEC“), nach Kalibrierung um unterschiedliche Messverfahren („LAEC“) eine Aerosolkonzentration im Bereich von 0,34 bis 1,38 mg/m<sup>3</sup> als inhalierbare Fraktion (E-Staub), also eine Spanne von ca. 4. Dieses Ergebnis kann als erstaunlich homogen angesehen werden und liefert somit die Erfüllung des zweiten Machbarkeitskriteriums.

Die anhand der Aerosolkonzentration festgestellten gesundheitlichen Wirkungen einer KSS-Exposition sind auch deshalb homogen, weil die beobachtete Wirkung gleichartig den Respirationstrakt betrifft, mit Wirkungen sowohl im oberen Respirationstrakt (z.B. über Nasenreizung oder Rhinitis) wie im unteren Respirationstrakt (z.B. über Husten und/ oder Asthma). Zwischen den einzelnen epidemiologischen Studien zu unterschiedlichen KSS-Typen besteht hier allerdings eine gewisse Varianz: nicht immer stand der untere Respirationstrakt im Vordergrund und dann eher der Nasen-/Rachenraum; nicht immer wurden Lungenfunktionsstörungen beobachtet und stattdessen bisweilen nur asthmatische Symptome gefunden. Diese Varianz ist zu erwarten und schränkt die Homogenität der Befunde nicht relevant ein.

Das Kriterium, dass die Ergebnisse „aussagekräftig“ sein müssen, ist somit weitgehend erfüllt: qualitativ ausreichende Studien ergeben gesundheitliche Wirkungen im gleichen Zielorgan (Respirationstrakt), teilweise mit demonstrierter Dosis-Wirkungsbeziehung in einem ähnlichen Konzentrationsbereich für verschiedene KSS-Typen. Zusätzlich erscheinen die Ergebnisse deshalb aussagekräftig, weil entsprechende Befunde im Tierexperiment mit ungebrauchten KSS quantitativ eine Bestätigung der in der Epidemiologie gezeigten Effektkonzentrationen ergeben. Die respirationstoxischen Effekte, wie sie in der Epidemiologie gefunden wurden, können – wegen dieser tendenziell quantitativen Bestätigung aus dem Tierexperiment – nicht als KSS-unabhängiger Artefakt eingeordnet werden.

Eine wesentliche Stützung bei der Interpretation epidemiologischer Daten ergab sich im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie durch entsprechende Daten aus benachbarten europäischen Ländern, in denen respirationstoxische Effekte auch unterhalb von 0,5-1 mg/m<sup>3</sup> (Aerosol, E-Staub) auf Basis von epidemiologischen Daten oder direkten gesundheitlichen Untersuchungen bestätigt wurden.

### Folgen aus der Unsicherheit zum Wirkmechanismus

Eine wesentliche Unsicherheit liegt im toxikologischen Verständnis des Wirkmechanismus, also in einer demonstrierten Kausalität des beobachteten Effekts im Respirationstrakt durch KSS-Exposition. Hier ist anzunehmen, dass unterschiedliche Wirkmechanismen eine Rolle spielen, die teilweise unspezifisch sind, also nicht von der konkreten chemischen Zusammensetzung des Aerosols abhängen. Dabei könnten Partikeleffekte eine Rolle spielen oder aber auch Azidität oder Basizität des Aerosols. Es ist anzunehmen, dass auch die verschiedenen Verunreinigungen (Metallabrieb, Keimbelastung bei wasserbasierten KSS) zur Wirkung beitragen. Außerdem dürften sich auch im Aerosol anteilig genügend semivolatile oder volatile Komponenten befinden, um Atemwegsirritationen herbeizuführen. Schließlich besitzt das Aerosol den Charakter eines Leitparameters. Das bedeutet, dass nicht etwa alle Wirkung vom Aerosol ausgehen muss, dass jedoch einige Effekte, die über den KSS-Dampf herbeigeführt werden, auch in beschränktem Ausmaß mit der Aerosolkonzentration korrelieren. Die Defizite im mechanistischen Verständnis schränken demnach die Machbarkeit eines KSS-Grenzwerts nicht gravierend ein.

Aus diesen Überlegungen zum mechanistischen Verständnis ergibt sich jedoch, dass es erforderlich sein kann, zur besseren Absicherung der gewünschten Schutzwirkung neben der Aufstellung eines gesundheitlich basierten KSS-Aerosol-Grenzwerts zusätzlich flankierende Grenzwerte für einzelne Inhaltsstoffe und/ oder Verunreinigungen und Reaktionsprodukte aufzustellen. Es ist nicht Gegenstand dieser Studie, diese ergänzenden Grenzwerte umfassend zu benennen oder weitergehend zu charakterisieren. Es gibt jedoch Anhaltspunkte, dass insbesondere die Amin-Konzentration, der Metallabrieb und die mikrobielle Verunreinigung zusätzlicher Kontrolle bedürfen. Möglicherweise kann auch – bei künftig ermittelten besseren epidemiologischen Daten zur Gesamtexpositionshöhe als unspezifischer Summenwert (Aerosol plus Dampf) – eine gesundheitliche Interpretation der flüchtigen Fraktion der KSS-Exposition später erfolgen und könnte dann (z.B. auch differenziert nach KSS-Typen) ergänzend zur Gefährdungsbeurteilung herangezogen werden.

Solche flankierenden Grenzwerte würden es auch möglich machen, im beschriebenen Bereich der niedrigsten Effektkonzentration für das Aerosol im Bereich von 0,34 bis 1,38 mg/m<sup>3</sup> als inhalierbare Fraktion (E-Staub) nicht unbedingt den niedrigsten Wert heranzuziehen, um einen KSS-Grenzwert abzuleiten. In der Annahme, dass erste Effekte auch z.B. durch Metallabrieb oder mikrobielle Verunreinigungen ausgelöst sein können, könnte z.B. ein LAEC von 0,8 – 0,9 mg/m<sup>3</sup> (als Mittelwert der Spanne) als Startpunkt für die KSS-Grenzwert-Ableitung erwogen werden, wenn zusätzlich solche flankierenden Beurteilungsmaßstäbe in die Kontrolle und Gefährdungsbeurteilung einbezogen werden.

### Messtechnische Machbarkeit und Einhaltung eines gesundheitsbasierten KSS-Grenzwerts

Wenn ein toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeter Grenzwert abgeleitet werden soll, so muss zugleich die Machbarkeit der Kontrolle durch messtechnische Überprüfung im Auge behalten werden. Es ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Machbarkeitsstudie eine „messtechnische Machbarkeit“ abschließend zu beurteilen. Hier scheinen Schwierigkeiten vorzuliegen, die mit der Bestimmungsgrenze und mit der Quantifizierung nichtextrahierbarer Aerosolanteile zusammenhängen. Andererseits zeigt sich, dass international Grenzwerte auf Basis der KSS-Aerosolkonzentration aufgestellt und überwacht werden, so dass bei

entsprechender Präzisierung und ggfs. Modifikation der Vorgaben zur Messtechnik eine solche Machbarkeit als gegeben angesehen wird.

Bestehende Auswertungen zur KSS-Exposition in Deutschland und in den europäischen Nachbarländern sowie in anderen Ländern, in denen bereits KSS-Aerosol-Grenzwerte etabliert sind, zeigen, dass die Größenordnung, in der ein KSS-Aerosol-Grenzwert liegen dürfte, nicht auf unüberwindliche Hindernisse stoßen dürfte und in vielen Fällen einhaltbar ist.

### Schlussfolgerung

Die Auswertungen in diesem Forschungsprojekt zeigen, dass die Machbarkeit der Aufstellung eines KSS-Grenzwerts als Aerosolkonzentration (E-Staub) als gegeben angesehen werden kann. Eine Differenzierung des Werts für verschiedene KSS-Typen muss nicht erfolgen, Dennoch können natürlich mehrere KSS-Grenzwerte, differenziert nach KSS-Typen, in gleicher Höhe als Massenkonzentration ausgewiesen werden. Die verbleibende Unsicherheit, ob mit einem solchen KSS-Grenzwert ein ausreichender Gesundheitsschutz der Exponierten gewährleistet werden kann, wird bei Berücksichtigung der hier vorgestellten gesundheitlichen Datenlage bei der Grenzwertableitung als tolerierbar angesehen.

Dies trifft insbesondere dann zu, wenn zusätzlich zu einem KSS-Grenzwert (Aerosol, E-Staub) flankierende zusätzliche Grenzwerte (z.B. für Aminexposition, Metallabrieb oder mikrobielle Verunreinigungen) etabliert werden. In einigen Ländern wird – statt der Aufstellung eines „rein“ gesundheitsbasierten KSS-Grenzwerts – der statistisch gelieferte „Stand der Technik“ in die Grenzwertableitung einbezogen. Dieses Vorgehen steht nicht notwendigerweise im Widerspruch zu einem gesundheitsbasierten KSS-Grenzwert: wenn durch Berücksichtigung flankierender Grenzwerte nicht die niedrigste vorliegende Effektkonzentration als Startpunkt für die Extrapolation eines KSS-Grenzwerts herangezogen wird und wenn zudem berücksichtigt wird, dass die beobachteten Atemwegseffekte im Niedrigexpositionsbereich meist leicht ausgeprägt sind, kann dies bei der Extrapolation (Auswahl des Startpunkts sowie der Extrapolationsfaktoren) berücksichtigt werden. Damit scheint auch implizit der „Stand der Technik“ nicht im Widerspruch zum abgeleiteten KSS-Aerosolgrenzwert zu stehen.

Bei der Ableitung des Grenzwerts ist auch zu bedenken, dass dieser einen indirekten und begrenzten Einfluss auf die anderen zu betrachtenden gesundheitlichen Endpunkte der KSS-Exposition haben kann: durch Deposition luftbürtiger Aerosole kann es zu Hautkontakt kommen – der Hautpfad steht im Vordergrund der gesundheitlichen Problematik einer KSS-Exposition (vgl. Teil III dieser Machbarkeitsstudie). Außerdem liegen mechanistische Hinweise, tierexperimentelle Daten und epidemiologische Daten vor, die einen Krebsverdacht bei KSS-Exposition nicht ausschließen lassen (vgl. Teil II dieser Machbarkeitsstudie). Deshalb sollte im Ermessensrahmen bei der Auswahl des Startpunkts für die Extrapolation und bei der Wahl des Extrapolationsfaktors zur Ableitung eines KSS-Grenzwerts auch der Vorsorge zur Vermeidung von Krebsgefährdung und erhöhter Hautexposition Rechnung getragen werden.

Zur Überprüfung der nationalen Relevanz wären dringend epidemiologische Studien zu respirationstoxischen Effekten durch KSS-Exposition auch in Deutschland angezeigt, die zumindest für die aktuelle Expositionserfassung mit alternativen Expositionsmaßen (z.B. Aerosol mit und ohne zusätzliche Berücksichtigung flüchtiger Stoffe; mit und ohne Berücksichtigung extrahierbarer Komponenten) und mit allen KSS-Typen durchgeführt werden sollten.

## 8 LITERATUR

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2020)  
TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices  
Cincinnati, OH

Alexandersson, R.; Lidums, V. (1979)  
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator  
Arbete och Halsa 1979;8:1-23. National Board of Occupational Safety and Health, Solna, Sweden. (in Swedish, English abstract)

Ameille, J.; Wild, P.; Choudat, D.; Ohl, G.; Vaucouleur, J.F.; Chanut, J.C.; Brochard, P. (1995)  
Respiratory symptoms, ventilatory impairment, and bronchial reactivity in oil mist-exposed automobile workers  
*American Journal of Industrial Medicine*, 27, 247-256

Anon (2002)  
Respiratory illness in workers exposed to metalworking fluid contaminated with nontuberculous mycobacteria - Ohio, 2001  
*MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51, 349-352

Barber, C.M.; Burton, C.M.; Scaife, H.; Crook, B.; Evans, G.S. (2012)  
Systematic review of respiratory case definitions in metalworking fluid outbreaks  
*Occupational Medicine*, 62, 337-342

Barber, C.M.; Wiggins, R.E.; Carder, M.; Agius, R. (2017)  
Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015  
*Occupational and Environmental Medicine*, 74, 528-530

Baumeister, T.; Weistenhofer, W.; Drexler, H.; Kutting, B. (2010)  
Health inequalities according to plant size - comparison of small- and medium-sized enterprises  
*Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52, 807-812

Beaucham, C.; Tapp, L.; Wiegand, D.; Couch, J.; Mueller, C. (2018)  
Health Hazard Evaluation Report: Evaluation of Metalworking Fluid Exposure, Dermatitis, Respiratory Symptoms, and Psychosocial Factors in an Engine Machining Plant. NIOSH HETA 2015-0070-3304  
U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2015-0070-3304.pdf>

Beckman, S.F. (2016)  
Respiratory exposures to solvents and metalworking fluids in relation to chronic health outcomes: strategies for reducing bias within conditional modeling approaches  
A dissertation submitted in partial satisfaction of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Epidemiology in the Graduate Division of the University of California, Berkeley.  
<https://escholarship.org/uc/item/3gg3x1m1>

Bogaert, P.; Tournoy, K.G.; Naessens, T.; Grooten, J. (2009)  
Where asthma and hypersensitivity pneumonitis meet and differ: noneosinophilic severe asthma  
*The American Journal of Pathology*, 174, 3-13

Breuer, D.; Gabriel, S.; von Hahn, N.; Range, D. (2006)  
Kühlschmierstoffe und sonstige komplexe kohlenwasserstoffhaltige Gemische in Arbeitsbereichen  
*Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft*, 66, 399-405

- Brookes, J. (2017)  
Biological and chemical hazards in water-mix metalworking fluids and mists. Doctoral, Sheffield Hallam University  
[http://shura.shu.ac.uk/21507/1/Brookes\\_2017\\_PhD\\_BiologicalChemicalHazards.pdf](http://shura.shu.ac.uk/21507/1/Brookes_2017_PhD_BiologicalChemicalHazards.pdf)
- Brüning, T.; Bartsch, R.; Bolt, H.M.; Desel, H.; Drexler, H.; Gundert-Remy, U.; Hartwig, A.; Jäckh, R.; Leibold, E.; Pallapies, D.; Rettenmeier, A.W.; Schlüter, G.; Stropp, G.; Sucker, K.; Triebig, G.; Westphal, G.; van Thriel, C. (2014)  
Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits  
*Archives of Toxicology*, 88, 1855-1879
- Bukowski, J.A. (2003)  
Review of respiratory morbidity from occupational exposure to oil mists  
*Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18, 828-837
- Burge, P.S. (2016)  
Hypersensitivity pneumonitis due to metalworking fluid aerosols  
*Curr Allergy Asthma Rep*, 16, 1-7
- Burton, C.M.; Crook, B.; Scaife, H.; Evans, G.S.; Barber, C.M. (2012)  
Systematic review of respiratory outbreaks associated with exposure to water-based metalworking fluids  
*Annals of Occupational Hygiene*, 56, 374-388
- CCOHS, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2020)  
Metalworking Fluids  
[https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/metalworking\\_fluids.html](https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/metalworking_fluids.html)
- Chen, L.; Meza, F.; Hudson, N. (2012)  
Metalworking Fluid Exposure at an Aircraft Engine Manufacturing Facility – Ohio. Health Hazard Evaluation Report HETA 2010-0144-3164. August 2012  
NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health.  
<https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2010-0144-3164.pdf?id=10.26616/NIOSHETA201001443164>
- Chevrier, J.; Picciotto, S.; Eisen, E.A. (2012)  
A comparison of standard methods with g-estimation of accelerated failure-time models to address the healthy worker survivor effect: application in a cohort of autoworkers exposed to metalworking fluids  
*Epidemiology*, 23, 212-219
- Coroneo, S. (2010)  
Berufsbedingte Atemwegserkrankungen: Studie zur Prävalenz, Diagnostik bis hin zur Erfassung von Expositionsprofilen und Risikoberufen  
Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes. <https://d-nb.info/105143453X/34>
- Costello, S.; Garcia, E.; Hammond, S.K.; Eisen, E.A. (2013)  
Ischemic heart disease mortality and PM<sub>3.5</sub> in a cohort of autoworkers  
*American Journal of Industrial Medicine*, 56, 317-325
- Costello, S.; Picciotto, S.; Rehkopf, D.H.; Eisen, E.A. (2015)  
Social disparities in heart disease risk and survivor bias among autoworkers: an examination based on survival models and g-estimation  
*Occupational and Environmental Medicine*, 72, 138-144
- Cummings, K.J.; Boylstein, R.J.; Cox-Ganser, J. (2008)  
Report on Respiratory and Dermal Conditions among Machine Shop Workers. Health Hazard Evaluation Report HETA 2007-0263-3069. Superior Industries International, Inc., Pittsburg, Kansas July 2008

NIOSH,, National Institute for Occupational Safety and Health.

<https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2007-0263-3069.pdf>

Cummings, K.J.; Stanton, M.L.; Nett, R.J.; Segal, L.N.; Kreiss, K.; Abraham, J.L.; Colby, T.V.; Franko, A.D.; Green, F.H.Y.; Sanyal, S.; Tallaksen, R.J.; Wendland, D.; Bachelder, V.D.; Boylstein, R.J.; Park, J.-H.; Cox-Ganser, J.M.; Virji, M.A.; Crawford, J.A.; Green, B.J.; LeBouf, R.F.; Blaser, M.J.; Weissman, D.N. (2019)

Severe lung disease characterized by lymphocytic bronchiolitis, alveolar ductitis, and emphysema (BADE) in industrial machine-manufacturing workers

*American Journal of Industrial Medicine*, 62, 927-937

Dahlman-Höglund, A. Projektet "Skärvätska, bakterier och luftvägar"

Avd för Arbets- och Miljömedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhus, Göteborg.

<https://www.afaforsakring.se/contentassets/3eba89226b6646c187754c2acc2b17cd/anna-dahlman-hoglund-skarvatska-bakterier-luftvagar.pdf>

Dalbey, W.E. (2001)

Subchronic inhalation exposures to aerosols of three petroleum lubricants

*American Industrial Hygiene Association Journal*, 62, 49-56

Dalbey, W.E.; Biles, R.W. (2003)

Respiratory toxicology of mineral oils in laboratory animals

*Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18, 921-929

Dalbey, W.E.; McKee, R.H.; Goyak, K.O.; Biles, R.W.; Murray, J.; White, R. (2014)

Acute, subchronic, and developmental toxicological properties of lubricating oil base stocks

*International Journal of Toxicology*, 33, 110S-135S

Dawkins, P.; Robertson, A.; Robertson, W.; Moore, V.; Reynolds, J.; Langman, G.; Robinson, E.; Harris-Roberts, J.; Crook, B.; Burge, S. (2006)

An outbreak of extrinsic alveolitis at a car engine plant

*Occupational Medicine*, 56, 559-565

DGUV, Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (2015)

Einsatz von Kühlschmierstoffen bei der spanenden Metallbearbeitung - Vorschlag für die geplanten Empfehlungen Gefährdungsermittlung der Unfallversicherungsträger (EGU) nach der Gefahrstoffverordnung. IFA Report 6/2015

<https://www.dguv.de/ifa/publikationen/reports-download/reports-2015/ifa-report-6-2015/index.jsp>

DGUV, Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (2020)

IFA Report: "Einsatz von Kühlschmierstoffen bei der spanenden Metallbearbeitung" unveröffentlichter Entwurf

DGUV, D.g.U. (2011)

Tätigkeiten mit Kühlschmierstoffen. BGR/GUV-R 143. Aktualisierte Fassung März 2011

Fachausschuss „Maschinenbau, Fertigungssysteme, Stahlbau“ der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), Berlin

Duchaine, C.; Cormier, Y.; Gilbert, Y.S.C.; Veillette, M.; Lavoie, J.; Mériaux, A.; Touzel, C.; Sasseville, D.; Poulin, Y. (2012)

Workers Exposed to Metalworking Fluids. Evaluation of Bioaerosol Exposure and Effects on Respiratory and Skin Health. REPORT R-745

Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), Québec

Eisen, E.A.; Bardin, J.; Gore, R.; Woskie, S.R.; Hallock, M.F.; Monson, R.R. (2001a)

Exposure-response models based on extended follow-up of a cohort mortality study in the automobile industry  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 27, 240-249

- Eisen, E.A.; Smith, T.J.; Kriebel, D.; Woskie, S.R.; Myers, D.J.; Kennedy, S.M.; Shalat, S.; Monson, R.R. (2001b)  
Respiratory health of automobile workers and exposures to metal-working fluid aerosols: lung spirometry  
*American Journal of Industrial Medicine*, 39, 443-453
- Eisen, E.A.; Tolbert, P.E.; Monson, R.R.; Smith, T.J. (1992)  
Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry I: A standardized mortality ratio analysis  
*American Journal of Industrial Medicine*, 22, 809-824
- Ferron, G.A.; Upadhyay, S.; Zimmermann, R.; Karg, E. (2013)  
Model of the deposition of aerosol particles in the respiratory tract of the rat. II. Hygroscopic particle deposition  
*Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 26, 101-119
- Fornander, L.; Graff, P.; Wahlen, K.; Ydreborg, K.; Flodin, U.; Leanderson, P.; Lindahl, M.; Ghafouri, B. (2013)  
Airway symptoms and biological markers in nasal lavage fluid in subjects exposed to metalworking fluids  
*PLoS One*, 8, e83089
- Gilbert, Y.; Veillette, M.; Mériaux, A.; Lavoie, J.; Cormier, Y.; Duchaine, C. (2010)  
Metalworking fluid-related aerosols in machining plants  
*Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 7, 280-289
- Godderis, L.; Deschuyffeleer, T.; Roelandt, H.; Veulemans, H.; Moens, G. (2008)  
Exposure to metalworking fluids and respiratory and dermatological complaints in a secondary aluminium plant  
*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 81, 845-853
- Gordon, T. (2004)  
Metalworking fluid - the toxicity of a complex mixture  
*Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 67, 209-219
- Gordon, T.; Galdanes, K. (1999)  
Factors contributing to the acute and subchronic adverse respiratory effects of machining fluid aerosols in guinea pigs  
*Toxicological Sciences*, 49, 86-92
- Gordon, T.; Harkema, J.R. (1995)  
Mucous cell metaplasia in the airways of rats exposed to machining fluids  
*Fundamental and Applied Toxicology*, 28, 274-282
- Graff, P.; Elmsjö, L.; Björkander, J.; Flodin, U. (2008)  
Occupational rhinitis caused by tolyltriazole in metalworking fluids  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 34, 403-404
- Greaves, I.A.; Eisen, E.A.; Smith, T.J.; Pothier, L.J.; Kriebel, D.; Woskie, S.R.; Kennedy, S.M.; Shalat, S.; Monson, R.R. (1997)  
Respiratory health of automobile workers exposed to metal-working fluid aerosols: respiratory symptoms  
*American Journal of Industrial Medicine*, 32, 450-459
- Guerra, S.; Sherrill, D.L.; Martinez, F.D.; Barbee, R.A. (2002)  
Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109, 419-425
- Gupta, A.; Rosenman, K.D. (2006)  
Hypersensitivity pneumonitis due to metal working fluids: sporadic or under reported?  
*American Journal of Industrial Medicine*, 49, 423-433
- Hannu, T.; Suuronen, K.; Aalto-Korte, K.; Alanko, K.; Luukkonen, R.; Jarvela, M.; Jolanki, R.; Jaakkola, M.S. (2013)

Occupational respiratory and skin diseases among Finnish machinists: findings of a large clinical study  
*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 86 189-197

HCN, Health Council of the Netherlands (2011)

Health-Based Recommended Occupational Exposure Limits for Aerosols of Mineral Oils and Metalworking Fluids (Containing Mineral Oils). Publ. No. 2011/12

The Hague, Netherlands, <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/aerosols-mineral-oils-and-metalworking-fluids-containing-mineral-oils>

Hochgatterer, K. (2007)

Gesundheitliche Auswirkungen der Kühlschmierstoffnebel und -dämpfe auf den arbeitenden Menschen – im Besonderen auf den Atemtrakt

Projektbericht, Dr. Karl Hochgatterer, M.Sc., Arbeitsmedizinisches Zentrum Perg GmbH, April 2007

Hochgatterer, K. (2010)

Gesundheitliche Auswirkungen von Kühlschmierstoff-Aerosolen an exponierten Arbeitnehmern in der Metallindustrie. Dissertation

Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Hall, 2010 (unveröffentlicht)

Hodgson, M.J.; Bracker, A.; Yang, C.; Storey, E.; Jarvis, B.J.; Milton, D.; Lummus, Z.; Bernstein, D.; Cole, S. (2001)

Hypersensitivity pneumonitis in a metal-working environment

*American Journal of Industrial Medicine*, 39, 616-628

Hopf, N.B.; Bourgkard, E.; Demange, V.; Hulo, S.; Sauvain, J.-J.; Levilly, R.; Jeandel, F.; Robert, A.; Guichard, Y.; Pralong, J.A.; Chérot-Kornobis, N.; Edmé, J.-L.; Wild, P. (2019)

Early effect markers and exposure determinants of metalworking fluids among metal industry workers: protocol for a field study

*JMIR Research Protocols*, 8, e13744

Howell, J.K.; Lucke, W.E.; White, E.M. (2006)

Health and Safety Aspects in the Use of Metalworking Fluids.

In: Byers, J.P., *Metalworking Fluids*, Second Edition,

HSE, Health & Safety Executive (2015)

Consultation on monitoring of water-miscible metalworking fluid (MWF) mists.

<http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr1044.pdf>

Hui, L.S. (2015)

Assessment of exposure to metalworking fluids and respiratory health allergies among machining industry workers in Selangor, Malaysia

Masters thesis, Universiti Putra Malaysia.

<http://psasir.upm.edu.my/id/eprint/64807/1/FPSK%28m%29%202015%20371R.pdf>

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2021)

GESTIS - Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen

<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>

Jaakkola, J.J.K.; Knight, T.L. (2008)

The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis

*Environmental Health Perspectives*, 116, 845-853

Jaakkola, M.S.; Suuronen, K.; Luukkonen, R.; Järvelä, M.; Tuomi, T.; Alanko, K.; Mäkelä, E.A.; Jolanki, R. (2009)

Respiratory symptoms and conditions related to occupational exposures in machine shops

*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 35, 64-73

- Jabbar, M.; Hashim, Z.; Zainuddin, H.; Lye, M. (2017)  
Respiratory health effects of metalworking fluid among metal machining workers: review article  
*Asia Pacific Environmental and Occupational Health Journal*, 3, 15-19
- James, P.L.; Cannon, J.; Barber, C.M.; Crawford, L.; Hughes, H.; Jones, M.; Szram, J.; Cowman, S.; Cookson, W.O.C.; Moffatt, M.F.; Cullinan, P. (2018)  
Metal worker's lung: spatial association with *Mycobacterium avium*  
*Thorax*, 73, 151-156
- Järvholm, B.; Bake, B.; Lavenius, B.; Thiringer, G.; Vokmann, R. (1982)  
Respiratory symptoms and lung function in oil mist-exposed workers  
*Journal of Occupational Medicine*, 24, 473-479
- Kazerouni, N.; Thomas, T.L.; Petralia, S.A.; Hayes, R.B. (2000)  
Mortality among workers exposed to cutting oil mist: update of previous reports  
*American Journal of Industrial Medicine*, 38, 410-416
- Kennedy, S. (2010)  
Airway Obstruction and Hypersensitivity Among Young Workers: 16 year Follow-up of Machinist and Construction Apprentices  
Supported by WorkSafeBC (Workers' Compensation Board of British Columbia) and the Workers' Compensation Board of Nova Scotia
- Kennedy, S.M.; Chan-Yeung, M.; Teschke, K.; Karlen, B. (1999)  
Change in airway responsiveness among apprentices exposed to metalworking fluids  
*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 87-93
- Kennedy, S.M.; Greaves, I.A.; Kriebel, D.; Eisen, E.A.; Smith, T.J.; Woskie, S.R. (1989)  
Acute pulmonary responses among automobile workers exposed to aerosols of machining fluids  
*American Journal of Industrial Medicine*, 15, 627-641
- Koller, M. (2014)  
Evaluation der Schweizer Richtwerte am Arbeitsplatz für Kühlschmierstoffe  
Masterarbeit, Universität Zürich, Université de Lausanne, Luzern, 2014. unveröffentlicht
- Koller, M.F.; Pletscher, C.; Scholz, S.M.; Schneuwly, P. (2016)  
Metal working fluid exposure and diseases in Switzerland  
*International Journal of Occupational and Environmental Health*, 22, 193-200
- Kriebel, D.; Sama, S.R.; Woskie, S.; Christiani, D.C.; Eisen, E.A.; Hammond, S.K.; Milton, D.K.; Smith, M.; Virji, M.A. (1997)  
A field investigation of the acute respiratory effects of metal working fluids. I. Effects of aerosol exposures  
*American Journal of Industrial Medicine*, 31, 756-766
- Lacasse, Y.; Girard, M.; Cormier, Y. (2012)  
Recent advances in hypersensitivity pneumonitis  
*Chest*, 142, 208-217
- Lee, Y.S.; Chen, P.-W.; Tsai, P.-J.; Su, S.-H.; Liao, P.-C. (2006)  
Proteomics analysis revealed changes in rat bronchoalveolar lavage fluid proteins associated with oil mist exposure  
*Proteomics*, 6, 2236-2250
- Li, K.; Aghazadeh, F.; Hatipkarasulu, S.; Ray, T.G. (2003)  
Health risks from exposure to metal-working fluids in machining and grinding operations  
*International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, 9, 75-95

- Lillienberg, L.; Andersson, E.M.; Järvholm, B.; Torén, K. (2010)  
Respiratory symptoms and exposure-response relations in workers exposed to metalworking fluid aerosols  
*Annals of Occupational Hygiene*, 54, 403-411
- Lillienberg, L.; Burdorf, A.; Mathiasson, L.; Thörneby, L. (2008)  
Exposure to metalworking fluid aerosols and determinants of exposure  
*Annals of Occupational Hygiene*, 52, 597-605
- Lim, C.-H.; Yu, I.J.; Kim, H.-Y.; Lee, S.-B.; Kang, M.-G.; Marshak, D.R.; Moon, C.-K. (2005a)  
Inflammatory and immunological responses to subchronic exposure to endotoxin-contaminated metalworking fluid aerosols in F344 rats  
*Environmental Toxicology*, 20, 212-218
- Lim, C.-H.; Yu, I.J.; Kim, H.-Y.; Lee, S.-B.; Kang, M.-G.; Marshak, D.R.; Moon, C.-K. (2005b)  
Respiratory effect of acute and subacute exposure to endotoxin-contaminated metal working fluid (MWF) aerosols on sprague-Dawley rats  
*Archives of Toxicology*, 79, 321-329
- Lim, C.-H.; Yu, I.J.; Kim, H.-Y.; Lee, S.-B.; Marshak, D.R.; Lee, J.H.; Kim, K.J. (2005c)  
Effect of water-soluble metal working fluid aerosols on respiratory system after 13 weeks of repeated inhalation exposure in F344 rats  
*Toxicology and Industrial Health*, 21, 207-213
- Masjedi, M.R.; Saeedfar, K.; Masjedi, J. (2016)  
Occupational allergies: a brief review  
*European Medical Journal*, 1, 70-77
- Massin, N.; Bohadana, A.B.; Wild, P.; Goutet, P.; Kirstetter, H.; Toamain, J.P. (1996)  
Airway responsiveness, respiratory symptoms, and exposures to soluble oil mist in mechanical workers  
*Occupational and Environmental Medicine*, 53, 748-752
- Meza, F.; Chen, L.; Hudson, N. (2013)  
Investigation of respiratory and dermal symptoms associated with metal working fluids at an aircraft engine manufacturing facility  
*American Journal of Industrial Medicine*, 56, 1394-1401
- Mirer, F.E. (2010)  
New evidence on the health hazards and control of metalworking fluids since completion of the OSHA advisory committee report  
*American Journal of Industrial Medicine*, 53, 792-801
- Montelius, J. (2017)  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXV  
Arbete & Hälsa (Work & Health). Scientific Serial. No 2017;51(5).  
[https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/52541/1/gupea\\_2077\\_52541\\_1.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/52541/1/gupea_2077_52541_1.pdf)
- Naylor, S.; Barber, C.; Crook, B.; Robertson, W.; Robertson, A.; Robinson, E.; Rice, S.; Gardner, I.; Rawbone, R.; Evans, G.S.; Burd, M.; Kinoulty, M.; Burge, S.; Harris-Roberts, J. (2007)  
Powertrain Occupational Respiratory Disease Outbreak: Report of Immunological Investigation. MU/06/01  
<https://www.hse.gov.uk/research/misc/mu0601.pdf>
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1998)  
Occupational Exposure to Metalworking Fluids  
Cincinnati OH
- NTP, National Toxicology Program (2015)

Toxicology Studies of CIMSTAR 3800 in F344/NTac Rats and B6C3F1/N Mice and Toxicology and Carcinogenesis Studies of CIMSTAR 3800 in Wistar Han [CrI:WI (Han)] Rats and B6C3F1/N Mice (Inhalation Studies). TR 586  
U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.  
[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr586\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr586_508.pdf)

NTP, National Toxicology Program (2016)  
Toxicology and Carcinogenesis Studies of TRIM® VX in Wistar Han [CrI:WI (Han)] Rats and B6C3F1/N Mice (Inhalation Studies). TR 591  
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.  
[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr591\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr591_508.pdf)

Olten, D.; Korn, M.; Mensing, T.; Brüning, T.; Merget, R. (2003)  
Atemwegs- und Lungenerkrankungen durch Kühlschmierstoffe  
*Pneumologie*, 57, 212-221

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2002)  
Final Report of the OSHA Metalworking Fluids Standards Advisory Committee

Oudyk, J.; Haines, A.T.; D'Arcy, J. (2003)  
Investigating respiratory responses to metalworking fluid exposure  
*Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18, 939-946

Oxhoj, H.; Andreassen, H.; Henius, U.M. (1982)  
Respiratory symptoms and ventilatory lung function in machine shop workers exposed to coolant-lubricants  
*European Journal of Respiratory Diseases. Supplement*, 118, 85-89

Park, D.-U.; Jin, K.-W.; Koh, D.-H.; Kim, B.-K.; Kim, K.-S.; Park, D.-Y. (2008)  
Association between use of synthetic metalworking fluid and risk of developing rhinitis-related symptoms in an automotive ring manufacturing plant  
*Journal of Occupational Health*, 50, 212-220

Park, D. (2012)  
The occupational exposure limit for fluid aerosol generated in metalworking operations: limitations and recommendations  
*Safety and Health at Work*, 3, 1-10

Park, D.; Chin, K.; Kwag, H.; Youn, K.; Choi, S.; Ha, K.; Yoon, C.; Yim, S. (2007)  
Effect of metalworking fluid mist exposure on cross-shift decrement in peak expiratory flow  
*Journal of Occupational Health*, 49, 25-31

Park, D.; Choi, B.; Kim, S.; Kwag, H.; Joo, K.; Jeong, J. (2005)  
Exposure assessment to suggest the cause of sinusitis developed in grinding operations utilizing soluble metalworking fluids  
*Journal of Occupational Health*, 47, 319-326

Park, D.; Stewart, P.A.; Coble, J.B. (2009)  
Determinants of exposure to metalworking fluid aerosols: a literature review and analysis of reported measurements  
*Annals of Occupational Hygiene*, 53, 271-288

Park, D.; Teschke, K.; Bartlett, K. (2001)  
A model for predicting endotoxin concentrations in metalworking fluid sumps in small machine shops  
*Annals of Occupational Hygiene*, 45, 569-576

Park, R.M. (2001)  
Mortality at an automotive engine foundry and machining complex

*Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43, 483-493

Park, R.M. (2019)

Risk assessment for metalworking fluids and respiratory outcomes  
*Safety and Health at Work*, 10, 428-436

Piacitelli, G.M.; Sieber, W.K.; O'Brien, D.M.; Hughes, R.T.; Glaser, R.A.; Catalano, J.D. (2001)

Metalworking fluid exposures in small machine shops: an overview  
*American Industrial Hygiene Association Journal*, 62, 356-370

Picciotto, S.; Chevrier, J.; Balmes, J.; Eisen, E.A. (2014)

Hypothetical interventions to limit metalworking fluid exposures and their effects on COPD mortality: G-estimation within a public health framework  
*Epidemiology*, 25, 436-443

Picciotto, S.; Ljungman, P.L.; Eisen, E.A. (2016)

Straight metalworking fluids and all-cause and cardiovascular mortality analyzed by using g-estimation of an accelerated failure time model with quantitative exposure: methods and interpretations  
*American Journal of Epidemiology*, 183, 680-688

Picciotto, S.; Peters, A.; Eisen, E.A. (2015)

Hypothetical exposure limits for oil-based metalworking fluids and cardiovascular mortality in a cohort of autoworkers: structural accelerated failure time models in a public health framework  
*American Journal of Epidemiology*, 181, 563-570

Piringer, R.; Ansari, P.; Falta, T.; Renner, E. (2020a)

Kühlschmierstoffe: Ergebnisse von Arbeitsplatzmessungen  
*Sichere Arbeit*, 2, 26-31

Piringer, R.; Ansari, P.; Renner, E. (2020b)

Kühlschmierstoffe: Problematik der Kühlschmierstoff-Messungen  
*Sichere Arbeit*, 6, 28-35

Reh, B.D.; Harney, J.M.; McCleery, R.E.; Mueller, C.A. (2005)

Evaluation of the NIOSH MWF total particulate matter: thoracic particulate matter conversion factor in a machining environment  
*Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2, 239-243

Robertson, W.; Robertson, A.S.; Burge, C.B.; Moore, V.C.; Jaakkola, M.S.; Dawkins, P.A.; Burd, M.; Rawbone, R.; Gardner, I.; Kinoulty, M.; Crook, B.; Evans, G.S.; Harris-Roberts, J.; Rice, S.; Burge, P.S. (2007)

Clinical investigation of an outbreak of alveolitis and asthma in a car engine manufacturing plant  
*Thorax*, 62, 981-990

Robins, T.; Seixas, N.; Franzblau, A.; Abrams, L.; Minick, S.; Burge, H.; Schork, M.A. (1997)

Acute respiratory effects on workers exposed to metalworking fluid aerosols in an automotive transmission plant  
*American Journal of Industrial Medicine*, 31, 510-524

Rosenman, K. (2015)

Occupational diseases in individuals exposed to metal working fluids  
*Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 15, 131-136

Rosenman, K.D. (2009)

Asthma, hypersensitivity pneumonitis and other respiratory diseases caused by metalworking fluids  
*Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 9, 97-102

Ross, A.S.; Teschke, K.; Brauer, M.; Kennedy, S.M. (2004)

Determinants of exposure to metalworking fluid aerosol in small machine shops  
*Annals of Occupational Hygiene*, 48, 383-391

Ryan, K.R.; Cesta, M.F.; Herbert, R.; Brix, A.; Cora, M.; Witt, K.; Kissling, G.; Morgan, D.L. (2017)  
Comparative pulmonary toxicity of inhaled metalworking fluids in rats and mice  
*Toxicology and Industrial Health*, 33, 385-405

Schaper, M.; Detwiler, K. (1991)  
Evaluation of the acute respiratory effects of aerosolized machining fluids in mice  
*Fundamental and Applied Toxicology*, 16, 309-319

Shvedova, A.A.; Kisin, E.; Murray, A.; Goldsmith, T.; Reynolds, J.S.; Castranova, V.; Frazer, D.G.; Kommineni, C. (2002)  
Metal working fluids: sub-chronic effects on pulmonary functions in B6C3F1 mice given vitamin E deficient and sufficient diets  
*Toxicology*, 177, 285-297

Siegel, M.D.; Rocheleau, C.M.; Johnson, C.Y.; Waters, M.A.; Lawson, C.C.; Riehle-Colarusso, T.; Reefhuis, J. (2019)  
Maternal occupational oil mist exposure and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011  
*International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16, 1560

Simpson, A.T.; Stear, M.; Groves, J.A.; Piney, M.; Bradley, S.D.; Stagg, S.; Crook, B. (2003)  
Occupational exposure to metalworking fluid mist and sump fluid contaminants  
*Annals of Occupational Hygiene*, 47, 17-30

Sprince, N.L.; Thorne, P.S.; Pependorf, W.; Zwerling, C.; Miller, E.R.; DeKoster, J.A. (1997)  
Respiratory symptoms and lung function abnormalities among machine operators in automobile production  
*American Journal of Industrial Medicine*, 31, 403-413

Thorne, P.S.; Adamcakova-Dodd, A.; Kelly, K.M.; O'Neill, M.E.; Duchaine, C. (2006)  
Metalworking fluid with mycobacteria and endotoxin induces hypersensitivity pneumonitis in mice  
*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 759-768

Tillie-Leblond, I.; Grenouillet, F.; Reboux, G.; Roussel, S.; Chouraki, B.; Lorthois, C.; Dalphin, J.-C.; Wallaert, B.; Millon, L. (2011)  
Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria  
*European Respiratory Journal*, 37, 640-647

Tsai, P.J.; Vincent, J.H.; Wahl, G.; Maldonado, G. (1995)  
Occupational exposure to inhalable and total aerosol in the primary nickel production industry  
*Occupational and Environmental Medicine*, 52, 793-799

Verma, D.K. (2007)  
Relationships between inhalable, thoracic, and respirable aerosols of metalworking fluids  
*Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 4, 266-271

Verma, D.K.; Shaw, D.S.; Shaw, M.L.; Julian, J.A.; McCollin, S.A.; des Tombe, K. (2006)  
An evaluation of analytical methods, air sampling techniques, and airborne occupational exposure of metalworking fluids  
*Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 3, 53-66

VKIS/VSI/IGM/BGHM (2019)  
VKIS - VSI - IGM - BGHM Stoffliste für Kühlschmierstoffe nach DIN 51385 für die Metallbearbeitung  
19. Auflage, Stand: 18.12.2019

Volckens, J.; Boundy, M.; Leith, D. (2000)

Mist concentration measurements. II: Laboratory and field evaluations

*Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 15, 370-379

Walters, G.I.; Moore, V.C.; Robertson, A.S.; McGrath, E.E.; Parkes, E.; Burge, P.S. (2013)

Occupational asthma from sensitisation to 4,4-methylene-bis(morpholine) in clean metalworking fluid

*European Respiratory Journal*, 42, 1137-1139

Walters, G.I.; Robertson, A.S.; Moore, V.C.; Burge, P.S. (2014)

Cobalt asthma in metalworkers from an automotive engine valve manufacturer

*Occupational Medicine*, 64, 358-364

Winkler-Heil, R.; Ferron, G.; Hofmann, W. (2014)

Calculation of hygroscopic particle deposition in the human lung

*Inhalation Toxicology*, 26, 193-206

Woskie, S.R.; Virji, M.A.; Hallock, M.; Smith, T.J.; Hammond, S.K. (2003)

Summary of the findings from the exposure assessments for metalworking fluid mortality and morbidity studies

*Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18, 855-864

Zeka, A.; Kriebel, D.; Kennedy, S.M.; Wegman, D.H. (2003)

Role of underlying pulmonary obstruction in short-term airway response to metal working fluid exposure: a reanalysis

*American Journal of Industrial Medicine*, 43, 286-290



**MACHBARKEITSPRÜFUNG FÜR EINEN  
TOXIKOLOGISCH-ARBEITSMEDIZINISCH  
BEGRÜNDETEN KÜHLSCHMIERSTOFF-  
GRENZWERT: DATENDOKUMENTATION UND  
QUALITÄTBEWERTUNG (FP 436)**

**Forschungsprojekt der Deutschen  
Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV)**

**TEIL II:**

**Datenlage und Bewertung – kanzerogene Wirkung von KSS**



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>II-4</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>II-4</b>
2.1	Qualitätsbewertung.....	II-4
2.2	Auswertung .....	II-5
<b>3</b>	<b>Dokumentation und Datenanalyse</b> .....	<b>II-6</b>
3.1	Einführung .....	II-6
3.2	Datenübersicht zu epidemiologischen Studien.....	II-6
3.3	Prioritäre Krebslokalisationen nach epidemiologischer Evidenz .....	II-13
3.3.1	Niere .....	II-14
3.3.2	<b>Rektum</b> .....	II-16
3.3.3	<b>Blase</b> .....	II-17
3.3.4	<b>Prostata</b> .....	II-20
3.3.5	<b>Brust</b> .....	II-21
3.3.6	<b>Lunge und Respirationstrakt</b> .....	II-23
3.3.7	Andere Krebslokationen (ohne differenzierte Auswertung).....	II-27
3.3.8	Krebs ohne Zuordnung der Krebslokalisation .....	II-27
3.4	Tierexperimentelle Studien.....	II-28
3.5	Ergänzende Informationen (Gentoxizität, Einzelstoffdaten) .....	II-30
3.5.1	Gentoxizitätsdaten zu KSS-Gemischen.....	II-30
3.5.2	Inhaltsstoffe, Verunreinigungen und Reaktionsprodukte mit bekannter Relevanz für krebserzeugende Effekte .....	II-32
3.6	Bewertungen der Kanzerogenität von KSS in Übersichtsarbeiten.....	II-37
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerungen</b> .....	<b>II-39</b>
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>II-45</b>

## 1 EINFÜHRUNG

TEIL I des Projekts betrifft die Machbarkeitsprüfung für einen toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeten Kühlschmierstoff (KSS) – Grenzwert. Der vorliegende Teil II enthält weitergehend die Frage, ob und ggfs. unter welchen Bedingungen die Exposition gegenüber KSS als krebserzeugend zu betrachten wäre und Teil III enthält die wichtige Frage der gesundheitlichen Bedeutung der Hautexposition gegenüber KSS (sensibilisierende Wirkung, Hautschädigung und perkutane Aufnahme von KSS).

Die Sorge um eine krebserzeugende Wirkung von KSS basiert bereits auf Erhebungen aus den neunzehnhundertneunziger Jahren. In einer Publikation der amerikanischen Arbeitsschutzbehörde NIOSH wurden beträchtliche Hinweise für Kehlkopf-, Rektum- und Blasenkrebs mit der Exposition gegenüber nichtwassermischbaren KSS assoziiert („substantial evidence“) und fragliche Hinweise („equivocal evidence“) für Bauchspeicheldrüsen- und Speiseröhrenkrebs (alle KSS-typen), Magenkrebs (nichtwassermischbare und wassergemischte KSS), Lungen- und Prostata Tumoren (nichtwassermischbare KSS), Kehlkopf-, Rektum-, Leber-, Gehirntumoren und Hautkrebs (wasserbasierte KSS) gefunden (NIOSH, 1998).

Die Zusammensetzung der KSS vor mehr als 20 Jahren dürfte sich jedoch inzwischen geändert haben, so dass diese alten Auswertungen nur geringe Aussagekraft für die aktuelle mögliche Gefährdung durch ein krebserzeugendes Potenzial von KSS besitzen. Aber auch neuere epidemiologische Studien und tierexperimentelle Befunde beschäftigen sich mit einem solchen möglichen krebserzeugenden Potenzial. Unter Begrenzung auf Publikationen nach dem Jahr 2000 konnten für dieses Projekt 49 epidemiologische Studien identifiziert werden, die diese Fragestellung behandeln. Außerdem liegen inzwischen auch neuere tierexperimentelle Daten aus dem „National Toxicology Program“ (NTP) der USA vor, die eine mögliche Kanzerogenität von KSS zum Thema hatten.

Aus diesem Grunde behandelt Teil II dieser Machbarkeitsstudie speziell die Evidenz zur möglichen krebserzeugenden Wirkung von KSS. Die methodische Vorgehensweise der Analyse wird in Abschnitt 2 adressiert. Die Datenlage wird in Abschnitt 3 berichtet und ausgewertet. Schlussfolgerungen werden – differenziert nach KSS-Typ und Tumorlokalisation – in Abschnitt 0 zusammengefasst. Auf ein Abkürzungsverzeichnis im vorangestellten Allgemeinen Teil des Gesamtberichts wird verwiesen.

## 2 METHODIK

### 2.1 Qualitätsbewertung

Auf Basis einer umfassenden Literaturrecherche wurden epidemiologische Studien zur möglichen krebserzeugenden Wirkung von KSS (alle KSS-typen) gesammelt. In einer ersten Stufe wurde die Qualität dieser Studien geprüft und nur solche Studien in eine nähere Betrachtung einbezogen, die den Mindestkriterien genügten (Qualitätsstufen A bis C). Prioritäre Bedeutung hatten dabei Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien oder Studien (auch Querschnittstudien) mit ausgewiesener Dosis-/Wirkungsbeziehung sowie Studien, bei

denen ausreichende Aussagen zum Einfluss möglicher Störgrößen vorlagen (Qualitätsstufe B). Studien mit schlechterer Qualität (Qualitätsstufe C) wurden hinsichtlich ihrer möglicherweise unterstützenden Evidenz eingeordnet. Daten, die sich auf einen neueren Expositionszeitraum bezogen, wurden als eher relevant betrachtet als Daten, die sich auf lange zurückliegende Exposition bezogen. Keine der epidemiologischen Studien zu KSS konnte der Qualitätsstufe A zugeordnet werden.

Die so priorisierten Studien wurden differenziert nach Tumorlokalisationen und nach KSS-Typen betrachtet. Bei insgesamt 13 Tumorlokalisationen, die in den verschiedenen epidemiologischen Studien mit KSS-Exposition in Verbindung gebracht werden, wurden nur solche Tumorlokalisationen näher geprüft, bei denen mehrere Studien ein erhöhtes Krebsrisiko mit dem gleichen Zielorgan assoziierten oder bei denen aus anderen Gründen eine erhöhte Relevanz plausibel erschien (z.B. vorliegende Dosis-/Wirkungsbeziehung oder Stützung durch tierexperimentelle Tumorlokalisation).

## 2.2 Auswertung

Zu selektierten Tumorlokalisationen wurde jeweils die Evidenz für ein krebserzeugendes Potenzial, differenziert für verschiedene KSS-Typen, ermittelt. Als Evidenzkriterien galten

- i) Bestätigung des Effekts durch mehrere Studien,
- ii) Stützung durch tierexperimentelle Daten,
- iii) Stützung durch epidemiologische Studien mit schwächerer Qualität,
- iv) Stützung durch Hinweise auf verursachende Einzelstoffe oder mechanistische Hinweise auf Kausalität,
- v) ausreichende Diskussion zu möglichen anderen Erklärungen des beobachteten Krebsgeschehens durch Störfaktoren.

Als mögliche Störfaktoren wurden insbesondere das Rauchen oder die Exposition gegenüber anderen ausgewiesenen kanzerogenen Stoffen bewertet, wobei grundsätzlich bei gebrauchten KSS auch eine Exposition gegenüber Metallabrieb zu bedenken ist. Bei der Bewertung von KSS im Gebrauch der Metallbearbeitung ist eine (Teil-) Wirkung von Metallabrieb auf die krebserzeugende Wirkung des Gemischs grundsätzlich nicht auszuschließen. Entsprechende Hinweise auf Exposition gegenüber Metallaerosolen führten also nicht zur Abwertung einer Studie.

Obwohl nur wenige Studien sich mit der speziellen Thematik von Krebs des Respirationstrakts beschäftigten, wurde diese Krebslokalisation gezielt in die Auswertung aufgenommen, da die beobachteten respirationstoxischen Effekte (vgl. Teil I dieser Machbarkeitsstudie) es erforderten, einen solchen möglichen Zusammenhang zwischen nichtkanzerogenen Atemwegserkrankungen (z.B. Entzündungen im pulmonalen Bereich) und Kanzerogenität zu überprüfen.

Im Rahmen der Auswertung zu Punkt iv („Stützung durch Hinweise auf verursachende Einzelstoffe“) wurde jeweils auch die Frage gestellt, ob bekannte krebserzeugende Substanzen, die früher als maßgeblich für die Kanzerogenität betrachtet wurden, noch immer als kausal für das Krebsgeschehen diskutiert werden müssen. Dazu zählen insbesondere die Stoffe (oder Stoffgruppen)

- Nitrosamine mit möglicher (Mit-)Verursachung durch nitrosierbare Amine (insbesondere bei wasserbasierten KSS),

- Formaldehyd oder Formaldehydabspalter als Biozide in wasserbasierten KSS,
- Polyzyklische Kohlenwasserstoffe (insbesondere bei nichtwassermischbaren KSS).

Sofern aus der Diskussion in den einzelnen Studien zusätzliche Hinweise auf andere möglicherweise verursachende Agenzien erfolgten, wurden diese in die Auswertung aufgenommen.

### 3 DOKUMENTATION UND DATENANALYSE

#### 3.1 Einführung

In diesem Abschnitt wird ein Überblick zur Datenlage (Studien zur kanzerogenen Wirkung von KSS-Gemischen) geliefert. Zunächst werden die relevanten epidemiologischen Studien insgesamt dokumentiert (Abschnitt 3.2). Anschließend werden diese nach Zielorgan und KSS-Typ differenziert analysiert (Abschnitt 3.3), wobei bereits die zugeordneten Befunde aus tierexperimentellen Studien (Abschnitt 3.4) und Hinweise auf Genotoxizität, mechanistische Überlegungen und Einzelstoffdaten (Abschnitt 3.5), wo möglich, in die Analyse einbezogen werden. Vor einer abschließenden Zusammenfassung und Schlussfolgerung (Kapitel 0) wird in Abschnitt 3.6 auf die internationale Vorgehensweise bei der Bewertung einer möglichen krebserzeugenden Wirkung von KSS verwiesen.

#### 3.2 Datenübersicht zu epidemiologischen Studien

Insgesamt wurden 49 Studien zum Endpunkt Krebs mit Erscheinungsdatum nach 2000 identifiziert, von denen 33 verwertbare quantitative und/oder qualitative Aussagen lieferten. Diese 33 Studien werden zusammenfassend in Tabelle II-1 gelistet. In ANHANG 3 sind die Studien ausführlicher referiert und es wird, unter anderem, die Qualitätszuordnung (Qualitätsstufe A bis D) dort dokumentiert.

**Tabelle II-1: Epidemiologische Studien zu respirationstoxischen Effekten nach KSS-Exposition (Auszug: vollständige Tabelle vgl. ANHANG 3)**

Quelle	Endpunkt	Effekte
Agalliu et al. (2005a; 2005b)	PROSTATA	<b>Morbidität</b> nw-KSS: Alter bis 23 Jahre: signifikant > 23 Jahre nicht signifikant wg-KSS: nicht signifikant syn-KSS: nicht signifikant

Quelle	Endpunkt	Effekte
Bardin et al. (2005)	LEBER GALLENTRAKT	<b>Morbidität</b> <b>Leber:</b> nw-KSS und wg-KSS: erniedrigte OR (nicht signifikant)  syn-KSS: erhöhte OR, nicht signifikant <b>Galle:</b> nw-KSS: dosisabhängig erhöhte OR, nicht signifikant, bei Unterteilung nach lag-Phasen dosisabhängig erhöht, signifikant bei höheren Expositionen wg-KSS und syn-KSS: erniedrigte OR (nicht signifikant)
Behrens et al. (2012)	TESTES	<b>Morbidität</b> <b>Alle Testestumoren:</b> alle KSS-Typen, ölbasiert und wasserbasiert: alle nicht signifikant Dermale Exposition: alle Typen nicht signifikant, wasserbasiert nicht angegeben, ölbasiert signifikant, Zeit-Wirkungstrend erkennbar <b>Nichtseminome Testestumoren:</b> alle KSS-Typen, ölbasiert und wasserbasiert: alle nicht signifikant Dermale Exposition: alle Typen signifikant, wasserbasiert nicht angegeben, ölbasiert signifikant
Betenia et al. (2012)	CERVIX	<b>Mortalität</b> SMR nicht signifikant <b>Morbidität</b> SIR 2,96 signifikant, etwas höhere SIR bei weißen Frauen für nw-KSS: RR 1,00, wg-KSS 1,55, syn-KSS: 1,14 (alle n.s.)
Bourgkard et al. (2009)	BLASE	<b>Mortalität</b> OR gesamt: nicht korrigiert für Rauchen: signifikant mit signifikantem Dosis- und Zeit-Wirkungstrend, nach Korrektur auf Rauchen nicht mehr signifikant
Chevrier et al. (2012)	BLASE LARYNX LUNGE PROSTATA COLON REKTUM MAGEN	<b>Mortalität</b> nach Cox Proportional Hazard Modell mit G-Schätzung für 5 Jahre Exposition gegenüber <b>nw-KSS:</b> Lunge signifikant Prostata signifikant nicht signifikant: Blase, Larynx, Colon, Rektum, Magen
Colin et al. (2018)	BLASE	<b>Morbidität</b> kumulative Exposition (Intensität x Jahre), Zeitfenster 5-25 Jahre/ > 25 Jahre Exposition, 5 Jahre lag: nw-, wg- und syn-KSS: nicht signifikant nur Dauer:

Quelle	Endpunkt	Effekte
		nw-KSS: signifikant, andere nicht signifikant PAK: signifikant für Dauer und kumulativen Index
Colt et al. (2011)	BLASE	<b>Morbidität</b> Signifikantes OR für Blasenkrebs beim Umgang mit KSS:, ebenso signifikante OR für Metallarbeiter, Maschinisten (Metall und Plastik) signifikante Zeit-/Wirkungstrends der Expositionsdauer für Maschinisten verschiedener Berufsfelder
Colt et al. (2014)	BLASE	<b>Morbidität</b> Signifikante OR für Blasenkrebs alle KSS, nw-KSS, hier auch dosisabhängiger Effekt kumulativer Exposition je nach Modell signifikant oder nicht signifikant , wg-KSS, syn-/semisyn-KSS bei beiden keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung auf Basis kumulativer Exposition, keine signifikanten OR
Costello et al. (2011)	HAUT	<b>Mortalität</b> 9 Fälle nw-KSS: HR nicht dosisabhängig und nicht signifikant erhöht wg und syn-KSS: vermindertes HR <b>Morbidität</b> 76 Fälle zwischen 1985 und 2004 (geboren nach 1935) nw-KSS: HR teilweise signifikant wg-KSS und syn-KSS: HR erhöht, aber nicht signifikant und nicht dosisabhängig
Costello et al. (2020)	SPEISERÖHRE MAGEN DARM REKTUM BLASE LEBER/GALLE PANKREAS LARYNX LUNGE HAUT PROSTATA GEHIRN LEUKÄMIE BRUST	Alle KSS: nur Lunge signifikant Weitere Details vgl. ANHANG 4
Eisen et al. (2001)	SPEISERÖHRE MAGEN COLON REKTUM LEBER	<b>Mortalität</b> Weiße Männer, gesamt und nach 1985: signifikant signifikant nach 1985: Magen, Leber, Pankreas, Lunge, Leukämie Schwarze Männer, gesamt (460 Fälle): healthy worker-Effekt

Quelle	Endpunkt	Effekte
	PANKREAS LARYNX LUNGE HAUT PROSTATATA GEHIRN LEUKÄMIE	<p>Pankreas signifikant , abgeschwächt nach 1985            grenzwertig signifikant nach 1985</p> <p>Bei Differenzierung nach KSS-Typen:            Dosis-Wirkungstrends bei:            nw-KSS: Rektum (signifikant), Larynx nicht signifikant            wg-KSS: Larynx und Rektum beide nicht signifikant            syn-KSS: Prostata nicht signifikant</p> <p>Teilweise signifikante Ergebnisse der RR, jedoch ohne Dosis-Wirkung: Speiseröhre (nw, wg, syn), Larynx (nw, wg), Haut (wg), Gehirn (wg), Leber (s), Gehirn (syn)</p> <p>Proportional Hazard Modell für kumulative Exposition gegenüber allen KSS-Typen:            wg-KSS: Haut und Prostata signifikant            syn-KSS: Leber signifikant            signifikante negative Korrelationen von Magenkrebs für nw-KSS und syn-KSS</p>
Friesen et al. (2012)	LUNGE MAGEN COLON BLASE GEHIRN BRUST SPEISERÖHRE NIERE LARYNX LEBER LEUKÄMIE MELANOME NON-HODGKIN LYMPHOME OVARIEN PANKREAS REKTUM UTERUS	<p><b>Mortalität bei Frauen</b>            für Krebsfälle zwischen 1980 und 2004:            SMR (&gt; 1,5) für            Lunge signifikant            Magen nicht signifikant,            andere Lokalisationen geringer und nicht signifikant</p> <p>Bei Differenzierung nach KSS-Typen und Expositionshöhe:            nw-KSS: signifikanter Trend für Colon signifikant            andere Organe nicht signifikant und kein signifikanter Trend</p>
Friesen et al. (2011)	SPEISERÖHRE MAGEN COLON REKTUM PANKREAS LARYNX LUNGE HAUT BRUST PROSTATATA BLASE	<p><b>Morbidität</b>            Wald-Regression: Organspezifische Korrelationen zu Exposition gegenüber nw, wg (inklusive semisyn), syn-KSS;            Details vgl. ANHANG 5</p>

Quelle	Endpunkt	Effekte
Friesen et al. (2009)	BLASE LUNGE	<p><b>Morbidität</b></p> <p><b>Blase:</b> Differenziert nach KSS (20 Jahre lag, Cox-Regression): nw-KSS: signifikanter Dosis-Wirkungstrend Bei penalisierter Spline-Regression: ebenfalls Dosis-Wirkungsbeziehung, , aber durchgängig noch nicht signifikant. wg-KSS: nicht signifikant, kein Trend syn-KSS: nicht signifikant, kein Trend</p> <p><b>Lunge:</b> nw-KSS: HR &lt; 1, wg- und syn-KSS: HR &lt; und &gt; 1, nicht signifikant, kein Dosis-Wirkungstrend Keine signifikanten Effekte von Ethanol oder Nitrosamin (beide HR &lt; 1 für Lunge, für Blase &lt; und &gt; 1, Dosis-Wirkungstrend für Ethanolamin)</p>
Garcia et al. (2017)	LUNGE PROSTATA COLOREKTALE TUMOREN	<p><b>Morbidität, Healthy worker survivor-Effekt</b> (alle Werte aus Graphik geschätzt) Generell: höchste Risiken im Alter ≤ 50 Jahre <b>Männer:</b> alle Tumoren und Prostata Tumoren: total kein HWSE, für Alter ≤ 50 Jahre nicht signifikant Lunge: gesamt HWSE nicht signifikant, signifikant im Alter ≤ 50 und 55 Jahre Colorektale Tumoren: kein signifikanter HWSE <b>Frauen:</b> alle Tumoren: gesamt HWSE nicht signifikant, signifikant im Alter ≤ 50</p> <p>Durchwegs leicht erhöhte Risiken, aufgrund von KSS-Exposition den Arbeitsplatz zu verlassen, jedoch ohne klare Korrelation zur kumulativen Expositionshöhe HR bei nw- und wg-KSS etwa vergleichbar, syn-KSS bei Männern etwas niedriger, bei Frauen etwas höher</p>
Garcia et al. (2018b)	LUNGE	<p><b>Mortalität</b> minimal negativer, nicht signifikanter Effekt bei modelliertem Verzicht auf syn-KSS, d.h. schwach positive Korrelation für Biozidverzicht schwach positiver Effekt, d.h. protektive Wirkung</p>
Garcia et al. (2018a)	BRUST	<p><b>Morbidität</b> Brusttumoren (insgesamt 221 Fälle) für Einstellung nach 1969: nw-KSS: signifikant Bei wg-KSS und syn-KSS keine oder nicht signifikante Zunahme</p> <p>syn-KSS: Für 49 <b>frühe (prämenopausale) Tumoren</b> signifikant</p>

Quelle	Endpunkt	Effekte
Hu et al. (2002)	NIERE	<b>Morbidität</b> Nierenzellkarzinome: signifikant
Izano et al. (2019)	COLON	<b>Morbidität</b> RR für: nw-KSS: signifikant wg-KSS und syn-KSS: nicht signifikant
Kazerouni et al. (2000)	Signifikante positive Befunde für: LEBER/GALLE ATEMTRAKT/LUNGE TESTES	<b>Mortalität</b> SMR für Expositions-kategorien (gesamt vs. hoch, nur signifikante Effekte): Leber/Galle: signifikant Atemtrakt: signifikant Lunge: signifikant Testes: signifikant Für mehrere Lokalisationen teilweise signifikante Effekte bei Stratifizierung nach Beschäftigungsdauer, jedoch ohne Zeit- Wirkungsbeziehung, außer Lunge >5 Jahre SMR 1,33 (p<0,05), < 5 Jahre 1,16 (n.s.)
Malloy et al. (2007)	REKTUM	<b>Mortalität</b> <b>RR mittels Poisson-Regression</b> <b>nw-KSS:</b> Dosis-Wirkungsbeziehung, signifikant <b>wg-KSS:</b> erhöht, nicht signifikant, keine klare Dosis- Wirkungsbeziehung <b>syn-KSS:</b> erhöht, nicht signifikant, keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung <b>RR mittels Cox-Modellen, nur nw-KSS</b> <b>ohne lag:</b> signifikant <b>15 Jahre lag:</b> signifikant <b>20 Jahre lag:</b> signifikant
Mao et al. (2000)	NON-HODGKIN'S LYMPHOM	<b>Morbidität</b> OR Männer: grenzwertig signifikant OR Frauen: erniedrigt, nicht signifikant
McElvenny et al. (2018)	GEHIRN	<b>Morbidität</b> OR für Meningiome Männer: signifikant Frauen: nicht signifikant

Quelle	Endpunkt	Effekte
Mehta et al. (2010)	LUNGE	<p><b>Mortalität</b> negative Korrelation zwischen Exposition syn-KSS und Lungenkrebs bei &lt; 20 Jahren Exposition, Ursache vor allem Biozidexposition bei &gt; 20 Jahren Exposition leicht erhöhte, nicht signifikante Risiken</p> <p>für nw- und wg-KSS keine veränderten Risiken</p>
Park (2001)	LUNGE MAGEN PROSTATA LEUKÄMIE LEBER	<p><b>Mortalität</b> <b>Lunge:</b> 291 Fälle, total nicht signifikant signifikant für Facharbeiter/Gießerei Reinigung/Finish Formenherstellung alle ohne nennenswerte KSS-Exposition <b>Magen:</b> 32 Fälle, total nicht signifikant signifikant für Schleifen ( Exposition: wg, s und semisyn-KSS <b>Prostata:</b> 63 Fälle, total nicht signifikant signifikant für Gießereistaub, Schwarze keine nennenswerte KSS-Exposition <b>Leukämie:</b> 23 Fälle, total nicht signifikant signifikant für Formenbau, Schwarze Reinigung/Finish, Schwarze keine nennenswerte KSS-Exposition <b>Leber:</b> 15 Fälle, total nicht signifikant signifikant für Schleifen (semisyn-KSS) Exposition: wg, s und semisyn-KSS Fertigung/Tests keine nennenswerte KSS-Exposition</p>
Shrestha et al. (2016)	NIERE	<p><b>Morbidität</b> HR für Nierenzellkarzinome bei weißen Männern (andere zu kleine Fallzahlen): alle KSS: signifikant mit Dosis-Wirkungsbeziehung</p> <p>nw-KSS: nicht signifikant</p> <p>wg-KSS (inkl. semisyn-KSS): nicht signifikant</p> <p>syn-KSS: überwiegend nicht signifikant</p>

Quelle	Endpunkt	Effekte
Sullivan et al. (2000)	MAGEN	<b>Mortalität</b> syn-KSS: OR signifikant wg-KSS (Schleifen): nicht signifikant
Thompson et al. (2005)	BRUST	<b>Mortalität</b> für kumulative Exposition (einzeln und Multivarianzanalyse): marginal erhöhte oder erniedrigte OR für alle KSS-Typen Analyse auf Zeitfenster bis 10 Jahre vor Diagnose: nw-KSS: marginal erhöhte, nicht signifikante OR wg-KSS: OR signifikant syn-KSS: erniedrigte OR
Thurston et al. (2002)	PROSTATA GEHIRN	<b>Mortalität</b> Datenauswertung mittels Cox Proportional Hazard Modell <b>Prostatatumoren:</b> je nach verwendetem Modell nichtsignifikant/signifikant <b>Gehirntumoren:</b> signifikant
Ugnat et al. (2004)	BLASE	<b>Morbidität</b> Blase: signifikant abnehmendes Risiko mit zunehmender Expositionsdauer (signifikanter Trend)
Videnros et al. (2020)	BRUST	<b>Morbidität</b> OR für $\leq$ 10 Jahre Exposition: nicht signifikant/signifikant OR für $\leq$ 0,09 mg/m <sup>3</sup> : nicht signifikant/signifikant
Zeka et al. (2004)	LARYNX SPEISERÖHRE MAGEN	<b>Morbidität</b> <b>Larynx:</b> nw-KSS: Gesamt-RR signifikant), bei Unterteilung nach lag-Phasen nicht signifikant wg-KSS und syn-KSS: nicht signifikant <b>Speiseröhre und Magen:</b> keine konsistenten Zusammenhänge

### 3.3 Prioritäre Krebslokalisationen nach epidemiologischer Evidenz

Aufgrund der in Kapitel 2 skizzierten Methodik wurden unter den genannten 13 Krebslokalisationen die wichtigsten differenziert betrachtet und geprüft, inwieweit sich aus der Zusammenschau der Erkenntnisse ein einstufigsrelevanter Hinweis auf eine krebserzeugende Wirkung ergibt. Dabei wurde zugleich geprüft, ob sich dieser Hinweis ggfs. nur für bestimmte KSS-Typen bestätigt.

Diese Analyse wurde aufgrund der Auswertungskriterien (Abschnitt 2.2) auf 6 potenzielle Tumorlokalisationen eingeschränkt: Niere, Rektum, Blase, Prostata, Brust, Lunge. Für weitere Tumorlokalisationen konnten ebenfalls Verdachtsmomente auf einen Zusammenhang mit der KSS-Exposition gefunden werden (Abschnitt 3.3.7). Entsprechend differenzierte Auswertungen zur Einordnung der Relevanz dieser Befunde konnten im vorliegenden Rahmen jedoch nicht erfolgen.

### 3.3.1 Niere

Bei einer zunächst nicht nach KSS-Typen differenzierten Betrachtung zur beruflichen KSS-Exposition zeigte sich in der US-amerikanischen General Motors (GM-) Kohorte auf Basis von 106 Fällen signifikant erhöhte Inzidenzrisiken für Nierenzellkarzinome mit Dosis-Wirkungsbeziehung (Shrestha et al., 2016). Unter Berücksichtigung einer Latenzzeit (mit lag-Phase von 15 Jahren) werden die Hazard Ratios (HR) für Exposition gegenüber KSS (undifferenziert, totales Aerosol gravimetrisch) berichtet (Shrestha et al., 2016):

Kumulative Exposition (mg/m <sup>3</sup> x Jahre) der Fälle	Luftkonzentration bei 21,7 Jahren mittlerer Beschäftigungsdauer (mg/m <sup>3</sup> )	HR (95% CI)
9,60 (Median)	0,44	1,06 (1,05-1,06)
18,80 (arithmetisches Mittel)	0,87	1,11 (1,04-1,19)
21,87 (75. Perzentil)	1,01	1,13 (1,02-1,24)
43,08 (90. Perzentil)	19,2	1,27 (0,97-1,66)

Bei der getrennten Auswertung nach KSS-Typen wurden in allen Fällen keine *signifikant* erhöhten Risiken beobachtet:

Kumulative Exposition (mg/m <sup>3</sup> x Jahre) der Fälle	Luftkonzentration bei 21,7 Jahren mittlerer Beschäftigungsdauer (mg/m <sup>3</sup> )	HR (95% CI)
<b>nw-KSS</b>		
0,93 (Median)	0,04	1,01 (0,99-1,02)
7,05 (arithmetisches Mittel)	0,32	1,05 (0,99-1,10)
18,20 (75. Perzentil)	0,84	1,14 (0,95-1,35)
18,47 (90. Perzentil)	0,85	1,14 (0,96-1,36)
<b>wg-KSS (inkl. semisyn-KSS)</b>		
6,73 (Median)	0,31	1,02 (0,99-1,05)
12,46 (arithmetisches Mittel)	0,57	1,02 (0,92-1,13)
12,69 (75. Perzentil)	0,58	1,02 (0,92-1,13)

<b>Kumulative Exposition (mg/m<sup>3</sup>x Jahre) der Fälle</b>	<b>Luftkonzentration bei 21,7 Jahren mittlerer Beschäftigungsdauer (mg/m<sup>3</sup>)</b>	<b>HR (95% CI)</b>
29,27 (90. Perzentil)	1,35	1,03 (0,74-1,41)
<b>syn-KSS</b>		
0,48 (Median)	0,02	1,01 (1,00-1,01)
3,54 (arithmetisches Mittel)	0,16	1,05 (0,96-1,14)
2,80 (75. Perzentil)	0,13	1,04 (0,97-1,10)
7,60 (90. Perzentil)	0,35	1,10 (0,90-1,34)

Aus dieser Aufstellung ergibt sich bei Normierung auf gleiche Luftkonzentrationen eine Reihenfolge der Wirkstärken  $\text{syn} > \text{nw} \gg \text{wg-KSS}$  (Figure 2 bei Shresta et al.).

Aluminium, Eisen, Stahl wurden, allerdings nur auf Basis der Expositionsdauer, von den Autoren nicht als Störfaktoren oder unabhängige Risikofaktoren eingeordnet. Auf die Exposition gegenüber Asbest und chlorierte Lösemittel, insbesondere Trichlorethylen, wurde jedoch kontrolliert. Eine Kontrolle auf Rauchen konnte in der Studie nicht durchgeführt werden.

Als unterstützend kann eine Studie von Hu et al. (2002) herangezogen werden, welche wegen fehlender Expositionsangaben der Qualitätsstufe C (QS C) zugeordnet werden musste. Diese Fall-Kontrollstudie ermittelte für kanadische Männer (176 Fälle, 489 Kontrollen) eine OR für Nierenzellkarzinome von 1,3 (1,1-1,7) beim Umgang mit Mineral-, Schneid- und Schmierölen. Frauen hatten nicht signifikant erhöhte Risiken mit einer OR von 1,1.

Kazerouni et al. (2000) berichteten auf Basis von 18 Fällen verminderte Sterberisiken bei KSS-Exposition (undifferenziert), mit negativer Dosis-Wirkungsbeziehung (SMR 0,93 bei niedriger/mittlerer Exposition und 0,84 bei hoher Exposition, beides nicht signifikant).

### **Diskussion und Schlussfolgerung**

Die Studie von Shresta et al. (2016) zeigt eine dosisabhängige nierenkanzerogene Wirkung von KSS, welche bei nicht differenzierter Betrachtung der KSS-Typen bereits bei niedrigen Luftkonzentrationen zu signifikant erhöhten Risiken führt. Bei Auswertung getrennt nach KSS-Typen waren die Risiken im Fall der nw- und syn-KSS dosisabhängig, aber nicht signifikant erhöht. Die stützende Studie von Hu et al. (2002) wurde nur mit nichtwassermischbaren KSS durchgeführt.

Kazerouni et al. (2000) berichten verminderte Sterberisiken bei KSS-Exposition und ein reduziertes Risiko für renale Karzinome (RCC) (undifferenziert). Diese Befunde werden wegen der kleinen Fallzahl und der reduzierten Gesamtsterblichkeit als nicht aussagekräftiger Widerspruch zur sonstigen Datenlage eingeordnet.

Bei Normierung auf gleiche Luftkonzentrationen lässt sich aus der Studie von Shresta et al. eine Wirkstärkenreihung  $\text{syn} > \text{nw} \gg \text{wgKSS}$  ableiten. Polyzyklische Kohlenwasserstoffe sind angesichts dieser Rangreihung nicht als kausal für die Krebsentstehung anzunehmen. In Tierversuchen erwiesen sich die während des KSS-Gebrauchs potenziell entstehenden N-

Nitrosamine als Nierenkanzerogene (Henschler, 1987). Nitrosierbare Amine sind zwar nach TRGS 611 in KSS in Deutschland nicht zulässig (AGS, 2007b), könnten aber in früher vorliegenden wasserbasierten Rezepturen enthalten gewesen sein.

Als Hauptunsicherheiten für einen möglichen Zusammenhang von RCC und KSS-Exposition sind zu nennen:

- die unklare oder gar widersprüchliche Rolle von PAK bzw. Nitrosaminen als mögliche Ursachen für expositionsbedingten Nierenkrebs,
- die unklare Expositionsschätzung für lange zurückliegende Exposition,
- mögliche Unterschiede der damals verwendeten im Vergleich zu heutigen Rezepturen,
- nicht geklärter Mechanismus der Kanzerogenese (mit der Unsicherheit der Relevanz kumulierter vs. durchschnittlicher Belastung und der zu berücksichtigenden Latenzzeit).
- andere, nicht erfasste Störfaktoren, z.B. Rauchen (die Autoren der GM-Studie verweisen darauf, dass sie keine Kontrolle auf das Rauchen durchführen konnten, halten jedoch die entsprechende Unsicherheit für gering).

### 3.3.2 Rektum

Es liegen Untersuchungen zu unterschiedlichen KSS-Typen vor:

Für das General Motors (GM)-Kollektiv beobachtete Eisen et al. (2001) in einer älteren Studie bei Kategorisierung der Exposition dosisabhängig steigende Sterberisiken mit einem signifikanten RR von 2,01 (CI 1,15-3,52) bei der höchsten Expositions-kategorie > 3 mg/m<sup>3</sup> x Jahre für die Exposition gegenüber **nichtwassermischbaren KSS**.

Eine weitere Analyse der GM-Kohorte mittels eingebetteter Fall-Kontrollstudie (Malloy et al., 2007) mit 90 Fällen und 1707 Kontrollen zeigte ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für Rektalkrebs. In dieser Arbeit war bei Poisson-Regression der höchsten Expositions-kategorie von > 10,09 mg/m<sup>3</sup> x Jahre das relative Risiko (RR) für Mortalität mit 2,7 (CI 1,4-5,3) signifikant erhöht, bei trendmäßiger Dosis-Wirkungsbeziehung.

Mittels Cox-Regression ergaben sich folgende RR je nach Annahmen bei der Modellierung:

- ohne lag-Phase: signifikant bei  $\geq 3$  mg/m<sup>3</sup> x Jahre (1,1; CI nicht angegeben), mit Dosis-Wirkungsbeziehung bis zu einem maximalen RR von 2,1 (signifikant, CI nicht angegeben) bei 40 mg/m<sup>3</sup> x Jahre.
- mit lag-Phase 15 Jahre: signifikant bei  $\geq 3$  mg/m<sup>3</sup> x Jahre (1,1; CI nicht angegeben), mit Dosis-Wirkungsbeziehung bis zu maximalen RR von 3,2 (signifikant, CI nicht angegeben) bei 40 mg/m<sup>3</sup> x Jahre.
- mit lag-Phase 20 Jahre: signifikant bei  $\geq 1$  mg/m<sup>3</sup> x Jahre (1,1; CI nicht angegeben), mit Dosis-Wirkungsbeziehung bis zu maximalen RR von 2,9 (signifikant, CI nicht angegeben) bei 40 mg/m<sup>3</sup> x Jahre.

Eine Risikoanalyse der GM-Kohorte durch Chevrier et al. (2012) mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit g-Estimate (Berücksichtigung eines healthy worker survivor-Effekts) ergab auf Basis von 46 Fällen ein nicht signifikant erhöhtes Sterberisiko (HR 1,16), jedoch beschränkt auf nur 5 Jahre Exposition gegenüber nw-KSS.

Im aktuellen Follow-up dieser Kohorte waren die SMR jedoch in der Kategorie > 3 mg/m<sup>3</sup> x Jahre < 1 (Costello et al., 2020).

Aus einer Studie zu **wasserbasierten KSS** (wg-KSS und syn-KSS) von Friesen et al. (2011) ergab sich mittels Wald-Regression eine starke und signifikante Korrelation der Inzidenzen für Rektumkrebs (Daten von 1985-1994). Ein Vergleich mit den Daten aus der bereits oben genannten Fall-Kontrollstudie (Malloy et al., 2007) zeigt nichtsignifikante Hinweise mit gleicher Tendenz: für wg-KSS war  $RR_{max}$  von 1,9 (0,6-6,4) bei  $> 48,7 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ , für syn-KSS 1,8 (0,6-5,7) bei  $> 1,34-2,54 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ .

### Diskussion und Schlussfolgerung

Die Befunde der Fall-Kontrollstudie (Malloy et al., 2007) werden im Vergleich zu den Daten auf Basis der Gesamtkohorten als aussagekräftiger angesehen. Die Risiken für Rektalkrebsmortalität waren für nw-KSS ab einer kumulativen Exposition von  $1 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  (Cox-Regression) signifikant und mit Dosis-Wirkungsbeziehung. Es ist zu berücksichtigen, dass die ermittelten Risiken ohne Korrektur um den vorliegenden healthy worker survivor-Effekt (Chevrier et al., 2012; Garcia et al., 2017) möglicherweise unterschätzt werden.

Die Befunde könnten jedoch – in einem nicht bekannten Ausmaß – mit der PAK-Belastung in älteren nichtwassermischbaren KSS in Verbindung gebracht werden (Friesen et al., 2011). Das könnte auch erklären, warum die frühere Studie von Eisen et al. (Eisen et al., 2001) positiv ausfiel, während das follow-up (Costello et al., 2020) keinen Hinweis auf erhöhten Rektalkrebs zeigte. Nur basierend auf den älteren Studien der GM-Kohorte (ohne Costello et al., 2020) schätzte Park (2018) für Rektumtumoren einen Steigungsfaktor im Relativen Risiko von 0,135 pro  $1 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}^1$ .

Die Interpretation, dass PAK-Verunreinigungen für Rektalkrebs ursächlich wären, stehen nicht in Einklang mit den Befunden bei syn-KSS, wo Friesen et al. (2011) und Malloy et al. (2007) ein stärkeres Krebsrisiko für Rektumkrebs im Vergleich zu nw-KSS feststellten.

Als Hauptunsicherheiten der Studien zu Rektalkrebs sind entsprechend zu nennen:

- die unklare oder gar widersprüchliche Rolle von PAK als mögliche Ursache für expositionsbedingten Rektalkrebs,
- die unklare Expositionsschätzung für lange zurückliegende Exposition,
- mögliche Unterschiede der damals verwendeten im Vergleich zu heutigen Rezepturen,
- nicht geklärter Mechanismus der Kanzerogenese (mit der Unsicherheit der Relevanz kumulierter vs. durchschnittlicher Belastung und der zu berücksichtigenden Latenzzeit).

### 3.3.3 Blase

Bei einer zunächst nicht nach KSS-Typen differenzierten Betrachtung zur beruflichen KSS-Exposition ergab sich in einer US-amerikanischen Fall-Kontrollstudie an Berufstätigen (68 Fälle) ein signifikant erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei KSS-Exposition von 1,7 (CI 1,1-2,5), für Präzisionsmetallarbeiter eine OR von 2,2 (CI 1,4-3,4) und für Maschinisten (Metall und Plastik) eine OR von 1,6 (1,05-2,4). Zeit-Wirkungstrends der Expositionsdauer waren hierbei für Maschinisten verschiedener Berufsfelder signifikant ( $p = 0,023-0,047$ ) (Colt et al., 2011). Bei einer differenzierteren Untersuchung desselben Kollektives wurde ein ähnliches, signifikantes

---

<sup>1</sup> Exposure Risk Ratio (ERR) per  $1.0 \text{ mg/m}^3\text{-year}$  of MWF cumulative exposure; attributable proportion =  $ERR/(1 + ERR)$ .

OR für Blasenkrebs von 1,6 (1,03-2,4) ermittelt (Colt et al., 2014). In beiden Studien wurden keine durchschnittlichen KSS-Aerosol-Konzentrationen angegeben.

Differenziert nach KSS-Typen ergibt sich:

- nw-KSS

Colt et al. (2014) fanden in der Fall-Kontrollstudie (USA) auf Basis von 49 Fällen ein signifikantes OR für Blasenkrebs von 1,7 (CI 1,1-2,8) bei Exposition gegenüber nw-KSS, mit dosisabhängigem Effekt kumulativer Exposition (OR 2,2 bei  $>389 \text{ mg/m}^3 \times \text{h}$ , je nach Modell signifikant (CI 1,02-4,8) oder nicht signifikant. Durchschnittliche KSS-Aerosol-Konzentrationen wurden nicht angegeben.

Colin et al. (2018) beobachteten in einer französischen Fall-Kontrollstudie an Berufsgruppen auf Basis von 84 Fällen und kumulativer Exposition (Intensität x Jahre) mit einem Zeitfenster 5-25 Jahre für Exposition gegenüber nw-KSS eine erhöhte OR von 1,24 (1,00-1,53) an der Signifikanzgrenze. Nach Korrektur um PAK war die OR mit 1,18 nicht mehr signifikant. Durchschnittliche KSS- Luftkonzentrationen wurden nicht angegeben.

Bourgkard et al. (2009) berichten bei französischen Schleifern und Maschinisten bei Exposition gegenüber „oil mist“ ein signifikant erhöhtes RR für Mortalität infolge von Blasenkrebs (2,44, 1,06-5,60) mit signifikantem Dosis- und Zeit-Wirkungstrend. Die Autoren geben an, dass vergleichbare Ergebnisse auch nach Korrektur des Rauchverhaltens erhalten wurden (keine Details berichtet), jedoch bei Cox-Modellierung nicht mehr signifikant waren.

Bei einer Analyse der GM-Kohorte durch Friesen et al. (2009) ergab sich bei Kategorisierung der Exposition für nw-KSS ein signifikanter Dosis-Wirkungstrend ( $p = 0,02$ ) mit einer HR von 2,07 (1,19-3,62) für das Auftreten von Blasenkrebs mit einer lag-Phase von 20 Jahren bei  $\geq 8,98 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  (ohne Korrektur auf Rauchen, Qualitätsstufe C). Eine Auswertung des möglichen Einflusses von Ethanolaminen und Nitrosaminen hinsichtlich der Expositionsdauer zeigte eine nicht signifikante Risikoerhöhung ohne klaren Dosis-Wirkungstrend. Das Mortalitätsrisiko dieser Kohorte war leicht und nichtsignifikant reduziert (Costello et al., 2020).

- wg-KSS

Colt et al. (2014) fanden in einer Fall-Kontrollstudie (USA) auf Basis von 47 Fällen ein nichtsignifikant erhöhtes OR für Blasenkrebs bei Exposition gegenüber wg-KSS von 1,5 (0,96-2,5), jedoch ohne klare dosisabhängige Auswirkung kumulativer Exposition. Luftkonzentrationen wurden nicht angegeben, sondern nur die Expositionswahrscheinlichkeit.

Colin et al. (2018) beobachteten in der französischen Fall-Kontrollstudie eine signifikant erhöhte OR von 1,14 (1,01-1,28) für kumulative Exposition (Intensität x Jahre) im Zeitfenster 5-25 Jahre gegenüber wg-KSS. Nach Korrektur um PAK war die OR mit 1,12 nicht mehr signifikant. Luftkonzentrationen wurden nicht angegeben.

Bei einer Analyse der GM-Kohorte durch Friesen et al. (2009) ergab sich bei Kategorisierung der Exposition weder ein Dosis-Wirkungstrend noch signifikant erhöhte Risiken für das Auftreten von Blasenkrebs bei einer lag-Phase von 20 Jahren. Semisyn-KSS wurden in der GM-Kohorte den wg-KSS zugeordnet. Insofern gelten die dort erhobenen Befunde auch für diesen KSS-Typ.

- syn-KSS

Colt et al. (2014) fanden in einer Fall-Kontrollstudie (USA) auf Basis von 8 Fällen eine nicht signifikante erhöhte OR für Blasenkrebskrankung bei Exposition gegenüber syn-KSS von 1,8 (0,6-5,1) ohne klaren Effekt kumulativer Exposition. Luftkonzentrationen wurden nicht angegeben, sondern nur die Expositionswahrscheinlichkeit.

Colin et al. (2018) beobachteten in der französischen Fall-Kontrollstudie eine nicht signifikant verringerte OR von 0,82-0,90 bei kumulativer Exposition (Intensität x Jahre) im Zeitfenster 5-25 Jahre nach Exposition. Luftkonzentrationen wurden nicht angegeben.

Bei einer Analyse der GM-Kohorte durch Friesen et al. (2009) ergab sich bei Kategorisierung der Exposition ein tendenzieller Dosis-Wirkungstrend für das Auftreten von Blasenkrebs bei nicht signifikant erhöhter HR in den unteren Expositionskategorien  $< 0,45 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ .

### Diskussion und Schlussfolgerung

Auf Basis von zwei US-amerikanischen Fall-Kontrollstudien am selben Kollektiv (Colt et al., 2014; Colt et al., 2011) ergaben sich in verschiedenen Bereichen der Metallverarbeitung signifikant erhöhte Risiken mit Dosis-Wirkungstrend für KSS (ohne KSS-Typ-Zuordnung) und für nw-KSS. Auch in einer französischen Fall-Kontrollstudie (Colin et al., 2018) waren auf Basis kumulativer Exposition die Risiken für nw-KSS signifikant erhöht, bei Korrektur auf PAK-Exposition waren sie nicht mehr signifikant. Nichtwassermischbare KSS führten schließlich auch in einer weiteren französischen Studie (Bourgkard et al., 2009), je nach Modellierung, zu signifikanten Risiken. Bestätigung finden diese Daten durch Ergebnisse der GM-Kohorte (Friesen et al., 2009). Da in dieser Studie keine Korrektur auf Rauchen erfolgte, müssen diese Befunde jedoch als unsicher betrachtet werden.

Eine signifikante Wirkung von wg-KSS wurde nur in einem von 3 Kollektiven beobachtet und wird deshalb nicht als hinreichend bestätigt erachtet.

Damit ergibt sich ein positiver Zusammenhang mit Unsicherheiten zum Auftreten von Blasenkrebs beim Gebrauch von KSS, welcher überwiegend für nw-KSS gezeigt werden konnte. Es liegt der Verdacht nahe, dass PAK-Gehalte in den ölbasierten nw-KSS zu den Wirkungen beigetragen haben könnten, zumal in der Studie von Colin et al. (2018) ein signifikanter Beitrag anderweitiger PAK-Exposition am Arbeitsplatz auf die Entstehung von Blasenkrebs gezeigt werden konnte.

Figuroa et al. (2015) identifizierten mehrere genetische Polymorphismen, die zu einer hohen Variabilität individueller Empfindlichkeit für die Entstehung von Blasentumoren nach beruflicher Exposition gegenüber (z.B.) KSS führen können.

Als Hauptunsicherheiten für einen möglichen Zusammenhang von Blasenkrebs und KSS-Exposition sind zu nennen:

- die unklare Rolle von PAK als mögliche Ursache für expositionsbedingten Blasenkrebs,
- die unklare Expositionsschätzung für lange zurückliegende Exposition,
- mögliche Unterschiede der damals verwendeten im Vergleich zu heutigen Rezepturen,
- andere, nicht immer ausreichend erfasste Störfaktoren, z.B. Rauchen.

### 3.3.4 Prostata

Bei einer zunächst nicht nach KSS-Typen differenzierten Betrachtung zur beruflichen KSS-Exposition ergaben sich in Kohortenstudien an den beiden großen Kollektiven der US-amerikanischen Automobilproduktion widersprüchliche Befunde (sowohl erhöhte als auch erniedrigte Sterberisiken an Prostatakrebs, alle nicht signifikant) (Costello et al., 2020; Eisen et al., 2001; Kazerouni et al., 2000).

- nw-KSS

Bei einer Analyse auf ursächliche Komponenten in KSS zeigte sich für die GM-Kohorte mittels Wald-Regression die stärkste, signifikante Korrelation von Prostatakrebskrankungen zur PAK-Exposition, für nw-KSS war die Korrelation nicht signifikant (Friesen et al., 2011).

Eine Risikoanalyse des GM-Kollektivs durch Chevrier et al. (2012) mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit g-Estimate (Berücksichtigung eines healthy worker survivor-Effekts) ergab auf Basis von 168 Fällen eine signifikant erhöhte Hazard Ratio für Mortalität von 1,21 (1,04-1,34) für 5 Jahre Exposition gegenüber nw-KSS.

Eine Untersuchung auf Basis einer in die GM-Kohorte eingebetteten Fall-Kontrollstudie führte für nw-KSS zu einem signifikant erhöhten RR für das Auftreten von Prostatatumoren von 2,2-2,4 (je nach Modell) pro  $10 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  für Expositionen bis zum Alter von 23 Jahren (Expositionsgruppe mit niedrigster Altersabgrenzung), bei Exposition in späteren Zeitfenstern nur leicht erhöhte, nicht signifikante RR (Agalliu et al., 2005a; Agalliu et al., 2005b).

- wg-KSS

Bei einer Analyse auf ursächliche Komponenten der KSS zeigte sich für die GM-Kohorte mittels Wald-Regression eine starke, signifikante Korrelation zu wasserbasierten KSS, speziell wg-KSS (Friesen et al., 2011). Semisyn-KSS wurden in der GM-Kohorte den wg-KSS zugeordnet. Insofern gelten die dort erhobenen Befunde auch für diesen KSS-Typ.

Bei einer Analyse des GM-Kollektivs durch Thurston et al. (2002) auf Effekte von wg-KSS mittels einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie ergaben sich bei Auswertung mit linearem Modell in 5 Kategorien ( $25\text{-}250 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) mit/ohne lag-Phase von 30 Jahren in allen Expositionskategorien dosisabhängig und signifikant erhöhte Risiken für Sterblichkeit (ohne lag  $RR_{\max}$  2,10 mit CI von 1,10-4,00, mit lag  $RR_{\max}$  3,38 mit CI von 1,28-8,93). Aus der Regressionsrechnung (broken stick-Modell) ergab sich eine Tendenz zu höherem Risiko bei hohen Konzentrationen mit einem signifikanten RR bei  $250 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  von 6,58 (2,05-21,16).

Eine Untersuchung auf Basis einer weiteren eingebetteten Fall-Kontrollstudie ergab für syn-KSS leicht, aber nicht signifikant erhöhte RR für das Auftreten von Prostatatumoren pro  $10 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  für Expositionen aller Altersgruppen (Agalliu et al., 2005a; Agalliu et al., 2005b).

## Diskussion und Schlussfolgerung

Offensichtlich waren Prostatatumoren auf Basis der Gesamtkohorte mit ausreichend statistischer Absicherung erst mit verfeinerten Statistikverfahren bzw. in spezifischeren Fall-Kontrollstudien zu detektieren:

Für nw-KSS ergab sich in einer Fall-Kontrollstudie ein signifikant erhöhtes Auftreten von Prostatatumoren nur dann, wenn erste Expositionen bis zum Alter von 23 Jahren (niedrigste erfasste Altersgruppe) erfolgten. Spätere Expositionen führten zu geringerem, nichtsignifikantem Anstieg der Prostatatumoren. Dies scheint auch insofern bemerkenswert, da die unterste Altersgruppe die geringsten kumulativen Expositionen hatte. Die Autoren diskutieren als Ursache eine erhöhte Sensitivität dieses Organs von der Pubertät bis zum frühen Erwachsenenstadium.

Bestätigt wurde eine krebserzeugende Wirkung der nw-KSS auf die Prostata aber auch durch eine Risikoschätzung der Gesamtkohorte mittel g-Estimate (Berücksichtigung eines healthy worker survivor-Effekts) mit signifikant erhöhten Sterberisiken bereits für 5 Jahre Exposition. In dieser Studie zeigte die Standard-Cox-Regression wie bei den anderen o.g. Studien nur einen geringen, nichtsignifikanten Anstieg des Risikos und belegt die Relevanz des healthy worker survivor-Effekts (wie auch bei Rektumtumoren). Mit einer Wald-Regression ergab sich für die Gesamtkohorte ein starker, signifikanter Effekt für PAK-Exposition, während die Korrelation für nw-KSS knapp unterhalb des Signifikanzniveaus blieb.

Die starke Korrelation zu PAK lässt vermuten, dass auch PAK in nw-KSS zu den beobachteten Effekten beigetragen haben könnten.

Krstev und Knutsson (2019) untersuchten die Relevanz beruflicher Faktoren auf die Ausbildung von Prostatakrebs und kamen zu dem Schluss, dass keine Evidenz besteht, dass Schneidöle (cutting fluids) Prostatatumore verursachen. Sie beziehen sich aber offensichtlich nur auf Daten vor 2000. Aktuellere hier berichtete Studien ergeben dagegen deutlichere Hinweise auf eine solche Wirkung.

Die zwei Fall-Kontrollstudien zu wg-KSS berichten erhöhte Sterbe- bzw. Inzidenzrisiken, wobei nur die Studie zur Sterblichkeit signifikant und dosisabhängig steigende Risiken ergab (Agalliu et al., 2005a; Agalliu et al., 2005b; Thurston et al., 2002). Exposition gegenüber syn-KSS hatte nur nicht signifikant erhöhte Risiken für Prostatatumoren zur Folge.

Als Hauptunsicherheiten für einen möglichen Zusammenhang von Prostatakrebs und KSS-Exposition sind zu nennen:

- die unklare Rolle von PAK als mögliche Ursache für expositionsbedingten Prostatakrebs,
- die unklare Expositionsschätzung für lange zurückliegende Exposition, hier auch die nur semiquantitative Expositionscharakterisierung,
- mögliche Unterschiede der damals verwendeten im Vergleich zu heutigen Rezepturen.

### 3.3.5 Brust

Vorliegende Erkenntnisse betreffen ausnahmslos Tumoren der weiblichen Brust. Bei einer zunächst nicht nach KSS-Typen differenzierten Betrachtung zur beruflichen KSS-Exposition wurde im neuesten Follow-up der gesamten GM-Kohorte eine signifikant verminderte SMR von 0,79 (CI 0,63-0,99) gefunden (Costello et al., 2020). Frühere Untersuchungen zeigten geringfügig, nicht signifikant erhöhte Sterberisiken (Friesen et al., 2012).

- nw-KSS

Abweichend von der nicht nach KSS-Typen differenzierten Analyse war für nw-KSS im aktuellen Follow-up der GM-Kohorte die Sterblichkeit infolge von Brusttumoren dosisabhängig erhöht, in der oberen Expositions-kategorie ( $> 0,7 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) war die HR bei 17 Fällen mit 2,13 (1,04–4,39) signifikant (Costello et al., 2020).

Thompson et al. (2005) untersuchten in einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie die Sterberate der GM-Kohorte infolge von Brusttumoren. Sie ermittelten für Frauen unter 51 Jahren erhöhte, über 51 Jahren erniedrigte OR (alle nicht signifikant, bezogen pro  $\text{mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  kumulative Exposition). Die Autoren betrachteten die Ergebnisse als vorläufig.

Garcia et al. (2018a) fanden für Brusttumoren (insgesamt 221 Fälle) bei den nach 1969 eingestellten Frauen eine dosisabhängig steigende HR, mit einem Wert von 1,74 (1,05-2,86) signifikant bei Exposition gegenüber  $\geq 0,11 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ . Für einen Anstieg der Exposition gegenüber nw-KSS um ein Quartil ( $0,318 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) wurde eine HR von 1,13 (1,03-1,23) geschätzt. Bei Differenzierung nach Alter ergab sich ein HR-Maximum von 1,47 (nicht signifikant) für ein Alter  $< 54$  Jahre, gemäß der Autoren als prämenopausale Brusttumoren gewertet.

Videnros et al. (2020) beobachteten in einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie auf Basis von 15 Fällen (Schweden, Allgemeinbevölkerung) bei Exposition gegenüber Ölnebel eine OR für Brusttumoren für weniger bzw. mehr als 10 Jahre Exposition von 1,09 (nicht signifikant) bzw. 3,08 (1,12-8,49; signifikant). Unter Berücksichtigung der Expositionshöhe waren die OR für weniger bzw. mehr als  $0,09 \text{ mg/m}^3$  bei 1,03 (nicht signifikant) bzw. 2,70 (1,09-6,68), d.h es lag sowohl eine Zeit- als auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung vor.

Bei einer Analyse auf ursächliche Komponenten der KSS mittels Wald-Regression ergab sich für die GM-Kohorte eine nicht signifikante positive Korrelation für nw-KSS. Die stärkste, signifikante Korrelation war zu PAK (Friesen et al., 2011).

- wg-KSS

Thompson et al. (2005) untersuchten in einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie die Sterberate der GM-Kohorte infolge von Brusttumoren für wg-KSS. Sie ermittelten auf Basis kumulativer Exposition ( $\text{mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) eine marginal erhöhte OR. Im aktuellen Follow-up der GM-Kohorte waren für die Gesamtkohorte die HR durchgängig  $< 1$  (Costello et al., 2020). Semisyn-KSS wurden in der GM-Kohorte den wg-KSS zugeordnet. Insofern gelten die dort erhobenen Befunde auch für diesen KSS-Typ.

Bei Garcia et al. (2018a) wurden für Exposition gegenüber wg-KSS unabhängig vom Alter nicht signifikante Abnahmen der Brusttumoren gefunden.

- syn-KSS

Thompson et al. (2005) untersuchten in einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie die Sterberate der GM-Kohorte infolge von Brusttumoren für syn-KSS. Sie ermittelten für die kumulative KSS-Exposition je nach Modell pro  $\text{mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  leicht verminderte OR. Im aktuellen Follow-up der GM-Kohorte war für die Gesamtkohorte das HR  $< 1$  (Costello et al., 2020).

Bei Garcia et al. (2018a) war das HR für sämtliche Fälle von Brustkrebs infolge von syn-KSS-Exposition  $< 1$ . Allerdings wurden bei Exposition gegenüber  $\geq 0,09 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  (dosisabhängig) mit abnehmendem Alter zunehmende HR gefunden, welche bei der Altersgruppe  $\leq 52$  Jahren mit 3,76 (1,04-13,51) signifikant waren. Für einen Anstieg der Exposition gegenüber syn-KSS um 1 Quartil ( $0,092 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) waren die HR ebenfalls bei jüngeren Frauen steigend und für Frauen  $\leq 53$  und  $\leq 52$  Jahre mit 1,15 (1,00-1,32) und 1,17 (1,01-1,35) signifikant.

Bei einer Analyse auf ursächliche Komponenten der KSS mittels Wald-Regression ergab sich eine nicht signifikante positive Korrelation zur Exposition gegenüber syn-KSS (Friesen et al., 2011).

### **Diskussion und Schlussfolgerung**

Für nw-KSS war in der GM-Kohorte aktuell die Mortalität durch Brusttumoren dosisabhängig und bei  $> 0,7 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  signifikant erhöht. Hinsichtlich der Inzidenzen dieser Tumoren ergab sich für Fälle unter den nach 1969 eingestellten Frauen dosisabhängig eine signifikante HR. Mit einer Wald-Regression zeigte sich für die GM-Kohorte ein starker, signifikanter Effekt für PAK-Exposition, während die Korrelation für nw-KSS knapp unterhalb des Signifikanzniveaus blieb. In einer schwedischen Fall-Kontrollstudie mit Exposition gegenüber „oil mist“ waren die Inzidenzrisiken für  $> 0,09 \text{ mg/m}^3$  und  $> 10$  Jahre Exposition signifikant erhöht, wobei Dosis- und Zeit-Wirkungsbeziehung gezeigt wurde.

Bei syn-KSS war auf Basis der Krebsmortalität kein erhöhtes Risiko erkennbar, jedoch zeigten die Inzidenzdaten ähnlich wie bei nw-KSS signifikant erhöhte Risiken speziell bei jüngeren Frauen.

Die Daten der Gesamt-GM-Kohorte liefern damit sowohl auf Basis von Sterbe- als auch Inzidenzdaten Hinweise, dass vor allem früh auftretende Brusttumoren zu den erhöhten Fallzahlen beitragen.

Abweichend von nw- und syn-KSS gab es für Expositionen gegenüber wg-KSS nach den vorliegenden Daten nur beschränkte Hinweise auf das expositionsbedingte Krebsrisiko für Brusttumoren.

Als Hauptunsicherheiten für einen möglichen Zusammenhang von Brustkrebs und KSS-Exposition sind zu nennen:

- die unklare Rolle von PAK als mögliche Ursache für expositionsbedingten Brustkrebs, zumal dieser Einfluss bei syn-KSS nicht als relevant angesehen werden kann,
- die unklare Expositionsschätzung für lange zurückliegende Exposition,
- mögliche Unterschiede der damals verwendeten im Vergleich zu heutigen Rezepturen.

### **3.3.6 Lunge und Respirationstrakt**

Die Lunge wird unabhängig von den Relevanzkriterien betrachtet, da sie für die inhalative Exposition das relevante Zielorgan (Respirationstoxizität) darstellt und in einer Tierstudie ein wg-KSS eine krebserzeugende Wirkung in der Lunge von Mäusen verursachte (siehe Abschnitt 3.4).

In den früheren Auswertungen durch NIOSH (1998) wurden im Rahmen der Betrachtung von Tumoren des Respirationstrakts auch Kehlkopftumoren mit beträchtlicher Evidenz den nichtwassermischbaren KSS zugeordnet und mit beschränkter Evidenz der wassergemischten und semisynthetischen KSS. In neueren Arbeiten ergab sich hierzu keine zusätzliche Evidenz, so dass diese Tumorlokalisation hier nicht gesondert diskutiert wird. In einigen Übersichtsarbeiten aus Bewertungen nach dem Publikationsjahr 2000 sind jedoch Kehlkopftumoren weiterhin angesprochen und werden deshalb in diesem Zusammenhang auch in der vorliegenden Auswertung eingeordnet (siehe unten bei „Diskussion“ sowie in Abschnitt 3.6; Kapitel 0).

- KSS, ohne Differenzierung nach KSS-Typen
  - Eisen et al. (2001) beobachteten bei weißen (1002 Fälle), nicht aber schwarzen Männern (153 Fälle), eine signifikant erhöhte Standardmortalitätsrate (SMR) für den Gesamtzeitraum 1941-1994 von 1,08 (CI 1,02-1,15). Für den späteren Beobachtungszeitraum von 1985-1994 stieg die SMR mit 1,16 (CI 1,05-1,28) noch etwas an. Rauchen als Störfaktor wurde nicht berücksichtigt (Qualitätsstufe C).
  - In der Studie von Friesen et al. (2012) war die SMR auf Basis von 106 Fällen bei Frauen mit 2,08 (CI 1,71-2,52) signifikant erhöht. Die Autoren diskutieren als Ursache für diesen Befund aber den nicht korrigierten Raucherstatus.
  - Im aktuellen Follow-up der GM-Kohorte war für die Gesamtkohorte die SMR bei 1891 Fällen mit 1,07 (CI 1,02-1,12) signifikant erhöht (Costello et al., 2020).
  - Bei Kazerouni et al. (2000) betrug für den gesamten Atemtrakt auf Basis von 289 Fällen die SMR für das Gesamtkollektiv 1,08 (CI 0,96-1,21). Bei hoch Exponierten (nicht weiter quantifiziert) war sie signifikant erhöht (SMR 1,18, CI 1,02-1,35), jedoch ohne Zeit-Wirkungsbeziehung. Für die Lunge allein ergab sich analog eine SMR von 1,12 (CI 0,99-1,26) und 1,22 (CI 1,05-1,40), mit Zeit-Wirkungsbeziehung (Zunahme bei mehr als 5 Jahren Expositionsdauer im Vergleich zu weniger als 5 Jahren Expositionsdauer). Wie bei den Studien der Arbeitsgruppe von Eisen erfolgte keine Korrektur auf Rauchen (Qualitätsstufe C).
  - Garcia et al. (2017) ermittelten mittels g-Estimate bei der GM-Kohorte für den Endpunkt Lungentumoren einen healthy worker survivor-Effekt, d.h. ein höheres Risiko für vorzeitiges Verlassen des Arbeitsplatzes infolge von KSS-Exposition (signifikant für die Altersgruppen bis 55 Jahre).
- nw-KSS
  - Bei nw-KSS und Kategorisierung der Exposition zeigte sich bei Eisen et al. (2001) eine leicht verminderte RR (nicht signifikant) ohne Dosis-Wirkungsbeziehung. Die retrospektiv geschätzten durchschnittlichen Expositionen lagen bei dieser Studie um 1 mg/m<sup>3</sup> bis Beginn der 70er Jahre, danach unter 0,5 mg/m<sup>3</sup>. Als Maximalwert wurden 10 mg/m<sup>3</sup> angegeben.
  - Eine Risikoanalyse dieses Kollektivs durch Chevrier et al. (2012) mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit g-Estimate (berücksichtigt healthy worker survivor-Effekt) ergab eine signifikante HR von 1,07 (CI 1,04-1,14) für 5 Jahre bei nicht quantifizierter Expositionshöhe.
  - Im aktuellen Follow-up der GM-Kohorte waren für die Gesamtkohorte die HR nach einem nicht signifikanten Anstieg in der niedrigsten Expositionskategorie für nw-KSS

dosisabhängig vermindert. Die durchschnittliche Exposition wurde mit  $0,66 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  angegeben (Costello et al., 2020) .

- Friesen et al. (2009) ermittelten bei Expositionskategorisierung in der höchsten Gruppe ( $\geq 5,15 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) eine HR durchgängig  $< 1$  (nicht signifikant) für das Auftreten von Lungentumoren bei Männern.
- Bei einer Analyse auf ursächliche Komponenten der KSS ergab sich für dasselbe Kollektiv mittels Wald-Regression eine schwach negative Korrelation für nw-KSS, für PAK war sie nichtsignifikant positiv (Friesen et al., 2011).

- wg-KSS

- Bei Eingrenzung auf Schleiftätigkeiten und Kategorisierung der Exposition zeigte sich bei Eisen et al. (2001) eine verminderte RR (Mortalitätsrisiko) mit negativer Dosis-Wirkungsbeziehung, in der mittleren und höchsten Expositionskategorie ( $> 2-12$  und  $> 12 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) mit 0,82 und 0,80 signifikant. Die retrospektiv geschätzten durchschnittlichen Expositionen waren bei dieser Studie in den 50er Jahren  $3 \text{ mg/m}^3$ , dann abfallend bis  $< 0,5 \text{ mg/m}^3$  in den 70er Jahren. Als Maximalwert wurden  $15 \text{ mg/m}^3$  angegeben. Semisyn-KSS wurden in der GM-Kohorte den wg-KSS zugeordnet. Insofern gelten die dort erhobenen Befunde auch für diesen KSS-Typ.
- Im aktuellen Follow-up der GM-Kohorte waren für die Gesamtkohorte die HR (Mortalitätsrisiko) nahezu unverändert bis leicht vermindert. Die Exposition wurde mit durchschnittlich  $4,41 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  angegeben (Costello et al., 2020).
- Friesen et al. (2009) ermittelten bei Expositionskategorisierung für das Auftreten von Lungentumoren bei Männern in der höchsten Expositionskategorie von  $> 20 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  eine HR von 1,08 (Erkrankungsrisiko, nicht signifikant, alle anderen HR  $< 1$ ).
- Bei einer Analyse auf ursächliche Komponenten der KSS ergab sich für dasselbe Kollektiv mittels Wald-Regression eine signifikant positive Korrelation für wasserbasierte KSS, für wg-KSS war sie nicht signifikant positiv (Friesen et al., 2011). Allerdings wird in der Diskussion der Autoren ein vermindertes Risiko für Lungentumoren angegeben (und auch mit anderen Studien gestützt), so dass diese widersprüchlichen Angaben angesichts der weiteren vorliegenden Daten der Klärung bedürfen.

- syn-KSS

- Bei Differenzierung nach KSS-Typ und Kategorisierung der Exposition zeigten sich bei Eisen et al. (2001) dosisabhängig und in der höheren Kategorie ( $> 1 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) signifikant verminderte Risiken (SMR 0,79; CI 0,63-0,98) (Qualitätsstufe C). Die retrospektiv geschätzten durchschnittlichen Expositionen waren bei dieser Studie ab der Einführung in den 70er Jahren  $< 1 \text{ mg/m}^3$ , maximal  $5 \text{ mg/m}^3$ .
- Mehta et al. (2010) fanden in der GM-Kohorte bei Berücksichtigung von  $< 20$  Jahren Exposition eine negative Korrelation zwischen syn-KSS in Koexposition mit Bioziden und Lungenkrebs (Mortalitätsrisiko) . Bei  $> 20$  Jahren war das Risiko leicht, aber nicht signifikant erhöht. Der inhibierende Einfluss war speziell auf die Koexposition mit Bioziden zurückzuführen. Es ist aber unklar, ob dieser zeitliche Effekt auf den mittlerweile erhöhten Biozideinsatz zurückzuführen ist. Syn-KSS verursachten, speziell bei länger zurückliegender Exposition, leicht erhöhte, nicht signifikante Mortalität durch Lungentumoren.

- Im aktuellen Follow-up der GM-Kohorte waren für die Gesamtkohorte die HR (Mortalitätsrisiko) ohne Dosisabhängigkeit abwechselnd leicht vermindert bis erhöht. Die Exposition wurde mit durchschnittlich  $0,44 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  angegeben (Costello et al., 2020).
- Friesen et al. (2009) ermittelten bei Expositions kategorisierung für das Auftreten von Lungentumoren bei Männern mit 20 Jahren lag-Phase HR von maximal 1,11 (CI 0,73-1,70) in der mittleren Expositions-kategorie, bei höheren Expositionen wieder abnehmend bis zu 0,89 bei  $> 2,27 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$  (Erkrankungsrisiko; nicht signifikant, ohne Dosis-Wirkungstrend).
- Ein nicht erklärlicher Widerspruch ergibt sich zu Friesen et al. (2011), welche aus obiger Studie beim selben Kollektiv die stärkste, signifikante Wirkung wasserbasierter KSS, speziell syn-KSS mit fast signifikanter Korrelation ermittelten. Allerdings wird in der Diskussion der Autoren ein vermindertes Risiko für Lungentumoren angegeben (und auch mit anderen Studien belegt), so dass diese widersprüchlichen Angaben angesichts der weiteren vorliegenden Daten der Klärung bedürfen.
- Garcia et al. (2018b) modellierten bei einem Verzicht auf syn-KSS minimal, nicht signifikant erniedrigte RR für Lungentumoren, entsprechend einer leicht positiven Korrelation zwischen syn-KSS und Lungentumoren. Der Verzicht auf Biozide hätte einen gegensätzlichen Effekt, d.h. den Bioziden wird ein protektiver Effekt zugeordnet.

### **Diskussion und Schlussfolgerung**

In den beiden großen Kohorten der US-amerikanischen Automobilproduktion wurden ohne Korrektur des Rauchverhaltens bei undifferenzierter Betrachtung der KSS-Typen signifikant erhöhte Sterberisiken gefunden, sowohl bei getrennter Betrachtung von Männern und Frauen als auch bei Gesamtauswertung. Allerdings zeigten sich bei den Auswertungen nach den verschiedenen KSS-Typen überwiegend verringerte Risiken. Dies deutet darauf hin, dass andere, unberücksichtigte Faktoren, wie z.B. das Rauchen eine Rolle spielen könnten.

Damit ergibt sich zwar auf Basis der vorliegenden Humandaten kein ausreichender Verdacht auf kanzerogene Wirkung in der Lunge nach KSS-Exposition. Nach den vorliegenden Daten ist allerdings ein healthy-worker-survivor-Effekt zu unterstellen, d.h. ein gehäuftes vorzeitiges Verlassen des Arbeitsplatzes. Dies erscheint plausibel, da nichtmaligne Effekte der Atemwegseffekte dokumentiert sind (siehe Teil I dieser Machbarkeitsstudie).

Ein Verdacht auf krebserzeugende Wirkung beim Menschen besteht auf Basis der tierexperimentellen Daten (vgl. Abschnitt 3.4).

Zeka et al. (2011) zeigten mittels eines 2-Stufenkrebsmodells, dass nur schwache Evidenz besteht, dass KSS bei der Entstehung von lokalem Krebs im Respirationstrakt (hier: Kehlkopfkrebs) bei der Initiation oder bei Promotion und maligner Transformation eine wesentliche Rolle spielen.

In Gesamtbetrachtung scheint also ein Krebsverdacht für das Zielorgan Lunge mit sehr großen Unsicherheiten behaftet. Eine Einschätzung von Li et al. (2003) einer fraglichen Evidenz für Atemwegstumoren beruht auf Daten vor 2000, wird jedoch auch in dieser aktualisierten Analyse bestätigt. Mirer (2003) leitet aus den bis dahin vorliegenden Daten „no evidence“ für Lungentumoren aus Exposition gegenüber KSS ab.

### 3.3.7 Andere Krebslokationen (ohne differenzierte Auswertung)

Verdachtsmomente auf ein expositionsbedingtes erhöhtes Krebsrisiko bestehen auch für weitere Lokalisationen, die jedoch aufgrund der Prioritätskriterien (Abschnitt 2.2) in dieser Analyse nicht näher ausgewertet wurden. Es wurden nur solche Studien in der folgenden Liste aufgeführt, bei denen in einer neueren Studie entweder eine Dosis-/Wirkungsbeziehung aus dem zugehörigen Forest plot erkennbar war und/ oder bei der ein eindeutig signifikantes Krebsrisiko für die Exponierten in der angegebenen Studie (Referenz) ausgewiesen ist.

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>KSS-typ</b>	<b>Referenz</b>
Hauttumoren	nw	Costello et al. (2011); Sim et al. (2020); Costello et al. (2020)
Magentumoren	nw, wg, syn	Costello et al. (2020)
Lebertumoren	nw	Costello et al. (2020)
Hirntumoren	wg, syn	Costello et al. (2020)
Leukämie	syn	Costello et al. (2020)
Colon	nw	Izano et al. (2019)
Männliche Keimzellen	nw	Behrens et al. (2012) (nur bei dermalen Exposition!); Giannandrea (2020)

### 3.3.8 Krebs ohne Zuordnung der Krebslokalisation

In der aktuellen Untersuchung der gesamten GM-Kohorte (Costello et al., 2020) zeigten Gesamtsterblichkeit (SMR 0,91; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,89–0,92) sowie die Krebssterblichkeit (SMR 0,96, CI 0,94–0,99) einen signifikanten healthy worker-Effekt. In der früheren Analyse des Kollektives durch Eisen et al. (2001) wurden bei weißen Männern leicht erhöhte Sterblichkeit sowie Krebssterblichkeit beobachtet, welche für den späten Beobachtungszeitraum 1985-1994 signifikant waren (1,10; CI 1,07-1,13 sowie 1,14; CI 1,08 und 1,21). In beiden Erhebungen war die SMR für Krebs im Vergleich zu allen Todesfällen leicht erhöht. Schwarze Männer zeigten im Gegensatz zu den weißen Männern einen healthy worker-Effekt und nicht signifikant reduzierte Tumorraten mit SMR < 1.

Dieser Unterschied geht zumindest zum Teil auf methodische Unterschiede zurück: Bei der aktuellen Studie von Costello et al. (2020) wurden im Unterschied zu der von Eisen et al. (2001) schwarze Männer und zusätzlich Frauen zusammen ausgewertet. Wenn man die SMR-Daten von schwarzen und weißen Männern unter Gewichtung der Kollektivgrößen mittelt, ergäbe sich bereits für 2001 eine etwas niedrigere Krebssterblichkeitsrate von 1,03.

Für die weitergehenden Unterschiede im Ergebnis der Studien werden diskutiert:

- healthy worker Effekt
- Anderes Zeitfenster der Exposition mit unterschiedlicher Expositionshöhe (unwahrscheinlich, da die erfassten Studien bei Costello et al. (2020) trotz neuem Publikationsdatum nur den Expositionszeitraum bis 1995 umfassten!),

- Unterschiedliche Empfindlichkeit in verschiedenen Lebensphasen.

Diese Erklärungen enthalten relevante Unsicherheiten und sind derzeit nicht eindeutig zu interpretieren.

Insgesamt schwächt sich also anhand der aktuellen Daten von 2020 die Evidenz für eine auf die Gesamtkohorte bezogenen erhöhten Krebssterblichkeit durch KSS-Exposition gegenüber der früheren Analyse von 2001 etwas ab, was teilweise, aber nicht vollständig methodisch bedingt ist.

### 3.4 Tierexperimentelle Studien

Die meisten Daten zur krebserzeugenden Wirkung von KSS im Tierversuch sind für eine aktuelle Bewertung nicht heranzuziehen, da sie mit KSS durchgeführt wurden, die entweder explizit einen hohen Nitrosamingehalt oder einen hohen PAK-Gehalt aufwiesen. Bei diesen älteren Studien fanden sich unter anderem Hauttumoren, und Lungenkrebs sowie Pankreaskrebs in den Versuchstieren nach KSS-Applikation (dermale Verabreichung). Einen Überblick über diese älteren Studien liefert NIOSH (2001).

Adäquate neuere Studien wurden im Rahmen des National Toxicology Program (NTP) der USA durchgeführt. In diesem Rahmen wurden in Langzeitstudien 2 Produkte (ungebrauchte KSS) getestet:

- CIMSTAR 3800 (semisyn-KSS), F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (NTP, 2015; Ryan et al., 2017)
- Trim VX (wg-KSS), Wistar- oder F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (NTP, 2016; Ryan et al., 2017)

Je 50 Tiere pro Geschlecht und Dosis wurden gegenüber Konzentrationen von 0, 10, 30 und 100 mg/m<sup>3</sup> (gesamtes Aerosol) an 6 h/d, 5 d/w exponiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle II-2 gelistet. Zu den beobachteten nichtkanzerogenen Wirkungen verweisen wir auf Teil I.

**Tabelle II-2: Tierexperimentelle Studien zu respirationstoxischen Effekten nach KSS-Exposition**

Inzidenzen bei 0, 10, 30 und 100 mg/m <sup>3</sup>		Wertung des NTP
<b>CIMSTAR 3800 (semisyn-KSS)</b>		
Ratten	<b>MÄNNLICHE TIERE:</b> Prostata, Adenome oder Karzinome 1/50, 1/50, 2/50, 3/50  <b>WEIBLICHE TIERE:</b> Haut, Papillome oder Keratoakanthome 0/50, 0/50, 0/50, 4/50	Fragliche (equivocal) Evidenz (beide Geschlechter)

Inzidenzen bei 0, 10, 30 und 100 mg/m <sup>3</sup>		Wertung des NTP
<b>CIMSTAR 3800 (semisyn-KSS)</b>		
	Uterus, Adenokarzinome oder Müller'sche Tumoren (1/50, 4/50, 5/50, 6/50) Anmerkung: Die historische Rate der Prostatatumore bei diesem Rattenstamm lag bei insgesamt 6 vorliegenden Studien des NTP im Bereich 0 – 1 pro 50 Tiere, gemittelt 2/299 (0.67%)	
Mäuse	<b>MÄNNLICHE TIERE:</b> negativ <b>WEIBLICHE TIERE:</b> Schilddrüse, follikuläre Karzinome 0/50, 0/48, 0/50, 3/50 Lunge, alveoläre/bronchioläre Adenome oder Karzinome 4/50, 5/50, 6/50, 12/50	Keine Evidenz (männliche Tiere) Begrenzte Evidenz (weibliche Tiere)
<b>Trim VX (wg-KSS)</b>		
Ratten	<b>MÄNNLICHE TIERE:</b> Lunge, alveoläre/bronchioläre Adenome oder Karzinome 0/50, 0/50, 0/50, 3/50 <b>WEIBLICHE TIERE:</b> Lunge, alveoläre/bronchioläre Adenome 0/50, 0/50, 1/50, 3/50	Fragliche (equivocal) Evidenz (beide Geschlechter)
Mäuse	<b>MÄNNLICHE TIERE:</b> Lunge, alveoläre/bronchioläre Adenome oder Karzinome 14/50, 14/50, 11/49, 23/50 <b>WEIBLICHE TIERE:</b> Lunge, alveoläre/bronchioläre Adenome oder Karzinome 9/50, 8/50, 8/50, 20/50	Eindeutige (clear) Evidenz (beide Geschlechter)

Unter den Bedingungen dieser Studien zeigte sich also für TRIM VX eine eindeutige lungenkanzerogene Wirkung in Mäusen bei fraglicher Evidenz in Ratten. Im Peer Review merkte einer der Experten an, dass die Befunde (keine Gentoxizität, keine systemischen Wirkungen) einen nichtgentoxischen Mechanismus vermuten lassen. Bei CIMSTAR 3800 traten die Lungentumoren in Mäusen in geringerem Umfang auf (some evidence), in Ratten waren keine Tumoren der Lunge zu beobachten.

### 3.5 Ergänzende Informationen (Gentoxizität, Einzelstoffdaten)

#### 3.5.1 Gentoxizitätsdaten zu KSS-Gemischen

Im Gegensatz zu einer Fülle von Testungen von KSS-Inhaltsstoffen liegt für Gentoxizitätstests mit KSS-Rezepturen nur eine begrenzte Anzahl von Studien vor.

Kleber et al. (2002) untersuchten fünf wg-KSS im Ames-Test, wobei sich zwei als mutagen erwiesen. Als ursächlich für die Mutagenität wurde bei nachfolgenden Einzeluntersuchungen die Formaldehyd-Abspalter 5-Ethyl-3,7-dioxa-1-azabicyclo[3.3.0]octan (EDAO) und N,N',N''-Tris( $\beta$ -hydroxy-ethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin (HHT) identifiziert. Fünf KSS für Minimalmengenschmierung waren nicht mutagen.

Oliveira-Martins et al. (2007) untersuchten in einer brasilianischen Studie vergleichend raffinierte, re-raffinierte und gebrauchte Mineralöle (Motoröl) auf DNA-Schädigung in vivo nach Applikation auf die Haut von Mäusen in einem Mikronukleustest in polychromatischen Erythrozyten. Während die ungebrauchten raffinierten Öle keine Mikronuklei induzierten, zeigten sich bei re-raffinierten und gebrauchten Ölen signifikant erhöhte Mikronuklei. Die Autoren vermuten unter anderem den PAK-Gehalt und den Gehalt an Metallen als möglicherweise ursächlich für die beobachtete Gentoxizität. Die Studie ist auch deshalb von Interesse, weil hier nicht eine inhalative Aufnahme sondern eine perkutane Aufnahme erfolgte. Dies deutet auf mögliche kanzerogene Effekte nach Hautkontakt mit nw-KSS (vgl. Teil III dieser Machbarkeitsstudie).

Im Rahmen des NTP wurde eine Reihe von KSS auf gentoxische Effekte getestet. Die Befunde<sup>2</sup> sind in der folgenden Tabelle II-3 zusammengefasst.

**Tabelle II-3: Gentoxizitätsbefunde zu KSS-Gemischen aus NTP-Studien**

KSS	Gentoxizität	Inhaltsstoffe (nach MSDS der Hersteller)	Gehalt
<b>Syntilo 1023 (syn)</b>	Amestest: negativ	Triethanolamin	15-20%
	Mikronukleustest:	1,1'-Iminodipropan-2-ol	5-10%
	Ratte: negativ	Amin neutralisierte Carbonsäuren	
	Maus: Männliche Tiere fraglich, Weibliche Tiere negativ	Glycerol	5-10%
		Dinatriumtetraborat, wasserfrei	1-5%
			1-5%
<b>Cimperial 1070 (wg)</b>	Amestest: <b>positiv</b>	Mineralöl	30-60%
		2-Aminoethan-1-ol	5-10%
		Natrium-Alkylbenzolsulfonate	1-5%

<sup>2</sup> <https://ntp.niehs.nih.gov/> Abfrage August 2020

KSS	Gentoxizität	Inhaltsstoffe (nach MSDS der Hersteller)	Gehalt
		Alkohole, C12-18, ethoxyliert und propoxyliert Triethanolamin	1-5% 1-5%
<b>CIMSTAR 3733 (semisyn)</b>	Amestest: nicht eindeutig	Mineralöl 2-Aminoethan-1-ol 1-Aminopropan-2-ol Triethanolamin 2-Amino-2-methylpropanol	Max. 20% Max. 10% Max. 10% Max. 10% Max. 10%
<b>CIMSTAR 3800 (semisyn)</b>	Amestest: schwach positiv Mikronukleustest: Ratte und Maus: negativ	2-Aminoethan-1-ol Mineralöl Triethanolamin Natrium-Alkylbenzolsulfonate 1-Aminopropan-2-ol	3-7% 1-5% 1-5% 1-5% 1-5%
<b>Cimtech 310 (syn)</b>	Amestest: negativ	Triethanolamin Neodecansäure 1-Aminopropan-2-ol	10-30% 5-10% 1-5%
<b>Clearedge 6584 (semisyn)</b>	Amestest: negativ	Grundöl Mineralöl, proprietär (2-Methoxymethylethoxy)propanol Fettsäuren, Tallöl, Verbindungen mit Ethanolamin 1,2-Propylenglykol 2-Aminoethan-1-ol 3-Iod-2-propinylbutylcarbammat	15-20% 1-5% 1-5% 1-5% 1-5% 1-5% 0,1-1%
<b>Superedge 6768 (wg)</b>	Amestest: <b>positiv</b>	Grundöl Mineralöl, proprietär Fettsäuren, Tallöl-, Kaliumsalze Fettsäuren, Tallöl-, Verbindungen mit Diisopropanolamin 2,2',2''-(hexahydro-1,3,5-triazine-1,3,5-triyl)triethanol (HHT) Talgalkylaminethoxylat Fettsäuren, Tallöl-, Verbindungen mit Isopropanolamin 3-Iod-2-propinylbutylcarbammat	45-50% 1-5% 1-5% 1-5% 1-5% 1-5% 1-5% 0,1-1%
<b>Trim 229 (syn)</b>	Amestest: negativ	Triethanolamin	20-30%

KSS	Gentoxizität	Inhaltsstoffe (nach MSDS der Hersteller)	Gehalt
		2-Aminoethan-1-ol	30-40%
<b>Trim SC210 (semisyn)</b>	Amestest: <b>positiv</b> Mikronukleustest: Ratte: fraglich Maus: negativ	Triethanolamin Mineralöl 2-Aminoethan-1-ol	10-20% 1-10% 1-10%
<b>TRIM VX (wg)</b>	Amestest: negativ Mikronukleustest- Ratte und Maus: negativ	Triethanolamin Mineralöl	1-10% 30-40%

Die Befunde sind demnach heterogen und positive Befunde im AMES-Test sind weder definierten Inhaltsstoffen eindeutig zuzuordnen, noch bestimmten KSS-Typen zuzuordnen. Bei dem im Kanzerogenitätstest bei Mäusen positiv getesteten wg-KSS Trim VX waren die Gentoxizitätstests mit dem Produkt negativ.

#### **Oxidativer Stress:**

Oxidativer Stress wird sowohl mit nichtkanzerogenen Effekten in Verbindung gebracht (COPD, Asthma, koronare Herzerkrankungen) wie mit Kanzerogenität (Ayres et al., 2008). KSS können oxidativen Stress auslösen und oxidativer Stress kann zu sekundärer Gentoxizität und zu Krebs führen. Eine Eingrenzung, unter welchen Bedingungen KSS-Gemische oxidativen Stress bei Inhalation am Arbeitsplatz herbeiführen, ist auf dieser Datenbasis derzeit nicht möglich.

Shvedova et al. (2002) zeigten diesen Effekt in der Lunge von Mäusen, welche subchronisch gegenüber einem semisyn-KSS exponiert waren. So waren bei den exponierten Tieren die Spiegel der Proteinthiolgruppen, von Ascorbat und der Vitamin E-Gehalt (Antioxidans) vermindert. Bei Vitamin E-defizientem Futter verstärkten sich die Effekte.

Eine neuere Schweizer-Französische Studie OXIGENOCOM (2020) berichtet von in vivo-klastogenen Befunden in der Mundschleimhaut von KSS-Exponierten bei wasserbasierten und nichtwassermischbaren, gebrauchten KSS (stärker assoziiert mit Dampfphase als mit Partikelphase) bei niedriger Expositionshöhe. Entsprechende klastogene Effekte können durch oxidativen Stress hervorgerufen werden, wie er in der gleichen Studie gezeigt und als expositionsbedingt eingeordnet wurde (vgl. Teil I; Abschnitt 3.5).

### **3.5.2 Inhaltsstoffe, Verunreinigungen und Reaktionsprodukte mit bekannter Relevanz für krebserzeugende Effekte**

#### **3.5.2.1 KSS-Inhaltsstoffe**

Tabelle II-4 gibt einen Überblick zu KSS-Inhaltsstoffen, die als „krebverdächtig“ oder „krebserzeugend“ anzusehen sind. Basis für die Zusammenstellung ist die VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Stoffliste (Stand: 2020) mit einzelnen Ergänzungen aus unterschiedlichen Quellen. Die folgenden Erläuterungen zu einigen ausgewählten Stoffen oder Stoffgruppen erläutern die Tabelle.

## 2- Mercaptobenzothiazol

Dieser Buntmetallinhibitor war zumindest früher häufig in KSS zu finden. Die Substanz wird als „krebsverdächtig“ eingestuft und scheint in Deutschland nicht mehr eingesetzt zu werden. Eine Registrierung im Rahmen der Biozidanmeldung erfolgte in Europa nicht. Eine neuere Studie, bei der die Krebshäufigkeit bei Personen untersucht wurde, die gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol beruflich exponiert waren, zeigte Krebs in verschiedenen Lokalisationen, u.a. in der Blase. Befunde zur Genotoxizität sind widersprüchlich oder negativ. Die Krebsagentur der Weltgesundheitsorganisation IARC bewertet die Substanz als „wahrscheinlich humankanzerogen“ (Kategorie 2A) (IARC, 2018).

## Chlorparaffine

Kurz- und mittelkettige Chlorparaffine können in KSS als Hochdruckzusätze (EP-Zusätze) enthalten sein. Die Substanzgruppe stellt insbesondere wegen ihrer Persistenz in der Umwelt ein ökotoxikologisches Problem dar. Darüber hinaus wurde in Nagetieren Leberkrebs nach Exposition gegenüber Chlorparaffinen gefunden. Allerdings wird für diese Wirkung kein genotoxischer Mechanismus der Krebsentstehung verantwortlich gemacht. Stattdessen scheint ein speziesspezifisches Wirkprinzip bei dem Leberkrebs vorzuliegen, das für den Menschen keine relevante Rolle spielt. Zugleich wird in Nagern bei männlichen Ratten Nierenkrebs gefunden und bei weiblichen Ratten Schilddrüsenkrebs. Die Humanrelevanz dieser Tumoren kann nicht abschließend eingeordnet werden. Bösartige Lymphome werden erst bei sehr hohen Expositionskonzentrationen erwartet. Kurzkettige Chlorparaffine werden als „krebsverdächtig“ (Kanzerogenitätskategorie 2 nach CLP; H351) eingestuft (EFSA CONTAM Panel, 2020).

## Naphthenische Säuren

In semisynthetischen und synthetischen KSS wurden naphthenische Säuren (Gemisch aus alkylierten Cyclopentan- und Cyclohexancarbonsäuren) verwendet, die mit Krebsverdacht verbunden sind (ILMA, 2003). Zwar wurden diese Verbindungen nach ILMA inzwischen ersetzt, es liegen jedoch auch aktuellere Sicherheitsdatenblätter zu KSS vor, die naphthenische Säuren enthalten<sup>3</sup>. Eine genauere Einordnung der Relevanz dieses Krebsverdachts konnte im vorliegenden Rahmen nicht vorgenommen werden.

## Formaldehyd und Formaldehydabspalter

Formaldehyd ist derzeit in der EU als Kanzerogen der Kategorie 1B eingestuft. Aus tierexperimentellen und Humanbefunden wird vor allem eine krebserzeugende Wirkung im Respirationstrakt und Leukämie diskutiert, jedoch jeweils erst in höheren Konzentrationen,

---

<sup>3</sup> e.g., [SCO-5L.pdf \(vinnybyrne.com\)](#) (Recherche: 9.12.2020)

bei denen der Arbeitsplatzgrenzwert von zur Zeit 0,3 ppm überschritten wird. Sollte Formaldehyd in niedrigeren Konzentrationen auch zum Krebsrisiko beitragen, so ist ein sublinearer Expositionsrisikoverlauf anzunehmen, bei dem bei niedriger Expositionshöhe demnach eine lineare Risikoextrapolation eine deutliche Risikoüberschätzung beinhalten würde. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Formaldehydabspalter auch zu erhöhten Konzentrationen von freiem Formaldehyd im KSS führen können. Der Restgehalt von freiem Formaldehyd ist nach Maßgabe der VKIS-VSI-IGM Stoffliste für KSS in Deutschland zu benennen, jedoch wird kein tolerabler Maximalgehalt spezifiziert. Eine differenzierte Diskussion der krebserzeugenden Wirkung und der Grenzwertbegründung enthält das AGS-Begründungsdokument (AGS, 2015).

**Tabelle II-4: Als krebserzeugend oder krebserverdächtig eingestufte Inhaltsstoffe und Stoffe mit Hinweisen auf mutagenes oder kanzerogenes Potenzial mit unzureichender Datenlage nach VKIS – VSI – IGM –BGHM- Stoffliste für KSS (Stand Dezember 2020)**

Komponente (CAS-Nr.)	Kommentar
2-Amino-1-butanol (CAS-Nr. 13054-87-0 oder 96-20-8)	Toxikologische Daten zur Mutagenität fehlen
2-Amino-2-ethyl-1,3- propandiol (AEPD) (CAS-Nr. 115-70-8)	Toxikologische Daten zur Mutagenität und zur wiederholten Applikation fehlen
Carbendazim (CAS-Nr. 10605-21-7)	Keimzellmutagen; Verbotsliste 3.1 der VKIS-VSI-IGM Stoffliste für KSS (Beschränkung auf max. 0,1 Gew.% im KSS); vgl. auch Kirkland et al.,(2014)
Chlorparaffine, kurzkettige (C10-C13)	EP-Zusatz; Krebsverdacht (H351)
N-Cyclohexylhydroxydiazon- 1-oxid, Kaliumsalz (66603-10-9)  (N-Cyclohexyl-N-nitrosohydroxylamin, Kaliumsalz, K-HDO)	Biozider Wirkstoff  Verdacht auf Wirkung als nitrosierendes Agens
1,6-Dihydroxy-2,5-dioxahexan (3586-55-8)	Toxikologische Daten zur Mutagenität und zur wiederholten Applikation fehlen  Biozider Wirkstoff  Restgehalt von freiem Formaldehyd im Biozidprodukt ist anzugeben

Komponente (CAS-Nr.)	Kommentar
Di-n-butylphosphat (CAS-Nr. 107-66-4)	H351; Verdacht auf krebserzeugende Wirkung
Destillate aus Erdöl, mit Wasserstoff behandelte, schwere	H350, kann Krebs erzeugen
5-Ethyl-3,7-dioxa-1-azabicyclo[3.3.0] octan (EDAO) (7747-35-5)	Daten zur Anwendung fehlen; Mutagenitätsverdacht; vgl. Kleber et al. (2002)
Formaldehyd (als Verunreinigung oder durch Abspaltung aus Formaldehyddepotstoffen) (CAS-Nr. 50-00-0)	aus Bioziden; H350, kann Krebs erzeugen
3,3'-Methylen-bis-(5-methyloxazolidin) (CAS-Nr. 66204-44-2)	Formaldehyd-Depot-Verbindung; Biozid H350, kann Krebs erzeugen
N,N'-Methylenbismorpholin (CAS-Nr. 5625-90-1)	Formaldehyd-Depot-Verbindung; Biozid H350, kann Krebs erzeugen
N-Phenyl-2-naphthylamin (CAS-Nr. 135-88-6)	Alterungsschutzmittel, aromatisches Amin; Kanzerogenitätsverdacht (H351); MAK-Krebskategorie 3B (DFG)
Tetrahydro-1,3,4,6-tetrakis-(hydroxymethyl)imidazo-[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)-dion (CAS-Nr. 5395-50-6)	Formaldehyd-Depot-Verbindung; Biozid H350, kann Krebs erzeugen
Thiabendazol (CAS-Nr. 148-79-8)	Keimzellmutagen der Kategorie 5 (DFG), Der Stoff wurde im Rahmen der Biozidverordnung nicht notifiziert und sollte daher nicht mehr in KSS vorkommen.  Nach der VKIS-VSI-IGM Stoffliste für KSS ist der Stoff zu deklarieren.
1,3,4,6-Tetra(hydroxymethyl)-1,3,4,6-tetraazabicyclooctan-2,5-dion (5395-50-6)	Toxikologische Daten fehlen  Biozider Wirkstoff Restgehalt von freiem Formaldehyd im Biozidprodukt ist anzugeben
1,3,5-Tris-(2-hydroxypropyl)-hexahydro-1,3,5-triazin (25254-50-6)	Toxikologische Daten zur Mutagenität und zur wiederholten Applikation fehlen; vgl. Kleber et al. (2002)  Biozider Wirkstoff

Komponente (CAS-Nr.)	Kommentar
	Restgehalt von freiem Formaldehyd im Biozidprodukt ist anzugeben

### 3.5.2.2 Reaktionsprodukte

#### **Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)**

PAK entstehen als Reaktionsprodukt in überhitzten und gealterten KSS, vor allem bei nichtwassermischbaren KSS, können in alten Rezeptoren aber auch bereits im ungebrauchten Öl enthalten sein. Bei hochraffinierten neuen Ölen, wie sie in Europa Standard sind, scheinen PAK weder im neuen Produkt noch im gebrauchten KSS eine relevante Rolle zu spielen. Benzo(a)pyren als Leitsubstanz für PAK und weitere Vertreter dieser Stoffgruppe sind als Kanzerogene eingestuft. Damit ist auch bei niedrigen Konzentrationen grundsätzlich ein Risiko für gentoxische Effekte (und für eine krebserzeugende Wirkung) gegeben (AGS, 2010).

#### **Nitrosamine**

Nitrosamine stellen ein Reaktionsprodukt in gebrauchten KSS dar, wenn die entsprechenden Ausgangsstoffe im KSS enthalten sind, bzw. zugefügt oder eingeschleppt werden. Fuchs et al. (1995) bestimmten DNA-Schäden in peripheren Blutzellen von Arbeitern, welche gegenüber Nitrosamin-haltigen KSS exponiert waren. Eine Luftbelastung mit ca.  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Nitrosodiethanolamin (NDELA) korrelierte mit einer zweifach höheren Rate an DNA-Brüchen gegenüber einer Luftbelastung  $< 50 \text{ ng}/\text{m}^3$  (signifikanter Effekt). Ein Vergleich eines mindestens 4,5-stündigen täglichen Aufenthalts in Räumen mit NDELA-Belastung zu einem Aufenthalt  $< 4,5$  Stunden zeigten bei Nichtrauchern eine etwa 1,5-fach erhöhte Rate an DNA-Schäden. Die Mutagenität von Nitrosaminen ist in zahlreichen Studien hinreichend belegt (AGS, 2007b; DGUV, 2010). Damit ist auch bei niedrigen Konzentrationen grundsätzlich ein Risiko für gentoxische Effekte (und für eine krebserzeugende Wirkung) gegeben. In Deutschland liegen entsprechende Verbote für Vorläufersubstanzen von Nitrosaminen in KSS vor (AGS, 2007a; b; DGUV, 2010). Im Ausland liegen jedoch weniger Beschränkungen hinsichtlich der Verwendung von nitrosierbaren Aminen und Nitrit in KSS vor. So konnte zum Beispiel noch 2003 in einer kanadischen Studie bei 100 Beschäftigten ein erhöhter Nitrosamingehalt im Urin nach Exposition gegenüber nitrithaltigen KSS gezeigt werden (Ducos und Gaudin, 2003). Die Autoren diskutieren auch eine perkutane Aufnahme von Nitrosaminen (vgl. Teil III dieser Machbarkeitsstudie). Erhöhte Nitrosamingehalte in KSS wurden auch in einer südkoreanischen Studie von 2007 berichtet<sup>4</sup>. Eine Prüfung der Relevanz einer Nitrosaminbelastung über KSS im europäischen Ausland konnte im Rahmen der vorliegenden Machbarkeitsstudie nicht vorgenommen werden.

<sup>4</sup> [DBPIA-NURIMEDIA \(koreascience.or.kr\)](http://DBPIA-NURIMEDIA(koreascience.or.kr))

### 3.5.2.3 Verunreinigungen

Im Laufe der Verwendung von KSS gelangt bearbeitetes Material (z.B. als Metallabrieb) in den KSS. Dabei kann es sich um krebserzeugende Metalle handeln, die als Partikel oder gelöst/ionisiert im KSS auftreten. Wu et al. (2014) berichten zum Beispiel über die Luftkonzentrationen bei der Metallbearbeitung mit KSS in Taiwan:

Metall	$\mu\text{g}/\text{m}^3$ (GM)	AGW bzw. Toleranzwert ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) in Deutschland
Chrom	39,9	1 (Beurteilungsmaßstab, A-Staub)
Kupfer	59,7	1 (A-Staub, Wert derzeit in Diskussion)
Mangan	48,5	20 (A-Staub)
Nickel	22,8	6 (A-Staub)
Zink	428,5	100 (A-Staub) MAK

Ähnliche problematische Konzentrationen von metallischen Verunreinigungen wurden auch für krebserzeugendes Cadmium, Kobalt und Hartmetall sowie für das krebverdächtige Blei beschrieben.

In Speziallegierungen sind auch andere Metalle in KSS zu finden. Als allgemeine Regel wird darauf verwiesen, dass nichtwassermischbare KSS weniger Metalle aufnehmen als wässrige Emulsionen, während semisynthetische KSS wiederum weniger Metall anreichern im Vergleich zu synthetischen KSS.

## 3.6 Bewertungen der Kanzerogenität von KSS in Übersichtsarbeiten

Mirer (2003) leitet aus den bis dahin vorliegenden Daten eine „clear evidence“ für Kanzerogenität der KSS (ohne Zuordnung zu KSS-Typ und Tumorlokalisation) ab und gibt eine „sufficient evidence“ für Magentumoren an. Mirer (2010) berichtet in seiner Analyse erhöhte Krebsraten für Lunge, Leber, Kehlkopf und Leukämie mit dem Ergebnis einer „strong evidence“ für kanzerogene Wirkungen der KSS und fordert eine Absenkung des Arbeitsplatzgrenzwerts auf  $< 0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ .

In dieser aktualisierten Bewertung von Mirer (2010) ist der Magen nicht mehr als gesichertes Zielorgan aufgeführt, eine Einschätzung, welche sich auf Basis der aktuellen Datenbewertung bestätigt: bei Costello et al. (2020) fanden sich keine Dosis-Wirkungsbeziehungen für die einzelnen KSS-Typen. Die Befunde zur Lunge werden im Detail in Abschnitt 3.3.6 diskutiert. Die dort geschilderten Unsicherheiten hinsichtlich des nicht berücksichtigten Raucherstatus betreffen prinzipiell auch den Kehlkopf. Für dieses Organ konnten zudem in neueren Studien keine Dosis-Wirkungsbeziehungen beobachtet werden (z.B. Costello et al., 2020). Die Einschätzung für die Leber basiert bei Mirer (2010) auf den Studien von Eisen et al. (2001)

sowie Kazerouni et al. (2000), welche durch spätere Untersuchungen (Bardin et al., 2005; Costello et al., 2020) nicht mehr bestätigt wird, speziell im Hinblick auf Dosis-Wirkungsbeziehung der verschiedenen KSS-Typen. Zusätzlich wurden relevante Störfaktoren (Alkohol, Hepatitis) in keiner der Studien berücksichtigt. Für den Endpunkt Leukämie, welcher in den Studien von Eisen et al. (2001) sowie Kazerouni et al. (2000) signifikante Resultate ergab (jedoch auch dort schon ohne klare Dosis-Wirkungsbeziehung), liegen aus den neueren Studien ebenfalls widersprüchliche Daten vor.

Park (2018) leitete auf Basis der bei den einzelnen Organen aufgeführten Risikoabschätzungen für die Gesamtkrebssterblichkeit die Risiken eines Arbeitslebens je nach lag-Phase von 0-20 Jahren von 131-190/1000 bei 0,5 mg/m<sup>3</sup> und 28-42/1000 bei 0,1 mg/m<sup>3</sup> ab (Table 4 in Park, 2018). Dieses Risiko würde bei 0,1 mg/m<sup>3</sup> bereits deutlich über dem in Deutschland als Toleranzrisiko angegebenen zusätzlichen Krebsrisiko von 4:1000 liegen (AGS, 2016).

KSS („metalworking fluids and lubricants“) sind in der Prioritätenliste 2020-2024 der „International Agency for Research on Cancer“ zur Erstellung einer Monografie mit hoher Priorität aufgeführt (IARC, 2019) .

In der niederländischen Begründung des Arbeitsplatzgrenzwerts (HCN, 2011; Montelius, 2017) werden KSS ohne Zuordnung zu speziellen Organen als „krebsverdächtig“ bewertet.

## 4 ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Teil II dieser Machbarkeitsstudie ermöglicht eine Diskussion zur Frage einer möglichen Einstufung von Kühlschmierstoffen als „krebserzeugend“ oder „krebsverdächtig“. Es ist jedoch vorzuschicken:

- Diese Machbarkeitsstudie stellt kein Begründungsdokument für die Krebseinstufung einer Substanz oder von Gemischen wie KSS-Gemischen dar, sondern soll nur die fachliche Hilfe für die Entscheidung liefern, ob eine solche Einstufungsdiskussion erforderlich oder prioritär wäre.
- Darüber hinaus sollen sich aus entsprechenden Hinweisen für mögliche krebserzeugende Wirkungen ggfs. a) ggfs. Forschungsbedarf ableiten, der sowohl epidemiologische Studien wie Auswertungen von gezielten Messreihen wie mechanistische Studien umfassen kann, b) regulatorische Maßnahmen ableiten, die aufgrund der Datenlage sich auch bereits ohne formale Einstufung als präventiv sinnvoll erweisen.
- Diese Machbarkeitsstudie bezieht sich auf die gesundheitliche Bewertung von nachteiligen Wirkungen im „Umgang mit Kühlschmierstoff-Gemischen bei der Metallbearbeitung“ und betrachtet somit keinen Einzelstoff, sondern eine Tätigkeit mit Stoffgemischen heterogener Zusammensetzung. Insofern kommt eine klassische Einstufungsdiskussion nach CLP-Richtlinie (ECHA, 2016) nicht in Betracht. Stattdessen könnte eine (nationale) Einstufung nach TRGS 905 erwogen werden (AGS, 2020). Eine formale Prüfung entsprechender Kriterien und ein entsprechender Einstufungsvorschlag sind jedoch nicht Gegenstand der Machbarkeitsstudie.

In der folgenden Auslistung wird die qualitative Evidenz für einzelne KSS-Typen und Tumorlokalisationen auf Basis der Analyse in Abschnitt 3.3 zusammengefasst:

Nierentumoren	Renale Tumoren wurden dosisabhängig aus mehr als 1 Exponierten-Kollektiv für alle KSS-Typen (aggregiert signifikant und nichtsignifikant für einzelne KSS-Typen) mit Evidenz $syn > nw \gg wg$ KSS gefunden. Es bestehen keine gravierenden Widersprüche in der Bewertung der Datenlage. Die Erkenntnisse stammen aus U.S.-Daten und einer kanadischen Studie. Als Ursachen sind PAK bzw. Nitrosamine nicht auszuschließen (also unterschiedliche Kausalität der Kanzerogenese für verschiedene KSS-Typen plausibel, sofern nicht durch Metallabrieb verursacht)
Rektum	Tumoren des Rektums wurden signifikant und dosisabhängig aus einem Exponierten-Kollektiv (Fall-Kontrollstudie) für alle KSS-Typen mit Evidenz $syn > nw \gg wg$ KSS gefunden. Bei einer aktualisierten Kohortenstudie im gleichen Kollektiv wurde ein erhöhtes Risiko nicht bestätigt. Als Ursache sind PAK nicht auszuschließen. Die Erkenntnisse basieren aus

U.S. amerikanischen Studien. Die Krebslokalisierung bietet keinen Hinweis auf Nitrosamine als Ursache. Das Ergebnis fällt weniger deutlich aus als in früherer Bewertung durch NIOSH (1998).

- Blase** Blasen tumoren wurden signifikant und trendmäßig dosisabhängig bei unterschiedlich Exponierten (Fall-Kontrollstudien) für nw-KSS gefunden. Für andere KSS-Typen gibt es nur marginale und überwiegend nicht-signifikante Hinweise. PAK könnte plausible Ursache sein. US-Studien und auch französische Studien zeigen erhöhtes Risiko. Das Ergebnis deckt sich mit früherer Bewertung von NIOSH (1998).
- Prostata** Prostatatumoren wurden signifikant und bei unterschiedlich Exponierten (Fall-Kontrollstudien) für nw-KSS und wg-KSS gefunden, insbesondere mit Exposition im jüngeren Alter verknüpft. PAK könnte plausible Ursache sein, würde dann aber für wg-KSS auf eine unterschiedliche Ursache hinweisen. Die Daten basieren auf 2 exponierten Kollektiven aus der U.S.-Automobilindustrie. Allerdings zeigte eine der Kohorten, für die keine differenziertere Fall-Kontrollstudie vorliegt, kein erhöhtes Prostatakrebsrisiko. Prostatatumoren wurden in früherer Bewertung durch NIOSH (1998) mit schwächerer Evidenz nur mit nw-KSS in Verbindung gebracht. Prostatatumoren waren auch im Tierversuch dosisabhängig (jedoch nichtsignifikant) bei Exposition gegenüber einem semisynthetischen KSS im Vergleich zur mitlaufende und der historischen Kontrolle erhöht (NTP-Studie).
- Brust** Tumoren der weiblichen Brust wurden signifikant und bei mehr als einem Exponierten-Kollektiv für nw-KSS gefunden und mit Hinweisen auf ein frühes Auftreten des Tumors in Verbindung gebracht. PAK könnte nach nichtsignifikanten Hinweisen eine Ursache sein. Die Daten stammen aus der U.S.-Automobilindustrie und aus einem schwedischen Kollektiv. Auch in Korrelation zu synthetischen KSS gibt es entsprechende signifikante Hinweise, wobei dann ein anderer Wirkmechanismus (nicht PAK) zu vermuten wäre. Brusttumoren wurden in früherer Bewertung durch NIOSH (1998) mangels Daten noch nicht bewertet.
- Lunge** Es gibt zwar mehrere Studien, bei denen die KSS-Exposition signifikant mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert ist, jedoch liegen auch einige epidemiologische Studien ohne auffälligen Befund zum Lungenkrebsrisiko vor. Die Studien mit signifikanten Hinweisen auf Lungenkrebs wurden nicht hinreichend auf das Rauchen kontrolliert, so dass ein kausaler Zusammenhang mit der KSS-Exposition fraglich ist. Die Befunde zu wg-KSS

stützen demnach nur unzureichend die Befunde aus der tierexperimentellen Mäusestudie mit eindeutiger Evidenz für diese Tumorlokalisation. Für Lungentumoren wurden in früherer Bewertung durch NIOSH (1998) schwächere Hinweise für nw- KSS gesehen und keine für wasserbasierte KSS. In dieser NIOSH-Bewertung von 1998 wurde dem Kehlkopfkrebs beträchtliche Evidenz im Zusammenhang mit nw-KSS und schwächere Evidenz für Zusammenhang mit wg-KSS zugeordnet. Zu diesem Endpunkt gibt es jedoch nur unzureichende zusätzliche Hinweise aus neueren Publikationen.

Andere Lokalisationen	Daneben gibt es relevante Verdachtsmomente auf Hauttumoren, Magentumoren, Lebertumoren, Hirntumoren, Leukämie und Colontumoren, die im Rahmen dieser Machbarkeitsstudien nicht im Detail geprüft werden konnten, für die jedoch in einer neueren bewertenden Studie (Publikationsjahre 2019/2020) entweder ein signifikant erhöhtes Krebsrisiko beschrieben ist und/ oder bei denen nichtsignifikant positive Befunde mit Dosis-Wirkungsbeziehung vorliegen.
-----------------------	--

Insgesamt ergibt sich somit **bei nichtwassermischbaren KSS** eine beträchtliche Evidenz für Nieren- und Blasenkrebs und schwächere Evidenz für Rektum-, Prostata-, Brust- und Lungenkrebs. **Bei synthetischen KSS** liegt beträchtliche Evidenz für Nierenkrebs vor und nur schwächere Evidenz für Rektum-, Brust-, Prostata- und Lungenkrebs. **Für wassergemischte und semisynthetische KSS** ergibt sich für keine Tumorlokalisation eine beträchtliche Evidenz. Schwache Hinweise ergeben sich hier jedoch für Prostata-, Rektum-, Niere-, Brust- und Lungentumoren.

Die Gesamtevidenz für eine kanzerogene Wirkung durch KSS-Exposition hat im Vergleich zu früheren Bewertungen leicht abgenommen, was an Veränderungen der Formulierungen und an niedrigerer Expositionshöhe liegen kann. Es gibt jedoch noch mehrere Tumorendpunkte für alle KSS-Typen, für die bei Expositionshöhen bei oder unter  $1 \text{ mg/m}^3$  (Aerosolkonzentration; NIOSH-Methodik) ein erhöhtes Krebsrisiko im Sinne eines begründeten Verdachts befürchtet werden muss.

Auffällig erscheinen negative Humanbefunde zur Lunge, dem primär exponierten Organ bei inhalativer Exposition und dort vorgefundenen (nichtkanzerogenen) respirationstoxischen Effekten. Eine plausible Ursache für diesen Befund könnte im healthy-worker-survivor-Effekt zu sehen sein: nach dem Auftreten nichtmaligner Atemwegseffekte besteht eine höhere Tendenz zum vorzeitigen Verlassen eines Arbeitsplatzes mit KSS-Exposition, und damit verbunden ein geringeres Risiko für Personen speziell mit vorgeschädigten Atemwegen. Angesichts der positiven Befunde in einer validen Tierstudie mit wg-KSS muss die Lunge als Verdachtsorgan einer humankanzerogenen Wirkung angesehen werden.

Wenn eine Einstufung nach TRGS 905 erfolgen würde, erscheinen – vorbehaltlich einer hier nicht möglichen Kriteriendiskussion und eines differenzierteren Assessments - die Hinweise insgesamt deutlich genug, um die Metallbearbeitung mit Kühlschmierstoffen als „krebserdächtige“ Tätigkeit anzusehen.

Diese Hinweise bestehen insbesondere durch:

- Eindeutige positive Befunde in einer tierexperimentellen Mäusestudie bei jedoch unzureichender Bestätigung durch eine zweite Tierspezies oder bei abweichender KSS-Rezeptur.
- Zahlreiche Krebslokalisationen, die mit einem erhöhten Krebsrisiko in epidemiologischen Studien bei verschiedenen KSS-Typen und verschiedenen KSS-Formulierungen in Verbindung gebracht werden können, teilweise mit signifikantem Ergebnis und teilweise mit Dosis-/Wirkungskorrelation.
- Mehrere Hinweise auf mögliche Mechanismen der Kanzerogenese (oxidativer Stress, Gentoxizität von Verunreinigungen und Reaktionsprodukten) und/oder auf mögliche krebserzeugende Verunreinigungen oder Reaktionsprodukte wie PAK und Nitrosamine und Metalle.
- Hinweise auf mögliche krebserzeugende Wirkungen basieren zwar weitgehend auf Daten aus den USA und könnten damit mit grundsätzlich abweichenden Formulierungen und Expositionsbedingungen verknüpft sein, Bestätigungen finden sich jedoch in begrenztem Umfang auch in europäischen und anderen internationalen Studien, bei denen auch Daten aus neueren Expositionszeiträumen zur Evidenz und damit zur Begründung eines Verdachts auf krebserzeugende Wirkung beitragen.

Eine weitergehende Einstufung als humanrelevantes Kanzerogen (im Sinne der Kanzerogenitäts-Kategorie 1B oder 1A der CLP-Kriterien) scheint jedoch – vorbehaltlich einer hier nicht möglichen Kriteriendiskussion und eines differenzierteren Assessments – derzeit nicht angemessen:

- Es ist nicht ohne Weiteres verständlich, dass nur wenige systemische nichtkanzerogene Effekte durch KSS-Exposition beschrieben sind, jedoch zahlreiche systemische Tumorlokalisationen mit KSS-Exposition in Verbindung gebracht werden. Dies könnte am ehesten mit einer relevanten gentoxischen Potenz der KSS-Gemische erklärt werden, wofür jedoch bisher keine allgemeingültige Bestätigung vorliegt.
- Die unterschiedlichen Krebslokalisationen, wie sie aus dem Tierexperiment bzw. den epidemiologischen Studien hervorgehen, sprechen zusammen mit den unzureichenden Hinweisen auf eine generelle direkte gentoxische Wirkung von KSS-Aerosolen gegen eine entsprechende weitergehende Einstufung nach den CLP-Kriterien.
- In einigen Fällen gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang der krebserzeugenden Wirkung mit PAK und/oder Nitrosaminen, die jedoch vermutlich bei aktuellen Expositionsszenarien in Deutschland keine relevante Rolle spielen.
- Die Heterogenität der Zusammensetzung von unterschiedlichen KSS-Typen und innerhalb der KSS-Typen die unterschiedlichen Zusammensetzungen der KSS-Formulierungen sprechen gegen ein einheitliches Wirkprinzip der Kanzerogenese bei der Exposition gegenüber KSS. Zwar könnten einzelne KSS-Produkte im Gebrauch als krebserzeugend einzustufen sein, eine unterschiedslos gleichartige Einstufung als Humankanzerogen nach den Kriterien für Kanz. Kat. 1A oder 1B für alle KSS wäre demnach jedoch nicht gerechtfertigt.
- Die Verdachtsmomente auf ein gemeinsames Wirkprinzip bestehen allenfalls in einem Mechanismus über oxidativen Stress oder in einer durch Metallverunreinigungen induzierten Kanzerogenität. Für beide möglichen Gründe liegen bislang unzureichende

Daten vor, um aus einem dieser Faktoren oder einer Kombination dieser beiden Faktoren ein allgemeingültiges Wirkprinzip abzuleiten.

Verdachtsmomente auf eine krebserzeugende Wirkung von KSS können somit konstatiert werden. Die reine Feststellung eines solchen Verdachts hat jedoch noch keine automatischen weiteren Konsequenzen. Diese Konsequenzen halten wir jedoch aufgrund der heutigen Verdachtsmomente bei beschränkter Informationsbasis für dringend erforderlich. Es ergeben sich mögliche Empfehlungen für Forschungsaktivitäten und erste regulatorische Konsequenzen beim derzeitigen Stand der Kenntnis:

### **Forschungsaktivitäten**

- Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass inhalative KSS-Exposition zu oxidativem Stress führt. Oxidativer Stress wird als mögliche Ursache für kanzerogene Effekte und für andere nachteilige Wirkungen bei der KSS-Exposition angesehen. Eine neuere Schweizer-Französische Studie OXIGENOCOM (2020) berichtet von in vivo-klastogenen Befunden in der Mundschleimhaut von KSS-Exponierten bei wasserbasierten und nichtwassermischbaren, gebrauchten KSS. Diese ersten Hinweise sollten aufgegriffen, erweitert, differenziert und auch quantitativ interpretiert werden, um (unter anderem) eine bessere Entscheidungsbasis für die Bewertung eines krebserzeugenden Potenzials von gebrauchten KSS zu erhalten.
- Nach unserer Kenntnis liegen keine publizierten systematischen und repräsentativen Studien zur in vitro-Gentoxizität (inkl. indirekter Gentoxizität) von gebrauchten KSS vor, die eine Abwesenheit entsprechender Effekte hinreichend dokumentieren. Ggfs. könnten hier auch Zusammenhänge einer beobachteten Gentoxizität mit den Nutzungsbedingungen, Verunreinigungen, Reaktionsprodukten und Inhaltsstoffen weitergehend erforscht werden, wenn in vitro-Gentoxizitätsbefunde entsprechende Anhaltspunkte liefern sollten. Anderenfalls, also bei durchgängig negativen Befunden, würde mit diesem Beleg ein erheblicher Beitrag zur Ausräumung des Verdachtsmoments auf eine kanzerogene Wirkung von KSS geliefert. Hinsichtlich der im gebrauchten KSS enthaltenen kanzerogenen Metallverbindungen ist zu beachten, dass diese üblicherweise keine Gentoxizität im klassischen Ames-Test zeigen, dass jedoch z.B. Tests auf gestörte DNA-Reparaturaktivitäten ein hilfreiches Indiz auf solche Effekte wären.
- Die quantitative Bedeutung von Metallabrieb (insbesondere von krebserzeugenden Metallverbindungen wie Kobalt, Cadmium, Chrom, Nickel, Hartmetall) sollte besser beschrieben werden mit einer Einschätzung der Frage der Bioverfügbarkeit von Metallabrieb aus KSS-Aerosolen und der Frage, ob damit auch systemische Wirksamkeit an Bedeutung gewinnt und der Frage, ob die Kontrolle der einzelnen Metallverbindungen unter Beachtung des Einzelstoffgrenzwerts (oder der Einzelstoff-Expositionsrisikobeziehung ERB) ausreichend vor gesundheitlich nachteiligen Effekten bei Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen schützt.
- Die krebserzeugende Wirkung von KSS wird auch bei neueren Studien wiederholt mit der begleitenden PAK-Belastung in Verbindung gebracht. Zwar werden in nichtwassermischbaren KSS hochraffinierte Mineralöle eingesetzt, die eine niedrige PAK-Belastung ausweisen. Es liegen jedoch für Deutschland unzureichende publizierte Daten vor, die eine ausreichend niedrige PAK-Belastung von gebrauchten KSS (nicht nur nichtwassermischbare KSS, sondern auch kontaminierte wasserbasierte KSS)

belegen. Die Einschleppung von PAK oder die reaktive Bildung von PAKs während des Gebrauchs sind nach unseren Informationen unzureichend beschrieben. Uns sind hier nur qualitative Informationen, bisher ohne zitierfähigen Beleg, bekannt, so dass zur Absicherung der Irrelevanz dieser Problematik entsprechende Messreihen hilfreich wären.

- Zu Formaldehyd und Formaldehyd-Depotstoffen, die als Biozide lange Zeit in KSS Verwendung fanden und die noch immer in der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Stoffliste ohne spezifischen Hinweis auf Einschränkungen gelistet sind (vgl. auch Tabelle II-4) sollte eine Dokumentation der Relevanz dieser Verbindungen einschließlich der Einsatzkonzentrationen zur Verfügung stehen.

### **Regulatorische Konsequenzen:**

- Im Sinne der dringend erforderlichen Verbesserung der Datenlage als Konsequenz einer Verdachtskategorie für ein krebserzeugendes Potenzial von KSS könnte ein regelmäßiges Monitoring von gebrauchten KSS-Zubereitungen z.B. mithilfe von zu definierenden in vitro-Gentoxizitätstest im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung zumindest so lange zur Auflage (oder auch nur zur ausdrücklich empfohlenen Maßnahme) gemacht werden, bis eine eindeutigere Einschätzung der Relevanz dieser Verdachtsmomente möglich ist.
- Sollte ein KSS-Grenzwert sich als machbar erwiesen haben (vgl. Teil I dieser Machbarkeitsstudie), so ist in der Folge ein entsprechender Grenzwert zu etablieren. Auch wenn möglicher Lungenkrebs nicht im Vordergrund der befürchteten Wirkung der KSS-Exposition steht, wäre es eine notwendige präventive Konsequenz aus dem Verdachtsmoment eines krebserzeugenden Potenzials von KSS, dass dann ein solcher Grenzwert auf der vorsichtigen Seite im Rahmen des Ermessensspielraums aufgrund nichtkanzero gener Effekte gesucht wird, zumal auch Lungen- und Kehlkopfkrebs nicht als mögliche Tumorlokalisationen einer inhalativen KSS-Exposition ausgeschlossen werden können.

## 5 LITERATUR

- Agalliu, I.; Eisen, E.A.; Kriebel, D.; Quinn, M.M.; Wegman, D.H. (2005a)  
A biological approach to characterizing exposure to metalworking fluids and risk of prostate cancer (United States)  
*Cancer Causes & Control*, 16, 323-331
- Agalliu, I.; Kriebel, D.; Quinn, M.M.; Wegman, D.H.; Eisen, E.A. (2005b)  
Prostate cancer incidence in relation to time windows of exposure to metalworking fluids in the auto industry  
*Epidemiology*, 16, 664-671
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2007a)  
Technische Regeln für Gefahrstoffe, TRGS 552. N-Nitrosamine  
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-552.pdf? blob=publicationFile&v=3>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2007b)  
Technische Regeln für Gefahrstoffe, TRGS 611. Verwendungsbeschränkungen für wassermischbare bzw. wassergemischte Kühlschmierstoffe, bei deren Einsatz N-Nitrosamine auftreten können  
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-611.pdf? blob=publicationFile&v=3>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010)  
Positionspaper des UAIII: ERB-Begründung zu Benzo[a]pyren (Stand: 26.02.2010)  
unveröffentlicht
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2015)  
Begründung zu Formaldehyd in TRGS 900. Fassung 23.2.2015. Ausgabe: Februar 2015. Stand: November 2014  
<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-formaldehyd.pdf? blob=publicationFile&v=2>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2016)  
Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. TRGS 910  
TRGS 910 (Fassung 11.10.2016). Ausgabe: Februar 2014. GMBI 2014 S. 258-270 v. 2.4.2014 [Nr. 12]. Zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2016 S. 606-609 v. 29.7.2016 [Nr. 31]. Berichtigt: GMBI 2016 S. 791 v. 7.10.2016 [Nr. 40]. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2020)  
Technische Regeln für Gefahrstoffe, TRGS 905. Verzeichnis krebserzeugender, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe. Ausgabe: März 2016 GMBI 2016 S. 378-390 [Nr. 19] v. 3.5.2016. Zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2020, S. 201 [Nr. 9-10] v. 13.03.2020  
[http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-905.html \\_nnn=true](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-905.html _nnn=true)
- Ayres, J.G.; Borm, P.; Cassee, F.R.; Castranova, V.; Donaldson, K.; Ghio, A.; Harrison, R.M.; Hider, R.; Kelly, F.; Kooter, I.M.; Marano, F.; Maynard, R.L.; Mudway, I.; Nel, A.; Sioutas, C.; Smith, S.; Baeza-Squiban, A.; Cho, A.; Duggan, S.; Froines, J. (2008)  
Evaluating the toxicity of airborne particulate matter and nanoparticles by measuring oxidative stress potential - a workshop report and consensus statement  
*Inhalation Toxicology*, 20, 75-99
- Bardin, J.A.; Gore, R.J.; Wegman, D.H.; Kriebel, D.; Woskie, S.R.; Eisen, E.A. (2005)  
Registry-based case-control studies of liver cancer and cancers of the biliary tract nested in a cohort of autoworkers exposed to metalworking fluids  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 31, 205-211
- Behrens, T.; Pohlabein, H.; Mester, B.; Langner, I.; Schmeisser, N.; Ahrens, W. (2012)  
Exposure to metal-working fluids in the automobile industry and the risk of male germ cell tumours  
*Occupational and Environmental Medicine*, 69, 224-226

Betenia, N.; Costello, S.; Eisen, E.A. (2012)

Risk of cervical cancer among female autoworkers exposed to metalworking fluids  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 38, 78-83

Bourgkard, E.; Wild, P.; Courcot, B.; Diss, M.; Ettliger, J.; Goutet, P.; Hemon, D.; Marquis, N.; Mur, J.M.; Rigal, C.; Rohn-Janssens, M.P.; Moulin, J.J. (2009)

Lung cancer mortality and iron oxide exposure in a French steel-producing factory  
*Occupational and Environmental Medicine*, 66, 175-181

Chevrier, J.; Picciotto, S.; Eisen, E.A. (2012)

A comparison of standard methods with g-estimation of accelerated failure-time models to address the healthy worker survivor effect: application in a cohort of autoworkers exposed to metalworking fluids  
*Epidemiology*, 23, 212-219

Colin, R.; Grzebyk, M.; Wild, P.; Hédelin, G.; Bourgkard, E. (2018)

Bladder cancer and occupational exposure to metalworking fluid mist: a counter-matched case-control study in French steel-producing factories  
*Occupational and Environmental Medicine*, 75, 328-336

Colt, J.S.; Friesen, M.C.; Stewart, P.A.; Donguk, P.; Johnson, A.; Schwenn, M.; Karagas, M.R.; Armenti, K.; Waddell, R.; Verrill, C.; Ward, M.H.; Beane Freeman, L.E.; Moore, L.E.; Koutros, S.; Baris, D.; Silverman, D.T. (2014)

A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men  
*Occupational and Environmental Medicine*, 71, 667-674

Colt, J.S.; Karagas, M.R.; Schwenn, M.; Baris, D.; Johnson, A.; Stewart, P.; Verrill, C.; Moore, L.E.; Lubin, J.; Ward, M.H.; Samanic, C.; Rothman, N.; Cantor, K.P.; Beane Freeman, L.E.; Schned, A.; Cherala, S.; Silverman, D.T. (2011)

Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England  
*Occupational and Environmental Medicine*, 68, 239-249

Costello, S.; Chen, K.; Picciotto, S.; Lutzker, L.; Eisen, E. (2020)

Metalworking fluids and cancer mortality in a US autoworker cohort (1941–2015)  
*Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 46, 525-532

Costello, S.; Friesen, M.C.; Christiani, D.C.; Eisen, E.A. (2011)

Metalworking fluids and malignant melanoma in autoworkers  
*Epidemiology*, 22, 90-97

DGUV, Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (2010)

Handlungshilfe für KSS-Anwender und -Hersteller. Wirksamkeitsnachweis für Inhibitoren nach TRGS 611. Praktikables Überwachungs- und Maßnahmenkonzept. Fachausschuss-Informationsblatt Nr. 045 Fachausschuss „Maschinenbau, Fertigungssysteme, Stahlbau“ der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), Berlin

[http://www.bghm.de/fileadmin/downloads/FA\\_MFS/Infoblaetter/045\\_MFS\\_A2010-03\\_InhibitorenTRGS611.pdf](http://www.bghm.de/fileadmin/downloads/FA_MFS/Infoblaetter/045_MFS_A2010-03_InhibitorenTRGS611.pdf)

Ducos, P.; Gaudin, R. (2003)

N-Nitrosodiethanolamine urinary excretion in workers exposed to aqueous metalworking fluids  
*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76, 591-597

ECHA, European Chemicals Agency (2016)

CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. International Chemical Identification: Colecalciferol, Vitamin D3

<http://echa.europa.eu/documents/10162/376b620f-0c9a-446e-a66a-db97974b32d5>

EFSA CONTAM Panel, EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (2020)  
Scientific Opinion – Risk assessment of chlorinated paraffins in feed and food  
*EFSA Journal*, 18(3):5991, 220 pp.

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/210.2903/j.efsa.2020.5991>

Eisen, E.A.; Bardin, J.; Gore, R.; Woskie, S.R.; Hallock, M.F.; Monson, R.R. (2001)  
Exposure-response models based on extended follow-up of a cohort mortality study in the automobile industry  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 27, 240-249

Figueroa, J.D.; Koutros, S.; Colt, J.S.; Kogevinas, M.; Garcia-Closas, M.; Real, F.X.; Friesen, M.C.; Baris, D.;  
Stewart, P.; Schwenn, M.; Johnson, A.; Karagas, M.R.; Armenti, K.R.; Moore, L.E.; Schned, A.; Lenz, P.;  
Prokunina-Olsson, L.; Banday, A.R.; Paquin, A.; Ylaja, K.; Chung, J.Y.; Hewitt, S.M.; Nickerson, M.L.; Tardón, A.;  
Serra, C.; Carrato, A.; Garcia-Closas, R.; Lloreta, J.; Malats, N.; Fraumeni, J.F., Jr.; Chanock, S.J.; Chatterjee, N.;  
Rothman, N.; Silverman, D.T. (2015)

Modification of occupational exposures on bladder cancer risk by common genetic polymorphisms  
*Journal of the National Cancer Institute*, 107,

Friesen, M.C.; Betenia, N.; Costello, S.; Eisen, E.A. (2012)  
Metalworking fluid exposure and cancer risk in a retrospective cohort of female autoworkers  
*Cancer Causes and Control*, 23, 1075-1082

Friesen, M.C.; Costello, S.; Eisen, E.A. (2009)  
Quantitative exposure to metalworking fluids and bladder cancer incidence in a cohort of autoworkers  
*American Journal of Epidemiology*, 169, 1471-1478

Friesen, M.C.; Costello, S.; Thurston, S.W.; Eisen, E.A. (2011)  
Distinguishing the common components of oil- and water-based metalworking fluids for assessment of cancer  
incidence risk in autoworkers  
*American Journal of Industrial Medicine*, 54, 450-460

Fuchs, J.; Burg, J.; Hengstler, J.G.; Bolm-Audorff, U.; Oesch, F. (1995)  
DNA damage in mononuclear blood cells of metal workers exposed to N-nitrosodiethanolamine in synthetic  
cutting fluids  
*Mutation Research - Genetic Toxicology*, 342, 95-102

Garcia, E.; Bradshaw, P.T.; Eisen, E.A. (2018a)  
Breast cancer incidence and exposure to metalworking fluid in a cohort of female autoworkers  
*American Journal of Epidemiology*, 187, 539-547

Garcia, E.; Picciotto, S.; Costello, S.; Bradshaw, P.T.; Eisen, E.A. (2017)  
Assessment of the healthy worker survivor effect in cancer studies of the United Autoworkers-General Motors  
cohort  
*Occupational and Environmental Medicine*, 74, 294-300

Garcia, E.; Picciotto, S.; Neophytou, A.M.; Bradshaw, P.T.; Balmes, J.R.; Eisen, E.A. (2018b)  
Lung cancer mortality and exposure to synthetic metalworking fluid and biocides: controlling for the healthy  
worker survivor effect  
*Occupational and Environmental Medicine*, 75, 730-735

Giannandrea, F. (2020)  
Malignant tumours of the male reproductive system.  
In: Anttila, S.; Boffetta, P., *Occupational Cancers*, Springer International Publishing, 455-465

HCN, Health Council of the Netherlands (2011)  
Health-Based Recommended Occupational Exposure Limits for Aerosols of Mineral Oils and Metalworking  
Fluids (Containing Mineral Oils). Publ. No. 2011/12

The Hague, Netherlands, <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/aerosols-mineral-oils-and-metalworking-fluids-containing-mineral-oils>

Henschler, D. (1987)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 13. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim

Hu, J.; Mao, Y.; White, K.; Group, T.C.C.R.E.R. (2002)

Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada  
*Occupational Medicine*, 52, 157-164

IARC, International Agency for Research on Cancer (2018)

2-Mercaptobenzothiazole.

In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 115. Some Industrial Chemicals, 73-101

IARC, International Agency for Research on Cancer (2019)

IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024

WHO, World Health Organization, Lyon, France. [https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/10/IARCMonographs-AGReport-Priorities\\_2020-2024.pdf](https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/10/IARCMonographs-AGReport-Priorities_2020-2024.pdf)

ILMA, Independent Lubricant Manufacturers Association (2003)

Comments of the Independent Lubricant Manufacturers Association (ILMA) on "Metalworking Fluids: Summary of Nomination for Review: NTP 12th Report on Carcinogens, September 2003 Submitted by Report on Carcinogens Group, NIEHS"

[http://www.irma.org/about/ntp\\_comments.pdf](http://www.irma.org/about/ntp_comments.pdf)

Izano, M.A.; Sofrygin, O.A.; Picciotto, S.; Bradshaw, P.T.; Eisen, E.A. (2019)

Metalworking fluids and colon cancer risk. Longitudinal targeted minimum loss-based Estimation  
*Environmental Epidemiology*, 3, e035

Kazerouni, N.; Thomas, T.L.; Petralia, S.A.; Hayes, R.B. (2000)

Mortality among workers exposed to cutting oil mist: update of previous reports  
*American Journal of Industrial Medicine*, 38, 410-416

Kirkland, D.; Zeiger, E.; Madia, F.; Corvi, R. (2014)

Can *in vitro* mammalian cell genotoxicity test results be used to complement positive results in the Ames test and help predict carcinogenic or *in vivo* genotoxic activity? II. Construction and analysis of a consolidated database

*Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 775–776, 69-80

Kleber, M.; Blaszkewicz, M.; Lucas, S.; Bolt, H.M.; Föllmann, W. (2002)

Mutagenic effects of cutting fluids and components in the *Salmonella typhimurium* mutagenicity assay  
*Toxicology and Industrial Health*, 18, 425-433

Krstev, S.; Knutsson, A. (2019)

Occupational risk factors for prostate cancer: a meta-analysis  
*Journal of Cancer Prevention*, 24, 91-111

Li, K.; Aghazadeh, F.; Hatipkarasulu, S.; Ray, T.G. (2003)

Health risks from exposure to metal-working fluids in machining and grinding operations  
*International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, 9, 75-95

Malloy, E.J.; Miller, K.L.; Eisen, E.A. (2007)

Rectal cancer and exposure to metalworking fluids in the automobile manufacturing industry

*Occupational and Environmental Medicine*, 64, 244-249

Mao, Y.; Hu, J.; Ugnat, A.M.; White, K.; for the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2000)  
Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to chemicals in Canada  
*Annals of Oncology*, 11, Suppl. 1, S69-S73

McElvenny, D.M.; van Tongeren, M.; Turner, M.C.; Benke, G.; Figuerola, J.; Fleming, S.; Hours, M.; Kincl, L.; Krewski, D.; McLean, D.; Parent, M.E.; Richardson, L.; Schlehofer, B.; Schlaefer, K.; Sadetzki, S.; Schuz, J.; Siemiatycki, J.; Cardis, E. (2018)  
The INTEROCC case-control study: risk of meningioma and occupational exposure to selected combustion products, dusts and other chemical agents  
*Occupational and Environmental Medicine*, 75, 12-22

Mehta, A.J.; Malloy, E.J.; Applebaum, K.M.; Schwartz, J.; Christiani, D.C.; Eisen, E.A. (2010)  
Reduced lung cancer mortality and exposure to synthetic fluids and biocide in the auto manufacturing industry  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 36, 499-508

Mirer, F. (2003)  
Updated epidemiology of workers exposed to metalworking fluids provides sufficient evidence for carcinogenicity  
*Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18, 902-912

Mirer, F.E. (2010)  
New evidence on the health hazards and control of metalworking fluids since completion of the OSHA advisory committee report  
*American Journal of Industrial Medicine*, 53, 792-801

Montelius, J. (2017)  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXV  
Arbete & Hälsa (Work & Health). Scientific Serial. No 2017;51(5).  
[https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/52541/1/gupea\\_2077\\_52541\\_1.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/52541/1/gupea_2077_52541_1.pdf)

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1998)  
Occupational Exposure to Metalworking Fluids  
Cincinnati OH

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2001)  
Metal Working Fluids. Recommendation for Chronic Inhalation Studies  
Cincinnati OH USA

NTP, National Toxicology Program (2015)  
Toxicology Studies of CIMSTAR 3800 in F344/NTac Rats and B6C3F1/N Mice and Toxicology and Carcinogenesis Studies of CIMSTAR 3800 in Wistar Han [CrI:WI (Han)] Rats and B6C3F1/N Mice (Inhalation Studies). TR 586  
U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.  
[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr586\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr586_508.pdf)

NTP, National Toxicology Program (2016)  
Toxicology and Carcinogenesis Studies of TRIM® VX in Wistar Han [CrI:WI (Han)] Rats and B6C3F1/N Mice (Inhalation Studies). TR 591  
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.  
[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr591\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr591_508.pdf)

Oliveira-Martins, C.R.; Grisolia, C.K. (2007)  
Determination of micronucleus frequency by acridine orange fluorescent staining in peripheral blood reticulocytes of mice treated topically with different lubricant oils and cyclophosphamide  
*Genetics and Molecular Research*, 6, 566-574

- Park, R.M. (2001)  
Mortality at an automotive engine foundry and machining complex  
*Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43, 483-493
- Park, R.M. (2018)  
Risk assessment for metalworking fluids and cancer outcomes  
*American Journal of Industrial Medicine*, 61, 198-203
- Ryan, K.R.; Cesta, M.F.; Herbert, R.; Brix, A.; Cora, M.; Witt, K.; Kissling, G.; Morgan, D.L. (2017)  
Comparative pulmonary toxicity of inhaled metalworking fluids in rats and mice  
*Toxicology and Industrial Health*, 33, 385-405
- Shrestha, D.; Liu, S.; Hammond, S.K.; LaValley, M.P.; Weiner, D.E.; Eisen, E.A.; Applebaum, K.M. (2016)  
Risk of renal cell carcinoma following exposure to metalworking fluids among autoworkers  
*Occupational and Environmental Medicine*, 73, 656-662
- Shvedova, A.A.; Kisin, E.; Murray, A.; Smith, C.; Castranova, V.; Kommineni, C. (2002)  
Enhanced oxidative stress in the skin of vitamin E deficient mice exposed to semisynthetic metal working fluids  
*Toxicology*, 176, 135-143
- Sim, M.R.; Tan, S.S.H.; Nixon, R.L. (2020)  
Malignant neoplasms of the skin.  
In: Cancers, O., Anttila, S.  
Boffetta, P., London, 401-416
- Sullivan, P.; Eisen, E.; Kriebel, D.; Woskie, S.; Wegman, D. (2000)  
A nested case-control study of stomach cancer mortality among automobile machinists exposed to metalworking fluid  
*Annals of Epidemiology*, 10, 480-481
- Thompson, D.; Kriebel, D.; Quinn, M.M.; Wegman, D.H.; Eisen, E.A. (2005)  
Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers  
*American Journal of Industrial Medicine*, 47, 153-160
- Thurston, S.W.; Eisen, E.A.; Schwartz, J. (2002)  
Smoothing in survival models: an application to workers exposed to metalworking fluids  
*Epidemiology*, 13, 685-692
- Ugnat, A.M.; Luo, W.; Semenciw, R.; Mao, Y. (2004)  
Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces  
*Chronic Diseases in Canada*, 25, 7-15
- Videnros, C.; Selander, J.; Wiebert, P.; Albin, M.; Plato, N.; Borgquist, S.; Manjer, J.; Gustavsson, P. (2020)  
Investigating the risk of breast cancer among women exposed to chemicals: a nested case-control study using improved exposure estimates  
*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 93, 261-269
- Wu, C.-C.; Liu, H.-M. (2014)  
Determinants of metals exposure to metalworking fluid among metalworkers in Taiwan  
*Archives of Environmental & Occupational Health*, 69, 131-138
- Zeka, A.; Eisen, E.A.; Kriebel, D.; Gore, R.; Wegman, D.H. (2004)  
Risk of upper aerodigestive tract cancers in a case-cohort study of autoworkers exposed to metalworking fluids  
*Occupational and Environmental Medicine*, 61, 426-431
- Zeka, A.; Gore, R.; Kriebel, D. (2011)

The two-stage clonal expansion model in occupational cancer epidemiology: results from three cohort studies  
*Occupational and Environmental Medicine*, 68, 618-624

**MACHBARKEITSPRÜFUNG FÜR EINEN  
TOXIKOLOGISCH-ARBEITSMEDIZINISCH  
BEGRÜNDETEN KÜHLSCHMIERSTOFF-  
GRENZWERT: DATENDOKUMENTATION UND  
QUALITÄTBEWERTUNG (FP 436)**

**Forschungsprojekt der Deutschen  
Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV)**

**TEIL III:**

**Gesundheitliche Relevanz des Hautkontakts gegenüber  
Kühlschmierstoffen**



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>III-4</b>
<b>2</b>	<b>Dokumentation und Datenanalyse</b> .....	<b>III-5</b>
2.1	Einführung .....	III-5
2.2	KSS mit hautschädigendem Potenzial .....	III-5
2.2.1	Relevanz von Hautschädigungen durch KSS.....	III-5
2.2.2	Einzelstoffe, auf Basis der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste.....	III-7
2.2.3	Hautschädigende Stoffe nach anderen Informationsquellen .....	III-10
2.2.4	Hautsensibilisierung durch KSS .....	III-10
2.2.5	Verkeimung und Hautschädigung .....	III-10
2.2.6	Hautkrebs .....	III-10
2.2.7	Sonstige Hauteffekte .....	III-11
2.2.8	Expositionsabschätzung .....	III-11
2.3	Hautkontakt und Sensibilisierung/ Allergie.....	III-11
2.3.1	Relevanz von Hautsensibilisierungen .....	III-11
2.3.2	Einzelstoffe, auf Basis der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste.....	III-12
2.3.3	Hautsensibilisierende Stoffe nach anderen Informationsquellen .....	III-13
2.3.4	Verunreinigungen und Hautsensibilisierung.....	III-16
2.4	Perkutane Aufnahme von KSS und systemische Effekte.....	III-16
2.4.1	Hautdurchdringende KSS-Inhaltsstoffe .....	III-16
2.4.2	Änderung der Hautdurchdringung durch Schädigung der Hautbarriere .....	III-17
2.4.3	Abschätzung der Hautdurchdringung für KSS-Inhaltsstoffe.....	III-18
2.4.4	Gesundheitliche Effekte aufgrund perkutaner Aufnahme von KSS-Inhaltsstoffen.....	III-19
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerungen</b> .....	<b>III-20</b>
<b>4</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>III-22</b>

## 1 EINFÜHRUNG

TEIL I des Projekts betrifft die Machbarkeitsprüfung für einen toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeten Kühlschmierstoff (KSS) – Grenzwert. Teil II enthält weitergehend die Frage, ob und ggfs. unter welchen Bedingungen die Exposition gegenüber KSS als krebserzeugend zu betrachten wäre und der vorliegende Teil III thematisiert die wichtige Frage der gesundheitlichen Bedeutung der Hautexposition gegenüber KSS (sensibilisierende Wirkung, Hautschädigung und perkutane Aufnahme von KSS).

Ebenso wie in Teil I und II steht in Teil III die Dokumentation relevanter Daten und Befunde im Vordergrund (Kapitel 2 dieses Teils III), während –abweichend von Teil I und II – eine weitergehende Bewertung nicht Gegenstand der Betrachtungen ist. Überlegungen zu Konsequenzen bei der Gefährdungsbeurteilung und zu Schutzmaßnahmen (wie die Diskussion um einen optimalen Hautschutzplan) stehen nicht im Zentrum dieses Berichtsteils. Eine Machbarkeitsprüfung für die Etablierung von tolerierbaren Maximalkonzentrationen von KSS-Inhaltsstoffen auf der Haut oder dermalen DNELs (derived no effect levels DNELs) erfolgt nicht.

Dennoch bieten die Informationen dieses Teil III einen umfassenden Überblick zum gegenwärtigen Kenntnisstand bezüglich von Gesundheitsgefährdungen durch KSS-Exposition über den Hautpfad:

- Abschnitt 2.2 betrachtet KSS-Formulierungen und KSS-Inhaltsstoffe und KSS-Verunreinigungen, die mit einer Berufsdermatosen in Verbindung gebracht werden,
- Abschnitt 2.3 behandelt das Thema von Hautallergien durch KSS-Inhaltsstoffe und Verunreinigungen,
- Abschnitt 2.4 adressiert die Hautdurchdringung von KSS-Inhaltsstoffen mit der Möglichkeit systemischer Gesundheitseffekte.

Die zentralen Ergebnisse und Schlussfolgerungen zur gesundheitlichen Relevanz des Hautpfades bei KSS-Exposition werden in Kapitel 3 zusammengefasst. Auf ein Abkürzungsverzeichnis im vorangestellten Allgemeinen Teil des Gesamtberichts wird verwiesen.

## 2 DOKUMENTATION UND DATENANALYSE

### 2.1 Einführung

Beeinträchtigungen durch KSS-Exposition über den Hautpfad stehen quantitativ im Zentrum der gesundheitlichen Problematik. Irritative Kontaktdermatitis durch Reizstoffe und allergische Kontaktdermatitis durch sensibilisierende Inhaltsstoffe von KSS haben eine hohe Bedeutung. Auch auf weniger häufig genannte Erkrankungen wie Hautkrebs oder mögliche andere Organerkrankungen, die mit der perkutanen Aufnahme in Verbindung gebracht werden, ist hinzuweisen.

### 2.2 KSS mit hautschädigendem Potenzial

#### 2.2.1 Relevanz von Hautschädigungen durch KSS

Unter den von der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) erfassten Hautschädigungen liegen entsprechende Effekte durch Exposition gegenüber Kühlschmierstoffen an zweiter Stelle der verursachenden Arbeitsbedingungen. Für den Zeitraum von 2008 bis 2010 wurden als Auslöser von Hauterkrankungen von der BGHM genannt<sup>1</sup>:

Technische Öle und Fette	38%
Kühlschmierstoffe	35%
Kunst- und Beschichtungsstoffe, Kleber	6%
Feuchtmilieu	4%
Metalle	4%
Reinigungs- und Lösungsmittel	4%
Mechanische Reize	3%
Biozide	1%
Gummierzeugnisse	1%
Sonstige	4%

Dabei sind Hauterkrankungen unterschiedlicher Verursachung zusammengefasst. Als Ursachen der Hauterkrankungen bei der Metallbearbeitung mit KSS werden hervorgehoben<sup>1</sup>:

- Alkalität (basische Inhaltsstoffe und ein PH >9)
- Mikroverletzungen (z.B. durch Späne und Putzlappen)

<sup>1</sup> [IFA-Praxishilfen: KSS-Portal - Schutzmaßnahmen: Hautschutz \(dguv.de\)](#); letztmalig besucht am 4.3.2021

- Entzündungen (aufgrund von Bakterien, Hefen und Pilzen als Verunreinigungen der KSS)
- Entfettung der Haut (durch Emulgatoren und Öle)
- Aufweichung der Haut durch feuchtes Milieu und
- Allergene (als Additive oder Eintrag von allergisierenden Metallen als Verunreinigung).

Bei nichtwassermischbaren KSS kommt es insbesondere zu Folliculitis/ ölunduzierter Akne und Furunkelbildung sowie zu allergischer Dermatitis aufgrund von bestimmten Additiven in nw-KSS. Betroffen sind insbesondere Unterarme, Schenkel, Hände und das Gesicht. In wasserbasierten KSS haben die irritative Kontaktdermatitis und die allergische Kontaktdermatitis besondere Bedeutung, seltener auch bakterielle Infektion. Betroffen sind in erster Linie die Hände, die Unterarme und das Gesicht. Bei den Händen sind oft die Handrücken und die Zwischenfingerfalten betroffen. Aber auch andere Teile des Körpers können betroffen und über den Kontakt zur kontaminierten Kleidung exponiert sein (Koller und Foulds, 2019).

Das Risiko exponierter MetallarbeiterInnen für Hauterkrankungen ist bis zu dreimal höher als das der nicht entsprechend exponierten arbeitenden Bevölkerung. Ein zu berücksichtigender Faktor für Häufigkeit von Ekzemen, trockener Haut und Hautrötungen ist das Verbot an vielen KSS-Arbeitsplätzen, Handschuhe zu tragen (rotierende Teile). Das Risiko für ältere Arbeitnehmer soll erhöht sein ebenso wie das Risiko, wenn mehr als 4 Tage/ Woche eine entsprechende Exposition mit Hautkontakt besteht. Wasserbasierte KSS sind im Vergleich zu nw-KSS mit einem erhöhten Hauterkrankungsrisiko verbunden, wobei Biozide, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Amine und Antischaummittel eine relevante Rolle spielen. Semisynthetische KSS sind öfter mit Hautschädigungen als andere wasserbasierte KSS verbunden. Von Bedeutung kann die Aufkonzentration einzelner Inhaltsstoffe auf der Haut oder in der Kleidung sein, so dass die ursprünglichen Konzentrationen von Inhaltsstoffen im KSS sich gravierend verändern können (Koller und Foulds, 2019).

Neben dem KSS können Metalleinträge für Hauteffekte von Bedeutung sein, aber auch begleitende Tätigkeiten der Metallbearbeitung (Umgang mit Systemreinigern; Entfettung, Umgang mit Lösungsmitteln) und bestimmte Hautschutzmittel können zur Hautreizung oder Allergie führen (Koller und Foulds, 2019).

Für die Schweiz berichten Koller und Foulds (2019), dass die irritative Kontaktdermatitis dort im Vordergrund des Krankheitsgeschehens bei KSS-Exposition steht, gefolgt von allergischer Kontaktdermatitis. Zwischen 7% und 27% aller MetallarbeiterInnen entwickeln Ekzeme, wobei 50-80% der Fälle davon irritative Kontaktdermatitis zeigen. Personen in der Schweiz mussten mit schweren Hauterkrankungen durch KSS den Arbeitsplatz verlassen (113 anerkannte Fälle mit entsprechender „Nichteignungsverfügung“ in den Jahren 2008 bis 2013) (Koller et al., 2016).

In Deutschland erfasste ein Forschungsvorhaben „Frühzeitige Erkennung allergener Stoffe bei beruflicher und nicht-beruflicher Exposition“ (FaSt) im Zeitraum 1998 bis 2001 unter anderem die Hauterkrankungen durch Kühlschmierstoffe. Unter 1842 Patienten waren 160 Metallarbeiter mit Hauterkrankungen. Das war nach Friseurinnen und Krankenschwestern die dritthäufigste Gruppe. In einem Patientenkollektiv von 160 Personen mit Hautschäden lag der Anteil chronisch irritative Kontaktekzeme mit 88 Patienten (55%) unter den Metallarbeitern signifikant höher als bei den anderen Berufsgruppen. Bei 26,9% wurde ein allergisches Kontaktekzem diagnostiziert. Von den Personen mit schweren Hauterkrankungen (n=88) zwang diese 58 (36,3%) zur Aufgabe ihrer beruflichen Tätigkeit (Anerkennung als Berufskrankheit 5101) (Geier et al., 2004; Geier et al., 2002).

Testungen von KSS-Gemischen auf ihr hautschädigendes Potenzial (z.B. mit OECD-Episkin-Test (OECD TG 439; OECD, 2020), sollten regelmäßig vorgesehen werden.

## 2.2.2 Einzelstoffe, auf Basis der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste<sup>2</sup>

Außer den oben genannten unspezifischen Faktoren (u.a. Alkalität, feuchtes Milieu, Mikroverletzungen, Entfettung der Haut) können auch spezifische chemischen Eigenschaften von KSS-Inhaltsstoffen zur Hautschädigung (irritative oder allergische Kontaktdermatitis) führen. Im Folgenden (Tabelle III-1) wurde auf Basis der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste (Stand: 2019) eine Auswahl der Substanzen dokumentiert, für die Gefahrenhinweise (H-Sätze) nach der Einstufung auf eine entsprechende Relevanz hinweisen. Dabei wurden alle Stoffe gelistet, die mit H314, H315, H317, H318 und/ oder H319 gekennzeichnet waren. Stoffe, die zu Augenreizungen oder Augenschäden führen, wurden demnach ebenfalls als hautirritativ gewertet, auch wenn kein direkter H-Satz sich auf die Haut bezieht. Sensibilisierende Haptene haben in der Regel auch begleitend eine hautreizende Wirkung. Bei den in Tabelle III-1 genannten Stoffen wurde nicht unterschieden, ob diese bestimmten Verwendungsbeschränkungen unterliegen oder auch anderen Gründen heute nicht (mehr) in KSS eingesetzt werden.

**Tabelle III-1: KSS-Inhaltsstoffe mit hautirritativer oder hautsensibilisierender Wirkung nach Einstufung (Stoffauswahl basiert auf VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste; Stand 2019, mit Ergänzungen aus aktualisierter Liste von 2020)**

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze
101-83-7	Dicyclohexylamin	H302, H314, H400, H410
102-71-6	Triethanolamin (2,2',2''-Nitrilotriethanol)	not_classified
10222-01-2	2,2-Dibrom-2-cyanoacetamid	H301, H315, H317, H318, H330, H400, H412
107-41-5	2-Methyl-2,4-pentandiol (Hexylenglykol)	H315, H319
108-32-7	4-Methyl-1.3-dioxolan-2-on (Propylencarbonat)	H319
111-30-8	Glutardialdehyd	H301, H301, H314, H317, H30, H335, H334, H400, H411
111-42-2	Diethanolamin (2,2-Iminodiethanol)	H302, H315, H318, H373
111-76-2	2-Butoxyethanol (Butylglykol)	H302, H312, H315, H319, H332
112-34-5	2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol (Butyldiglykol)	H319
112-69-6	Hexadecyldimethylamin	H302, H314, H410
112-75-4	Dimethyl(tetradecyl)amin	H302, H314, H300, H410
115-70-8	2-Amino-2-ethyl-1,3-propandiol	H318
1213789-63-9	C16-18-Alkylamine (geradzahlig, gesättigt und ungesättigt)	H302, H304, H314, H335, H373, H400, H410
122-99-6	2-Phenoxyethanol (Ethylenglykol-phenylether)	H302, H319
123-99-9	Azelainsäure (Nonandisäure, 1,7-Heptandicarbonsäure)	H315, H319
124-22-1	Dodecylamin	H314, H335, H373, H400, H410
124-68-5	2-Amino-2-methyl-1-propanol	H315, H319, H412
132-27-4	Natrium 2-biphenylat	H302, H315, H318, H335, H400

<sup>2</sup> <https://www.dguv.de/ifa/praxishilfen/kuehlschmierstoffe/lexikon/vkis-vsi-igm-stoffliste/index.jsp>; letztmalig besucht am 4.3. 2021

## III-8

135-88-6	N-Phenyl-2-naphthylamin	H315, H319, H317, H351, H411
136-85-6	Benzotriazole, substituierte (z.B. Tolyltriazol)	H314, H318
13707-65-8	Kalium 2-biphenylat	H302, H314
140-66-9	Octylphenol	H315, H318, H400, H410
140-95-4	1,3-Bis-(hydroxymethyl)-harnstoff	H319
141-43-5	2-Aminoethanol (Monoethanolamin)	H302, H312, H314, H332, H335
14548-60-8	Benzylalkohol-mono(poly)-hemiformal (Benzyloxy-methanol)	H302, H302+312, H312, H315, H318
2224-44-4	4-(2-Nitrobutyl)-morpholin	H302, H312, H315, H317, H318, H400, H410
2372-82-9	N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin	H301, H315, H373, H400, H410
25154-52-3	Nonylphenol	H302, H314, H400, H410, H361FD
25254-50-6	1,3,5-Tris-(2-hydroxypropyl)-hexahydro-1,3,5-triazin	H302, H315, H317, H319
26172-55-4	5-Chlor-2-methyl-isothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H335, H400
2634-33-5	1,2-Benzisothiazolin-3-(2H)-on	H302, H315, H318, H317, H400
26530-20-1	2-Octyl-2H-isothiazolin-3-on	H302, H311, H314, H317, H331, H400, H410
2682-20-4	2-Methyl-isothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H330, H400, H410
26896-18-4	Isononansäure (Gemisch)	H302, H315, H318
27458-92-0	Isotridecan-1-ol	H315, H400, H410
27646-80-6	2-Methylamino-2-methyl-1-propanol (sekundäres Amin)	H302, H315, H319
2809-21-4	1-Hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure	H290, H302, H318
3302-10-1	3,5,5-Trimethylhexansäure (Hauptbestandteil)	H302, H315, H318
3586-55-8	Reaktionsprodukte von Ethylenglykol mit Paraformaldehyd ((Ethylendioxy)dimethanol, 1,6-Dihydroxy-2,5-dioxahexan)	H302, H315, H318
3811-73-2	Pyridin-2-thiol-1-oxid, Na-Salz, (Natrium-Pyrithion)	H302, H311, H315, H319, H332, H400, H410
4080-31-3	Methenamin-3-chloroallylchlorid	H301, H311, H315, H319
4169-04-4	2-Phenoxy-1-propanol	H318
4299-07-4	n-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-on	H314, H317, H400, H410
4500-29-2	2,2'-(Cyclohexylimino)bisethanol	H302, H314, H373
4719-04-4	1,3,5-Tris-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin (2,2',2''-(Hexahydro-1,3,5-triazin-1,3,5-triyl)-triethanol)	H302, H317
50-00-0	Formaldehyd (als Verunreinigung oder durch Abspaltung aus Formaldehyddepotstoffen)	H301, H311, H314, H317, H331, H341, H350
51229-78-8	Cis-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantanchlorid	H228, H302, H315, H317, H361, H411
52-51-7	2-Brom-2-nitro-1,3-propandiol	H302, H312, H315, H318, H335, H400
5395-50-6	Tetrahydro-1,3,4,6-tetrakis-(hydroxymethyl)imidazo-[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)-dion	H317, H350, H411
55406-53-6	3-Iod-2-propinyl-n-butylcarbammat	H302, H318, H317, H331, H372, H400, H410
55965-84-9	5-Chlor-2-methyl-isothiazolin-3-on und 2-Methyl-isothiazolin-3-on, Gemisch im Verhältnis 3:1	H301, H310, H314, H318, H317, H330, H400, H410
5625-90-1	N,N'-Methylenbismorpholin	H302, H312, H314, H318, H317, H332, H341, H350, H373
57855-77-3	Calciumbis(dinonylnaphthalisulfonat)	H315, H317, H319
59-50-7	Chlorkresol	H302, H314, H318, H317, H335, H400, H412
60-00-4	Ethylendiamintetraessigsäure und Salze	H319
61789-86-4	Petroleumsulfonat, Calcium-Salze	H317
6283-86-9	2-Ethylhexyllactat	H315, H317, H319

## III-9

6440-58-0	1,3-Bis-(hydroxymethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion	H302 (MAK: Sh)
64665-57-2	Tolyltriazol, Natriumsalz	H302, H314, H318, H411
64743-00-6	Kohlenwasserstoffwachse (Erdöl), oxidiert	H319
66204-44-2	3,3'-Methylen-bis-(5-methyloxazolidin)	H302, H302+H332, H311, H314, H317, H318, H332, H341, H350, H373, H412
66603-10-9	N-Cyclohexyl-hydroxydiazin-1-oxid, Kaliumsalz	H228, H301, H315, H318, H373, H411
67762-25-8	Fettalkohole C12-18	H315, H319
68037-95-6	C16-18 und C18 ungesättigte Alkylamine	H302, H304, H314, H373, H410
68037-96-7	C16-18 und C18 ungesättigte Dimethyl-Alkylamine	H302, H314, H400, H410
68155-27-1	C12-18 Alkylamine	H302, H304, H314, H335, H373, H400, H410
68390-97-6	C16-18-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410
68391-04-8	C12-18-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410
68439-70-3	C12-16-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410
68584-22-5	Benzenesulfonic acid, C10-16-alkyl derivs.	H319
68608-26-4	Petroleumsulfonat, Natrium-Salz	H319
68920-66-1	Fettalkoholpolyglykoether (Alkohole (C16-C18) und C18 ungesättigt, ethoxiliert)	H315, H411
70024-67-8	Benzolsulfonsure, C16-24-Alkylderivate	H319
770-35-4	1-Phenoxy-2-propanol	H319
7733-02-0	Zinksulfat	H302, H318, H400, H410
7747-35-5	7a-ethylhydro-1H,3H,5H-oxazolo[3,4-c]oxazol	H315, H317, H318, H332, H412
7761-88-8	Silbernitrat	H272, H314, H400, H410
78-96-6	1-Aminopropan-2-ol (Isopropanolamin)	H314
8002-26-4	Tallöldestillate (distilled tall oil)	Not classified
80939-62-4	Alkylamin-mono/diphosphat (C11-14-Alkyl, Monohexyl- und Dihexyl-Phosphate)	H315, H319, H411
84649-84-3	C12-14-Alkyldimethylamine	H302, H314, H400, H410
85117-47-1	Benzol, Mono-C10-14-alkylderivate, Fraktionierungssedimente, Zwischenschnitt, sulfoniert, Natriumsalze	H317 (Source: PC25)
90-30-2	N-1-Naphtylanilin	H302, H317, H373, H400, H410
90-43-7	o-Phenylphenol (Biphenyl-2-ol, 2-Hydroxybiphenyl)	H315, H319, H335, H400
9003-29-6	Polybuten	H304, H315
9016-45-9	Nonylphenoethoxylate	H302, H315, H318, H411
90194-27-7	Benzolsulfonsäure, C10-60-Alkylderivate, Calciumsalze	H319
90640-32-7	C16-18-Alkylamine	H304, H315, H318, H373, H410
91273-04-0	N,N-Bis(2-ethylhexyl)-[(1,2,4-triazol-1-yl)methyl]amin	H314, H317, H318, H411
929-06-6	2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (Diglykolamin)	H314, H318
95-14-7	Benzotriazol	H302, H319, H411
96-20-8	2-Amino-1-butanol	H302, H314, H318, H400
97675-24-6	Benzol, C9-13-Alkylderivate, Destillationsrückstände, sulfoniert, Calciumsalze	H319

### 2.2.3 Hautschädigende Stoffe nach anderen Informationsquellen

Die Liste hautschädigender KSS-Inhaltsstoffe nach Tabelle III-1 ist keineswegs vollständig. Nach einer kursorischen Prüfung von Stoffen, die bei REACH unter Produktkategorie 25 registriert sind (PC 25: Metal working fluids), wären hier weitere relevante Substanzen zu ergänzen. In Abschnitt 2.3 sind weitere hautsensibilisierende Substanzen genannt. Stoffe, die hautentfettend wirken, haben eine hohe Bedeutung für mögliche (Vor-) Schädigungen der Haut und sind nicht immer als hautreizend gelistet. So berichten Ueno et al. (2002) von weit verbreiteten Hautschädigungen durch Isoparaffin-Kohlenwasserstoffe (Isoalkane) aus Kühlschmierstoffen, die auch bei der Kühlschmierstoff-Handlungshilfe des IFA gelistet, jedoch nicht in der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste aufgeführt sind<sup>3</sup>.

### 2.2.4 Hautsensibilisierung durch KSS

Der Thematik der Hautsensibilisierung wird ein eigener vertiefender Abschnitt in diesem Teil II zugeordnet (Abschnitt 2.3).

### 2.2.5 Verkeimung und Hautschädigung

Eine quantitative und spezifizierende Auswertung mikrobieller Verunreinigungen und entsprechender Konsequenzen für das Hautschädigungspotenzial von kontaminierten KSS wurde im vorliegenden Rahmen nicht vorgenommen. Die Thematik wurde in der vorliegenden Machbarkeitsstudie ausgeklammert. Grundsätzlich sind – insbesondere auf vorgeschädigter Haut – entzündliche Infektionen möglich. Koller und Foulds (2019) verweisen auf eine zurückgehende Bedeutung und die Verhinderung entsprechender Effekte durch den Zusatz von Bioziden in wasserbasierten KSS. Allerdings berichten auch zahlreiche neuere Studien über einen relevanten Einfluss der Verkeimung auf respirationstoxische Effekte bei KSS-Exposition (vgl. Teil I). Insofern wäre es wünschenswert, eine aktuelle und repräsentative Einordnung der Thematik zur Verfügung zu haben.

### 2.2.6 Hautkrebs

Bei der Diskussion von Hauterkrankungen durch KSS wird oft vernachlässigt, dass auch bösartige Erkrankungen mit KSS-Exposition in Verbindung gebracht werden. Verdachtsmomente für diese Tumorlokalisation ergeben sich z.B. auf Basis der Auswertungen zur General-Motors-Kohorte (Costello et al., 2020; Costello et al., 2011). Auch in der neueren Fortschreibung der Daten zeigt sich in der Arbeit von Costello et al. (2020) ein Dosis-/Wirkungszusammenhang bei jedoch nichtsignifikanter Risikoerhöhung. Hautkrebs wird vor allem mit der Belastung von KSS mit polyzyklischen Kohlenwasserstoffen und aromatischen Kohlenwasserstoffen in Verbindung gebracht und wird auch in neueren Studien z.B. bei offshore-Petroleumarbeitern gefunden (Stenehjem et al., 2017). Möglicherweise bestehen internationale Unterschiede in der PAK-Belastung von nichtwassermischbaren KSS (vgl. Teil II). Koller und Foulds (2019) sehen angesichts der in Europa meist eingesetzten hochraffinierten Mineralöle eine deutliche Reduktion dieser Gefährdung bei KSS-Anwendung. Hinsichtlich anderer möglicherweise verursachender Wirkstoffe in KSS ist der Informationsstand unzureichend. Es liegen tierexperimentelle Studien mit Mäusen vor, bei denen verschiedene Schmieröle („Lubricant Oils“) auf die Mäusehaut gepinselt wurden und zu gentoxischen

---

3 [IFA-Praxishilfen: Kühlschmierstoffe - Lexikon: Alkane/Paraffine \(dguv.de\)](#) letztmalig besucht am 4.3.2021

Effekten in vivo geführt haben (erhöhtes Auftreten von Mikronuklei in vivo als Hinweis auf Klastogenität) (Oliveira-Martins und Grisolia, 2007). Insofern wäre es im Rahmen der gewünschten besseren Informationsbasis hinsichtlich des gentoxischen Potenzials hilfreich, mehr Daten zu direkter und indirekter Gentoxizität von gebrauchten KSS zur Verfügung zu haben (vgl. Teil II, Kapitel 4).

### 2.2.7 Sonstige Hauteffekte

Koller und Foulds (2019) dokumentieren in ihrer Übersichtsarbeit auch weniger häufige Hauterkrankungen durch nichtwassermischbare KSS wie Ölakne, Hyperpigmentierung und Granuloma und nennen weitere chemische Verbindungen, die mit diesen Effekten assoziiert werden wie Chlorphenole oder halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe. Im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie erfolgte keine Vertiefung dieser Fragestellung, deren Relevanz von den Autoren (Koller und Foulds, 2019) als zurückgehend beschrieben wird.

### 2.2.8 Expositionsabschätzung

Zur Etablierung sachgerechter Dosis-Wirkungsbeziehungen und zur regulatorischen Kontrolle des Expositionspfades über die Haut sind Methoden der quantitativen oder semiquantitativen Expositionserfassung von höchstem Interesse (Auffarth et al., 2003; van Wedel de Joode, 2004). In diesem Zusammenhang wurde in den letzten Jahren ein großer Fortschritt erzielt, die Exposition über den Hautpfad differenziert zu erfassen. Dies gilt zum Beispiel für Einzelstoffe wie die Expositionserfassung beim Befüllen von Anlagen oder beim Abbürsten von Werkstücken mit 2-(2-Butoxyethoxy) ethanol – haltigen Produkten (Gijsbers et al., 2004) und das gilt für Gemische wie Kühlschmierstoffe. So wurden zum Beispiel verschiedene Expositionserfassungsmethoden vergleichend geprüft, um die Exposition über den Hautpfad von semisynthetischen KSS möglichst gut mit semiquantitativen Methoden zu beschreiben (van Wendel de Joode et al., 2005). In diesem Zusammenhang wurden auch Fragebogen zum Umgang mit KSS und zu Symptomen entwickelt, die es erleichtern, das Auftreten von Hauterkrankungen im Umgang mit KSS zu prognostizieren und die das Problem ungenügender Fragebogen vermeiden helfen, die zum Teil aufgrund ungeeigneter Fragestellungen viele falschpositive Befunde bei epidemiologischen Auswertungen dann inkorrekt einordnen (van Wendel de Joode et al., 2007). Eine neuerliche Auswertung durch Mitglieder der British Occupational Hygiene Society (BOHS) und des Australian Institute of Occupational Hygienists (AIOH) zeigte, dass eine überwältigende Mehrheit der „Occupational Hygienists“ sich wünschte, bessere Informationen zur Gesundheitsgefährdung über den dermalen Expositionspfad zu erhalten (BOHS 89%; AIOH 88%) (Gaskin et al., 2021).

## 2.3 Hautkontakt und Sensibilisierung/ Allergie

### 2.3.1 Relevanz von Hautsensibilisierungen

Koller und Foulds (2019) fassen die Thematik allergischer Hauterkrankungen durch KSS-Exposition auf aktuellem Sachstand zusammen. Allergische Kontaktdermatitis gilt zwar als weniger häufig als irritative Kontaktdermatitis, Exposition gegenüber KSS gehört jedoch zu den Hauptursachen von Hautallergien. Außerdem besteht eine relevante Dunkelziffer, da geeignete Patchtests nicht routinemäßig eingesetzt werden und nicht für alle Kontaktallergene gibt es geeignete Patchtests. Ohne solche Patchtests ist es schwierig, zwischen irritativen und

allergischen Hauterkrankungen zu unterscheiden, die auch an der gleichen Körperstelle auftreten können. Die Lehrmeinung einer Lokalisation der Dermatitis auf dem Handteller als allergisch vs. auf dem Handrücken und in den Zwischenfingerfalten als irritativ mag in die Irre leiten. Der irritative Effekt auf der Haut und die allergische Reaktion sind miteinander verknüpft. Engebretsen und Thyssen (2017) weisen unter anderem darauf hin: „In der Forschung wurde postuliert, dass die Allergene (Haptene) sowohl ein irritatives als auch ein antigenes Signal übermitteln und dass das erstere in der Lage ist, die Zytokinausschüttung in nicht-immunologischen Hautzellen wie z.B. Keratinozyten zu stimulieren.... Hautreizungen führen zur Ausschüttung von TNF- $\alpha$ , das eine Reihe von Effekten ausübt, die die Allergensensibilisierung fördern.“

Allergische Reaktionen zeigen sich oft erst deutlich später im Expositionsverlauf als die irritative Kontaktdermatitis. Neben der Hautentfettung durch Öle können auch Bearbeitungstemperatur, Feuchtigkeit der Umgebung, Mikroverletzungen durch Metallspäne, kontaminierte Reinigungslappen und der Hautabschluss in ungeeigneten Schutzhandschuhen (soweit diese zulässig sind) zu ungünstigen Entwicklungen beitragen (Koller und Foulds, 2019).

### 2.3.2 Einzelstoffe, auf Basis der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste

Eine Zusammenstellung wichtiger hautsensibilisierender Stoffe erfolgt in Tabelle III-2. Diese stellt einen Auszug von der in Abschnitt 2.2.2 gezeigten Tabelle III-1 dar, jedoch ausschließlich für Stoffe, bei denen entweder ein H317 (nach CLP) oder denen in der TRGS900 (sowie MAK-Liste) die Kennung „Sh“ oder „Sah“ zugeordnet ist. Die Listung in Tabelle III-2 gibt keine Information zur Relevanz dieser Stoffe in heutigen KSS-Formulierungen. So können einige der Stoffe heute Verwendungsbeschränkungen unterliegen oder an Bedeutung verloren haben.

**Tabelle III-2: Hautsensibilisierende Stoffe nach Eintrag in der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste (ergänzt durch Einstufungsprüfung; Stand 2019, mit Einzeleinträgen aus 2020)**

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze
10222-01-2	2,2-Dibrom-2-cyanoacetamid	H301, H315, H317, H318, H330, H400, H412
111-30-8	Glutardialdehyd	H301, H301, H314, H317, H30, H335, H334, H400, H411
111-42-2	Diethanolamin (2,2-Iminodiethanol)	H302, H315, H318, H373
135-88-6	N-Phenyl-2-naphthylamin	H315, H319, H317, H351, H411
141-43-5	2-Aminoethanol (Monoethanolamin)	H302, H312, H314, H332, H335
2224-44-4	4-(2-Nitrobutyl)-morpholin	H302, H312, H315, H317, H318, H400, H410
25254-50-6	1,3,5-Tris-(2-hydroxypropyl)-hexahydro-1,3,5-triazin	H302, H315, H317, H319
26172-55-4	5-Chlor-2-methyl-isothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H335, H400
2634-33-5	1,2-Benzisothiazolin-3-(2H)-on	H302, H315, H318, H317, H400
26530-20-1	2-Octyl-2H-isothiazolin-3-on	H302, H311, H314, H317, H331, H400, H410
2682-20-4	2-Methyl-isothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H330, H400, H410
4080-31-3	Methenamin-3-chloroallylochlorid	H301, H311, H315, H319
4299-07-4	n-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-on	H314, H317, H400, H410

CAS Nummer	Substanz	H-Sätze
4719-04-4	1,3,5-Tris-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin (2,2',2''-(Hexahydro-1,3,5-triazin-1,3,5-triyl)-triethanol)	H302, H317
50-00-0	Formaldehyd (als Verunreinigung oder durch Abspaltung aus Formaldehyddepotstoffen)	H301, H311, H314, H317, H331, H341, H350
51229-78-8	Cis-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantanchlorid	H228, H302, H315, H317, H361, H411
5395-50-6	Tetrahydro-1,3,4,6-tetrakis-(hydroxymethyl)imidazo-[4,5-d] imidazol-2,5(1H,3H)-dion	H317, H350, H411
55406-53-6	3-Iod-2-propinyl-n-butylcarbammat	H302, H318, H317, H331, H372, H400, H410
55965-84-9	5-Chlor-2-methyl-isothiazolin-3-on und 2-Methyl-isothiazolin-3-on, Gemisch im Verhältnis 3:1	H301, H310, H314, H318, H317, H330, H400, H410
5625-90-1	N,N'-Methylenbismorpholin	H302, H312, H314, H318, H317, H332, H341, H350, H373
57855-77-3	Calciumbis(dinonylnaphthalisulfonat)	H315, H317, H319
59-50-7	Chlorkresol	H302, H314, H318, H317, H335, H400, H412
61789-86-4	Petroleumsulfonat, Calcium-Salze	H317
6283-86-9	2-Ethylhexyllactat	H315, H317, H319
6440-58-0	1,3-Bis-(hydroxymethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion	H302
66204-44-2	3,3'-Methylen-bis-(5-methyloxazolidin)	H302, H302+H332, H311, H314, H317, H318, H332, H341, H350, H373, H412
7747-35-5	7a-Ethylidihydro-1H,3H,5H-oxazolo[3,4-c]oxazol	H315, H317, H318, H332, H412
8002-26-4	Tallöldestillate (distilled tall oil)	not_classified
85117-47-1	Benzol, Mono-C10-14-alkylderivate, Fraktionierungssedimente, Zwischenschnitt, sulfoniert, Natriumsalze	H317
90-30-2	N-1-Naphthylanilin	H302, H317, H373, H400, H410
91273-04-0	N,N-Bis(2-ethylhexyl)-[(1,2,4-triazol-1-yl)methyl]amin	H314, H317, H318, H411
929-06-6	2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (Diglykolamin)	H314, H318

### 2.3.3 Hautsensibilisierende Stoffe nach anderen Informationsquellen

Anderson et al. (2009) untersuchten die Kühlschmierstoffe, in im NTP-Programm wegen Respirationstoxizität und, teilweise, wegen ihrer krebserzeugenden Wirkung getestet worden waren, auf ihre sensibilisierende Wirkung

- als Gemisch und
- einzelne Inhaltsstoffe.

6 der 9 bei NTP getesteten KSS-Formulierungen zeigten sich im LLNA-Test (einem Standardtest zur Erfassung der sensibilisierenden Wirkstärke) als sensibilisierend; drei davon in Konzentrationen, wie sie auch in der Praxis am Arbeitsplatz empfohlen werden. Es zeigte sich, dass die sensibilisierenden Einzelstoffe im Gemisch additiv zusammenwirkten, so dass die Zubereitung eine deutlich höhere höhere sensibilisierende Wirkstärke aufwies als dies bei der Betrachtung der Einzelstoffe erwartet wurde. Einzelstoffe, die bei Anderson et al. auffällig waren, sind in Tabelle III-2 oder Tabelle III-3 enthalten.

Mineralöle selbst werden von Koller und Foulds (2019) als nur schwache Sensibilisierer beschrieben. Der Fokus liege auf Additiven wie Bioziden (z.B. Formaldehydabspaltern, Isothiazolinonen) oder auch Kolophonium (Korrosionsschutz). Einige der Biozide könnten zwar in KSS auftreten, jedoch auch z.B. in kosmetischen Pflegemitteln (Shampoos, Hautschutzcremes, Hautreinigungsmitteln usw.). KSS-Inhaltsstoffe, die bei Koller und Foulds als auffällig berichtet wurden, sind in Tabelle III-2 oder Tabelle III-3 enthalten.

Henriks-Eckerman et al. (2008) führten eine umfangreiche Identifizierung von sensibilisierenden Inhaltsstoffen in KSS durch und wiesen auf die hohe Bedeutung von Alkanolaminen, Formaldehyd, Isothiazolinonen, Methylidibromglutaronitril (MDBGN) und Iodpropynylbutylcarbammat (IPBC) sowie Harzsäuren aus Kolophonium als Allergene hin. Nicht alle diese Allergene wurden in der Studie auch tatsächlich in KSS nachgewiesen. Die Autoren bemängeln, dass die quantitativen Angaben zu den sensibilisierenden Inhaltsstoffen in Sicherheitsdatenblättern teilweise unbefriedigend gewesen sei: das Verhältnis „im Sicherheitsdatenblatt genannt“/„positiver Nachweis“ war für Monoethanolamin 4/12 (bei Konzentrationen von 1,4-11 % im Konzentrat), für Diethanolamin 1/3 (20-39 %), für Triethanolamin 1/7 (5,9-26 %), für Triethanolaminborate 1/7 (5,3-24 %), für Amino-2-propanol (direkt oder als N,N-Methylen-bis(5-methyloxazolidin) 0/5 (0,09-2,3 %) sowie Kolophoniumharz 0/7 (0,41-3,8 %). Wiedergegeben sind hier nur Substanzen, welche als obere Spanne des Konzentrationsbereich > 1 % waren, einige weitere waren in Konzentrationen < 1 % enthalten. KSS-Inhaltsstoffe, die bei Henriks-Eckerman et al. als auffällig berichtet wurden, sind in Tabelle III-2 oder Tabelle III-3 enthalten.

Geier et al. (2004) verweisen im Bericht zum Forschungsvorhaben „Frühzeitige Erkennung allergener Stoffe bei beruflicher und nicht-beruflicher Exposition“ (FaSt) als „führende Allergene“ bei Exposition gegenüber wasserbasierten KSS auf Oxidationsprodukte von Harzsäuren (Kolophonium, Abietinsäure, und destilliertes Tallöl, welches Harzsäuren enthält, die bei Gebrauch oxidieren). Weiterhin wird im Projektbericht zu FaSt auf Sensibilisierungen gegenüber Monoethanolamin (MEA) verwiesen und (in geringerem Ausmaß) auch gegenüber Diethanolamin (DEA), die zum Rostschutz in KSS eingesetzt werden. DEA sollte nach TRGS 611 in Deutschland nicht mehr auftreten. Sensibilisierungen gegenüber Triethanolamin (TEA) sind dann selten, wenn dieses nicht durch DEA verunreinigt vermarktet wird. Ab ca. dem Jahr 2000 wurden auch Sensibilisierungen durch Diglykolamin aus KSS-Anwendung beobachtet. Die Autoren verweisen auf die weiterhin bestehende Relevanz von MCI/MI (Isothiazolinone) als potente Allergene in KSS. Auch auf Formaldehydabspalter (Formaldehyd-Depotstoffe) wird im Projektbericht verwiesen (Geier et al., 2004; Geier et al., 2002). In den Testreihen zu wasserbasierten KSS sind weitere Substanzen mit positivem Befund aufgeführt, die bisher nicht in der VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste (Tabelle III-2) gelistet sind. Es ist möglich, dass einige dieser Stoffe im Rahmen der Biozidzulassung vom Markt genommen wurden. KSS-Inhaltsstoffe, die bei Geier et al. als auffällig berichtet wurden, sind in Tabelle III-2 oder Tabelle III-3 enthalten.

Die meisten der von Anderson et al. (2009), Henriks-Eckerman et al. (2008), Koller und Foulds (2019) und Geier et al. (2004) genannten sensibilisierenden Substanzen sind in Tabelle III-2 genannt. Einige zu ergänzende Stoffe sind in Tabelle III-3 gelistet.

**Tabelle III-3: Stoffe, die bisher in der VKIS-VSI-IGM-BGHH-KSS-Liste nicht als sensibilisierend gekennzeichnet sind (Stand 2019), jedoch nach anderen Studien oder Reviews als Allergene betrachtet werden sollten (ohne Hinweis auf die derzeitige Bedeutung in der Anwendung in KSS)**

KSS-Inhaltsstoff	Quelle(n)	Bemerkung
4,4'-Dimethyloxazolidin CAS-Nr. 51200-87-4	Geier et al. (2002)	„Aktuelle“ Testreihe wKSS (ca. Jahr 2000) der IVDK; mögliche Anwendungsbeschränkungen
Benzylhemiformal CAS-Nr.: 14548-60-8	Geier et al. (2002)	„Aktuelle“ Testreihe wKSS (ca. Jahr 2000) der IVDK; mögliche Anwendungsbeschränkungen
2-Amino-2-ethyl-1,3-Propandiol (AEPD) CAS-Nr.: 115-70-8	Geier et al. (2002)	In VKIS-VSI-IGM-BGHH-Liste aufgeführt (Anhang I, unzureichend geprüft), jedoch keine H317-oder Sh-Kennzeichnung
Ölsäure CAS-Nr.: 112-80-1	Anderson et al. (2009)	Ölsäure ist nicht in der VKSI-VSI-IGM-BGHH-KSS-Liste aufgeführt, kann jedoch nach MAK-Liste (Greim, 2006) in KSS mit bis zu 20% auftreten; wird in Testreihe der IVDK für KSS-Exposition mitgeprüft
2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP) CAS-Nr. 124-68-5	Geier et al. (2019)	Bisher nicht als „sensibilisierend“ gekennzeichnet
p-Phenylendiamin CAS-Nr. 106-50-3	Geier et al. (2002)	Vermutlich kein KSS-Inhaltsstoff, jedoch häufiges Allergen bei wKSS-Exponierten
Kolophonium	Geier et al. (2002); Henriks-Eckerman et al. (2008)	Tallöledestillate sind in der VKIS-VSI-IGM-BGHH-KSS-Liste aufgeführt (vgl. auch Tabelle III-2, jedoch ist der Bezug zu Kolophonium und Abietinsäure für den Leser nicht leicht verständlich
Abietinsäure	Geier et al. (2002); Henriks-Eckerman et al. (2008)	
2-Methylglutaronitril (MDBGN) <sup>4</sup>	Geier et al. (2002); Henriks-Eckerman et al. (2008)	Abnehmende Bedeutung; mögliche Anwendungsbeschränkungen

4 Vgl. auch [GESTIS-Stoffdatenbank \(dguv.de\)](https://www.dguv.de/gestis); letztmalig besucht am 4.3.2021

### 2.3.4 Verunreinigungen und Hautsensibilisierung

Allergien durch KSS-Exposition müssen nicht mit Inhaltsstoffen des (ungebrauchten) KSS in Verbindung stehen, sondern können, z.B. durch Metallabrieb, eingeschleppt sein.

Geier et al. (2002) führen als häufigste Standardreihen-Allergene bei männlichen KSS-Exponierten mit Berufsdermatose (wassergemischte KSS) unter anderem die Metallverbindungen Kobaltchlorid, Nickelsulfat, Kaliumdichromat und Quecksilber (II)-amidchlorid auf. Insbesondere Kobaltchlorid hat dabei mit 7,6% positiv Getesteten eine relevante Bedeutung. Die Häufigkeit der gegenüber Kobalt positiv Getesteten war dabei bei KSS-Exponierten deutlich höher als bei Metallarbeitern ohne KSS-Exposition.

Alinaghi et al. (2020) berichten ebenfalls von relevanten Verunreinigungen von KSS mit Nickel, Kobalt oder Chrom und bringen die entsprechende Belastung mit hautallergischen Effekten in Verbindung (Alinaghi et al., 2020).

Aber auch parallele (berufliche oder nichtberufliche) Exposition kann zum Allergiegesehen bei beruflich gegenüber KSS exponierten Personen in relevantem Umfang beitragen. Als häufigste Allergene der Standardreihe bei KSS-Exponierten wurden unter anderem folgende Parameter genannt: Duftstoff-Mix, Perubalsam, Thiomersal, Neomycinsulfat, Terpentin und Thiuram Mix (Geier et al., 2002). Diese Stoffe dürften ebenso wie das oben genannte Quecksilber (II)-amidchlorid überwiegend nicht als Verunreinigungen in KSS anzusehen sein, sondern aus anderen Quellen beruflicher oder nichtberuflicher Exposition stammen. Die Aussagen, ob bestimmte Duftstoffe den KSS bei der Anwendung zugesetzt werden, sind dabei widersprüchlich.

## 2.4 Perkutane Aufnahme von KSS und systemische Effekte

Unter gesundheitlichem Blickwinkel ist die Relevanz der perkutanen Aufnahme von KSS-Inhaltsstoffen weitgehend unklar. Es gibt einige systemische Gesundheitseffekte, die (auch) mit der Hautaufnahme in Verbindung gebracht werden und einige KSS-Inhaltsstoffe, bei denen bekannt ist, dass sie durch die Haut aufgenommen werden können und insofern dieser Expositionspfad zusätzlich zur inhalativen Aufnahme eine gesundheitliche Relevanz besitzen könnte. Wir beschäftigen uns im Folgenden mit verschiedenen Aspekten der perkutanen Aufnahme von KSS-Inhaltsstoffen:

- Bei welchen KSS-Inhaltsstoffen muss von einer Aufnahme über die Haut gerechnet werden?
- Gibt es Möglichkeiten, die Hautpenetration von KSS-Inhaltsstoffen abzuschätzen?
- Gibt es Informationen zur quantitativen Hautpenetration von KSS-Inhaltsstoffen?
- Welche gesundheitlichen Effekte werden in Verbindung mit der Hautaufnahme genannt?

### 2.4.1 Hautdurchdringende KSS-Inhaltsstoffe

Die folgende Tabelle III-4 gibt einen Überblick zu den KSS-Inhaltsstoffen, bei denen eine relevante perkutane Aufnahme dokumentiert ist. Diese können zum Beispiel von der MAK-Kommission oder in der TRGS 900 durch die Kennung „H“ charakterisiert sein oder in ausländischen Listen durch den Warnhinweis „skin“ als sogenannte „skin notation“ kenntlich gemacht worden sein.

**Tabelle III-4: Stoffe mit Hinweisen auf eine relevante Aufnahme über die Haut („skin“-notation). Quelle: VKIS-VSI-IGM-BGHM-KSS-Liste (Stand: 2019, mit Ergänzungen in 2020)**

CAS-Nr.	Substanz	H-Sätze
101-83-7	Dicyclohexylamin	H302, H314, H400, H410
110-91-8	Morpholin	NA
111-42-2	Diethanolamin (2,2-Iminodiethanol)	H302, H315, H318, H373
111-76-2	2-Butoxyethanol (Butylglykol)	H302, H312, H315, H319, H332
117-81-7	Bis-(2-ethylhexyl)-phthalat	H360FD
124-68-5	2-Amino-2-methyl-1-propanol	H315, H319, H412
135-88-6	N-Phenyl-2-naphthylamin	H315, H319, H317, H351, H411
141-43-5	2-Aminoethanol (Monoethanolamin)	H302, H312, H314, H332, H335
14548-60-8	Benzylalkohol-mono(poly)-hemiformal (Benzyloxy-methanol)	H302, H302+312, H312, H315, H318
2224-44-4	4-(2-Nitrobutyl)-morpholin	H302, H312, H315, H317, H318, H400, H410
26172-55-4	5-Chlor-2-methyl-isothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H335, H400
26530-20-1	2-Octyl-2H-isothiazolin-3-on	H302, H311, H314, H317, H331, H400, H410
2682-20-4	2-Methyl-isothiazolin-3-on	H301, H311, H314, H317, H318, H330, H400, H410
3811-73-2	Pyridin-2-thiol-1-oxid, Na-Salz, (Natrium-Pyrithion)	H302, H311, H315, H319, H332, H400, H410
4080-31-3	Methenamine, 3-chloroallylochloride	H301, H311, H315, H319
50-00-0	Formaldehyd (als Verunreinigung oder durch Abspaltung aus Formaldehyddepotstoffen)	H301, H311, H314, H317, H331, H341, H350
52-51-7	2-Brom-2-nitro-1,3-propandiol	H302, H312, H315, H318, H335, H400
55965-84-9	5-Chlor-2-methyl-isothiazolin-3-on und 2-Methyl-isothiazolin-3-on, Gemisch im Verhältnis 3:1	H301, H310, H314, H318, H317, H330, H400, H410
5625-90-1	N,N'-Methylenbismorpholin	H302, H312, H314, H318, H317, H332, H341, H350, H373
66204-44-2	3,3'-Methylen-bis-(5-methyloxazolidin)	H302, H302+H332, H311, H314, H317, H318, H332, H341, H350, H373, H412
66603-10-9	N-Cyclohexyl-hydroxydiazin-1-oxid, Kaliumsalz	H228, H301, H315, H318, H373, H411
85535-85-9	Chlorparaffine, mittelkettige (C14-C17, MCCPs)	H362, H400, H410
929-06-6	2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (Diglykolamin)	H314, H318
95-14-7	Benzotriazol	H302, H319, H411
96-20-8	2-Amino-1-butanol	H302, H314, H318, H400

#### 2.4.2 Änderung der Hautdurchdringung durch Schädigung der Hautbarriere

Einige Inhaltsstoffe oder Verunreinigungen in KSS sind im Grundsatz nicht mit einer relevanten Hautresorption verknüpft, können jedoch als hautschädigende Stoffe (vgl. Abschnitt 2.2) den „Türöffner“ bieten: durch Schädigung der Hautbarriere können dann diese und andere Stoffe besser die Haut durchdringen, als dies bei intakter Haut möglich wäre und dann zusätzlich zur lokalen Wirkung für systemische Effekte sorgen.

Es gibt einige Testmöglichkeiten, um für KSS-Formulierungen die Gefährdung durch Störung der Hautbarrierefunktion zu erfassen. Einen Überblick geben z.B. Antonov et al. (2016). Allerdings spielen auch zahlreiche individuelle Faktoren hinsichtlich dieser Barrierefunktion der Haut eine Rolle, so dass auf diese Weise keine absolute Abschätzung der

Hautdurchdringung gegeben werden kann, jedoch relative Informationen ermittelt werden können. Einer der weit verbreitetsten nicht-invasiven Tests zur Störung dieser Barrierefunktion ist die Untersuchung auf „Transepidermalen Wasserverlust“ (Transepidermal water loss“ (TEWL)) (vgl. z.B. Babu et al., 2004; Kütting et al., 2010; Netzlaff et al., 2006). Dieser in vivo-Test hat jedoch wegen ethischer Aspekte (Testung an lebenden Personen) an Bedeutung verloren. Neuere Testverfahren zur Hautresorption werden von der OECD (u.a. OECD TG 427, TG 428) empfohlen<sup>5</sup>.

Eine systematische Einordnung solcher Tests der Schädigung der Hautbarrierefunktion zur Routinetestung von KSS-Formulierungen und einer möglichen Nutzung dieses Tests im Monitoring zur Überwachung von gebrauchten KSS und zur Zertifizierung von neuen KSS ist uns nicht bekannt, sollte jedoch diskutiert werden.

### 2.4.3 Abschätzung der Hautdurchdringung für KSS-Inhaltsstoffe

Die in Abschnitt 2.4.1 ausgewählten hautpenetrierenden Substanzen sind überwiegend mit einer systematischen Vorgehensweise halbquantitativ ermittelt worden. Hierzu liegen international verschiedene Methoden vor (Fiserova-Bergerova, 1993; Fiserova-Bergerova et al., 1990; Nielsen und Grandjean, 2004; NIOSH, 2009; Tibaldi et al., 2014). Entsprechende Methoden wurden auch für KSS-Einzelstoffe und Gemische entwickelt und zunehmend differenziert.

Zum Beispiel konnten Henriks-Eckerman et al. (2007) für die besonders relevanten Alkanolamine in KSS gravierende perkutane Aufnahmen zeigen, die die Aussagekraft nur einen Luftgrenzwert für die Wirkung dieser Substanzgruppe relativieren. Eine Arbeitsgruppe um die Autoren Baynes und Hughes-Oliviers haben die perkutane Aufnahme von Bioziden aus KSS differenziert betrachtet und leiten daraus grundsätzliche Erkenntnisse ab:

- Stärker basische Biozide besitzen tendenziell eine stärkere Fähigkeit, die Haut zu durchdringen. Dabei sei die ursprüngliche Konzentration im Gemisch nicht immer aussagekräftig und könnte zu einer Unterschätzung der Problematik führen: Biozide mit höherem Molekulargewicht und hydrophobe Biozide reichern sich tendenziell in den KSS an
- Einige KSS-Inhaltsstoffe können die Hautpenetration durch andere Inhaltsstoffe reduzieren.
- Synthetische KSS durchdringen die Haut tendenziell stärker als andere wasserbasierte KSS.
- Für bestimmte Additive und Verunreinigungen kann eine additive Resorption durch die Haut vorhergesagt werden.

Die Autoren geben an, dass einige, wenn nicht alle, dieser Effekte auf die Hautdurchdringung mithilfe von „Linear Solvation Energy Relationships“ (LSERs) erfolgreich modelliert werden können. Solche Modellierungen werden von den Autoren

---

<sup>5</sup> [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-428-skin-absorption-in-vitro-method\\_9789264071087-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-428-skin-absorption-in-vitro-method_9789264071087-en)  
<https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071063-en.pdf?expires=1615279965&id=id&accname=guest&checksum=45FDB69111ADB31F1CD59C4D15219483>  
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/48532204.pdf>  
[https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/Guidance%20Notes%20Dermal%20Absorption%20156\\_Oct2019\\_clean.pdf](https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/Guidance%20Notes%20Dermal%20Absorption%20156_Oct2019_clean.pdf)

demnach als prädiktiv für die systemischen Wirkungen von Gemischen und Formulierungen wie KSS eingeordnet (Baynes, 2019; Hughes-Oliver et al., 2018).

Die Erkenntnisse dieser Arbeitsgruppe werden auch von Vijay et al. (2009; 2007) mit ähnlichen Modellierungen bestätigt.

#### **2.4.4 Gesundheitliche Effekte aufgrund perkutaner Aufnahme von KSS-Inhaltsstoffen**

Wie in Teil I berichtet, kann die KSS-Exposition auch mit bestimmten systemischen Effekten verbunden sein, wobei jedoch eine Zuordnung zum Hautpfad im Vergleich zum Inhalationspfad noch immer schwerfällt. In diesem Zusammenhang ist auf berichtete

- reproduktionstoxische Effekte (Siegel et al., 2019) durch KSS-Exposition,
- metabolisches Syndrom (Jeong, 2018) und
- kardiovaskuläre Erkrankungen (Costello et al., 2015; Picciotto et al., 2014; Picciotto et al., 2016; Picciotto et al., 2015)

zu verweisen.

Außerdem kann derzeit beim beschriebenen Krebsverdacht durch KSS-Exposition (Teil II dieser Machbarkeitsstudie) nicht ausgeschlossen werden, dass die perkutane Aufnahme bei der Gesamtbelastung einen relevanten Beitrag leistet. Es liegen tierexperimentelle Studien mit Mäusen vor, bei denen verschiedene Schmieröle („Lubricant Oils“) auf die Mäusehaut gepinselt wurden und zu gentoxischen Effekten in vivo mit systemischer Aufnahme der Substanzen geführt haben (Erhöhtes Auftreten von Mikronuklei in vivo in Erythrozyten als Hinweis auf Klastogenität) (Oliveira-Martins und Grisolia, 2007).

### 3 ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die in Teil III berichteten Zahlen zu Hauterkrankungen nach beruflicher KSS-Exposition belegen eindrucksvoll die Notwendigkeit, zur Reduktion dieser Gesundheitsbelastung zusätzliche Maßnahmen zu ergreifen. Hautkontakt mit KSS kann unter anderem zu irritativer und allergischer Dermatitis führen und zur Aufnahme von gesundheitsschädlichen KSS-Inhaltsstoffen oder Verunreinigungen durch die Haut in den Körper mit möglichen systemischen Erkrankungen.

Teil III dokumentiert mit einer umfassenden Liste wichtige KSS- Inhaltsstoffe, die für irritative oder allergische Erkrankungen als maßgeblich anzusehen sind. KSS-Typen werden mit Bezug zu hautgefährdenden Wirkung differenziert. Eine Liste dokumentiert KSS-Inhaltsstoffe, die die Haut penetrieren können.

Entsprechend sollten Hersteller von KSS-Formulierungen ermutigt werden, Produkte mit geringerem hautschädigendem Potenzial auf den Markt zu bringen. Die Ausführungen in Teil III geben Hinweise darauf, wie Hautgefährdung, Hautdurchdringung und sensibilisierende Wirkungen besser erkannt und vorausgesagt werden können.

Koller und Foulds (2019) schlagen konkret vor, die anteiligen anionischen Komponenten in KSS zu reduzieren und nichtionisierbare Anteile zu erhöhen, natürlich unter Berücksichtigung der technischen Anforderungen an das KSS-Produkt. Sensibilisierende Inhaltsstoffe sollten ersetzt oder in der Menge weitestgehend reduziert werden. Es wird vorgeschlagen, den Einsatz von Chelatbildnern zur Bindung von Metallionen zu erwägen; allerdings soll dem Vorschlag die ökotoxikologisch-problematische Bedeutung von Chelatbildnern entgegenstehen. Dem Monitoring sollte eine systematische Rolle zur Verbesserung der Belastungsbedingungen zugeordnet werden. Dazu gehört auch die regelmäßige pH-Kontrolle (nicht nur wegen der irritativen Wirkung auf Haut- und Atemwege, sondern auch wegen der Bedeutung der Verkeimung bei pH-Veränderungen).

Die DGUV (IFA) schlägt die Verwendung einer Checkliste für die Ursachenermittlung bei neu aufgetretenen Hauterkrankungen vor<sup>6</sup>.

Wie bereits einleitend zu Abschnitt 2.4 ausgeführt, liegen nur wenige quantitative Befunde zur perkutanen Aufnahme vor, die generalisierbare Schlussfolgerungen zur Relevanz einer perkutanen Aufnahme von KSS-Inhaltsstoffen ermöglichen und die jenseits von pauschalen Schutzmaßnahmen (Hautschutz, grundsätzliche Expositionsreduzierung, Information im Rahmen der betrieblichen Unterweisung) konkretisiert werden können. Insbesondere die Frage: Wann sind diese pauschalen Schutzmaßnahmen ausreichend wirksam? ist nur schwer zu beantworten. Dennoch können die in Abschnitt 2.4 berichteten Hinweise Anlass für weiterführende Aktivitäten sein, z.B.

- Berücksichtigung der Informationen zur perkutanen Aufnahme, wie sie in Abschnitt 2.4 berichtet sind, bei der Formulierung von KSS auf Herstellerseite
- Aufstellung von begleitenden Monitoringprogrammen, aus denen die tatsächliche interne Belastung von KSS-Inhaltsstoffen erfasst wird, was wiederum Anlass sein muss,

---

6 [https://www.dguv.de/medien/ifa/de/prax/kss/checkliste\\_hauterkrankungen.pdf](https://www.dguv.de/medien/ifa/de/prax/kss/checkliste_hauterkrankungen.pdf); letztmalig besucht am 4.3.2021

gezielte Konsequenzen in der Belastungsreduktion begründet vorzunehmen, sofern entsprechend erhöhte Werte feststellbar sind.

Andere Autoren gehen weiter und verweisen insbesondere wegen der Hauteffekte, der Respirationstoxizität und des Krebsverdachts sowie der Abfallproblematik von KSS auf die Minimalmengenschmierung, die systematisch bei der betrieblichen Metallbearbeitung geprüft werden sollte (MagLube, 2019). In der konkreten Darstellung der Vorteile der Minimalmengenschmierung mögen werbliche Argumente im Vordergrund stehen – das bedeutet jedoch nicht, dass eine sorgfältige entsprechende Abwägung nicht dennoch zu einem wichtigen Qualitätsstandard einer entsprechenden Planung gehören sollten.

## 4 LITERATUR

- Alinaghi, F.; Hedberg, Y.S.; Zachariae, C.; Thyssen, J.P.; Johansen, J.D. (2020)  
Metals in used and unused metalworking fluids: X-ray fluorescence spectrometry as a screening test  
*Contact Dermatitis*, 83, 83-87
- Anderson, S.E.; Brown, K.K.; Butterworth, L.F.; Fedorowicz, A.; Jackson, L.G.; Frasch, H.F.; Beezhold, D.; Munson, A.E.; Meade, B.J. (2009)  
Evaluation of irritancy and sensitization potential of metalworking fluid mixtures and components  
*Journal of Immunotoxicology*, 6, 19-29
- Antonov, D.; Schliemann, S.; Elsner, P. (2016)  
Methods for the assessment of barrier function  
*Skin Barrier Function. Current Problems in Dermatology*, 49, 61-70
- Auffarth, J.; van Hemmen, J.J.; Hebisch, R.; Lechtenberg-Auffarth, E.; Marquart, J.; Oppl, R.; Rajan, B.; Wriedt, H. (2003)  
RISKOFDERM - Europas Beschäftigte sollen nicht länger ihre Haut zu Markte tragen  
*Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft*, 63, 399-405
- Babu, R.J.; Chatterjee, A.; Ahaghotu, E.; Singh, M. (2004)  
Percutaneous absorption and skin irritation upon low-level prolonged dermal exposure to nonane, dodecane and tetradecane in hairless rats  
*Toxicology and Industrial Health*, 20, 109-118
- Baynes, R.E. (2019)  
Assessing Mixture and Formulation Influence on Skin Absorption.  
In: SOT FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science: Challenges in Food and Ingredient Safety. December 12, Dermal Absorption and Toxicity: Concepts for Application to Safety Assessment,  
[https://www.toxicology.org/events/shm/fda/docs/2020/4\\_Baynes\\_SOT\\_FDA\\_Dermal\\_Dec12\\_2019.pdf](https://www.toxicology.org/events/shm/fda/docs/2020/4_Baynes_SOT_FDA_Dermal_Dec12_2019.pdf), 32pp
- Costello, S.; Chen, K.; Picciotto, S.; Lutzker, L.; Eisen, E. (2020)  
Metalworking fluids and cancer mortality in a US autoworker cohort (1941–2015)  
*Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 46, 525-532
- Costello, S.; Friesen, M.C.; Christiani, D.C.; Eisen, E.A. (2011)  
Metalworking fluids and malignant melanoma in autoworkers  
*Epidemiology*, 22, 90-97
- Costello, S.; Picciotto, S.; Rehkopf, D.H.; Eisen, E.A. (2015)  
Social disparities in heart disease risk and survivor bias among autoworkers: an examination based on survival models and g-estimation  
*Occupational and Environmental Medicine*, 72, 138-144
- Engbretsen, K.A.; Thyssen, J.P. (2017)  
Barrierefunktion der Haut und Allergene  
*Kompass Dermatologie*, 5, 7-13
- Fiserova-Bergerova, V. (1993)  
Relevance of occupational skin exposure  
*Annals of Occupational Hygiene*, 37, 673-685
- Fiserova-Bergerova, V.; Pierce, J.T.; Droz, P.O. (1990)  
Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation  
*American Journal of Industrial Medicine*, 17, 617-635

- Gaskin, S.; Currie, N.; Cherrie, J.W. (2021)  
What do occupational hygienists really know about skin exposure?  
*Annals of Work Exposures and Health*, 65, 219-224
- Geier, J.; Forkel, S.; Heetfeld, A.; Lessmann, H.; Buhl, T. (2019)  
Contact allergy to 2-amino-2-methyl-1-propanol in a metalworking fluid  
*Contact Dermatitis*, 80, 323-324
- Geier, J.; Lessmann, H.; Schnuch, A.; Uter, W. (2004)  
Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project "FaSt"  
*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77, 543-551
- Geier, J.; Uter, W.; Lessmann, H.; Schnuch, A. (2002)  
Forschungsvorhaben "Frühzeitige Erkennung allergener Stoffe bei beruflicher und nicht-beruflicher Exposition" (FaSt). Abschlussbericht des IVDK  
Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) Göttingen
- Gijsbers, J.H.; Tielemans, E.; Brouwer, D.H.; van Hemmen, J.J. (2004)  
Dermal exposure during filling, loading and brushing with products containing 2-(2-butoxyethoxy)ethanol  
*Annals of Occupational Hygiene*, 48, 219-227
- Greim, H. (2006)  
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 41. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- Henriks-Eckerman, M.-L.; Suuronen, K.; Jolanki, R. (2008)  
Analysis of allergens in metalworking fluids  
*Contact Dermatitis*, 59, 261-267
- Henriks-Eckerman, M.L.; Suuronen, K.; Jolanki, R.; Riala, R.; Tuomi, T. (2007)  
Determination of occupational exposure to alkanolamines in metal-working fluids  
*Annals of Occupational Hygiene*, 51, 153-160
- Hughes-Oliver, J.M.; Xu, G.; Baynes, R.E. (2018)  
Skin permeation of solutes from metalworking fluids to build prediction models and test A partition theory  
*Molecules*, 23, 19pp
- Jeong, H.-S. (2018)  
The relationship between workplace environment and metabolic syndrome  
*Int J Occup Environ Med*, 9, 176-183
- Koller, M.F.; Foulds, I.S. (2019)  
Cutting Fluids.  
In: John, S.M.; Johansen, J.; Rustemeyer, T.; Elsner, P.; Maibach, H., Kanerva's Occupational Dermatology, 1-19
- Koller, M.F.; Pletscher, C.; Scholz, S.M.; Schneuwly, P. (2016)  
Metal working fluid exposure and diseases in Switzerland  
*International Journal of Occupational and Environmental Health*, 22, 193-200
- Kütting, B.; Uter, W.; Baumeister, T.; Schaller, B.; Weistenhöfer, W.; Drexler, H. (2010)  
Non-invasive bioengineering methods in an intervention study in 1020 male metal workers: results and implications for occupational dermatology  
*Contact Dermatitis*, 62, 272-278
- MagLube (2019)

Why Aren't More Metal Workers Upgrading to Minimum Quantity Lubrication from Metalworking Fluids in 2019 – 2020?

<https://www.maglube.com/mql-systems/why-have-more-manufacturers-not-converted-to-minimum-quantity-lubrication/>

Netzlaff, F.; Kostka, K.H.; Lehr, C.M.; Schaefer, U.F. (2006)

TEWL measurements as a routine method for evaluating the integrity of epidermis sheets in static Franz type diffusion cells in vitro. Limitations shown by transport data testing  
*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 44-50

Nielsen, J.B.; Grandjean, P. (2004)

Criteria for skin notation in different countries  
*American Journal of Industrial Medicine*, 45, 275-280

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2009)

A Strategy for Assigning New NIOSH Skin Notations. Current Intelligence Bulletin 61  
Department of Health and Human Services

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2020)

OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Section 4, Health Effects. In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. Test Guideline No. 439, Adopted: 18 June 2019. Corrected: 26 June 2020 (Annex 2)  
OECD Publishing, Paris, France

Oliveira-Martins, C.R.; Grisolia, C.K. (2007)

Determination of micronucleus frequency by acridine orange fluorescent staining in peripheral blood reticulocytes of mice treated topically with different lubricant oils and cyclophosphamide  
*Genetics and Molecular Research*, 6, 566-574

Picciotto, S.; Chevrier, J.; Balmes, J.; Eisen, E.A. (2014)

Hypothetical interventions to limit metalworking fluid exposures and their effects on COPD mortality: G-estimation within a public health framework  
*Epidemiology*, 25, 436-443

Picciotto, S.; Ljungman, P.L.; Eisen, E.A. (2016)

Straight metalworking fluids and all-cause and cardiovascular mortality analyzed by using g-estimation of an accelerated failure time model with quantitative exposure: methods and interpretations  
*American Journal of Epidemiology*, 183, 680-688

Picciotto, S.; Peters, A.; Eisen, E.A. (2015)

Hypothetical exposure limits for oil-based metalworking fluids and cardiovascular mortality in a cohort of autoworkers: structural accelerated failure time models in a public health framework  
*American Journal of Epidemiology*, 181, 563-570

Siegel, M.D.; Rocheleau, C.M.; Johnson, C.Y.; Waters, M.A.; Lawson, C.C.; Riehle-Colarusso, T.; Reefhuis, J. (2019)

Maternal occupational oil mist exposure and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011  
*International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16, 1560

Stenehjem, J.S.; Robsahm, T.E.; Bråtveit, M.; Samuelsen, S.O.; Kirkeleit, J.; Grimsrud, T.K. (2017)

Aromatic hydrocarbons and risk of skin cancer by anatomical site in 25 000 male offshore petroleum workers  
*American Journal of Industrial Medicine*, 60, 679-688

Tibaldi, R.; ten Berge, W.; Drolet, D. (2014)

Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm  
*Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 11, 19-31

Ueno, S.; Shiomi, Y.; Yokota, K. (2002)  
Metalworking fluid hand dermatitis  
*Industrial Health*, 40, 291-293

van Wedel de Joode, B. (2004)  
An Occupational Dream. Development, Evaluation, and Application of a Dermal Exposure Assessment Method  
Institute for Risk Assessment Sciences

van Wendel de Joode, B.; Bierman, E.P.B.; Brouwer, D.H.; Spithoven, J.; Kromhout, H. (2005)  
An assessment of dermal exposure to semi-synthetic metal working fluids by different methods to group workers for an epidemiological study on dermatitis  
*Occupational and Environmental Medicine*, 62, 633-641

van Wendel de Joode, B.; Vermeulen, R.; Heederik, D.; van Ginkel, K.; Kromhout, H. (2007)  
Evaluation of two self-administered questionnaires to ascertain dermatitis among metal workers and its relation with exposure to metal working fluids  
*Contact Dermatitis*, 57, 14-20

Vijay, V.; White, E.M.; Kaminski, M.D.; Riviere, J.E.; Baynes, R.E. (2009)  
Dermal permeation of biocides and aromatic chemicals in three generic formulations of metalworking fluids  
*Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 72, 832-841

Vijay, V.; Yeatts, J.L.; Riviere, J.E.; Baynes, R.E. (2007)  
Predicting dermal permeability of biocides in commercial cutting fluids using a LSER approach  
*Toxicology Letters*, 175, 34-43

## **ANHANG 1: Epidemiologische Studien zur Respirationstoxizität von KSS**

Siehe excel-Tabelle (FB436\_ANHANG\_1\_Respiratox\_Studien\_Epidemiologie)

## **ANHANG 2: KSS-Inhaltsstoffe, Substanzprofile**

Siehe excel-Tabelle (FB436\_ANHANG\_2\_KSS-Inhaltsstoffe\_Gesamtliste\_Substanzprofile)

## **ANHANG 3: Epidemiologische Studien zur Kanzerogenität von KSS**

Siehe excel-Tabelle

**ANHANG 4: Detailtabelle aus Costello et al., 2020: Standard-mortalitätsdaten „SMR) der GM-Kohorte**

<b>Todesfälle</b>	<b>Anzahl</b>	<b>SMR</b>	<b>95 % CI</b>
<b>Alle Fälle</b>	20565	0,91	0,89–0,92
<b>Alle natürlichen Fälle</b>	18857	0,89	0,88–0,91
<b>Alle Krebsfälle</b>	5472	0,96	0,94–0,99
<b>Krebs Speiseröhre</b>	184	1,06	0,92–1,23
<b>Krebs Magen</b>	192	1,10	0,95–1,27
<b>Krebs Darm</b>	418	0,90	0,82–0,99
<b>Krebs Rektum</b>	89	0,86	0,70–1,06
<b>Krebs Blase und Harnwege</b>	146	0,95	0,81–1,12
<b>Krebs Leber und Galle</b>	162	0,88	0,76–1,03
<b>Krebs Pankreas</b>	315	1,05	0,94–1,17
<b>Krebs Kehlkopf</b>	74	1,17	0,93–1,47
<b>Krebs Lunge</b>	1891	1,07	1,02–1,12
<b>Krebs Haut</b>	73	0,66	0,52–0,83
<b>Krebs Prostata</b>	417	0,82	0,75–0,91
<b>Krebs Gehirn und Nerven</b>	128	0,99	0,84–1,18
<b>Leukämie</b>	200	0,98	0,85–1,12
<b>Krebs Brust</b>	76	0,79	0,63–0,99
<b>Nichtmalige Atemwegserkrankungen</b>	182	0,84	0,81–0,89
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen</b>	924	0,93	0,87–0,99
<b>Zirrhose und andere chronischen Leberleiden</b>	379	0,90	0,81–1,00
<b>Alle Herzkrankheiten</b>	643	0,75	0,73–0,77
<b>Ischämische Herzkrankheiten</b>	5056	0,89	0,87–0,92

## ANHANG 5: Detailtabelle aus Friesen et al., 2011:

Wald Statistik ( $\beta$ /SE) für Krebslokalisationen der altersbeschränkten Subkohorten (außer wenn anders angegeben) für kumulative Exposition gegenüber nw-KSS, wg-KSS, syn-KSS, wasserbasierten KSS und PAK

Lokalisation	nw-KSS	PAK <sup>a</sup>		wg-KSS	wasser-basiert <sup>b</sup>		syn-KSS	Stärkste Assoziation	Assoziationen in früheren Studien der Kohorte
	$\beta$ /SE <sup>c</sup>	k <sup>d</sup>	$\beta$ /SE	$\beta$ /SE	k	$\beta$ /SE	$\beta$ /SE		
Speiseröhre	-0.84	0.1	-0.85	-0.15	0.0	1.31	1.31	syn-KSS	Syn-KSS assoz. Mortalität: Sullivan et al. [1998], Eisen et al. [2001], Eisen et al. [1994], Tolbert et al. [1992]
Magen	0.12	1.0	-1.33	-1.69	0.2	-2.00	-1.78	wasserbasiert (protektiv)	Keine Assoz. a) Mortalität: Eisen et al. [2001], b) Inzidenz: Zeka et al. [2004]
Colon	-1.92	0.0	1.43	1.81	0.2	2.72	1.70	wasserbasiert	Keine Assoz. Mortalität: Eisen et al. [2001]
Rektum	0.83	0.7	1.35	0.75	0.1	2.50	2.31	wasserbasiert	Nw-KSS assoz. Mortalität Eisen et al. [2001]; Malloy et al. [2007]
Pankreas	-0.77	0.2	-0.76	-0.08	0.0	-1.44	-1.78	syn-KSS (protektiv)	Syn-KSS assoz. Mortalität: Bardin et al. [1998]
Larynx	1.63	0.0	1.82	-1.89	1.0	1.11	1.31	nw-KSS <1986 <sup>f</sup>	Nw-KSS assoz. Mortalität: Eisen et al. [2001], Nw-KSS assoz. Inzidenz: Eisen et al. [1994], Zeka et al. [2004]
Lunge <sup>e</sup>	-0.15	1.0	0.53	0.65	0.1	1.98	1.86	wasserbasiert	Syn-KSS keine assoz. Mortalität: Eisen et al. [2001], Syn-KSS protektiv Mortalität: Schroeder et al. [1997]
Maligne Melanome	4.09	0.3	6.12	1.40	1.0	1.00	0.10	PAK	Nw-KSS und wg-KSS assoz. Inzidenz: Costello et al. [2011], Nw-KSS und wg-KSS assoz. Mortalität: Eisen et al. [2001]
Brust (Frauen)	0.97	0.3	2.59	0.43	0.1	1.34	1.01	PAK	Wg-KSS assoz. Mortalität: Thompson et al. [2005]
Prostata <sup>e</sup>	1.90	1.0	3.53	2.90	0.4	3.29	1.24	PAK	Nw-KSS und wg-KSS assoz. Inzidenz: Agalliu et al. [2005,2007], wg-KSS assoz. Mortalität: Thurston et al. [2002], Eisen et al. [2001]
Blase	1.33	0.0	1.38	-0.25	0.2	1.02	-1.06	nw-KSS <1986 <sup>f</sup>	Nw-KSS assoz. Inzidenz: Friesen et al. [2009]

<sup>a</sup> PAK, ZPAK = nw-KSS + k x wg-KSS.

<sup>b</sup> Wasserbasierte KSS, ZWasserbasiert = syn-KSS + k x wg-KSS.

<sup>c</sup> Bei Werten  $\beta/SE > 1.96$  und  $< -1.96$  ist die Assoziation statistisch signifikant mit  $P < 0.05$ .

<sup>d</sup> Wert des korrespondierenden absolut höchsten Koeffizienten  $\beta/SE$ . Wenn  $k = 0$ , trugen wg-KSS nicht zur Assoziation bei.

<sup>e</sup> Gesamtkohorte.

<sup>f</sup> Für PAH wurden nw- und wg-KSS auf den Zeitraum vor 1986 eingeschränkt. Damit ist bei  $k = 0$  der PAK-Wert nicht äquivalent zu dem von nw-KSS, welcher keine Zeitbeschränkung hat.

$\beta/SE$ , Parameterschätzung/Standardabweichung