

Factsheet

Organische Lösungsmittel

Michael Koller

1. Definition und Eigenschaften der Lösungsmittel

Organische Lösungsmittel (oder Lösemittel) sind flüssige Stoffe, welche lipophile Substanzen in Lösung bringen können. Beim Lösevorgang verändern sie weder sich selbst noch die gelösten Verbindungen. Die physikalischen Eigenschaften von Lösungsmitteln wie Polarität, Dampfdruck, Siedepunkt und Flüchtigkeit sind entscheidend für den Anwendungsbereich. Neben ihrem Einsatz als eigentliche Lösungsmittel werden sie auch als Ausgangsstoffe in der chemischen Industrie, als Kälte- und Frostschutzmittel, als Treibmittel in Spraydosen, zur Entwesung oder als Treibstoff eingesetzt. Ethanol ist ausserdem als Genussmittel bekannt.

Chemisch-strukturell sind Lösungsmittel sehr heterogen. Wie Tabelle 1 zeigt, gehören sie verschiedenen Stoffgruppen an. Quantitativ im Vordergrund stehen aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, deren halogenierte Derivate, Ester, Glykole sowie Alkohole. Viele technisch angewendete Produkte wie etwa Nitroverdünner sind Gemische verschiedener Lösungsmittel.

Chemische Stoffgruppen	Wichtigste Vertreter
Kohlenwasserstoffe (R-H)	n-Hexan } Paraffin ¹ Cyclohexen } Olefin ² Benzol } Xylol } Aromatisch Toluol } Styrol } Benzine } Petrol }
Halogenierte KW (R-Halogen)	Dichlormethan (Methylenchlorid) Trichlormethan (Chloroform) Trichlorethan (Methylchlorofom) Trichlorethen («Tri») Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff) Tetrachlorethen (Perchlorethen, «Per») FCKW (Fluorchlorkohlenwasserstoffe)
Alkohole (R-OH)	Methanol Ethanol Isopropanol Butanol, Isobutanol Phenol
Glykole (HO-R-OH)	Ethandiol (Ethylenglykol, Glykol) Propandiol (Propylenglykol) Dieth(yl)englykol Trieth(yl)englykol
Ketone (R-CO)	Aceton Methylethylketon (MEK) Methylisobutylketon (MIBK)
Aromatische Amine (R-NH ₂)	Anilin
Amide (R-NCOH)	Dimethylformamid (DMF)
Kohlenstoff-Schwefelverbindungen (R-S)	Kohlen(stoff)disulfid (Schwefelkohlenstoff) Dimethylsulfoxid (DMSO)
Ether (R-O-R)	Tetrahydrofuran (THF)

Tabelle 1 Chemische Einteilung einiger organischer Lösungsmittel (eine alternative Einteilung in neun Familien findet sich in der Fiche Solvants ED 4220 des INRS)

¹ Paraffin = veraltete Bezeichnung für ein Gemisch gesättigter KW (v.a. Alkane)

² Olefine = nicht-aromatische KW-Verbindungen mit mindestens einer C-C-Doppelbindung, also Alkene (z.B. Ethen), Cycloalkene (z.B. Cyclohexen) und Polyene (z.B. Pentadiene)

2. Metabolismus und toxikologische Eigenschaften

Lösungsmittel können, auch wenn sie chemisch sehr ähnlich sind, auf verschiedenem Wege metabolisiert werden und damit eine unterschiedliche Toxizität entwickeln. Die toxischen Wirkungen sind manchmal nicht (nur) auf das Lösungsmittel selbst, sondern auf dessen Metabolite oder Verunreinigungen zurück zu führen.

2.1. Aufnahme

Lösungsmittel können über die Atemwege, die Haut oder den Magen-Darm-Trakt in den menschlichen Organismus gelangen.

Atemwege

Am bedeutendsten für die Arbeitsplatzsituation ist die Aufnahme über die Atemwege durch Inhalation. Die Menge an resorbiertem Lösungsmittel ist von der Konzentration in der Luft, dem Atemminutenvolumen und der Löslichkeit im Blut abhängig. Durch körperliche Aktivität oder bei gewissen Atemwegserkrankungen kann das Atemminutenvolumen so stark gesteigert werden, dass die Aufnahme um ein Mehrfaches erhöht ist.

Haut

Viele Lösungsmittel werden auch über die Haut in relevantem Ausmass aufgenommen, vor allem durch passive Diffusion. Der Diffusionsstrom gehorcht dem Fick'schen Gesetz: $\text{Diffusionsstrom} = (\text{Differenz der Partialdrucke in den Alveolen und Kapillaren}) \times \text{Austauschfläche} / \text{Dicke der Alveolarmembran} \times \text{Diffusionskoeffizient}$. Je lipophiler, je kleiner und je höher konzentriert ein Stoff ist, desto schneller wird er resorbiert. Ausserdem spielen die Flüchtigkeit, der Siedepunkt, die Fähigkeit Gefässe zu erweitern, die Wirkung von Permeabilitätsvermittlern in Crèmes, die Lage und Ausdehnung der exponierten Körperstellen, die Temperatur und der Flüssigkeitsgehalt der Haut, die Anzahl Haarfollikel, die Interferenz mit anderen chemischen Belastungen, die Kontaktdauer, die Depotwirkung sowie die individuelle Veranlagung eine Rolle für die perkutane Aufnahme von Lösungsmitteln. Die perkutane Aufnahme bei Vorliegen lösungsmittelhaltiger Dämpfe ist sehr gering. Besonders gut hautgängig sind Phenol oder aromatische Amine.

Die wichtigste schützende Barriere der Haut ist das Stratum corneum (Hornzellschicht), welches etwa 20 µm dick ist. Ist diese oberste Schicht der Epidermis einmal durchdrungen, gelangt der Fremdstoff relativ einfach in die Blutbahn. Bei Verletzungen des Stratum corneums, beispielsweise bei einem Ekzem, kann die Aufnahme in den Körper entscheidend verstärkt werden und sogar bedeutender als die Resorption über die Lunge sein. Dabei genügen selbst minimale Hautläsionen für eine signifikante Erhöhung der Belastung mit Gefahrstoffen. In einer Studie von Hino et al. (2008) war die perkutane Aufnahme von Toluol und Xylol bei Patienten mit einem Handekzem gegenüber Personen ohne Ekzem fünf Mal erhöht. Umgekehrt können auch Lösungsmittel selbst die Haut im Sinne einer toxisch-irritativen Kontaktdermatitis schädigen, wodurch sie und andere Substanzen die Haut besser penetrieren können.

Organische Lösungsmittel, welche per se nicht hautresorptiv sind, können in Kombination mit anderen Substanzen wie DMSO, DMF oder Glykolverbindungen durch die Haut aufgenommen werden (Carrier-Effekt).

Neben der Resorption durch direkten Hautkontakt kann die Aufnahme auch über kontaminierte Kleidung oder über die Gas- und Dampfphase eines Lösungsmittels geschehen. Letzteres konnte für 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen, DMF, Schwefelkohlenstoff oder N-Methylpyrrolidon gezeigt werden.

Magen-Darm-Trakt

Die Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt erfolgt sehr rasch. Diese Art der Resorption von Lösungsmitteln spielt in der Arbeitsmedizin eine untergeordnete Rolle.

2.2. Biotransformation und Elimination

Nach der Aufnahme in die Blutbahn gelangen die Substanzen entsprechend ihren lipophilen Eigenschaften in die fettreichen Gewebe, so vor allem in das Nervensystem, das Knochenmark, ins Körperfett, und in die Leber. In der Leber werden die meisten Substanzen metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Ausnahmen sind Trichlorethan (Methylchloroform) und Tetrachlorethen ("Per"), welche zum grössten Teil unverändert ausgeatmet werden. Je nach Halbwertszeit der Biotransformation kann das Lösungsmittel über mehrere Tage im Gewebe verbleiben (body burden) und auch längere Zeit nach Aufnahme langsam wieder ins Blut abgegeben werden. Dabei spielen genetische Polymorphismen und die Inhibition bzw. Induktion von metabolischen Enzymen durch das Lösungsmittel oder andere Stoffe wie beispielsweise Ethanol eine Rolle. Bei vorwiegend durch Ausatmung eliminierten Lösungsmitteln beeinflusst das Atemminutenvolumen die Ausscheidungskinetik.

Gewisse Lösungsmittel werden in Metabolite abgebaut, welche toxischer sind als die Muttersubstanz. Dies trifft beispielsweise für Tetrachlorkohlenstoff zu, welcher in das hepatotoxische Trichlormethyl-Radikal abgebaut wird, oder für Dimethylformamid, welches mit Monomethylformamid ebenfalls einen hepatotoxischen Metaboliten aufweist. Neurotoxische Abbauprodukte besitzen z. B. n-Hexan und 2-Hexanon mit dem Metabolit 2,5-Hexandion; kanzerogene Abbauprodukte stammen z. B. von Trichlorethen (Di- und Trichloracetat) und Benzol (phenolische Metabolite).

2.3 Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen

Einige Lösungsmittel können sich durch Enzymhemmung oder -aktivierung in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken oder abschwächen. Ethanol ist hier als häufig gebrauchtes Genussmittel von besonderer Wichtigkeit. Ethanol interagiert mit den mikrosomalen Cytochrom-P450-Enzymen und verstärkt dadurch die Toxizität verschiedener anderer Lösungsmittel wie zum Beispiel Toluol, Xylol, MEK oder Trichlorethen, deren Abbau er hemmt. Er kann umgekehrt aber auch die schädigende Wirkung anderer Stoffe durch Enzyminduktion verringern.

Ethanol (welcher übrigens auch ein Lösungsmittel ist) wird über die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd und anschliessend über die Acetaldehyddehydrogenase weiter zu Essigsäure abgebaut. Lösungsmittel wie DMF, Kohlenstoffdisulfid oder Trichlorethen hemmen die Acetaldehyddehydrogenase. So kommt es bei Alkoholkonsum bei Anwesenheit obiger organischer Lösungsmittel zu einer Akkumulation von Acetaldehyd, was schlecht verträglich ist und zu Flusches führt (analog dem zur Alkoholentwöhnung eingesetzten Disulfiram = Antabus®).

Bei einer Methanolvergiftung kann Ethanol übrigens als Antidot gegeben werden. Methanol wird wie Ethanol über die Alkoholdehydrogenase abgebaut. Es entsteht Formaldehyd, welches über Aldehyddehydrogenasen schnell weiter zu Ameisensäure abgebaut wird. Bei einer genügend hohen Konzentration an Ethanol wird die Alkoholdehydrogenase in erster Linie für den Ethanolabbau gebraucht und steht nicht mehr für den Methanolabbau zur Verfügung. So entstehen keine toxischen Konzentrationen der Methanolmetaboliten Formaldehyd und Ameisensäure mehr. PS: Ethanol kann auch bei Glykolvergiftungen eingesetzt werden.

Zusammenfassung verschiedener chemischer Interaktionen:

- Hemmung des Metabolismus
 - Ethanol hemmt den Abbau von Toluol, Xylol, MEK, Trichlorethen, Cyclohexanon
 - DMF, Kohlenstoffdisulfid und Trichlorethen hemmen den Abbau von Ethanol (bzw. Acetaldehyd)
 - Toluol und MEK hemmen Abbau von Hexan
 - Tetrachlorethen hemmt Abbau von Trichlorethen
 - Methanol hemmt Abbau von Dichlormethan
- Gegenseitige Hemmung des Metabolismus
 - Toluol und Xylol
 - Toluol und Styrol
 - Toluol und Benzol
- Beschleunigung des Metabolismus
 - Toluol beschleunigt Abbau von Ethylacetat
 - Xylol beschleunigt Abbau von Butylacetat
 - Aceton beschleunigt Abbau von Styrol

Beim Biologischen Monitoring müssen solche Interaktionen, insbesondere wenn Alkohol konsumiert worden ist, beachtet werden (siehe Kapitel 4 "Grundlagen der Arbeitsplatzbeurteilung").

Biologische Interaktionen

Bei neurotoxischen Substanzen ist die Potenzierung des schädigenden Effekts von n-Hexan durch MEK bekannt. Die Hepato- und Nephrotoxizität von Tetrachlorkohlenstoff wird durch die gleichzeitige Exposition gegenüber Aceton oder Isopropanol verstärkt. Es existieren auch dermale Interaktionen im Sinne eines perkutanen Carriereffekts: Sind organische Lösungsmittel, welche per se nicht hautgängig sind, in DMSO, DMF oder in Glykolverbindungen gelöst, können sie die Haut trotzdem penetrieren.

Verstärkte Interaktionen bei Lärm

Gewisse Substanzen verstärken die gehörschädigende Wirkung von Lärm, wenn der Lärm im Bereich des Lärmexpositionspegels von 85 dB(A) und die Substanzkonzentration im Bereich

des MAK-Werts liegen. Zu diesen Stoffen gehören gemäss der Schweizer Grenzwertliste: Cyanide, Cyanwasserstoff, Ethylbenzol, Kohlenmonoxid, Styrol, Toluol. Diese Stoffe schädigen die äusseren Haarzellen. Im Rahmen der Risikobeurteilung ist die Interaktion zwischen Lärm und obigen Stoffen einzubeziehen. Allenfalls müssen bereits bei Lärmexpositionen unter 85 dB(A) technische und oder organisatorische Lärmreduktionsmassnahmen und/oder das Tragen eines Gehörschutzes geprüft werden.

3. Krankheitsbilder nach Organsystem

Praktisch alle organischen Lösungsmittel weisen eine zentrale und/oder periphere Neurotoxizität auf, einige sind zudem hepato-, nephro-, hämato- oder kardiotoxisch. Hohe Dosen in kurzer Zeit aufgenommen bewirken akute schädliche Effekte. Hierzu gehören: Haut- und Schleimhautreizungen, vegetative Störungen (Nausea und Erbrechen, Hitzegefühl, Herzklopfen, orthostatische Symptome), neurologische Effekte (Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Erregung, Rausch, Narkose, Atemstillstand, Paresen, Parästhesien).

Kleinere Mengen über einen längeren Zeitraum inkorporiert können chronische Schäden bewirken. Auch wiederholte akute Vergiftungen können zu chronischen Veränderungen führen. Akute Veränderungen sind nach Beendigung der Exposition üblicherweise reversibel, während chronische Effekte zumindest teilweise bestehen bleiben können.

Über den Verlauf der Intoxikationen entscheidet vor allem die Dosis, in zweiter Linie auch das Alter, das Geschlecht, die körperliche Verfassung der betroffenen Person, Interaktionen mit andern Substanzen oder Dysfunktionen bzw. Polymorphismen der verstoffwechselnden Enzyme.

3.3. Nervensystem

Fast jedes Lösungsmittel weist neurotoxische Eigenschaften auf, allerdings in sehr unterschiedlichem Ausmass und mit verschiedener Prädilektion. Viele Symptome sind unspezifisch und treten auch bei anderen Erkrankungen wie zum Beispiel bei Alkoholabhängigkeit oder Depression auf - dies muss differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Als gesicherte neurotoxische organische Lösungsmittel gelten gemäss dem deutschen B ArbBl. 3/2005:

- Aliphatische Kohlenwasserstoffe: n-Hexan, n-Heptan (weniger toxisch)
- Ketone: 2-Butanon, 2-Hexanon
- Alkohole: Methanol, Ethanol, 2-Methoxyethanol
- Aromatische Kohlenwasserstoffe: Benzol, Toluol, Xylol, Styrol
- Chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe: Dichlormethan, 1,1,1-Trichlorethan, Tri, Per

Bei einer **akuten Exposition** kommt es zu ähnlichen Symptomen wie nach Einnahme von Ethanol. Auf ein prä-narkotisches Stadium mit Schwindel, Benommenheit, Parästhesien, Erregung und Rausch folgt Bewusstseinsverlust oder sogar Atemstillstand. Gewisse Substanzen wie Ethylether, Trichlorethen und Chloroform wurden früher aufgrund dieser narkotisierenden Eigenschaften als Anästhetika eingesetzt. Die Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) ist abhängig von der Fettlöslichkeit und damit von der Konzentration des Lösungsmittels im Gehirn. Zur Abschätzung der Gefährdung wird die Blutkonzentration gemessen. Wenn nicht in erster Linie das Lösungsmittel selbst, sondern dessen Metabolite neurotoxisch sind, ist die Blutkonzentration des Lösungsmittels nicht besonders aussagekräftig; in diesen Fällen wird der interessierende Metabolit im Urin bestimmt. Ein Beispiel hierfür ist das n-Hexan mit seinem Abbauprodukt 2,5-Hexandion.

Akute Intoxikationen betreffen auch das vegetative Nervensystem, was sich in gastrointestinalen Symptomen (Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen) und vasomotorischen Störungen (Hitzegefühl, Herzklopfen, orthostatische Symptome) äussert.

Bei langfristiger Exposition entwickeln sich peripher eine Polyneuropathie und zentral eine Enzephalopathie. Bei der **toxischen Polyneuropathie** kommt es zu symmetrischen, arm- und beinbetonten, von distal nach proximal aufsteigenden, sensomotorischen Ausfällen mit strumpf- und handschuhartiger Verteilung. Pathologisch-anatomisch findet man eine distale Axonopathie und Demyelinisation. Die Initialsymptome sind Dysästhesie, Hyperästhesie, Krämpfe der Waden und/ oder Vorderarmmuskulatur und Muskelschwäche in den Extremitäten. Im floriden Stadium treten Sensibilitätsstörungen, Paresen, orthostatische Dysregulation und Verlust von Potenz und Libido auf. Ein speziell hohes Risiko für die Entwicklung einer toxischen Polyneuropathie weisen in erster Linie Methylbutylketon und n-Hexan bzw. dessen Metabolit 2,5-Hexandion auf, wobei der neurotoxische Effekt durch gleichzeitige Exposition mit Methylethylketon zusätzlich potenziert wird.

Die toxische Schädigung des Zentralnervensystems nach langfristiger Exposition gegenüber Lösungsmitteln wird **toxische Enzephalopathie** genannt. Diese äussert sich zu Beginn in einem reversiblen pseudoneurasthenischen Syndrom mit Abgespanntheit, Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Später werden schwerere Veränderungen im Sinne eines psychoorganischen Syndroms beobachtet. Bei moderater Exposition sind die kognitiven Defizite reversibel [Sabbath 2014], teilweise aber auch bei höheren Luftkonzentrationen und rechtzeitigem Stopp der Exposition [van Valen, 2009]. Gemäss dem klinischen Verlauf unterscheidet man folgende Stadien:

- Schweregrad 1 ("Organic affective syndrome")
Ermüdbarkeit, Merk- und Konzentrationsstörungen, Antriebsarmut. Keine Veränderungen in den psychometrischen Tests. Reversibel.
- Schweregrad 2a ("Mild chronic toxic encephalopathy")
Ausgeprägte Persönlichkeitsveränderung mit Müdigkeit, Affektlabilität, verminderter Impulskontrolle und Motivation. Nachweis leichter kognitiver Leistungseinbussen in den psychometrischen Tests. Unterschiedliche Reversibilität.
- Schweregrad 2b ("Mild chronic toxic encephalopathy")
Zusätzlich evt. leichte neurologische Befunde wie Tremor und Koordinationsstörungen. Pathologische psychometrische Tests. In der Regel nicht reversibel.

- Schweregrad 3 ("Severe chronic toxic encephalopathy")

Demenz, vergesellschaftet mit neurologischen Veränderungen. Schwere Beeinträchtigungen in den psychometrischen Tests nachweisbar. Symptome auch nach Beendigung der Exposition in der Regel nicht reversibel. Schweregrad 3 kann nach einer jahre- bis jahrzehntelangen Exposition mit hohen Konzentrationen der Lösungsmittel auftreten.

Es existieren keine einheitlichen Empfehlungen zum Vorgehen für eine Diagnosestellung der lösungsmittelbedingten Enzephalopathie. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung DGUV schlägt folgende Punkte vor, welche bei der Diagnosestellung einer lösungsmittelbedingten Enzephalopathie abgeklärt werden sollten:

- Plausible Arbeitsanamnese
- Kernsymptome, welche nicht auf andere Ursachen zurück geführt werden können:
 - verminderte Konzentrationsfähigkeit, Merkschwäche
 - Schwierigkeiten beim Erfassen und Behalten von Informationen
 - Antriebs- und Affektstörungen mit Nachlassen von Initiative, mit erhöhter Reizbarkeit, Verstimmungszuständen und Veränderungen der Primärpersönlichkeit
 - aussergewöhnliche Ermüdbarkeit, rasche Erschöpfbarkeit
- Typische kognitive Leistungsdefizite
- Typische Zeichen von organisch bedingten affektiven Störungen
- Nachweis von Tremor, Ataxie und Koordinationsstörungen.

Die am häufigsten von einer Enzephalopathie betroffenen Berufe sind Maler, Sprayer und Spritzlackierer in der Autoindustrie, Metallindustrie und im Baugewerbe, ausserdem Drucker, Bodenleger, Arbeitnehmer mit Umgang mit Plastiklaminaten und Klebern, Arbeitnehmer welche Endbehandlungen von Holzoberflächen und gewisse Autoreinigungsarbeiten durchführen [Keski-Säntti 2010]. Die häufigsten involvierten organischen Lösungsmittel sind aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Butanol, Aceton, Ethylacetat und Glykol. Toxische Enzephalopathien werden in der Regel nur dann beobachtet, wenn aufgrund der arbeitshygienischen Beurteilung die kumulative Lösungsmitteldosis deutlich über 10 MAK-Jahre beträgt (Anteil der Lösungsmittelkonzentration am Grenzwert multipliziert mit Anzahl Arbeitsjahre mit Lösungsmittelexposition). Insgesamt haben toxische Enzephalopathien dank regulatorischer und arbeitshygienischer/arbeitsmedizinischer Massnahmen über die letzten Jahre markant abgenommen. So fanden sich in der Heidelberger Malerstudie mit Ausnahme einiger "Befindlichkeits"störungen keine vermehrt aufgetretenen Erkrankungen infolge einer chronischen Exposition gegenüber Lösungsmitteln.

Es wurden Befürchtungen geäussert, dass Lösungsmittel auch zu **neurodegenerativen Erkrankungen oder Tumoren** des ZNS führen könnten. Während eine Meta-Analyse von Barragan-Martinez Hinweise dafür erbrachte, dass eine Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln mit einem erhöhten Risiko von multipler Sklerose assoziiert ist (relatives Risiko 1,5), gibt es für Parkinson-Syndrom, M. Alzheimer, amyotrophe Lateralsklerose, Meningeome keinen Zusammenhang bzw. zu wenig belastbare Studien, welche eine Assoziation nahelegen würden. Die heutige Studienlage bietet für eine Kausalität hierfür zu wenig oder keine Evidenz.

Einzelne Lösungsmittel bewirken neben den erwähnten diffusen neurologischen Veränderungen **stoffspezifische Neuropathologien**, wie zum Beispiel:

- Methanol: Optikusschädigung
- Toluol: Zerebelläre Atrophie
- Trichlorethen: Trigeminusneuropathie

3.2. Haut

Lösungsmittel verursachen Reizungen der Haut sowie der Schleim- und Bindehäute. Bei einer intensiven Exposition der Haut kann sich ein akutes toxisches Kontaktekzem mit Schädigung der Epidermiszellen entwickeln. Besonders stark hautreizend ist Schwefelkohlenstoff (Kohlenstoffdisulfid). Demgegenüber kommt es bei andauernder, oft unterschwelliger Reizung zu einer Abnutzungsdermatose (chronisch-irritatives oder subtoxisch-kumulatives Kontaktekzem) mit vorwiegend hyperkeratotisch-rhagadiformen Veränderungen. Diese beschränken sich auf den Ort der Exposition, am häufigsten die Hände. Der Grund für die irritative Wirkung der Lösungsmittel dürfte hauptsächlich in den entfettenden Eigenschaften liegen. Insgesamt machen die lösungsmittelverursachten Ekzeme etwa 20% aller arbeitsmedizinisch relevanten Hautveränderungen aus, wobei vor allem Maler, Drucker und Mechaniker davon betroffen sind. Demgegenüber sind allergische Reaktionen der Haut auf Lösungsmittel selten.

Im Allgemeinen sind die Hautveränderungen nicht pathognomonisch für eine Substanz. Allerdings gibt es neben den unspezifischen Reizungen auch spezifische Krankheitsbilder, so zum Beispiel die **Chlorakne**, hervorgerufen durch gewisse chlorierte Kohlenwasserstoffe (siehe auch Dioxine und polychlorierte Biphenyle).

Bei Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln besteht auch ein erhöhtes Risiko für **Sklerodermie (systemische Sklerose) und Scleroderma-like Disease**. Dabei ist die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit bei Exposition am Arbeitsplatz doppelt so hoch wie für die Normalbevölkerung [Rubio-Rivas 2017].

3.3. Atemwege

Als Folge von Irritationen der Schleimhäute des Respirationstraktes kann es zu Husten und Dyspnoe bis hin zu chemischer Pneumonitis³ und Lungenödem kommen. Besonders stark atemwegsreizend sind Butanol, Styrol, Toluol, Xylol und Methylethylketon, währenddem Ethylacetat, Isopropanol, Methanol, Aceton und Ethanol schwach irritierend wirken. Bei vielen Lösungsmitteln tritt mit der Zeit eine Gewöhnung gegenüber der atemwegsreizenden Eigenschaften ein.

³ Pneumonitis = Lungenentzündung infolge chemischer oder physikalischer Noxen
Pneumonie = Lungenentzündung infolge von Mikroorganismen

3.4. Leber

Die meisten inkorporierten Stoffe werden in der Leber metabolisiert, deshalb kommt es in der Leber als erstem Zielorgan relativ häufig zu toxischen Reaktionen. Die pathogenetischen Mechanismen der Hepatotoxizität sind Entzündungsreaktionen, oxidativer Stress, Dysfunktionen des Cytochrom-P450-Systems oder Dysfunktionen der Mitochondrien [Malaguarnera 2012]. Das Ausmass des Leberschadens hängt vom Alter, der Spezies, dem Ernährungszustand, genetischen Faktoren oder Interaktionen mit Medikamenten und Alkohol ab.

Akute Organschädigungen zeigen sich zuerst in Form einer toxischen Hepatopathie, welche häufig nur enzymatisch nachweisbar ist. Man unterscheidet drei Arten von Leberschädigungen: 1. Hepatozelluläre Schädigung mit erhöhtem ALT, γ -GT, Bilirubin und Gallensäuren, 2. Cholestatische Schädigung mit erhöhter alkalischer Phosphatase, stark erhöhtem γ -GT, evt. erhöhtem Bilirubin und Gallensäuren, 3. Mischform. Bei wiederholten akuten Schüben oder bei chronischer Einwirkung kann es zu einer toxischen Fettleber und Zirrhose kommen.

Besonders stark hepatotoxisch wirkende Stoffe sind halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform (Trichlormethan), Tetrachlorkohlenstoff (Tetrachlormethan), Trichlorethen und Tetrachlorethen, aber auch DMF, Dimethylacetamid, Xylol oder Toluol. Die Hepatotoxizität von Tetrachlorkohlenstoff wird durch gleichzeitige Exposition gegenüber Aceton oder Isopropanol potenziert.

3.5. Niere

Expositionen mit hohen Konzentrationen von Tetrachlorkohlenstoff, Ethylen- und Diethylenglykol oder Toluol können zu einer akuten tubulären Nekrose und Nierenversagen führen. Länger dauernde Kontakte mit Lösungsmitteln können milde tubuläre und glomeruläre Beeinträchtigungen verursachen. Es bestehen ausserdem Hinweise, dass es zu Glomerulonephritiden kommen kann. Aceton und Isopropanol potenzieren die hepatotoxische und nephrotoxische Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff. Bei Trichlorethen wird eine Assoziation mit Nierenkrebs mit Schwellenwert diskutiert; gemäss einer Metaanalyse von Karami et al. besteht ein relatives Risiko von 1,3 (95%-CI 1,2-1,5).

3.6. Herz und Blut

Gewisse Lösungsmittel wie Trichlorethen (und evt. weitere halogenierte Kohlenwasserstoffe) sensibilisieren das Myokard gegenüber Katecholaminen, wodurch es zu Herzrhythmusstörungen und Kammerflimmern kommen kann. Auch Toluol kann zu Rhythmusstörungen führen. Dichlormethan führt über sein Abbauprodukt Kohlenstoffmonoxid zu einer Verringerung der Sauerstoffversorgung des Myokards. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden auch nach Einwirkung von Kohlenstoffdisulfid, welches Atheromatose und Vaskulitis begünstigt, beschrieben. Myeloproliferative und myelodysplastische Syndrome werden durch Benzol verursacht. Methämoglobinämien werden durch Nitro- und Aminoverbindungen hervorgerufen.

3.7. Krebserzeugende Wirkung von Lösungsmitteln

Einige Lösungsmittel haben eine krebserzeugende Wirkung. Sie sind in der Grenzwertliste der Suva in die Kategorien C1 und C2 eingestuft. In die Kategorie C1_A sind Stoffe mit beim Menschen bekanntermassen krebserzeugender Wirkung eingeteilt (Benzol), mit C1_B werden Stoffe gekennzeichnet, welche aufgrund von Langzeit-Tierversuchen und anderer Informationen als für den Menschen als wahrscheinlich krebserzeugend angesehen werden (Dichlormethan, Trichlorethen und Chloroform), und C2 bedeutet, dass ein Stoff wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zu Besorgnis geben sollte, dass aber ungenügende Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen (Chloroform, Tetrachlormethan, Tetrachlorethen). Dichlormethan und Trichlorethen wurden zusätzlich mit einem # versehen, was bedeutet, dass die beiden Stoffe einen kanzerogenen Schwellenwert besitzen, welcher über dem jeweiligen MAK-Wert liegt - das Minimierungsgebot entfällt somit. Die substanzspezifischen Krebsarten werden in den untenstehenden Kapiteln erläutert.

4. Toxikologie einiger wichtiger organischer Lösungsmittel

4.1. Aromatische Kohlenwasserstoffe

Benzol ist ein bekanntes hämatotoxisches Lösungsmittel (siehe Suva-Factsheet „Benzol“). Sein Metabolit Benzolepoxid bewirkt eine Knochenmarkssuppression mit Ausbildung von Anämie, Granulozytopenie, Thrombopenie, Lymphopenie oder sogar einer aplastischen Anämie (Panmyelopathie mit verminderter Bildung aller Blutzellen). Symptome können vermehrte Infektionen, Blutungsneigung und Müdigkeit sein.

Die phenolischen Metabolite von Benzol sind für die krebserregende Wirkung von Benzol verantwortlich. Bei langjähriger, chronischer Exposition erhöht sich das Risiko für Leukämien (insbesondere AML, ausser CML!), aplastischer Anämie und evt. myelodysplastischer Syndrome [BK 1303]. Die Verursachungswahrscheinlichkeit liegt gemäss einer Stellungnahme der DGUV [IPA 2012] dann bei über 50%, wenn eine kumulative Exposition von mindestens 8 - 10 Benzoljahren (in ppm) stattgefunden hat.

Bei den andern malignen Erkrankungen des Knochenmarks ist die Datenlage unzureichend und es lässt sich keine Dosis-Wirkungs-Beziehung herleiten. Zu diesen Krankheitsbilder gehören: NHL (ohne CLL!), myeloproliferative Erkrankungen und CML. Im Einzelfall kann hier gemäss DGUV eine Anerkennung ausgesprochen werden, wenn eine extreme Belastung stattgefunden hat. Eine solche extreme Belastung dürfte im Bereich von mindestens 16 – 20 Benzoljahren (in ppm) liegen.

Gewisse **Aminoverbindungen des Benzols** (aromatische Amine) können zudem Blasenkrebs verursachen - Blasenkrebs ist die zweithäufigste als Berufskrankheit anerkannte Krebsart in der Schweiz (siehe Suva-Factsheet „Blasenkrebs und aromatische Amine“). Der Schwe-

regrad der Intoxikation hängt einerseits von der resorbierten Menge der Substanz, vom Polymorphismus der N-Acetyltransferase und G-6-P-Dehydrogenase sowie von der Interaktion mit anderen Substanzen wie Alkohol ab.

Nitro-, Nitroso- und Aminoverbindungen des Benzols sind sog. indirekte Methämoglobinbildner. Bei der indirekten MetHb-Bildung erfolgt im Häm eine Oxidation von Fe^{2+} in Fe^{3+} über eine gekoppelte Oxidation (bei der direkten MetHb-Bildung geschieht die Oxidation direkt durch den MetHb-Bildner). Indirekte MetHb-Bildner sind Nitroaromaten wie Trinitrotoluol (TNT) oder Trinitrophenol (TNP, Pikrinsäure), aromatische Amine wie Anilin, verschiedene Medikamente (Lidocain, Primaquin, Sulfonamide etc.). Direkte MetHb-Bildner sind Oxidationsmittel wie Nitrite und Nitrate, Chromate, Chlorate oder Peroxide.

In der Schweiz gilt seit vielen Jahren ein weitgehendes Benzolverbot, allerdings wird Benzol weiterhin für organische Synthesen gebraucht und kommt in Autokraftstoffen als Antiklopfmittel vor.

Toluol wird als Benzolsubstitut gebraucht. Bei einer Intoxikation treten zerebrale und zerebelläre Atrophie, Ataxie, Tremor, Hörstörungen (v.a. bei gleichzeitig vorhandenem Lärm), Riechstörungen, Optikusatrophie, Lern- und Erinnerungsstörungen auf. Neben den neurotoxischen werden auch hepatotoxische Effekte, tubuläre Nierenpathologien, Arrhythmien und Spontanaborte bei schwangeren Frauen beschrieben. Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol verstärkt sich die toxische Wirkung von Toluol, da dessen Abbau durch Ethanol gehemmt wird.

Styrol: Eine möglicherweise krebserzeugende Wirkung wird diskutiert. Zwischen Lärm und Styrol besteht ausserdem eine Interaktion bezüglich gehörschädigender Wirkung.

Para-ständige Phenole (insbesondere para-tert-Butylphenol) verursachen nach mehrmonatigem Kontakt eine irreversible Depigmentierung der Haut, da sie dem Tyrosin bzw. DOPA strukturell ähneln und die Enzyme der Melaninsynthese kompetitiv hemmen. Para-tert-Butylphenol verursacht neben einer Vitiligo auch Hepatose und Struma (Trias).

4.2. Chlorkohlenwasserstoffe

Chlorkohlenwasserstoffe (CKW) sind stark lipophil und chemisch besonders stabil. Viele CKW sind in der Schweiz mittlerweile verboten. Der Abbau der CKW geschieht in der Leber über verschiedene Enzymsysteme (Cyt P450, N-Acetyltransferase, Glutathion-S-Transferase etc.), welche individuelle Polymorphismen aufweisen und damit zu unterschiedlichen individuellen Gefährdungen führen. CKW sind oft besonders stark hepatotoxisch.

Trichlormethan (Chloroform) wurde früher als Rauschmittel und Anästhetikum gebraucht. Es ist stark hepatotoxisch, führt zu Herzrhythmusstörungen und ist möglicherweise krebserregend und teratogen (C2 und R2). Heute ist Chloroform in der Schweiz verboten (siehe ChemRRV).

Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff) ist hepatotoxisch und kann zu einer akuten tubulären Nekrose mit konsekutivem Nierenversagen führen. Die toxische Wirkung von Tetrachlormethan wird durch gleichzeitige Exposition gegenüber Aceton oder Isopropanol verstärkt. Es ist möglicherweise krebserregend (C2). Tetrachlormethan ist in der Schweiz verboten.

Tetrachlorethen (Per = Perchlorethen) ist hepato- und neurotoxisch. Es entstehen keine toxischen Abbauprodukte in der Leber: Tetrachlorethen wird grösstenteils unverändert über die Lunge ausgeatmet. Intensive Expositionen gegenüber Tetrachlorethen sind mit dem vermehrten Auftreten von Leberkrebs, Lungenkrebs [Mattei 2014], Hodgkinlymphomen, Harnblasenkarzinomen in chemischen Reinigungen [Vlaanderen 2014], Ösophaguskarzinomen und zervikalen Krebsen assoziiert worden; die Datenlage ist aber wenig belastbar, weswegen Tetrachlorethen in der Grenzwertliste nur als C2-Stoff eingestuft ist.

Trichlorethen (Tri) wurde früher aufgrund seiner stark narkotisierenden Wirkung als Anästhetikum und Rauschmittel gebraucht. Typische neurotoxische Langzeitwirkungen sind intellektuelle Beeinträchtigungen mit Gedächtnisstörungen und Veränderungen der Affektivität („psychoorganisches Syndrom“) sowie auch Trigemineusneuropathien und Herzrhythmusstörungen. Bekannt ist ausserdem Alkoholintoleranz mit Auftreten eines Flush (da Tri den Abbau von Ethanol hemmt und es zu einer Anhäufung von Acetaldehyd kommt - umgekehrt hemmt Ethanol den Abbau von Tri).

Trichlorethen führt zu Leberveränderungen und ist mit Leberkrebs, Nierenkrebs und NHL assoziiert [Karami 2013, Cocco 2013] (C1_B), wobei die krebserregende Wirkung erst oberhalb des MAK-Werts einsetzt. Kanzerogen ist nicht das Tri selbst, sondern die krebserzeugenden Metaboliten Di- und Trichloracetat, welche bei der Verstoffwechslung von Tri über die GSH-Transferase entstehen. Trichlorethen wird ab 1. August 2019 in der Schweiz verboten sein (siehe ChemRRV). Insgesamt ist Per weniger toxisch als Tri, weswegen es als Substitut des mittlerweile verbotenen Tri benutzt wird.

Dichlormethan (Methylenchlorid) wird zu Kohlenmonoxid abgebaut, welches sich ans Hämoglobin anlagert und über die Bildung von Carboxyhämoglobin zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Myokards führen kann. Ausserdem verursachte Dichlormethan in Tiermodellen verschiedene Tumortypen bei Konzentrationen über dem MAK-Wert (Kategorie C1_B[#]). Eine Kohlenmonoxid-Vergiftung ist ausserdem ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms (siehe weiter unten).

4.3. Dimethylformamid (DMF)

Dimethylformamid ist hepatotoxisch (über den Metabolit Monomethylformamid) und wahrscheinlich fruchtschädigend (R1_B). Es wird sowohl über die Lunge als auch über die Haut gut resorbiert - auch in dampfförmigem Zustand. Wegen seiner ausgeprägten Hautdurchgängigkeit sollte bei Arbeitern mit Exposition gegenüber DMF ein Biomonitoring erwogen werden. DMF verhilft weniger hautgängigen Stoffen zu einer erhöhten Hautpenetration (Carrier-

Effekt). Bei gleichzeitiger Einnahme von Ethanol kann es zu Flushes kommen, da DMF die Acetaldehyddehydrogenase hemmt.

4.4. Ethylenglykol (Ethandiol, Glykol) und Diethylenglykol (Dihydroxyethylether)

Diese beiden Stoffe sind nephrotoxisch (akute tubuläre Nekrose), wobei diese Veränderung unter den heutigen arbeitshygienischen Verhältnissen nicht mehr auftritt. Glykolverbindungen dienen andern organischen Lösungsmitteln als Carrier für die Hautpassage.

4.5. Hexan

n-Hexan ist das giftigste Lösungsmittel auf aliphatischer KW-Basis. Hexan wird wegen des angenehmen Geruchs und wegen der euphorisierenden Wirkung als Schnüffelmittel missbraucht. Neurologische Dauerschäden, hervorgerufen durch Hexanmetabolite wie 2,5-Hexandion, sind besonders häufig beschrieben worden. Die Neurotoxizität von n-Hexan kann durch andere Lösungsmittel wie MEK potenziert werden. Diese Kombination führte in der Vergangenheit bei Schnüfflern, welche Hexan und das zu Vergällungszwecken beigemengte MEK schnüffelten, zu schweren Polyneuropathien.

4.6. Kohlen(stoff)disulfid (Schwefelkohlenstoff)

CS₂ ist sehr stark reizend. Es wird über Lunge und Haut gut resorbiert - auch über die Dampfphase. Unter Schwefelkohlenstoff-Exposition kommt es zu Enzephalopathien, Psychosen, Atheromatose und kardiovaskulären Ereignissen. Auch ein vermehrtes Auftreten von Parkinsonismus wurde diskutiert - allerdings konnte ein Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln und einem toxischen Parkinsonsyndrom bisher nicht nachgewiesen werden [Lock 2013]. Da CS₂ die Acetaldehyddehydrogenase hemmt, kommt es bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol zu einer Unverträglichkeitsreaktion.

4.7. Methanol

Methanol kann nach Inhalation von Dämpfen zu unspezifischen neurotoxischen Effekten führen. Bei schweren Vergiftungen zum Beispiel infolge Konsums von mit Methanol verunreinigten alkoholischen Getränken kann zu einer irreversiblen Optikusatrophie kommen. Die Toxizität ist in erster Linie auf das Stoffwechselprodukt Ameisensäure zurückzuführen. Unter den heutigen Arbeitsbedingungen treten keine methanolinduzierten Augenschäden mehr auf.

4.8. Tetrahydrofuran (THF)

In hohen Konzentrationen sind Leber- und Nierenschädigungen möglich.

5. Grundlagen der Arbeitsplatzbeurteilung: MAK- und BAT-Werte

Zur Beurteilung der Exposition am Arbeitsplatz werden die Umgebungsluft (äussere Belastung) und/oder die Belastung des Körpers selbst (innere Belastung) erfasst und mit den in der Schweizer Grenzwertliste aufgeführten sogenannten MAK- und BAT-Werten in Beziehung gesetzt (www.suva.ch/grenzwerte).

5.1. MAK-Wert

Die Bestimmung der äusseren Belastung bzw. der Umgebungsexposition geschieht durch Messungen der Konzentration des Arbeitsstoffes in der Raumluft (Ambient Monitoring). Das Messresultat wird mit dem MAK-Wert (maximaler Arbeitsplatzkonzentrationswert) verglichen. Der MAK-Wert ist die höchstzulässige Durchschnittskonzentration eines gas-, dampf- oder staubförmigen Arbeitsstoffes in der Luft, die nach derzeitiger Kenntnis in der Regel bei Einwirkung während einer Arbeitszeit von 8 Stunden täglich und bis 42 Stunden pro Woche auch über längere Perioden bei der ganz stark überwiegenden Zahl der gesunden, am Arbeitsplatz Beschäftigten die Gesundheit nicht gefährdet.

5.2. BAT-Wert

Die innere Belastung wird durch Messung des Arbeitsstoffes oder eines Metaboliten des Arbeitsstoffes in biologischen Materialien wie Blut, Urin oder Expirationsluft bestimmt. In gewissen Fällen können auch biologische Indikatoren ermittelt werden, die auf eine Beanspruchung des Organismus hinweisen (zum Beispiel erhöhte Leberenzyme), wobei aber noch kein eigentlicher Schaden eingetreten sein muss. Die Messwerte werden BAT-Werten (biologische Arbeitsstofftoleranzwerte) gegenüber gestellt. Der BAT-Wert beschreibt die arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleitete Konzentration eines Arbeitsstoffes, seiner Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei dem im Allgemeinen die Gesundheit eines Beschäftigten, auch bei wiederholter und langfristiger Exposition nicht beeinträchtigt wird. BAT-Werte beruhen auf einer Beziehung zwischen der äusseren und inneren Exposition oder zwischen der inneren Exposition und der dadurch verursachten Wirkung des Arbeitsstoffes (Dosis-Wirkungs-Beziehung). Dabei orientiert sich die Ableitung des BAT-Wertes an den mittleren inneren Expositionen. Der BAT-Wert ist überschritten, wenn bei mehreren Untersuchungen einer Person die mittlere Konzentration des Parameters oberhalb des BAT-Wertes liegt; diese Messwerte müssen arbeitsmedizinisch-toxikologisch bewertet werden. Aus einer alleinigen Überschreitung des BAT-Wertes kann nicht notwendigerweise eine gesundheitliche Beeinträchtigung abgeleitet werden. Dies gilt nicht für Stoffe, bei denen der BAT-Wert als Höchstwert im Einzelfall nicht überschritten werden darf, wie zum Beispiel beim Dichlormethan. Diese Stoffe sind in der Grenzwertliste mit einem "T" gekennzeichnet. Die BAT-Werte sind für das biologische Monitoring von Bedeutung (siehe Kapitel "Arbeitsmedizinischen Vorsorge").

6. Technische Berufskrankheitenprophylaxe

Die technische Berufskrankheitenprophylaxe beinhaltet arbeitshygienische Massnahmen zur Verminderung von übermässigen beruflichen Belastungen durch Gefahrstoffe gemäss dem **STOP-Prinzip**:

- S**ubstitution (Ersatz) der gefährdenden Stoffe und Verfahren
- T**echnische Massnahmen
- O**rganisatorische Massnahmen
- P**ersonenbezogene Massnahmen

Die STOP-Massnahmen werden über Raumluftmessungen oder über das biologische Monitoring auf deren Wirksamkeit überprüft.

6.1. Substitution

Die Substitution einer Gefahr erfolgt im Allgemeinen durch den Ersatz eines Arbeitsstoffes durch weniger gefährliche Substanzen. So wird zum Beispiel Benzol durch Toluol oder Xylol ersetzt, oder Trichlorethen und Tetrachlorkohlenstoff durch andere, weniger toxische halogenierte Kohlenwasserstoffe. Zunehmend setzen sich auch lösungsmittelfreie Produkte durch. Bei der Auswahl eines Ersatzproduktes sind neben den gesundheitlichen immer auch die Brand- und Explosionsrisiken zu berücksichtigen.

6.2. Technische Massnahmen

Kann auf die Anwendung eines bestimmten Lösungsmittels nicht verzichtet werden, wird mittels technischer Massnahmen die Exposition auf ein tolerables Mass reduziert. Dazu gehören der Einsatz geschlossener Systeme mit Pendelleitungen, Lüftungstechnische Massnahmen in Form von Quellenabsaugungen und Raumlüftungen.

6.3. Organisatorische Massnahmen

Organisatorische Massnahmen umfassen die Erstellung von Betriebsanweisungen und Warnhinweisen, Schulungen und Information der Arbeitnehmer, Wechsel von Arbeitsplätzen, Verkürzung von Arbeitszeiten oder Hygieneregeln.

6.4. Personenbezogene Massnahmen

Falls die Gesundheitsgefährdungen nicht durch den Ersatz problematischer Stoffe oder technische Massnahmen behoben oder kontrolliert werden können, ist das Tragen einer persönlichen Schutzausrüstung (PSA) notwendig.

Zum Schutz vor inhalativer Exposition ist ein geeignetes **Atemschutzgerät** einzusetzen. Die richtige Auswahl ergibt sich aus der Art und der Konzentration der gefährlichen Stoffe und richtet sich nach der Dauer und physischen Belastung der durchzuführenden Arbeit. Zum Schutz gegen geringe Lösungsmittlemissionen werden normalerweise Masken mit Aktivkohlefiltern des Typs A oder AX verwendet. Dabei muss unbedingt berücksichtigt werden, dass die Filter eine begrenzte Kapazität aufweisen und nur eingesetzt werden dürfen, wenn der Sauerstoffgehalt der Umgebungsluft genügend gross ist. Wenn die Konzentration der Lösemitteldämpfe hoch ist, sehr giftige Gase auftreten oder der Sauerstoffgehalt der Umgebungsluft unter 17% liegt, dürfen nur umgebungsluftunabhängige Atemschutzgeräte eingesetzt werden. Die Atemluft wird dann entweder über Druckluftschläuche oder Pressluftflaschen zugeführt.

Zum Schutz der Haut sind geeignete **Schutzhandschuhe** zu verwenden. Bei der Anwendung von Schutzhandschuhen muss auf die richtige Auswahl und die richtige Handhabung geachtet werden. Bei kleinen Verletzungen und bei Degradation des Handschuhmaterials (Alterungsprozess, zu hohe Temperaturen, starke mechanische Beanspruchung) oder bei falsch ausgewählten Handschuhen mit zu geringer Permeationszeit können die Lösungsmittel auf die Haut gelangen. In solchen Fällen ist die Haut dem Gefahrstoff in vermehrter Masse ausgesetzt und das Risiko eines Hautschadens erhöht, da der Raum zwischen der Haut und der Innenseite der Handschuhe von der Umwelt weitgehend abgeschlossen wird. Während dieses Okklusionsphänomen bei der Therapie von Hautkrankheiten ausgenutzt wird, um die Wirkung der Therapeutika zu verstärken, muss dieser Effekt bei der Arbeit mit Lösungsmitteln unbedingt vermieden werden. Es ist gezeigt worden, dass die perkutane Aufnahme von Lösemitteln beim Tragen defekter Schutzhandschuhe höher sein kann als bei der Arbeit mit dem Lösungsmittel ohne das Tragen von Schutzhandschuhen. Informationen oder Bezugsadressen im Zusammenhang mit Schutzhandschuhen finden sich im Internet unter www.2haende.ch und www.sapros.ch. Für die Frage, welche Handschuhmaterialien für den Schutz vor der perkutanen Aufnahme bestimmter Lösungsmittel geeignet sind, wird auch auf die Publikation von Packham et al (siehe Literaturverzeichnis) verwiesen.

7. Arbeitsmedizinische Vorsorge unter besonderer Berücksichtigung des biologischen Monitorings

Die arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen haben gemäss der Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten zum Ziel:

- Arbeitnehmende mit individuellen Risikofaktoren und damit einem erhöhten Berufskrankheitsrisiko zu erkennen
- beginnende Berufskrankheiten frühzeitig zu erfassen
- unzulässige innere Belastungen und Beanspruchungen vor dem Ausbruch einer Berufskrankheit zu erkennen

- Berufskrankheiten mit langer Latenzzeit, wie durch berufliche Faktoren verursachte Krebserkrankungen, durch nachgehende Untersuchungen auch nach Ende der Exposition frühzeitig zu diagnostizieren
- nicht bekannte oder erkannte Berufskrankheitsrisiken anhand einer kollektiven Auswertung zu identifizieren
- allgemeine medizinische Probleme zu erkennen und individuell massgeschneiderte Massnahmen einzuleiten

Zu diesem Zwecke werden Arbeitnehmende mit speziellen Risiken durch eine Verfügung der Suva der arbeitsmedizinischen Vorsorge unterstellt. Die Untersuchungen der exponierten Arbeitnehmenden finden in regelmässigen Abständen nach bestimmten Programmen statt und werden durch Betriebsärzte oder praktizierende Ärzte durchgeführt.

Da die Frühdiagnostik anhand klinischer und anamnestischer Angaben sehr schwierig ist, wird wo immer möglich ein biologisches Monitoring im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge eingesetzt (siehe Suva-Factsheet über biologisches Monitoring). Unter biologischem Monitoring versteht man die Beurteilung der Exposition von Arbeitnehmenden gegenüber chemischen Arbeitsstoffen durch Bestimmung des Arbeitsstoffes im biologischen Material wie Blut, Urin oder Ausatemungsluft, durch Bestimmung von Metaboliten oder durch Bestimmung eines körpereigenen Parameters, der durch den Arbeitsstoff beeinflusst wird (zum Beispiel Leberenzyme). Die gemessenen Werte werden mit den in der Grenzwertliste aufgeführten BAT-Werten verglichen. So kann die innere Belastung durch einen Arbeitsstoff oder eine Reaktion des Organismus auf den Arbeitsstoff beurteilt werden, wobei man bei der Abschätzung von einer Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Konzentration des Arbeitsstoffes in der Luft und der Wirkung am Zielorgan ausgeht. Beim biologischen Monitoring werden alle Aufnahmewege eines Arbeitsstoffes erfasst, also nicht nur die Inhalation, sondern auch die Aufnahme über die Haut oder den Magen-Darm-Trakt.

Die Konzentrationen in den ob genannten biologischen Materialien werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst, so dass nicht immer eine zufrieden stellende Korrelation zwischen den Raumluftmessungen und den biologischen Werten gefunden wird. So kann die Aufnahme über Inhalation je nach Atemminutenvolumen und die Resorption über die Haut je nach Qualität der Protektion schwanken, der Metabolismus ändert sich individuell je nach Situation, und bei langer Eliminationshalbwertszeit kann sich eine Substanz im Körper akkumulieren (body burden) und noch über längere Zeit nach einer Exposition aus dem Gewebe abgegeben werden. Ausserdem beeinflussen Interaktionen mit andern Lösungsmitteln oder andern Stoffen die Toxikodynamik und -kinetik. Ethanol spielt hier eine wichtige Rolle, da er nicht nur als Lösungsmittel gebraucht, sondern vor allem als Genussmittel konsumiert wird und den Metabolismus verschiedener Lösungsmittel über das Cyt-P450-System beeinflusst. Die Konzentrationen von Xylol, Toluol, Trichlorethen oder MEK können im Blut nach Alkoholkonsum erhöht sein, die Peak-Konzentrationen sind verzögert, die Konzentrationen der Metaboliten dieser Lösungsmittel im Urin hingegen erniedrigt. Wenn der Alkoholpegel abnimmt, kann die Ausscheidung der Metabolite dann überproportional zunehmen. Andere bekannte Interaktionen von Ethanol mit Lösungsmitteln finden sich bei Cyclohexanon und MEK, deren Metaboliten Cyclohexanol bzw. 2-Butanol bei gleichzeitiger Einnahme von Ethanol in erhöhter Konzentra-

tion vorliegen. Beim biologischen Monitoring müssen die beeinflussenden Faktoren unbedingt durch eine sorgfältige Anamnese in Erfahrung gebracht und bei der Beurteilung berücksichtigt werden.

Gewisse Metaboliten bzw. biologische Parameter werden beim biologischen Monitoring verschiedener Arbeitsstoffe bestimmt. So ist Trichloressigsäure ein Abbauprodukt sowohl von Tetrachlorethen als auch von Trichlorethen; Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure sind Metabolite von Styrol und Ethylbenzol; Aceton wird beim Monitoring bei Expositionen gegenüber Aceton und 2-Propanol bestimmt. Diese Zusammenhänge müssen bei der Interpretation der Messungen der biologischen Parameter im Auge behalten werden.

8. Gesetzliche Grundlagen

Die Versicherung der Arbeitnehmenden gegen die Folgen von Berufsunfällen und Berufskrankheiten werden durch das Bundesgesetz über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ATSG), das Bundesgesetz über die Unfallversicherung (UVG) und die Verordnung über die Unfallversicherung (UVV) geregelt. Die beim beruflichen Umgang mit Lösungsmitteln erworbenen Krankheitsbilder werden nach den gesetzlichen Bestimmungen von Art. 9 des UVG beurteilt. Figuriert das interessierende Lösungsmittel auf der Liste der schädigenden Stoffe im Anhang 1 der UVV, so wird eine Krankheit dann als Berufskrankheit anerkannt, wenn diese vorwiegend, das heisst zu über 50% des gesamten Ursachenspektrums durch die Exposition mit diesem Lösungsmittel verursacht worden ist (UVG Art. 9, Absatz 1). Bei Lösungsmitteln, die nicht in der Liste figurieren, muss die Krankheit stark überwiegend, das heisst zu über 75 % durch die berufliche Tätigkeit mit diesem Arbeitsstoff verursacht worden sein, damit eine Berufskrankheit anerkannt werden kann (UVG Art. 9, Absatz 2).

9. Literaturverzeichnis

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices

Barragan-Martinez C. et al.: Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases : A Systematic Review and Meta-Analysis (2012) PLoS One;7(12):e51506

BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin): Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1317 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV), Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische; BArbBl. 3/2005

BMAS (Bundesministerium für Arbeit und Soziales): Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. Bek. Des BMAS vom 30.12.2009

Capozzella A. et al.: Work related etiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis (2014) Ann Ig 26;5:456-72

Cocco P. et al.: Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph analysis (2013) Occup Environ Med 70;11:795-802

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste, Wiley-VCH

DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.): Arbeitsmedizinische Leitlinie: Toxische Gefährdung durch Hautresorption; S1-Leitlinie 002/037 (04/2014)

DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung): BK 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische; BK-Report 2/2007

Dick F.D.: Solvent Neurotoxicity; Occup Env Med 2006; 63:221-226

Graves A.B. et al.: Occupational exposures to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODERM Risk Factors Research Group (1991) 20; Suppl 2: S58-61

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften: Berufskrankheiten - Merkblätter 1302, 1303, 1306, 1314, 1316, 1317

Hino R. et al.: Percutaneous Penetration via hand eczema is the major accelerating factor for systemic absorption of toluene and xylene during car spray painting, Contact Dermatitis 2008; 58: 76-79

INRS: Fiche Solvants ED 4220, Les Solvants Organiques. 2^e édition. Avril 2009.

IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV): Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen. IPA-Journal 03/2012

Karami S. et al.: Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. Occup Environ Med 2012; 69: 858 - 867.

Keski-Säntti P. et al.: Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995-2007: incidence and exposure; *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 703-712

Kezic S. et al.: Skin Absorption of some vaporous solvents in volunteers; *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 415-422

Kezic S. et al.: Absorption of chemicals through compromised skin; *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82: 677-688

Kilo S. et al.: Effect of skin protection and skin irritation on the internal exposure to carbon disulfide in employees of the viscose industry (2015) *59;8:972-81*

Korinth G. et al.: Neuere Erkenntnisse zur perkutanen Aufnahme von Gefahrstoffen - Einfluss von Hautläsionen und Hautschutzcrèmes; *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2007; 1: 2-9

LaDou J.: *Current occupational and environmental medicine*, 4th Edition 2007

Lauwerys R.R. und Hoet P.: *Industrial Chemical Exposure, Guideline for Biological monitoring*.

Lock E.A. et al. : Solvents and Parkinson disease: a systematic review of toxicological and epidemiological evidence (2013) *Toxicol Appl Pharmacol* 266;3:345-55.

Malaguarnera G. et al.: Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents; *World J Gastroenterol* 2012; 18 (22): 2756 – 2766

Mattei F. et al.: Exposure to chlorinated solvents and lung cancer: results of the ICARE study (2014) *Occup Environ Med*; 71(10):681-9.

Nasterlack M. et al.: Die Heidelberger Malerstudie der ARGE Bau, *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1997; Sonderheft 23

Packham C.: Gloves as chemical protection - can they really work? *Ann Occup Hyg* 2006; 50 (6): 545-548

Rawson B.V. et al.; Internal contamination of gloves: routes and consequences; *Acc Occup Hyg* 2005; 49 (6): 535-541

Rosenstock L.: *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*, 2nd Edition 2005

Rubio-Rivas M. et al.: Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis (2017) *Clin Rheumatol*

Suva: Benzol - Gefährdung; Factsheet Arbeitsmedizin Suva, 2018

Suva: Biologisches Monitoring und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Factsheet Arbeitsmedizin Suva, 2018

Suva: suva.ch/grenzwerte

Triebig G. et al.: Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters; *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 353-372

Triebig G.: Arbeitsmedizin, Handbuch für Theorie und Praxis; 3. Auflage 2011

Van Valen E. et al.: The course of chronic solvent induced encephalopathy: a systematic review; Neurotoxicol 2009; 30: 1172-1186

Vlaanderen J. et al.: Tetrachloroethylene Exposure and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of Dry-Cleaning-Worker Studies (2014) Env Health Persp