

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG



INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR ARBEITS-, SOZIAL- UND UMWELTMEDIZIN

Direktor: Prof. Dr. med. Hans Drexler

**Vergleichende Untersuchung zur Belastung und Beanspruchung am Arbeitsplatz durch Reinigungsmittel auf Mineralöl- und auf Pflanzenölbasis unter besonderer Berücksichtigung akuter und chronischer Hauterkrankungen  
(Kurztitel Feldstudie: „Alternative Reinigungsmittel im Offsetdruck“)**

**Abschlussbericht**

G. Korinth  
T. Göen  
K. H. Schaller  
W. Uter  
J. Angerer  
H. Drexler

**Dezember 2003**

**Förderer:** Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG)  
Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung

(Förderkennzeichen: 617.0-FF)

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Schillerstraße 25/29  
91054 Erlangen

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Problemstellung.....	4
2.	Ziele der Feldstudie.....	6
2.1	Definition der Variable „Exposition“ .....	6
2.2	Formulierung der Hypothesen.....	9
3.	Studiendesign und angewandte Methoden .....	10
3.1	Arbeitsplan .....	10
3.2	Angaben zu den Kollektiven.....	11
4.	Untersuchung der Hautbeanspruchung und der inneren Belastung .....	14
4.1	Standardisierte, EDV-gerechte Anamnese .....	14
4.2	Ärztliche Inspektion der gefährdeten Hautareale .....	14
4.3	Messung hautphysiologischer Parameter .....	15
4.3.1	Messungen des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) .....	15
4.3.2	Messung mit dem Corneometer .....	17
4.3.3	Messung der Hautoberflächentemperatur .....	18
4.3.4	Messung des pH-Wertes.....	19
4.4	Biologisches Monitoring .....	20
5.	Statistische Auswertung.....	22
5.1	Darstellung der Ergebnisse .....	22
5.2	Parameter zur Beurteilung .....	23
6.	Ergebnisse .....	23
6.1	Analyse der Kollektive und möglicher Confounder.....	24
6.2	Bildung des Beanspruchungs-Scores der Haut .....	28
6.3	Vergleich hautphysiologischer Parameter bei den Exponierten.....	30
6.3.1	Raum- und Hautoberflächentemperatur .....	31
6.3.2	TEWL-Ergebnisse .....	31
6.3.3	Corneometrie-Ergebnisse .....	33
6.3.4	pH-Ergebnisse der Hautoberfläche .....	35

6.3.5	Betrachtung des Beanspruchungs-Scores und des TEWL .....	37
6.3.6	Differenzierte Betrachtung der Rötung und des TEWL .....	39
6.4	Überprüfung des Einflusses persönlicher Schutzausrüstung (PSA) .....	40
6.4.1	Einfluss des Handschuhtragens .....	41
6.4.2	Einfluss von Hautschutz- und Hautpflegecremes .....	42
6.5	Logistische Regressionsmodellierung .....	43
7.	Untersuchung der inneren Belastung .....	46
8.	In-vitro Untersuchungen zur Hautresorption .....	50
8.1	Methode der Diffusionszelle nach Franz .....	50
8.2	Untersuchte Arbeitsstoffe .....	51
8.3	Studienprotokoll .....	54
8.4	Ergebnisse .....	54
8.5	Zusammenfassung von Hautpenetrationsergebnissen .....	61
9.	Ergebnisdiskussion .....	61
9.1	Hautbeanspruchung und hautphysiologische Messungen .....	61
9.2	Einfluss von PSA auf die Hautbeanspruchung .....	64
10.	Schlussfolgerungen .....	66
11.	Bemerkungen .....	67
11.1	Weitergabe von Datenmaterial .....	67
11.2	Bisherige Präsentationen der Forschungsergebnisse .....	67
12.	Literatur .....	71
13.	Abkürzungen, Erläuterungen und Symbole .....	75
14.	Anhang .....	78

## 1. Problemstellung

In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche Anstrengungen im praktischen Arbeitsschutz, die Belastung mit Lösemitteln an Arbeitsplätzen zu minimieren. Eines dieser Konzepte zur Gesundheitsrisikominimierung sieht die Umstellung von niedrigsiedenden Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis auf hochsiedende Reinigungsmittel im Offsetdruck vor (Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung: Brancheninitiative zur Verminderung von Lösemittlemissionen im Offsetdruck, 1995).

Das hier vorgestellte Forschungsvorhaben ist im Bereich der berufsgenossenschaftlichen Aufgabe „Prävention angesiedelt. Dabei werden sowohl Aspekte der primären Prävention (Vermeidung von Gesundheitsgefahren durch Einsatz geeigneter Arbeitsstoffe) als auch der sekundären Prävention (Monitoring der individuellen Belastung und hautphysiologischer Effekte) integriert.

In der Bundesrepublik Deutschland sind schätzungsweise 3 Millionen Beschäftigte durch ihre berufliche Tätigkeit gegenüber Lösemitteln exponiert. Lösemittel mit hoher bzw. kritischer Toxizität (z. B. Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Ethylenglykolether usw.) konnten nach Erkennen der arbeitsmedizinischen Relevanz weitgehend durch weniger toxische Arbeitsstoffe ausgetauscht werden (TRGS 609, 610, 612 und 617). Bei den derzeit verwendeten Lösemitteln steht insbesondere die potenziell nerven-, leber- und nierenschädigende Wirkung dieser Verbindungen im Vordergrund des arbeitsmedizinischen Interesses. Hauterkrankungen stehen unter Berücksichtigung des Berufskrankheitengeschehens demgegenüber an der Spitze der jährlichen BK-Verdachtsanzeigen. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass in vielen Fällen das Einwirken von Lösemitteln für die Entstehung von Hauterkrankungen von Bedeutung sein kann (HVVG 1998, KÜTER 1995, PFEIFFER 1997). Alleine im Jahr 2000 wurden bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften 20931 angezeigte Verdachtsfälle registriert (Bundesministerium für Arbeit und Soziales). Ca. 14 % der Renten, die an Berufserkrankte gezahlt werden, entfallen auf die Hautkrankheiten gemäß BK-Nr. 5101 (DIEPGEN ET AL. 1998). Eine epidemiologische Erhebung im nordbayrischen Raum ergab, dass fast 80 % der berufsbedingten Hautkrankheiten, d. h. Verdachtsfälle bei denen die Kausalität im Gutachten bestätigt werden kann, jedoch nicht in jedem Fall die sozialrechtlichen Voraussetzungen (Krankheitsschwere, Rückfälligkeit, Tätigkeitsaufgabe) erfüllt sind, nur aus sieben Berufsgruppen (Friseur-, Metall-, Heil- und Pflege-, Nahrungsmittel-, Bau-, Reinigungs-, Malerberuf) kommen (DIEPGEN ET AL. 1998). In Großbritannien hat die Health & Safety Executive (HSE) Organisation auch die Druckindustrie bzw. die Berufsgruppe Drucker als eine Hoch-Risikogruppe für berufsbedingte Hauterkrankungen eingestuft (HSE 2001). Von sozialmedizinischer Relevanz ist auch die Tatsache, dass insbesondere junge Altersgruppen betroffen sind, deren Ekzeme fast immer im Bereich der Hände lokalisiert sind (DIEPGEN ET AL. 1998).

Gesunde Haut verhindert einerseits den Verlust körpereigener Substanzen (z. B. Wasser, Lipide, Proteine) und kann andererseits vor dem Eindringen körperfremder Stoffe in den Organismus schützen. Bevor Substanzen die Haut durchdringen und die Blutzirkulation (Resorption) erreichen, ist eine Passage durch mehrere natürliche Barrieren notwendig. Dies sind die Hornschicht (Stratum corneum), die darunter gelegene vitale Epidermis, die Basalmembran und die Gefäßwand. Als wichtigste Barrierezone wurde das Stratum corneum identifiziert. Eine Schädigung des Stratum corneum führt einerseits zu Hauterkrankungen und andererseits zu einer größeren Durchlässigkeit von Stoffen (Hautresorption von Fremdstoffen, Verlust von Wasser). Während die entfettende Wirkung und die damit verbundene Schädigung der Haut bei Lösemitteln auf Mineralölbasis bekannt ist, ist über die Hautverträglichkeit von Alternativstoffen, insbesondere derjenigen auf Pflanzenölbasis, bei denen es sich vornehmlich um Alkylester der jeweiligen Fettsäuren handelt, wenig bekannt. Ein Gutachten eines dänischen Forschungsinstitutes, das die in der Literatur dargestellten Studien zur Toxikologie einiger Pflanzenöle und einiger ihrer Säuren auswertete, stellte Irritationen der Haut und der Augen als primäres toxikologisches Merkmal dieser Substanzen bzw. Substanzgemische heraus (ENGELUND 1995). Eine Arbeitsgruppe schwedischer Dermatologen beschreibt 6 Fälle, in denen Beschäftigte in der metallverarbeitenden Industrie eine Kontaktallergie gegenüber den Fettsäureester-Bestandteilen verschiedener Kühlschmierstoff-Produkte entwickelt haben (NIKLISSON ET AL. 1993). Diese Erkenntnisse werden durch tierexperimentelle Untersuchungen sowie eine weitere klinische Studie gestützt (BERGH ET AL. 1997, TOSTI ET AL. 1990). Die derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse reichen jedoch nicht aus, um Arbeitsstoffe auf Pflanzenölbasis aus humantoxikologischer Sicht abschließend bewerten zu können.

Derzeit liegen nur vereinzelte wissenschaftliche Erkenntnisse über die Gefährdung des Menschen durch Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis am Arbeitsplatz vor. Sie sind lokal im Expositionsbereich auf der Haut begrenzt. Im Sicherheitsdatenblatt eines häufig eingesetzten Reinigungsmittels auf Pflanzenölbasis wird eine entfettende Wirkung auf die Haut aufgeführt. Die einzige Publikation in der MEDLINE (Stand Oktober 2002) über den Einsatz von Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis im Druckgewerbe befasst sich mit organisatorischen Maßnahmen bei der Einführung der neuen Arbeitsstoffe (SALERNO ET AL. 1998). Die berufsgenossenschaftlich geförderte Studie „METALVOC“ hat sich nicht nur mit der technischen Einführung der Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis in der Metallindustrie befasst, ein Teilaspekt des Projektes war auch die Untersuchung der lokalen Hautverträglichkeit im Rückenbereich mit Epikutantest nach maximal 23-stündiger Exposition. Hierbei wurden zehn verschiedene Reinigungsmittel, davon fünf Produkte auf Pflanzenölbasis mit unterschiedlicher Zusammensetzung, getestet. Während Reinigungsmittel auf Kohlenwasserstoffbasis bereits bei

6-stündiger Exposition zu deutlichen Unverträglichkeitsreaktionen führten, verursachte lediglich ein Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis (erst nach 23-stündiger Exposition) eine schwache Hautirritation (METALVOC, FORSCHUNGSBERICHT). Daten zur inneren Exposition durch Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis sind derzeit nicht bekannt.

## **2. Ziele der Feldstudie**

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden Beschäftigte im Offsetdruck, exemplarisch im Bereich Zeitungsdruck untersucht, die bei der Reinigung von Druckmaschinen regelmäßig gegenüber Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis und/oder Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis exponiert sind. Durch die streng definierte Belastungssituation in vergleichbaren Bereichen des Zeitungsdrucks kann ein Confounding durch arbeitsplatzspezifische Bedingungen (Koexpositionen, mechanische und thermische Beanspruchung, u. a.) minimiert werden.

Das Ziel des Forschungsprojektes war es, den Hautzustand und die innere Belastung der Beschäftigten von Zeitungsdruckereien, die gegenüber Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis, Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis und/oder Mischprodukten exponiert sind, zu ermitteln. Ein Teil der hierzu durchgeführten Studie umfasste die Prüfung einzelner Inhaltsstoffe von Reinigungsmitteln auf ihre Fähigkeit zur Penetration durch exzidierte Humanhaut und Handschuhmaterial im Labor. Auf Basis der Studienergebnisse sollen berufsgenossenschaftliche Empfehlungen zur Prävention beim Umgang mit Reinigungsmitteln im Offsetdruck überprüft werden.

### **2.1 Definition der Variable „Exposition“**

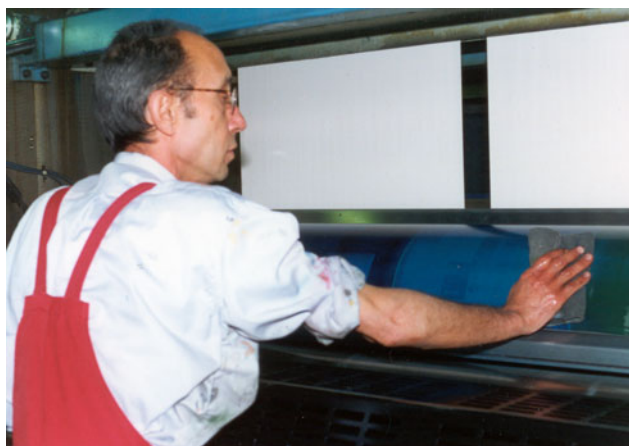
Im Zeitungsdruck werden Zeitungen mit pastösen, oxidativ trocknenden Coldsetfarben im Rollenoffsetverfahren gedruckt. Moderne Zeitungsdruckmaschinen verwenden in der Regel Feuchtwasser ohne bzw. mit geringem Anteil Isopropanol und sind zum Teil mit automatischen Gummituchwascheinrichtungen ausgerüstet. Für die Studie wurden bevorzugt Druckereien mit Zeitungsdruckmaschinen ausgewählt, bei denen neben der abschließenden Gesamtreinigung, dem Reinigen der Walzen, Farbkästen und Leitspindeln, auch das Waschen des Gummituches von Hand erfolgt. Im Arbeitsbereich Zeitungsdruck sind Drucker, Rolleure und in größeren Betrieben in der Regel Druckerhelfer tätig, die als Teilnehmer in der Exponiertengruppe für die Studie gewonnen wurden. Die Tätigkeiten lassen sich grob in Rüstarbeiten zum Einrichten der Maschine, Fortdruck und Reinigung der Maschine unterteilen. Die hauptsächliche Exposition der Mitarbeiter gegenüber den verwendeten Reinigungsmitteln findet im Bereich der

Reinigungstätigkeiten statt. Zur Reinigung werden je nach Unternehmen verschiedene Reinigungsmittel verwendet:

- Gummituchwaschmittel
- Walzenwaschmittel
- Farblöser/Spezialreinigungsmittel in kleinen Mengen.

In den meisten der untersuchten Unternehmen ist es gelungen, für alle Anwendungszwecke ein Universalreinigungsmittel zu verwenden. Die Reinigungsmittel auf Mineralölbasis bestehen im wesentlichen aus entaromatisierten Testbenzinfractionen, die auf Pflanzenölbasis aus verschiedenen Alkylfettsäureestern. Daneben werden auch Mischreinigungsmittel aus den zuvor genannten verwendet, die 10 bis 30 % Pflanzenölesteranteile enthalten. Abbildung 1 zeigt Beschäftigte aus dem Druckbereich bei der Walzenreinigung von Druckmaschinen.

Abbildung 1:  
Reinigung der Walzen von Druckmaschinen mit  
und ohne Handschuhe



In allen Firmen existiert ein Hautschutzplan, Schutzhandschuhe werden zur Verfügung gestellt.

Die für die Studie erforderliche Kontrollgruppe setzt sich aus Mitarbeitern aus der Weiterverarbeitung (Versand) zusammen. In der Weiterverarbeitung, die räumlich vom Druckbereich getrennt ist, werden die über Kettenbänder einlaufenden Zeitungsteile sowie ggf. Werbematerialien zur fertigen Zeitung zusammen gesteckt, zustellergerecht verpackt und per Kurier versandt. Hierbei handelt es sich überwiegend um „Trockentätigkeiten“. Eine Exposition gegenüber Lösemitteln findet nur bei gelegentlichen Reinigungsarbeiten, eher unregelmäßig statt, die zu vernachlässigen ist. Jedoch können die austrocknende Wirkung von Papier und die mechanisch abrasive Belastung der Haut durch Papierschnittkanten als Belastung für die

Mitarbeiter in der Weiterverarbeitung auftreten. Abbildung 2 zeigt im Versand Beschäftigte einer Druckerei bei Verpackungstätigkeiten.



Abbildung 2:  
Zeitungsverpackung im Versand

In Tabelle 1 ist die Zuordnung der untersuchten Kollektive noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 1: Zuordnung der Teilnehmergruppen

Teilnehmergruppen	Zuordnung der Betriebe mit
Mineralöl-Exponierte (Reinigungsmittel auf Mineralölbasis)	- hochsiedenden Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis
Pflanzenöl-Exponierte (Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis)	- Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis - Mischreinigungsmitteln - Betrieb mit einem Wahlangebot: Beschäftigte können entweder mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis oder mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis reinigen
Kontrolle (keine Exposition gegenüber Reinigungsmitteln)	- Mitarbeitern aus der Weiterverarbeitung (Versand)

Bei dem Kollektiv „Mineralöl-Exponierte“ handelt es sich um Beschäftigte in der Abteilung Rotation, die zur Reinigung der Druckmaschinen ausschließlich Reinigungsmittel auf



Mineralölbasis ohne nennenswerte Anteile von Pflanzenölestern verwendet haben. Dabei handelte es sich überwiegend um A III-Testbenzine (Flammpunkt: zwischen 55 und 100 °C) sowie um Hochsieder (langsam verdunstende Kohlenwasserstoffgemische, Flammpunkt: > 100 °C). Zu den „Pflanzenöl-Exponierten“ wurden Beschäftigte gezählt, die entweder auf Pflanzenölestern basierende Reinigungsmittel (Flammpunkt: wesentlich über 100 °C), Mischreinigungsmittel (A III-Testbenzine oder Hochsieder mit Pflanzenölesteranteilen von 10 – 30 %) oder wahlweise sowohl Reinigungsmittel auf Mineralöl- als auch auf Pflanzenölbasis eingesetzt haben. Die Zuordnung zu den exponierten Gruppen erfolgte nach den Ermittlungen der Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung. Darauf aufbauend wurden die Beschäftigten der Druckerei jeweils einer Expositionsgruppe zugeordnet.

Vor der Umstellung auf die in dieser Studie untersuchten Reinigungsmittel wurden im Zeitungsdruck niedrigsiedende Reinigungsmittel auf Mineralölbasis verwendet. Einerseits können viele der leichtflüchtigen Lösemittel zu Störungen der Hornschicht der Haut führen (HVBG 1996), andererseits besitzen hochsiedende Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis chemisch mit den in Hautpflegeprodukten verwendeten Substanzen große Ähnlichkeit bzw. sind identisch. In diesem Zusammenhang galt es zu prüfen, ob sich der Hautzustand der gegenüber Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis Exponierten von dem der Beschäftigten, die Kontakt zu Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis haben und vom Hautzustand der Mitarbeiter aus der Kontrollgruppe unterscheidet.

Durch den relativ hohen Dampfdruck der bisher verwendeten, niedrigsiedenden Lösemittel wird die Luft am Arbeitsplatz beim offenen Umgang mit diesen Verbindungen in besonderem Maße belastet. Bei gleicher Temperatur und bei gleichem Umgang sind die gasförmigen Emissionen bei den hochsiedenden Reinigungsmitteln geringer und damit die inhalative Belastung wesentlich niedriger. Durch die Umstellung von niedrigsiedenden auf hochsiedende Lösemittel wird eine Verbesserung der Luftqualität am Arbeitsplatz und damit auch eine geringere innere Belastung der Beschäftigten erreicht.

## **2.2 Formulierung der Hypothesen**

Folgende Hypothesen galt es zu bestätigen (Nullhypothese) bzw. zu widerlegen (Alternativhypothese):

1. Beschäftigte, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenöl- und Mineralölbasis haben, unterscheiden sich in ihrem Hautzustand (lokale Beanspruchung) untereinander und von unbelasteten Beschäftigten.

2. Beschäftigte, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis haben, unterscheiden sich von Beschäftigten, die Umgang mit Produkten auf Mineralölbasis haben und von Beschäftigten der Kontrollgruppe, in Bezug auf das durch die Arbeitsstoffaufnahme bedingte Risiko einer systemischen (toxischen) Beanspruchung.

### 3. Studiendesign und angewandte Methoden

#### 3.1 Arbeitsplan

Im Rahmen einer *Querschnittsstudie* wurde geprüft, ob verschiedene Mittel zur Reinigung von Druckmaschinen (Mittel auf Mineralölbasis, Mittel auf Pflanzenölbasis) im Zeitungsdruckbereich einen messbar unterschiedlichen Einfluss auf den Hautzustand der Beschäftigten im Vergleich miteinander und zu unbelasteten Kontrollpersonen (Beschäftigte in der Weiterverarbeitung) haben.

Durch die Anamnese sowie ärztliche und hautphysiologische Untersuchungen wurden der Hautzustand der Beschäftigten sowie mögliche Einflussgrößen erfasst. Insgesamt sollten ca. 750 Personen untersucht und in die statistische Auswertung einbezogen werden, wobei sich die Anzahl der zu untersuchenden Personen zu gleichen Teilen auf Beschäftigte mit Kontakt mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis, Kontakt mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis und auf Beschäftigte in der Kontrollgruppe verteilen sollte.

Mittels eines biologischen Monitorings wurde zudem die individuelle innere Belastung der untersuchten Arbeitnehmer bestimmt. Ergänzend wurde im Labor mittels der klassischen Diffusionszelle nach Franz, an frisch exzidierte Humanhaut *in vitro* die dermale Penetrationsfähigkeit von Inhaltsstoffen der Reinigungsmittel analysiert und bewertet. Anhand der gewonnenen Daten wurde abschließend das Gesamtrisiko der Exposition abgeschätzt.

Der Arbeitsplan der durchgeführten Arbeiten gestaltete sich wie folgt:

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 4. Quartal 1999:                     | Information der Betriebe (Betriebsleitung und Beschäftigte); Vorbereitung der Feldstudie.   |
| Januar 2000 bis April 2001:          | Untersuchung der Beschäftigten in den Betrieben mit den beschriebenen Methoden; Biomonitoring-Untersuchungen; Validierungsphase der Hautpenetrationsexperimente.                      |
| 4. Quartal 2000 bis 4. Quartal 2002: | EDV-gerechte Aufbereitung sämtlicher Befunde, statistische Prüfung der Hypothesen, deskriptive Datenanalyse der Befunde, Biomonitoring-Untersuchungen, Hautpenetrationsexperimente im |

Labor und Analytik der Proben, Erstellung des Abschlussberichtes.

Ab 3. Quartal 2001:

Diskussion der ersten Ergebnisse im Rahmen wissenschaftlicher Arbeitsgruppen.

### **3.2 Angaben zu den Kollektiven**

Um wissenschaftlich valide Aussagen aus den Ergebnissen der Feldstudie ableiten zu können, war auf eine ausreichende Gesamtkollektivgröße zu achten. Die Fallzahlabeschätzung erfolgte unter Berücksichtigung der Hypothese des Forschungsvorhabens, dem Unterschied der organspezifischen lokalen Beanspruchung (Hautzustand). Bei einer in der Allgemeinbevölkerung dokumentierten Einjahresprävalenz von Handekzemen (inkl. subklinischer Minimalformen) von 10 % und einer Punktprävalenz von 5 % wird davon ausgegangen, dass in hautbelastenden Berufen die Einjahresprävalenz 20 % und die Punktprävalenz 10 % beträgt. Diese Zahlen sind durch Untersuchungen bei beruflich Beschäftigten gut dokumentiert (DIEPGEN ET AL. 1998). Bei einer Verdopplung bzw. Halbierung der Punktprävalenz wäre diese mit einem Alphafehler von < 5 % und einem Betafehler von < 20 % in einem Kollektiv von > 219 Personen zu erfassen.

Im Zeitungsdruck wurden Beschäftigte an insgesamt 17 Druckerei-Standorten untersucht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Teilnahmequoten in den untersuchten Betrieben

Betrieb Nr.	Teilnahmequoten* (Rotation)
1.	89 %
2.	89 %
3.	33 %
4.	100 %
5.	100 %
6.	86 %
7.	75 %
8.	100 %
9.	82 %
10.	82 %
11.	79 %
12.	95 %
13.	84 %
14.	84 %
15.	71 %
16.	100 %
17.	79 %
Gesamt-Teilnahmequote:	72 %

In den teilnehmenden Betrieben wurden 11 bis 115 Beschäftigte untersucht. Bei der Zusammenstellung der Kollektive wurde darauf geachtet, dass in den drei Studienkollektiven, im Sinne einer vergleichbaren Verteilung, sowohl kleinere als auch größere Betriebe enthalten sind. Die Untersuchungen wurden im Herbst-Frühjahr-Zeitraum 2000 und 2001 durchgeführt. Damit konnte die Anzahl der Beschäftigten entsprechend der statistischen Fallzahlabeschätzung untersucht werden (zur Fallzahlabeschätzung siehe oben). Die Teilnahmequote der Beschäftigten in der Rotation (exponierte Kollektive) in den untersuchten Betrieben betrug bei Berücksichtigung aller Druckereibetriebe 72 %. Im Druckerei-Betrieb 3 war die Teilnahmequote der Arbeitnehmer in der Rotation mit 33 % am niedrigsten. Es wurde kritisch geprüft, ob sich das Kollektiv des Betriebes 3 bezüglich bestimmter Charakteristika von den anderen Betrieben unterscheidet. Dies war nicht der Fall. Deswegen wurde Betrieb 3 in die Auswertung einbezogen.

---

\* Die Teilnahmequote ist das prozentuale Verhältnis der Teilnehmer zu den Beschäftigten, die theoretisch hätten teilnehmen können, d. h. Personen, die in die Rekrutierung einbezogen wurden, abzüglich Urlaubs- und Krankheitsfälle

In Tabelle 3 ist die geschlechtsspezifische Zusammensetzung der untersuchten Arbeitnehmer dargestellt.

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Zusammensetzung der untersuchten Beschäftigten

Geschlecht	Rotation [n]	Versand [n]	Gesamtzahl der untersuchten Personen [n]
Männer	487	242	729
Frauen	–	43	43
Insgesamt	487	285	772

In Tabelle 4 ist die Zusammensetzung des Arbeitsbereiches Rotation nach den verwendeten Reinigungsmitteln dargestellt.

Tabelle 4: Zusammensetzung des Arbeitsbereiches Rotation nach Reinigungsmitteln

Reinigungsmittel	Gesamtzahl der untersuchten Personen [n]	Anteil an der Gesamtzahl Rotation [%]
Auf Basis von Mineralölen	258	53
Auf Basis von Pflanzenölen (davon ausschließlich gegenüber Pflanzenölestern exponiert)	229 (45)	47
Insgesamt	487	100

Nach der verwendeten Art der Reinigungsmittel als Gruppenmerkmal aufgeteilt, ergeben sich für den Arbeitsbereich Rotation 258 Teilnehmer (53 % der insgesamt untersuchten Arbeitnehmer des Rotationsbereiches), die Reinigungsmittel auf Mineralölbasis und 229 Teilnehmer (47 % der insgesamt untersuchten Arbeitnehmer des Rotationsbereiches), die zur Reinigung der Druckmaschinen Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis oder Mischreinigungsmittel eingesetzt haben (siehe Tabelle 1).

In Tabelle 5 ist die geschlechtsspezifische Zusammensetzung der Teilnehmer des Arbeitsbereiches Versand dargestellt.

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Zusammensetzung der Teilnehmer im Versand

Geschlecht	Anzahl der Teilnehmer Versand [n]	Anteil an der Gesamtzahl Versand [%]
Männer	242	85
Frauen	43	15
Insgesamt	285	100

In einigen Betrieben wurden Frauen aus dem Versandbereich mituntersucht (insgesamt 43 Frauen). Da jedoch in keinem der Betriebe im Bereich der Rotation Frauen beschäftigt waren, können die Ergebnisse der untersuchten Frauen im Rahmen der statistischen Auswertung der Studienergebnisse nicht berücksichtigt werden. Das Kontrollkollektiv umfasst somit 242 männliche Personen. Die tatsächliche Situation des Hautzustandes der Beschäftigten in der Weiterverarbeitung wird durch die hohe Teilnahmequote in diesem Bereich verlässlich wider gespiegelt (keine Verzerrung durch Selektionsbias).

Das Verhältnis der Teilnehmer Exponiertengruppe zu Kontrollgruppe wurde mit ca. 2:1 angestrebt. Ohne Berücksichtigung der untersuchten Frauen wurde zum Abschluss der Feldstudie ein Verhältnis von 2,01:0,99 erreicht.

#### **4. Untersuchung der Hautbeanspruchung und der inneren Belastung**

Zielparameter der Untersuchung waren der Hautzustand und die innere Belastung durch Arbeitsstoffe, deren Änderungen schnell manifest werden (hautphysiologische Parameter) und die mit einer möglichst hohen Prävalenz (Minimalformen von Handekzemen) auftreten bzw. die die aktuelle Situation repräsentieren (Biomonitoring).

##### **4.1 Standardisierte, EDV-gerechte Anamnese**

Bei der Erstellung des Fragebogens wurden Confounding- und Bias-Faktoren (siehe auch unter „6.1 Analyse der Kollektive und möglicher Confounder“) berücksichtigt. Für die Durchführung der Anamnese wurde in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung ein standardisierter, EDV-gerechter Fragebogen entwickelt. Da erfahrungsgemäß nicht alle Teilnehmer die gleichen Fragen beantworten, könnte so die gesamte Datenbasis erhebliche Lücken aufweisen. Um dem vorzubeugen, wurden die Arbeitnehmer bei der Beantwortung des standardisierten Fragebogens von den Untersuchern unterstützt. Arbeitnehmer, die nicht ausreichende Lese- oder Schreibkenntnisse besitzen, erhielten Hilfestellung von den Untersuchern. Dadurch wurde eine hohe Beantwortungsrate und Präzision der Antworten erreicht.

##### **4.2 Ärztliche Inspektion der gefährdeten Hautareale**

Die Hände und Unterarme sind Prädilektionsstellen für Hautbeanspruchung durch Feuchtarbeit und beruflichen Umgang mit irritativen Stoffen. Daher wurden als gefährdete Hautareale,

bezüglich Hautirritationen und manifesten Hauterkrankungen durch Kontakt zu Reinigungsmitteln, bei der Konzeption des Untersuchungsbogens die Hände („Schwimmhäute“, Handrücken), Unterarme, Ellenbeugen und das Gesicht der Beschäftigten definiert. Die genannten Areale wurden auf Rötung, Schuppung, Rhagaden (kleine Hauteinrisse) und Hyperkeratosen (Schwielen) untersucht. Der Schweregrad der Veränderungen wurde zwischen 0 (= keine Veränderungen) bis 4 (= schwere Hauterscheinungen, die ärztlich akut behandlungsbedürftig sind) eingeteilt. UTER ET AL. konnten belegen, dass die Beurteilung des Hautzustandes an den Händen einer beachtlichen „Inter-Untersucher-Variabilität“ unterliegt (UTER ET AL. 1995). Um eine einheitliche Einschätzung zu erhalten und der subjektiven Beurteilungsvariabilität (Observer-Bias) vorzubeugen, wurde die Haut der Beschäftigten im Rahmen dieser Studie deshalb immer vom selben Arzt inspiziert und der Schweregrad unmittelbar bewertet.

### **4.3 Messung hautphysiologischer Parameter**

Mit Hilfe nichtinvasiver hautphysiologischer Messmethoden (sogenannter Bioengineering-Methoden) ist eine objektive Bewertung und Quantifizierung der individuellen Barrierefunktion beim Menschen möglich. Zur Untersuchung standen die Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL), Corneometrie und die Messung des pH-Wertes der Hautoberfläche zur Verfügung. Zur Beurteilung der epidermalen Barrierefunktion hat sich die Evaporimetrie mit Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (unter streng standardisierten Bedingungen) international durchgesetzt. Aktuelle berufsdermatologische Studien zeigen, dass für das Monitoring der Haut-Barrierefunktion der TEWL derzeit der sensitivste Parameter ist (FARTASCH ET AL. 1993, BAUER ET AL. 1999, SCHNETZ ET AL. 2000, BERNDT ET AL. 2000). Alle hautphysiologischen Parameter wurden an der linken Hand und am linken Unterarm bestimmt.

#### **4.3.1 Messungen des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL)**

Mit dem transepidermalen Wasserverlust wird die Abgabe der Feuchtigkeit aus dem Organismus durch die Hautoberfläche pro Zeiteinheit bestimmt. Hierbei handelt es sich um eine nichtinvasive Möglichkeit die Hautbeanspruchung quantitativ zu erfassen. Ein hoher Wert repräsentiert eine Schädigung der epidermalen Barrierefunktion.

Der TEWL eignet sich als Untersuchungsparameter zur Bestimmung einer frühen Schädigung der epidermalen Barriere (FARTASCH ET AL. 1993). Wissenschaftliche Studien weisen jedoch auf signifikante Unterschiede u. a. hinsichtlich der hautphysiologischen Parameter in Abhängigkeit vom Geschlecht hin. Bedeutende Arbeiten zur Standardisierung der Messtechnik des transepidermalen Wasserverlustes stammen von PINNAGODA. Nach PINNAGODA ET AL. (1989)

wird vor der Bestimmung des TEWL-Wertes eine Stabilisierungsphase von ca. 30 – 45 Sekunden empfohlen. Es werden auch Unterschiede der Messergebnisse in Abhängigkeit vom Hersteller bzw. Fabrikat der Tewameter beschrieben, die von den Autoren jedoch auf das Alter der Geräte zurückgeführt wurden. Im Rahmen unserer Messungen mit einem Gerät der neuen Generation waren die TEWL-Werte nach ca. 10 – 15 Sekunden stabil.

Einheitliche Normbereiche für den TEWL sind methodenbedingt derzeit nicht ableitbar. Im Rahmen dieser Studie haben wir uns bei der Bewertung der Werte an Arbeiten von PINNAGODA ET AL. (1990) orientiert. Von den genannten Autoren wird im Bereich des Handrückens zur Orientierung ein TEWL-Mittelwert von 6,8 (Bereich: 6,2 – 7,1)  $\text{g/m}^2 \cdot \text{h}$  angegeben (bei Raumtemperatur: 22 – 23 °C, relative Luftfeuchtigkeit: 55 %). Für den volaren Unterarm sollten unseres Erachtens die Orientierungswerte am ehesten im Bereich von  $4,9 \pm 1,9 \text{ g/m}^2 \cdot \text{h}$  liegen (bei Raumtemperatur: 20 °C, relative Luftfeuchtigkeit:  $45 \pm 5 \%$ ).

#### Messmethode:

Bei der Messung des TEWL wird ein umgerechneter und zeitbezogener Wert in Gramm Feuchtigkeit pro Quadratmeter Haut ( $\text{g/m}^2 \cdot \text{h}$ ) ausgegeben. Die Messung des TEWL wurde bei den Beschäftigten einheitlich erst nach Ausfüllen des Fragebogens durchgeführt (durchschnittlich ca. 20 – 25 Min. nach dem Erscheinen zur Untersuchung). Durch die damit gegebene körperliche Ruhephase konnte der potenziell störende Einfluss des Schwitzens und/oder Händewaschens auf die Höhe des TEWL minimiert werden. Bei der Messung des TEWL wurde darauf geachtet, dass die Raumtemperatur möglichst unter 22 °C lag.

Der TEWL wurde einheitlich im Bereich des linken Handrückens und in der Mitte des linken volaren Unterarmes gemessen. Die Messdauer des TEWL betrug bei jedem Probanden 20 Sekunden. Innerhalb dieser Zeit wurden automatisch 10 Messungen durchgeführt und der Mittelwert angezeigt. Dieser Mittelwert ging in die Wertung ein.

Abbildung 3 demonstriert die Messung des TEWL im Handrückenbereich bei einem Studienteilnehmer.



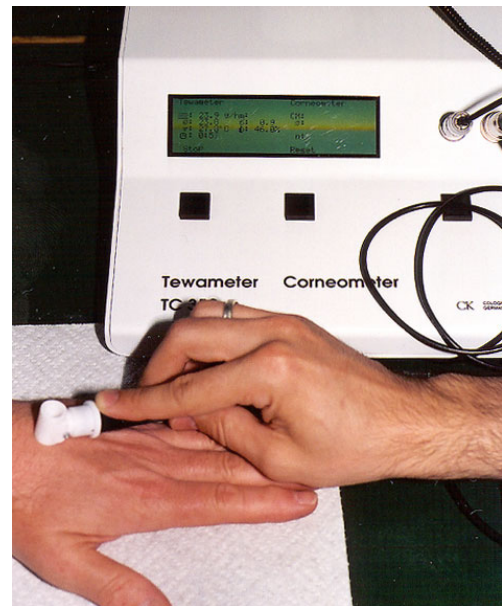


Abbildung 3:  
Messung des transepidermalen  
Wasserverlustes (TEWL)

#### Messgerät:

Skin Monitoring Centre TC350 der Fa. Courage+Khazaka electronic GmbH, Köln.

#### **4.3.2 Messung mit dem Corneometer**

Mittels der Corneometrie wird die elektrische Kapazität der Hautoberfläche als ein Indikator des Hydratationszustandes der Hornschicht der Haut gemessen (YOSIPOVITCH ET AL. 1998). Auch hierbei sind Normwerte methodenbedingt nicht ableitbar. Die Corneometrie ist bislang nicht als hinreichend sensitiver und spezifischer Parameter einer Hautbeanspruchung etabliert. Nach der Bewertung von FARTASCH ET AL. scheint diese Technik für Irritationsstudien weniger geeignet zu sein. In der vorklinischen Entwicklung in der pharmazeutischen und insbesondere kosmetischen Industrie wird die Technik jedoch relativ breit eingesetzt. Diese Methode dürfte aber derzeit allein nicht geeignet sein, anhand isolierter Messergebnisse wissenschaftliche Aussagen abzuleiten. In der Vergangenheit problematisch war die Tatsache, dass man lange nicht wusste, welcher physiologische Parameter mittels der Corneometrie überhaupt erfasst wird. Nach FARTASCH ET AL. wird damit „Hautwiderstand, Hautleitung, Hautkapazität“ gemessen. Nach Herstellerangaben wird damit „the water content variation in the stratum corneum under a great variety of physiological, pathological and experimental conditions“ gemessen.

#### Messmethode:

Der Hydratationszustand der Hautoberfläche wurde mittels der Corneometrie-Messung ermittelt. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine nichtinvasive Möglichkeit, um die Hautbeanspruchung abzuschätzen. Die Messungen mit dem Corneometer erfolgten in unmittelbarer Nähe der Hautareale, in denen auch der TEWL bestimmt wurde. Als Messeinheit werden von den Herstellern sogenannte Corneometrie-Einheiten angegeben. Abbildung 4 demonstriert die Corneometrie-Messung im Unterarmbereich bei einem Studienteilnehmer.

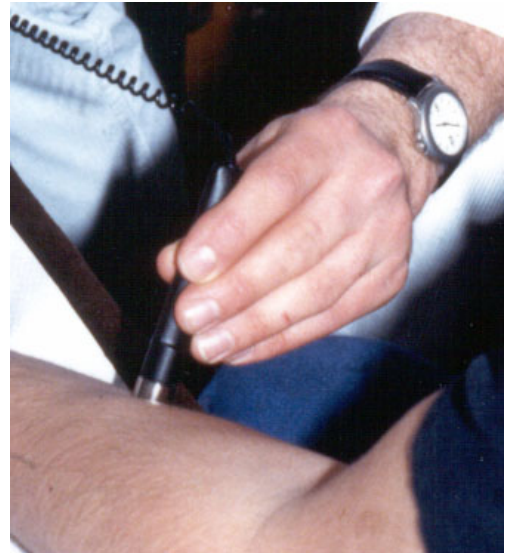


Abbildung 4:  
Messung der Corneometrie

#### Messgerät:

Skin Monitoring Centre TC350 der Fa. Courage+Khazaka electronic GmbH, Köln.

### **4.3.3 Messung der Hautoberflächentemperatur**

#### Messmethode:

Die Messung der Hautoberflächentemperatur erfolgte mit einem digitalen Präzisionsthermometer, mit einer Auflösung von 0,1 °C bei einer höheren Genauigkeit als  $1\% \pm 0,5\text{ °C}$ . Bereits nach einer Messdauer von 4 – 5 Sekunden lagen in der Regel stabile Messergebnisse vor. Da der TEWL direkt von der Hautoberflächentemperatur im Messbereich abhängig ist, wurde diese ebenfalls im Bereich des linken volaren Unterarmes bestimmt.

#### Messgerät:

Präzisionsthermometer GTH 1160, Greisinger electronic, Regenstauf.

#### 4.3.4 Messung des pH-Wertes

Der pH-Wert der Hautoberfläche wird meistens im Zusammenhang mit dem sogenannten „Säureschutzmantel der Haut“ diskutiert. Der pH-Wert der Hautoberfläche muss mit zunehmender Irritation der Haut zwangsläufig ansteigen, da die Epidermis einen pH-Wert von ca. 7,1 aufweist. Der physiologische pH-Wert der Hautoberfläche liegt im Sauren. Mit zunehmender Alkalisierung steigt die Schädigung der Hornschicht. Als Normwerte für den pH-Wert der Hautoberfläche im Bereich des Unterarmes werden in der Literatur bei gesunden männlichen Probanden Werte zwischen 4 und 6,5 angegeben. Die Angaben stützen sich jedoch auf ein veraltetes Messverfahren. Es hat sich gezeigt, dass im Bereich des Unterarmes Mittelwerte um  $4,84 \pm 0,09$  zu erwarten sind (YOSIPOVITCH ET AL. 1993). Der pH-Wert der Hautoberfläche weist anhand der Literaturangaben nur eine geringe Abhängigkeit von der Hauttemperatur auf.

##### Messmethode:

Bei der pH-Messung der Hautoberfläche fehlt im Gegensatz zur Messung in Flüssigkeiten eine automatische Temperaturkompensation. Die Hautmesssonde wurde deshalb bei  $\sim 30$  °C kalibriert. Die Messsonde wurde bei der Messung in gleichen Bereichen des linken Handrückens und des linken volaren Unterarmes wie die TEWL- und Corneometrie-Sonden platziert. Für die pH-Bestimmung wurde das pH-Meter MP 220<sup>®</sup> des Herstellers Mettler Toledo in Kombination mit der Oberflächenelektrode InLab 426<sup>®</sup> verwendet. Die Messgenauigkeit beträgt nach Herstellerangaben  $\pm 0,01$  pH-Einheiten. Der pH-Wert wurde als letzter Untersuchungsparameter bestimmt, da durch die feuchte pH-Messsonde eine Beeinflussung der TEWL- und Corneometrie-Werte nicht sicher auszuschließen ist. In Abbildung 5 ist die Messung des pH-Wertes der Hautoberfläche im Handrückenbereich bei einem Drucker dargestellt.



Abbildung 5:  
Bestimmung des pH-Wertes der  
Hautoberfläche

Messgerät:

pH-Meter MP 220<sup>®</sup> des Herstellers Mettler Toledo GmbH, Giessen.

#### 4.4 Biologisches Monitoring

Mit der Analyse der Arbeitsplatzluft lässt sich auf Grund von Faktoren, die die Stoffaufnahme beeinflussen, die relevante individuelle Belastung der Beschäftigten nicht ermitteln (siehe dazu auch Kapitel "Problemstellung"). Deshalb wurde in diesem Forschungsvorhaben für das Belastungsmonitoring ein gezieltes Biologisches Monitoring bei allen Studienteilnehmern verwendet. Zur Erfassung der individuellen Belastung im biologischen Material wurden die Untersuchungen mit allgemein anerkannten Analysenmethoden unter Beachtung der Qualitätssicherung durchgeführt (DFG, 1976-1999). Die zum Biomonitoring eingesetzten Analysenverfahren basieren auf den Techniken der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und der Kapillargaschromatographie (GC). Metabolite der Glykolether und Glykoletheracetate wurden mittels gaschromatographisch-massenspektrometrischer Kopplung (GC-MS) bestimmt. Für einige Parameter wurde die Substanzspezifität des Analysenverfahrens durch den Einsatz der GC-MS-Kopplung erhöht.

Auf die Untersuchung der inneren Belastung im Blut wurde verzichtet. Aus folgenden Gründen wurden nur Urinparameter berücksichtigt:

1. Durch die Verwendung des Urins als Matrix handelte es sich um eine nicht-invasive Probenahme, die sowohl die Akzeptanz der Beschäftigten als auch einen relativ geringen finanziellen und logistischen Aufwand zur Folge hatte.
2. Bei der Bestimmung von Gefahrstoffen bzw. deren Metaboliten im Urin handelte es sich um Parameter, die relativ hohe Eliminationshalbwertszeiten aufwiesen. Damit konnte auch eine Belastung, die mehr als 2 oder 3 Stunden zurückgelegen hat, noch erfasst werden. Im Vergleich dazu ließe sich z. B. anhand der Lösemittelkonzentration im Blut nur eine Belastung der letzten Stunde valide feststellen.

Die individuelle Belastung der Beschäftigten wurde mittels des Biologischen Belastungsmonitorings dargestellt und, unter Verwendung toxikologischer Kenndaten, das Risiko einer systemischen Beanspruchung ermittelt und verglichen. Zur Erfassung der inneren Belastung mit Arbeitsstoffen (Biologisches Monitoring) wurde auf Grund pharmakokinetischer und organisatorischer Gründe der Nachschichturin als Untersuchungsmaterial ausgewählt. Dazu wurde den Teilnehmern zum Zeitpunkt der ärztlichen Untersuchung ein mit der persönlichen Codierung versehener Kunststoffbecher ausgehändigt, mit der Bitte um Urinabgabe nach Schichtende. Die Urinproben wurden in den Untersuchungsräumen gesammelt, kühl gelagert und gekühlt zum Untersuchungslabor transportiert. Dort erfolgte eine Aliquotierung und tiefgekühlte Lagerung der Proben.

740 von 772 an der Studie teilgenommenen Beschäftigten haben am Ende der Exposition, d. h. nach Schichtende, eine Probe für das Biologische Monitoring abgegeben; das entspricht einer Responsequote von 96 %. Bei einigen wenigen Urinproben war das Probenvolumen so gering, dass auf einen Teil der analytischen Bestimmungen verzichtet werden musste. Nach olfaktorischer Prüfung sowie anhand des Ergebnisses für den Kreatiningehalt zeigte sich, dass es sich bei einer der abgegebenen Proben nicht um eine Urinprobe, sondern um eine andere Flüssigkeit handelte.

In sämtlichen Urinproben wurde der Kreatinin-Gehalt bestimmt. Darüber hinaus erfolgte das Biomonitoring hinsichtlich einer möglichen Belastung gegenüber folgenden Gefahrstoffen: C8- und C9-Aromaten (Ethylbenzol, 1,2,4-Trimethylbenzol, o-, m- und p-Xylol) und Glykolether bzw. Glykoletheracetate (Methoxypropanol, Methoxypropylacetat, Methoxyethanol, Methoxyethylacetat, Ethoxyethanol, Ethoxyethylacetat, Butoxyethanol, Butoxyethylacetat, 2-Butoxyethoxyethanol und Phenoxyethanol). Diese Stoffe wurden ausgewählt, da sie messtechnisch valide erfassbar sind und als Zusatzstoffe vorkommen. Sie sind aber nicht die Hauptbestandteile der verwendeten Wasch- und Reinigungsmittel.

## 5. Statistische Auswertung

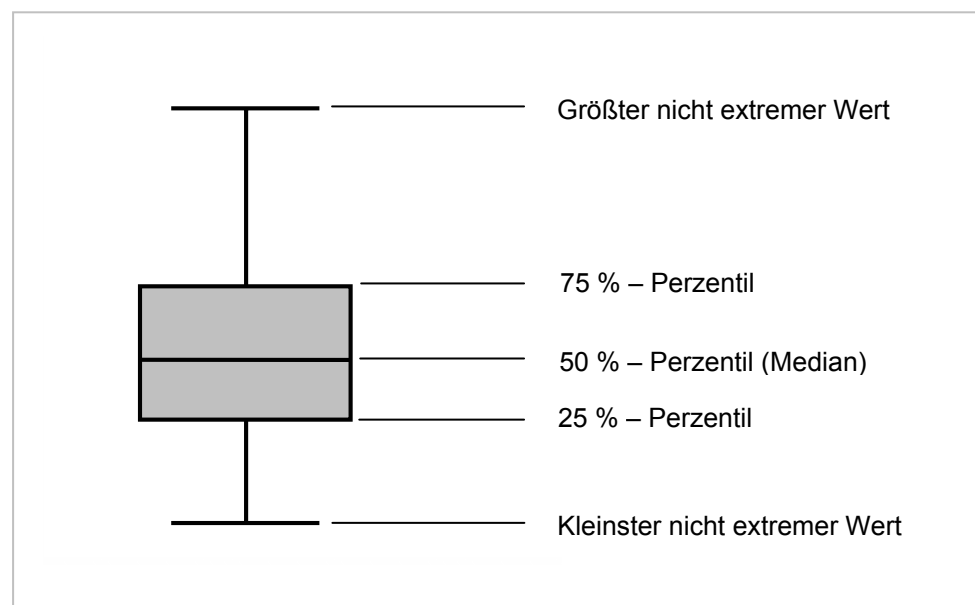
Die Dateneingabe aus den Frage- und den Untersuchungsbögen erfolgte in einer dafür konzipierten Maske des statistischen Softwareprogramms SPSS 10.0.7 (SPSS INC., CHICAGO). Der Fragebogen umfasste in der letzten modifizierten Version 98 Fragen. Die meisten davon waren in mehrere Unterfragen untergliedert. Um eine Standardisierung zu ermöglichen, wurden im Fragebogen mehrere Antworten zur Auswahl im Sinne eines „multiple choice Verfahrens“ vorgegeben. Der Untersuchungsbogen umfasste 18 Positionen. Die Daten aller 772 Frage- und Untersuchungsbögen wurden in eine SPSS-Datei eingegeben. Nach der Eingabe wurden die Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Die Auswertung der Daten erfolgte erst nach vollständigem Abschluss der Felduntersuchungen, um einem möglichen Untersuchungsbias (Fixierung auf eine Hypothese) vorzubeugen. Die orientierende statistische Auswertung erfolgte uni- und bivariat sowie mittels multivariater linearer Regression.

### 5.1 Darstellung der Ergebnisse

Die einzelnen Merkmale werden deskriptiv in Tabellen, Histogrammen, Streudiagrammen und Boxplots dargestellt. Boxplots sind dazu geeignet, die Lage und Verteilungen der Werte mehrerer (Teil-)Stichproben grafisch darzustellen und miteinander zu vergleichen.

Die Abbildung 6 skizziert die Bedeutung der Symbole in einem Boxplot.

Abbildung 6:  
Bedeutung der  
Symbole in einem  
Boxplot



Die ausgewählten qualitativen Merkmale werden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Da das Hauptziel der Studie der Vergleich der Hautbeanspruchung

von unterschiedlich exponierten Kollektiven ist, werden in allen Analysen die drei Gruppen Mineralöl-Exponierte, Pflanzenöl-Exponierte und Kontrollkollektiv getrennt dargestellt.

Als statistisch signifikant wurde ein Einfluss mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  bezeichnet. Um die explorative Power der Studie nicht einzuschränken, wird auf eine Alphaadjustierung bewusst verzichtet.

Die weiterführenden statistischen Auswertungen wurden von Prof. Dr. med. W. Uter vom Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

## 5.2 Parameter zur Beurteilung

Vor Beginn der statistischen Auswertung der Befunde erfolgte eine explorative Datenanalyse. Im Hinblick auf die klinischen Fragestellungen und unter Berücksichtigung der Häufigkeit unterschiedlicher Antworten sowie der Vollständigkeit der Angaben stützten sich unsere statistischen Auswertungen insbesondere auf folgende Parameter:

### Aus dem Fragebogen:

- Exposition (Mineralöl-Exponierte, Pflanzenöl-Exponierte, Kontrollkollektiv)
- Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln an einem Arbeitstag
- Persönliche Körperschutzmassnahmen:
  - Handschuhtragen und Tragedauer
  - Verwendung von Hautschutz im Betrieb (Hautschutz- und Hautpflegecremes)
- Häufigkeit des Händewaschens während der Arbeitsschicht

### Aus dem Untersuchungsbogen:

- Hautbefund (Beanspruchungsscore, Rötung)
- TEWL (Handrücken und Unterarm)

TEWL, Beanspruchungsscore und Rötung werden aufgrund der oben diskutierten wissenschaftlichen Erkenntnisse als Hautbeanspruchungsparameter mit der größten Reliabilität betrachtet.

## 6. Ergebnisse

Das Ziel der Studie war es, die aufgestellten Hypothesen zu überprüfen. Die Ergebnisse werden weiter unten dargestellt und diskutiert (Kapitel 9).

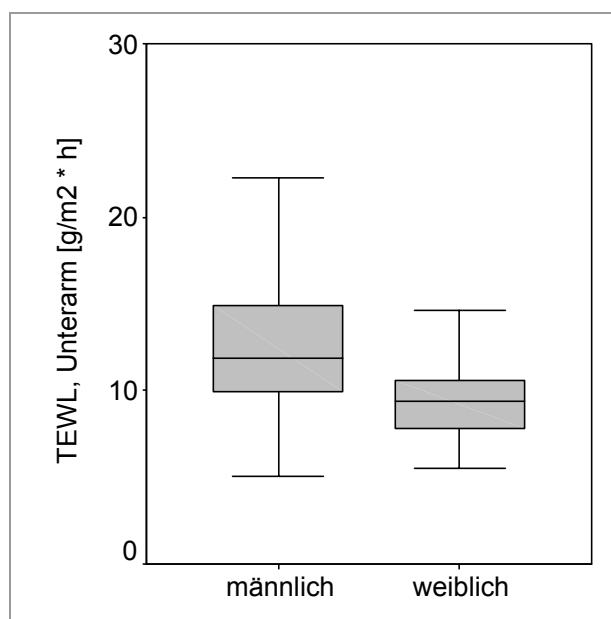
## 6.1 Analyse der Kollektive und möglicher Confounder

Zu Beginn wurde die Datenbasis auf Confounding-Faktoren geprüft und, ob potenzielle Confounder (Geschlecht, Alter, Reinigungsdauer der Maschinen, Feuchtarbeit, Rauchverhalten und atopische Hautdiathese etc.) eine unterschiedliche Verteilung aufweisen.

### Geschlecht:

Es zeigte sich, dass das Geschlecht beim TEWL, als wichtigstem Zielparame-ter der hautphysiologischen Messungen, ein wichtiger Confounder ist. Die untersuchten Frauen wiesen in Handrücken- und Unterarmbereichen signifikant niedrigere TEWL-Werte auf als Männer des Kontrollkollektivs (siehe Abbildung 7;  $p < 0,001$ ). Daher sollen Frauen in die analytische Auswertung nicht weiter einbezogen werden.

Abbildung 7:  
exemplarische Darstellung der  
Abhängigkeit des TEWL im  
Unterarmbereich vom Geschlecht als  
Boxplot ( $p < 0,001$ )



### Alter:

Das Alter der untersuchten männlichen Arbeitnehmer ist in der Tabelle 6 unter der Berücksichtigung der Exposition dargestellt.

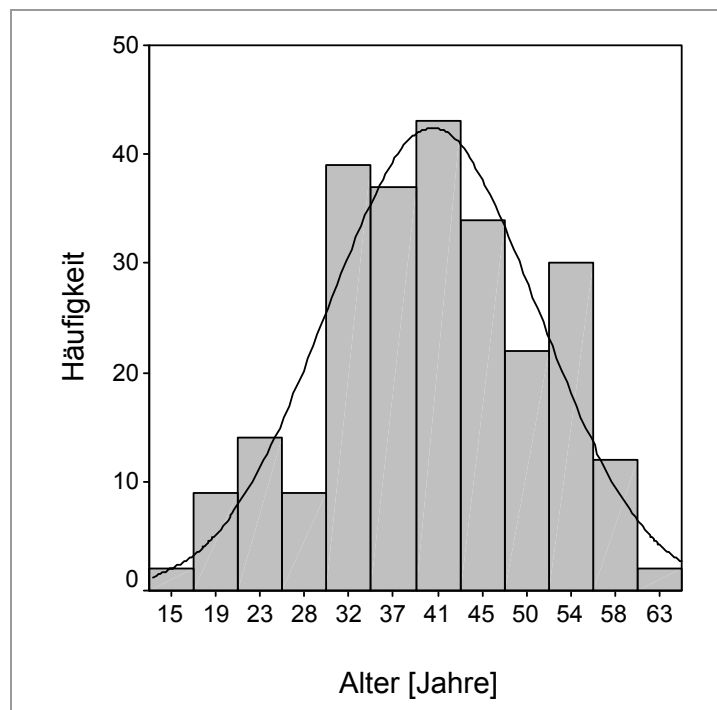


Tabelle 6: Angaben zur Altersverteilung bei männlichen Arbeitnehmern

Exposition	Alter [Bereich; Mittelwert; (Median)]
Mineralöl-Exponierte	15 – 62; 40,43; (40,00) Jahre
Pflanzenöl-Exponierte	17 – 62; 42,48; (42,00) Jahre
Kontrollkollektiv	22 – 64; 43,48; (44,00) Jahre

Die untersuchten Kollektive sind aufgrund der Altersstruktur gut miteinander vergleichbar. Die Verteilungskurve des Alters weist in allen untersuchten Kollektiven eine Normalverteilung auf. Am Beispiel der Mineralöl-exponierten Drucker wird dies in der Abbildung 8 exemplarisch dargestellt.

Abbildung 8:  
Histogramm der Variable „Alter“  
bei Mineralöl-Exponierten mit  
eingezeichneter  
Normalverteilungskurve



Das Alter weist in den übrigen Kollektiven ebenfalls eine Normalverteilung auf.

In der multiplen linearen Regression fand sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Beanspruchungsscores der Haut vom Alter ( $p < 0,001$ ). Bei der Prüfung des TEWL zeigte sich

in der multiplen linearen Regression eine statistische Signifikanz der Werte im Unterarmbereich in Abhängigkeit vom Alter der Männer ( $p < 0,001$ ). Die Variable „Alter“ wurde deshalb in den Regressionsberechnungen als mögliche Störgröße berücksichtigt. Im Handrückenbereich war dieser Effekt nicht vorhanden ( $p = 0,253$ ).

**Exposition:**

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die untersuchten Kollektive, unterteilt nach den Variablen „Exposition“ und verwendetem Reinigungsmittel, wieder. Daraus ist auch die Größe der Kollektive (n = Anzahl untersuchter Beschäftigter) zu entnehmen.

Tabelle 7: Übersicht über die untersuchten Kollektive (ohne Frauen)

Kollektiv	n	Prozent vom Gesamtkollektiv
Mineralölexponierte Drucker	258	35,4 %
Pflanzenölexponierte Drucker	229	31,4 %
Kontrollkollektiv	242	33,2 %
Insgesamt	729	100 %

Die Kollektive der Exponierten (Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralöl- und Pflanzenölbasis haben) sowie das Kontrollkollektiv (Versand, Männer) sind bezüglich der Kollektivgröße gut miteinander vergleichbar (258:229:242 Teilnehmer). In jedem der untersuchten Kollektive wurden mehr als die 219, für die statistische Erfassung der Hautbeanspruchung erforderlichen, Teilnehmer erreicht (Fallzahlabstschätzung siehe oben).

**Umgang mit Reinigungsmitteln und Feuchtarbeit:**

Die Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln und der Feuchtarbeit ist in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln und der Feuchtarbeit

Variable	Mineralöl-Exponierte		Pflanzenöl-Exponierte	
	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert
Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln (Min./Schicht)	60	100,15	60	94,08
Feuchtarbeit (Min./Schicht)	30	66,00	30	49,90

In der Regel muss bei der Verwendung von Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis mit Wasser nachgewaschen werden. Bei der Betrachtung der Parameter der Hautbeanspruchung (Tabelle

17, siehe unten) hatte das Nachwaschen mit Wasser keinen nachweisbaren Einfluss auf den Hautzustand.

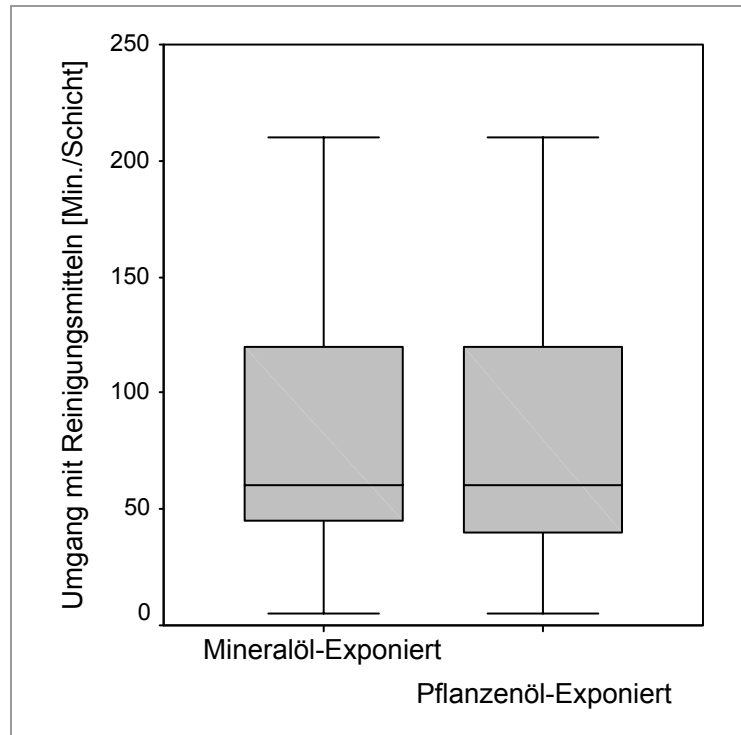


Abbildung 9:  
Umgangsdauer mit Reinigungs-  
mitteln in Boxplot Darstellung

Die exponierten Kollektive unterscheiden sich nicht in ihrer durchschnittlichen Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln an einem Arbeitstag zur Reinigung der Druckmaschinen und der sogenannten Feuchtarbeit (siehe Abbildung 9). Die Unterschiede dieser Variablen im Mann-Whitney-Test sind zwischen den exponierten Kollektiven nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

### Rauchverhalten:

In der Gruppe der Pflanzenöl-Exponierten waren mehr Nichtraucher als bei den Mineralöl-Exponierten (52,4 vs. 43,0 %). Bei dieser Frage wurde seitens des Untersuchers betont, dass die Arbeitnehmer bei individuellen Bedenken diese Frage unbeantwortet lassen können. Dadurch kann die relativ hohe Rate der fehlenden Antworten erklärt werden. In der Tabelle 9 ist das Rauchverhalten in den Kollektiven dargestellt.

Tabelle 9: Rauchverhalten in den Kollektiven

Exposition	Raucher [n]	Nichtraucher [n]	Keine Angabe [n]
Mineralöl-Exponierte	123 (47,7 %)	111 (43,0 %)	24 (9,3 %)
Pflanzenöl-Exponierte	109 (47,6 %)	120 (52,4 %)	0 (0 %)
Kontrollkollektiv	119 (49,2 %)	108 (44,6 %)	15 (6,2 %)

Ein möglicher Unterschied im Rauchverhalten wurde mittels eines nichtparametrischen Tests geprüft. Es finden sich in den exponierten Kollektiven keine signifikanten Unterschiede beim TEWL bei den Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ( $p > 0,05$ ).

**Atopische Hautdiathese:**

Überprüft wurden die Variablen „Hauterkrankungen vor Aufnahme der jetzigen Tätigkeiten“ und „Neurodermitis in der Vorgeschichte“. Bei ekzematösen Hautveränderungen in der Vorgeschichte fanden sich in den exponierten Kollektiven keine Unterschiede ( $p = 0,534$ ). Bei der manifesten Neurodermitis zeigte sich allenfalls ein Trend (2,7 % Neurodermitisfälle in der Gruppe der Mineralöl-Exponierten und 4,4 % Neurodermitisfälle bei den Pflanzenöl-Exponierten;  $p = 0,102$ ).

**6.2 Bildung des Beanspruchungs-Scores der Haut**

Bei der Untersuchung des ersten Betriebes – diente als Pilotuntersuchung – fiel auf, dass die Ellenbeugen bei keinem der Beschäftigten Zeichen einer Hautbeanspruchung aufwiesen. Im Bereich des Gesichts wurden nur sehr selten Irritationen beobachtet, die wahrscheinlich durch das Verhalten der Beschäftigten (abwischen der Stirnpartie mit verschmutzten Tüchern oder Ärmeln) erklärbar sind. Es wurde ein Klassifikationssystem zur Einteilung von Hautirritationen/Hautschädigung beim Testen von chemischen Stoffen vorgeschlagen (OECD 1999, ECETOC 2001; siehe Tabelle 10). Als Erythem (Rötung) wurde im Rahmen dieser Studie eine entzündliche Rötung der Haut eingestuft, bedingt durch Blutüberfülle oder gesteigerte Durchblutung, die mit einer Irritation einherging. Die Definition des Erythems der OECD und ECETOC wurde dabei berücksichtigt (OECD 1999, ECETOC 2001). Darin wird die Rötung in folgende Schweregrade eingeteilt:

Tabelle 10: Einteilung der Rötung nach OECD/ECETOC

Erythem	Grad
Kein Erythem	0
Kaum wahrnehmbares Erythem	1
Gut abgrenzbares Erythem	2
Mäßiges bis starkes Erythem	3
Starkes Erythem bis zur Bildung einer geringen Schorfformation	4

Eine Einteilung der Hautirritationen in 4 Schweregrade wurde zwischenzeitlich auch in einer von SCHNETZ ET AL. (2000) publizierten Multicenter-Studie vorgenommen. Anhand der klinischen Beschreibung des Hautzustandes lassen sich die dort publizierten Schweregrade mit der von

uns gewählten Einteilung vergleichen (1 = 0.5, 2 = 1, 3 = 2 und 4 = 3, wobei die erste Zahl unserem und die zweite dem von SCHNETZ ET AL. publiziertem Schweregrad entsprechen würde). Eine vergleichbare Bewertung wurde auch von BERNDT ET AL. (2000) gewählt. Die oben genannten Autoren untersuchten jedoch Kollektive mit manifesten Hautveränderungen.

Die im Rahmen der Studie verwendete Einteilung der Rötung orientiert sich an die obige Klassifikation der OECD. Diese Einteilung ist im Rahmen von arbeitsmedizinisch-toxikologischen Untersuchungen am geeignetsten, da nicht zu erwarten ist, dass Personen mit schweren Hauterkrankungen arbeitsfähig sind.

Analog wurde die Schuppung bewertet. In der Tabelle 11 ist die Einteilung der Schuppung in Schweregrade dargestellt.

Tabelle 11: Einteilung der Schuppung

Schuppung	Grad
Diskret (fraglich)	1
Feinlamellär (subklinisch)	2
Groblamellär (subklinisch)	3
Ausgeprägt (pathologisch)	4

Um die Gesamt-Hautbeanspruchung anhand der im Untersuchungsbogen erfassten Hautveränderungen in der Summe bewerten zu können, wurde ein Beanspruchungsscore gebildet.

Da die Beanspruchung in Form von Hyperkeratosen (Schwielen) gar nicht und in Form von Rhagaden (kleine Hauteinrisse) in den exponierten Kollektiven kaum beobachtet wurde (siehe Tabelle 12), wurde der Beanspruchungsscore nur aus den Effloreszenzen „Rötung“ und „Schuppung“ der Bereiche Handrücken, „Schwimmhäute“ und Unterarme gebildet. Die erfassten Hautveränderungen wurden bei der Bildung des gesamten Beanspruchungsscores unterschiedlich gewichtet (multipliziert mit Faktor 2 bei Rötung sowie Faktor 1 bei Schuppung und aufaddiert). Daraus wurde im SPSS ein Beanspruchungsscore gebildet.

$$\text{BEANSPRUCHUNGSSCORE} = \text{RÖTUNG} \times 2 + \text{SCHUPPUNG}$$

Die Häufigkeit der beobachteten Hautveränderungen und der Beanspruchungsscore werden in Tabellen 12 und 13 dargestellt.

Tabelle 12: Anzahl der Rhagaden bei den Exponierten

Lokalisation der Rhagaden	Gesamtzahl [n]
Handrücken	4
„Schwimmhäute“	2

Unterarme	0
-----------	---

Tabelle 13: Anzahl der Hautveränderungen in den Kollektiven

Hautveränderung (Variable)	Schwere- grad	Anzahl der Hautveränderungen [n]		
		Kontrollkollektiv	Mineralöl- Exponierte	Pflanzenöl- Exponierte
Rötung (Handrücken)	0	92	108	70
	1	113	118	112
	2	32	28	42
	3	5	4	5
Rötung („Schwimmhäute“)	0	211	231	187
	1	27	23	31
	2	4	4	11
Rötung (Unterarme)	0	208	191	168
	1	29	54	47
	2	5	13	14
Schuppung (Handrücken)	0	112	193	156
	1	105	60	56
	2	20	4	16
	3	4	1	1
	4	1	–	–
Schuppung („Schwimmhäute“)	0	203	228	198
	1	30	26	23
	2	8	4	8
	3	1	–	–
Schuppung (Unterarme)	0	116	117	112
	1	11	16	12
	2	3	3	–

Sowohl bei isolierter Betrachtung von Hautrötung als auch beim Beanspruchungsscore lässt sich ein Trend zur höheren Beanspruchung der Haut in der Gruppe der Drucker feststellen, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis haben.

### 6.3 Vergleich hautphysiologischer Parameter bei den Exponierten

Nachfolgend werden die Parameter Raum- und Hautoberflächentemperatur, TEWL, Corneometrie und pH-Wert in Abhängigkeit von der Exposition bewertet.

### 6.3.1 Raum- und Hautoberflächentemperatur

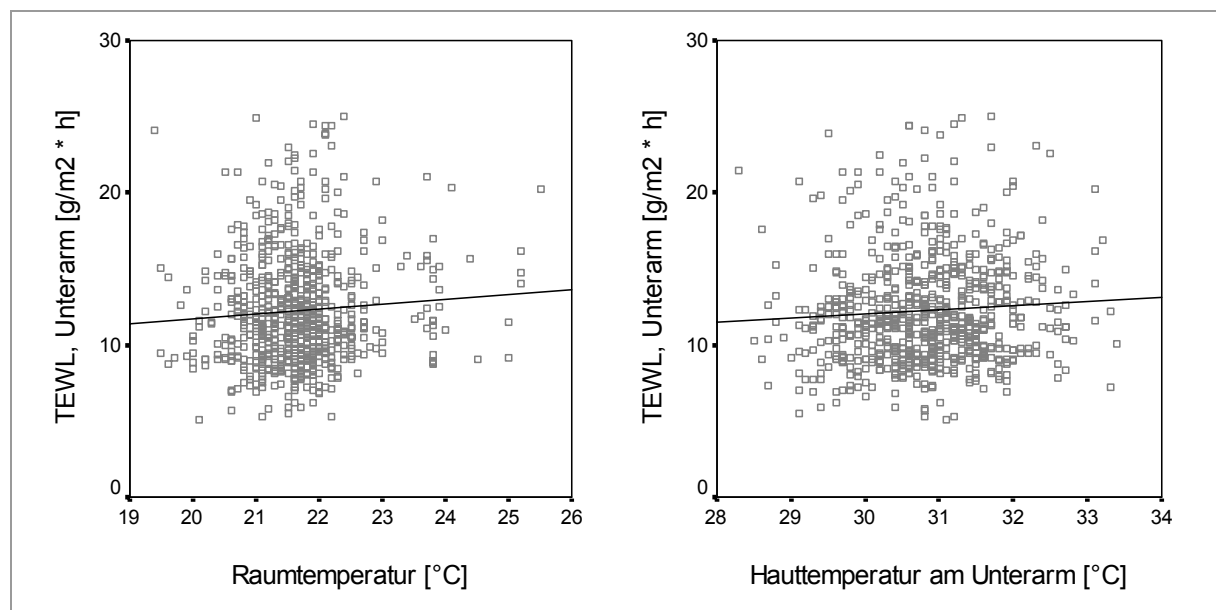
Bei der Hautoberflächen- und Raumtemperatur zeigen alle uns bekannten Studien einen konsistenten Anstieg des TEWL mit zunehmender Temperatur. Wie der Tabelle 14 und der Abbildung 10 zu entnehmen ist, ist der Temperatureinfluss bei diesen Untersuchungen von untergeordneter Bedeutung.

Tabelle 14: Raum- und Hautoberflächentemperatur in den exponierten Kollektiven

Variable	Mineralöl-Exponierte Bereich (Median); 90 Perzentil [°C]	Pflanzenöl-Exponierte Bereich (Median); 90 Perzentil [°C]
Raumtemperatur	19,5 – 25,5 (21,7); 23,7	19,6 – 23,3 (21,6); 22,3
Hautoberflächentemperatur	28,5 – 33,3 (30,7); 31,9	28,3 – 32,6 (30,9); 31,8

Abbildung 10:

Beziehung zwischen Raum- bzw. Hautoberflächentemperatur und TEWL des linken Unterarmes mit eingezeichneten Regressionsgeraden



### 6.3.2 TEWL-Ergebnisse

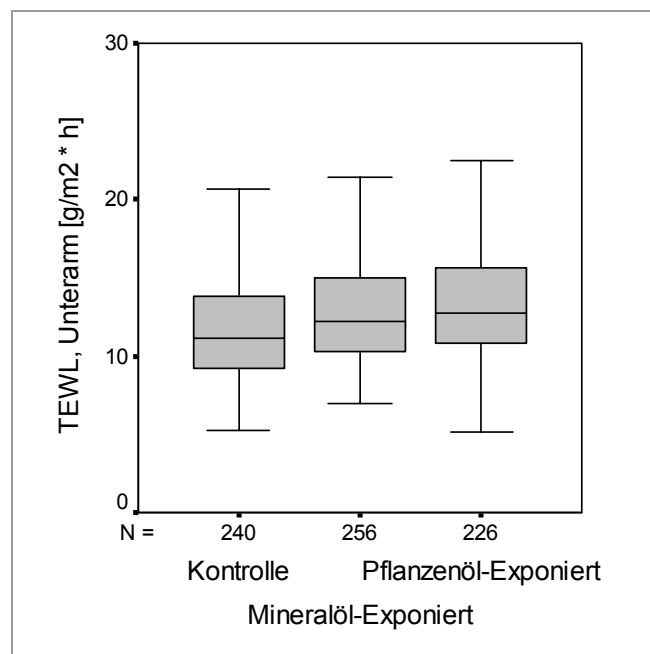
In Anlehnung an die oben diskutierten Orientierungswerte wurden in die statistischen Berechnungen einheitlich nur TEWL-Werte  $\geq 5,0$  und  $\leq 50 \text{ g/m}^2 \cdot \text{h}$  einbezogen. TEWL-Werte über  $50 \text{ g/m}^2 \cdot \text{h}$  dürften in erster Linie durch Schwitzen verursacht sein. Dadurch wurden 7 Werte im Bereich des Unterarmes und 28 Werte im Bereich des Handrückens ausgeschlossen.

Die Unterschiede der TEWL-Werte im Handrücken und Unterarmbereich waren in beiden exponierten Kollektiven im Mann-Whitney-Test nicht signifikant (siehe Tabelle 15 und Abbildung 11).

Tabelle 15: Darstellung des TEWL in den Kollektiven

Parameter	TEWL Handrücken	TEWL Unterarm
Mineralöl-Exponierte [Bereich (Median)]	8,9 – 49,7 (20,45)	7,0 – 45,5 (12,2)
Pflanzenöl-Exponierte [Bereich (Median)]	9,4 – 49,2 (20,1)	5,1 – 48,2 (12,8)
p-Wert	p = 0,221	p = 0,109
Kontrollkollektiv [Bereich (Median)]	8,0 – 48,1 (19,6)	5,3 – 47,2 (11,1)

Abbildung 11:  
TEWL im Unterarmbereich in  
allen Kollektiven in Boxplot  
Darstellung



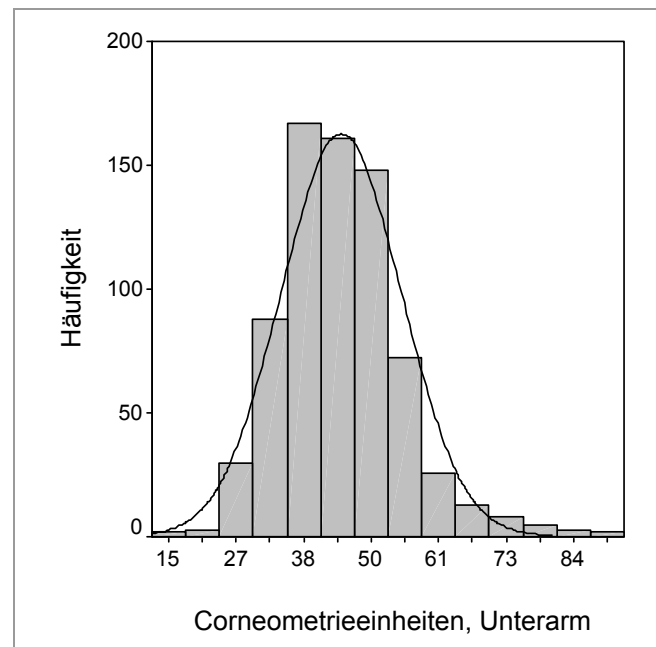
Im Bereich des Unterarmes sind die TEWL-Werte in beiden exponierten Kollektiven signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den exponierten Gruppen waren statistisch nicht signifikant ( $p = 0,221$ ;  $p = 0,109$ ).



### 6.3.3 Corneometrie-Ergebnisse

Alle Werte wiesen eine Normalverteilung auf. In Abbildung 12 wird dies für den Unterarmbereich exemplarisch dargestellt.

Abbildung 12:  
Häufigkeitsverteilung der Corneometrie  
Ergebnisse am Unterarm mit  
eingezeichneter



In Abbildung 13 sind die Corneometrie Werte für den Unterarmbereich in Boxplot-Form dargestellt.

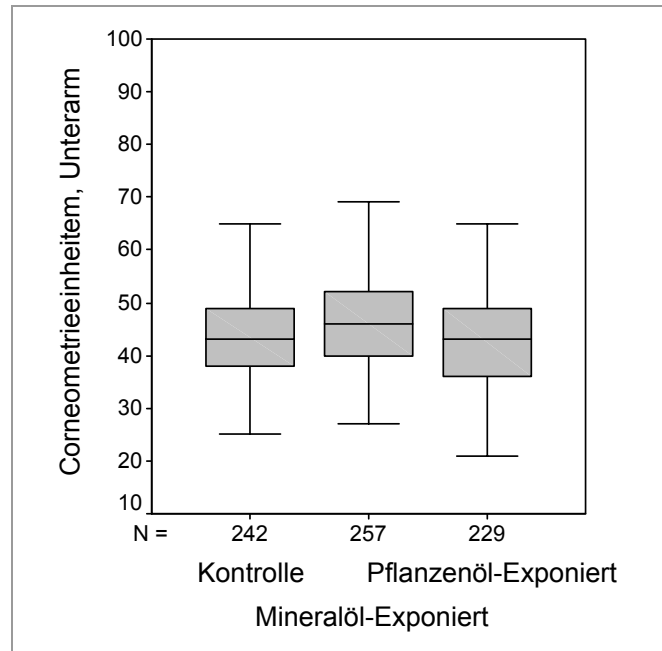


Abbildung 13:  
Corneometrie Ergebnisse im  
Unterarmbereich in den Kollektiven  
in Boxplot Darstellung

In Abbildung 14 werden die Corneometrie Werte für den Handrückenbereich in Boxplot-Form dargestellt.

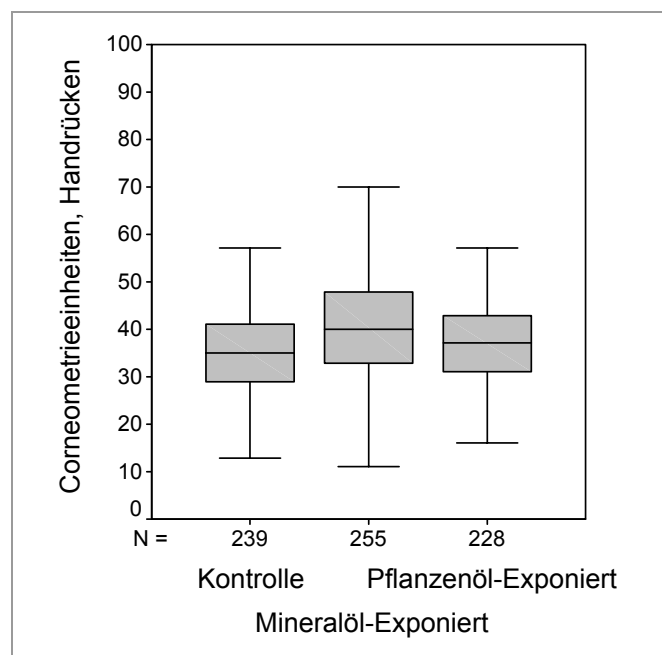


Abbildung 14:  
Corneometrie Ergebnisse im  
Handrückenbereich in den  
Kollektiven in Boxplot

### 6.3.4 pH-Werte der Hautoberfläche

Alle Werte weisen annähernd eine Normalverteilung auf. Dies wird exemplarisch im Diagramm für den Handrückenbereich dargestellt. Bei intensiver Anwendung von Hautcremes resultieren unphysiologisch hohe pH-Werte. Aufgrund des Störeinflusses der pH-Werte durch Hautcremes wurden in die Auswertung nur Werte bis 8,0 eingeschlossen.

In Abbildung 15 wird die Häufigkeitsverteilung der pH-Werte für den Handrückenbereich exemplarisch dargestellt.

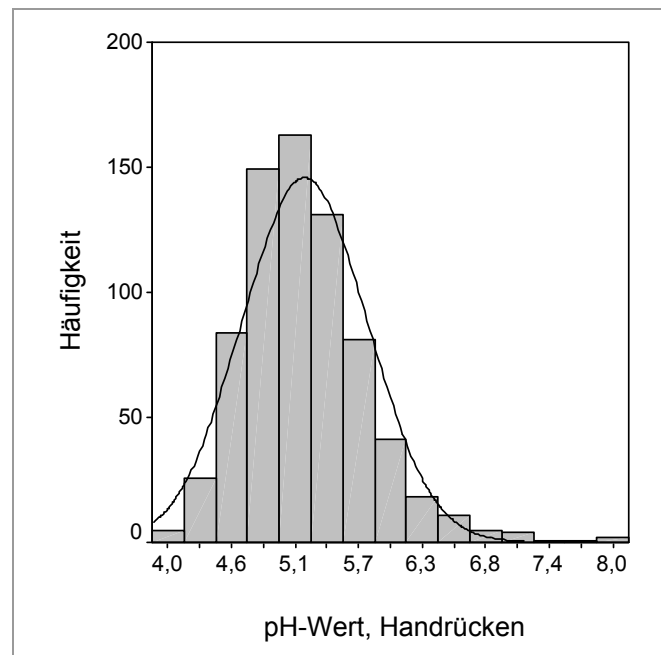


Abbildung 15:  
Häufigkeitsverteilung der pH-Werte  
im Handrückenbereich mit  
eingezeichneter Normalverteilungskurve

In Abbildung 16 sind pH-Werte für den Handrückenbereich in Boxplot-Form dargestellt.

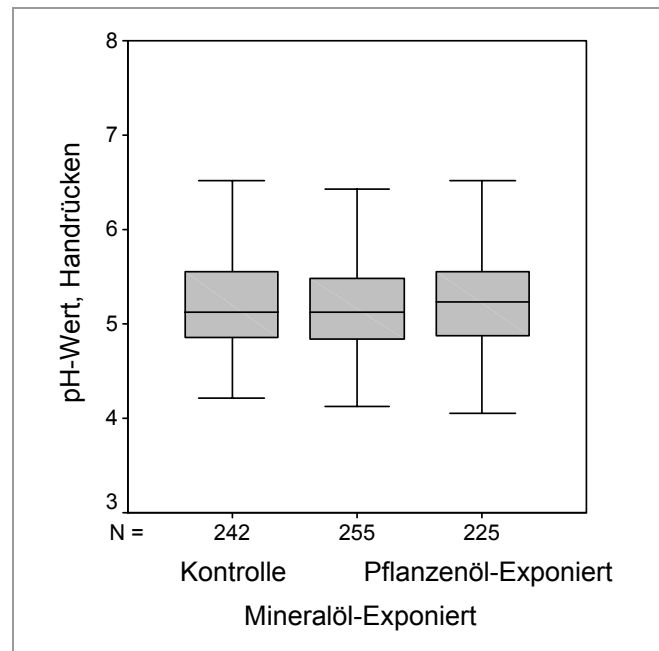


Abbildung 16:  
pH-Werte im Handrückenbereich  
in den Kollektiven in Boxplot  
Darstellung

In Abbildung 17 sind pH-Werte für den Unterarmbereich in Boxplot-Form dargestellt.

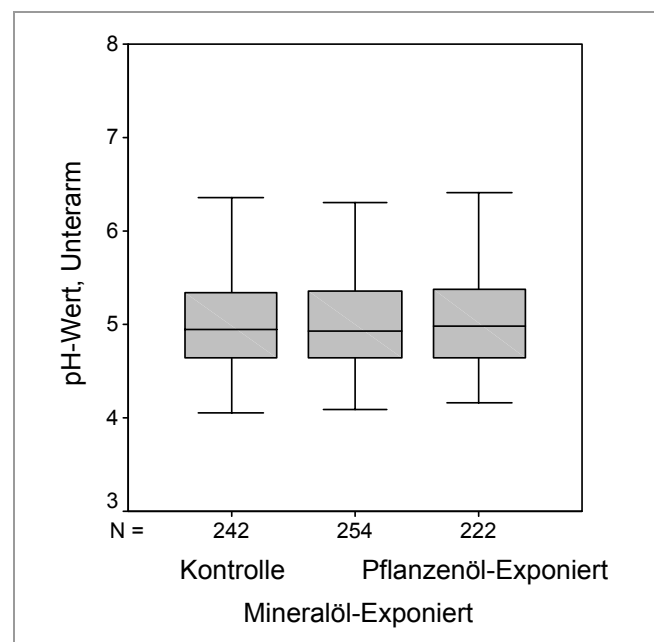


Abbildung 17:  
pH-Werte im Unterarmbereich  
in den Kollektiven in Boxplot  
Darstellung

Bei der statistischen Prüfung in den exponierten Kollektiven mittels des Mann-Whitney-Tests waren die Unterschiede weder im Handrücken- ( $p = 0,063$ ) noch im Unterarmbereich statistisch signifikant ( $p = 0,275$ ).

### 6.3.5 Betrachtung des Beanspruchungs-Scores und des TEWL

In der Tabelle 16 ist das Ergebnis der multiplen linearen Regression dargestellt, unter der Berücksichtigung von Confounding-Faktoren beim Beanspruchungsscore in den exponierten Kollektiven.

Tabelle 16: Ergebnis der multiplen linearen Regression unter Berücksichtigung von Confounding-Faktoren

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Std.-Fehler	Beta		
(Konstante)	- 1,079	0,592	–	- 1,822	0,069
Alter	4,157E-02	0,011	0,170	3,687	<b>&lt; 0,001</b>
Exposition	0,380	0,236	0,075	1,612	0,108
Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln (Min./Tag)	3,502E-03	0,001	0,121	2,560	<b>0,011</b>
Häufigkeit des Händewaschens im Betrieb (mal/Tag)	9,755E-03	0,030	0,016	0,324	0,746
Anwendung von Hautschutz-/ pflegecremes im Betrieb (ja/nein)	- 0,221	0,237	- 0,043	- 0,930	0,353

Hierbei findet sich eine statistisch signifikante Assoziation des Beanspruchungsscores mit dem Alter ( $p < 0,001$ ) und mit der Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln ( $p = 0,011$ ). Der Einfluss der Exposition zeigt einen Trend ( $p = 0,108$ ) in Richtung höherer Hautbeanspruchung von Kontrollkollektiv über Mineralölexponierte zu Pflanzenölexponierten.

Die Abbildungen 18 und 19 stellen Beziehungen des TEWL im Handrückenbereich und des Beanspruchungsscores sowie der Rötung der Haut in den exponierten Kollektiven mit eingezeichneten Regressionsgeraden dar. Die Bildung des Beanspruchungsscores der Haut ist im Kapitel 6.2 (siehe oben) erläutert. Die Rötung der Haut stellt einen Summenindex der Schweregrade im Bereich der Hände (Handrücken und „Schwimmhäute“) dar. Eine positive Assoziation zeigt, dass mit beiden Methoden (objektiv und subjektiv) die Hautbeanspruchung hinreichend valide abgebildet werden kann.

Abbildung 18:  
 Beziehung zwischen TEWL im  
 Handrückenbereich und  
 Beanspruchungsscore mit einge-  
 zeichneter Regressionsgeraden

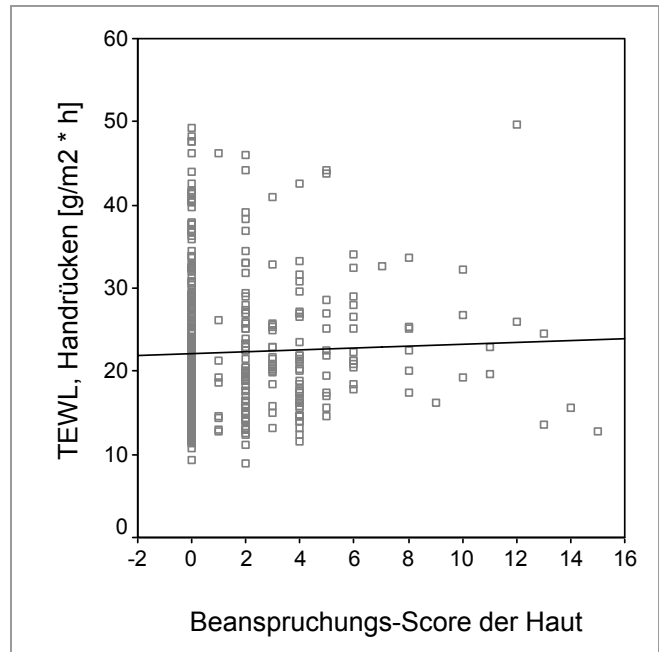
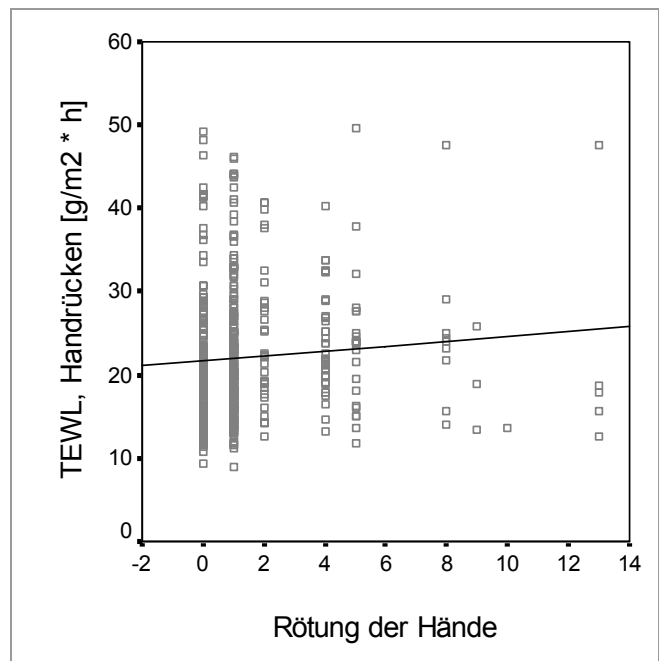


Abbildung 19:  
 Beziehung zwischen TEWL im  
 Handrückenbereich und Rötung  
 der Haut im Handbereich mit einge-  
 zeichneter Regressionsgeraden



Es findet sich eine schwache positive Assoziation des TEWL im Handrückenbereich mit dem Beanspruchungsscore und der Rötung der Haut im Bereich der Hände. Die Korrelation ist bei der Variable „Rötung der Haut“ statistisch signifikant (Spearman und Kendall-Tau-b Koeffizienten,  $p = 0,001$ ).

### 6.3.6 Differenzierte Betrachtung der Rötung und des TEWL

Da es sich im Verlauf der Studie zeigte, dass die Exposition differenzierter zu betrachten ist, wurde zur Beurteilung der Hautbeanspruchung durch Reinigungsmittel das Studienkollektiv neben den Kontrollen in fünf Expositionsgruppen aufgeteilt (siehe auch unter 2.1):

1. Exponierte gegenüber A III-Stoffen (Reinigungsmittel auf Mineralölbasis),
2. Exponierte gegenüber Hochsiedern (Reinigungsmittel auf Mineralölbasis),
3. Exponierte gegenüber Mischreinigungsmitteln (Mischungen aus A III-Stoffen und Pflanzenölestern),
4. Exponierte mit einem Wahlangebot der Reinigungsmittel (Beschäftigte können entweder mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis oder mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis reinigen) und
5. Exponierte gegenüber Pflanzenölestern (ausschließlich).

In der Tabelle 17 sind Parameter der Hautbeanspruchung bei detaillierter Betrachtung der Exposition dargestellt.

Tabelle 17: Darstellung der Parameter der Hautbeanspruchung bei detaillierter Betrachtung der Exposition

Exposition	Rötung Hand n [%]	Rötung Unterarm n [%]	TEWL Hand Bereich; Mittelwert (Median)	TEWL Unterarm Bereich; Mittelwert (Median)
Kontrolle	150 (62,0)	34 (14,0)	8,0 – 48,1; 21,49 (19,60)	5,3 – 47,2; 13,10 (11,10)
A III-Stoffe	74 (54,0)	27 (19,7)	8,9 – 49,7; 22,31 (20,00)	7,0 – 44,6; 14,14 (11,90)
Hochsieder	65 (65,7)	35 (35,4)	12,6 – 48,2; 23,48 (21,75)	7,0 – 45,5; 13,28 (12,20)
Mischreinigungsmittel (A III-Stoffe und Pflanzenölester)	44 (62,9)	11 (15,7)	9,4 – 49,2; 21,42 (20,80)	7,4 – 46,8; 15,08 (12,80)
Wahlangebot der Reinigungsmittel	91 (66,9)	34 (25,0)	11,2 – 46,2; 21,78 (20,05)	5,3 – 47,4; 14,00 (12,80)
Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis	35 (77,8)	21 (46,7)	11,6 – 47,6; 21,44 (20,45)	5,1 – 48,2; 14,28 (12,90)

Aus der klinischen Betrachtungsperspektive zeigt sich die höchste Hautbeanspruchung bei den Exponierten, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis hatten. Dieser Befund findet jedoch keinen gleichgerichteten Niederschlag im transepidermalen Wasserverlust. Dagegen korrelierten die Hautbeanspruchung und der TEWL bei Druckern, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis hatten, besser miteinander. Aus den

Untersuchungsbefunden lässt sich eine gering höhere Hautbeanspruchung in der Exponiertengruppe „Hochsieder“ als in der Exponiertengruppe A III-Stoffe ableiten. Während der „exakte“ Test von Fisher den Unterschied bei der Rötung im Handrückenbereich als einen deutlichen Trend ausgibt ( $p = 0,08$ ), ist er im Unterarmbereich signifikant ( $p < 0,05$ ). Beim TEWL finden sich ebenfalls höhere Werte bei gegenüber „Hochsiedern“ exponierten Druckern. Diese Unterschiede sind in den nichtparametrischen Statistik-Tests nicht signifikant.

Vergleicht man die Häufigkeit der Rötung in der Gruppe der gegenüber A III-Stoffen Exponierten mit der Gruppe der gegenüber Pflanzenölestern exponierten Druckern, so sind die Unterschiede im „exakten“ Test von Fisher sowohl im Handrücken als auch im Unterarmbereich signifikant ( $p < 0,01$  vs.  $p < 0,001$ ). Die Unterschiede beim Parameter „Rötung“ zwischen den Exponiertengruppen „Hochsieder“ und „Pflanzenölester“ sind dagegen nicht signifikant. Die Beschäftigten, die Umgang mit A III-Stoffen haben, schneiden auch im Vergleich des Hautzustandes mit den Beschäftigten, die Umgang mit „Hochsiedern“ haben, deutlich besser ab. Bei der Betrachtung der exponierten Kollektive sprechen der klinische Hautzustand und die TEWL-Ergebnisse dafür, dass die Beschäftigtengruppe, die gegenüber A III-Stoffen exponiert ist, die geringste Hautbeanspruchung aufweist. Im Vergleich zur Beschäftigtengruppe „Kontrolle“, sind die gefundenen Hautbeanspruchungen insgesamt bei den exponierten Gruppen als gering einzustufen. Das Erfassen von manifesten Erkrankungen ist im Rahmen einer Querschnittsstudie generell nicht zu erwarten („Healthy-Worker-Effekt“).

#### **6.4 Überprüfung des Einflusses persönlicher Schutzausrüstung (PSA)**

Als Prüfparameter wurden das Tragen von Schutzhandschuhen und die Anwendung von Hautschutzcremes auf den TEWL und die Beanspruchung der Haut angewandt. In beiden hauptexponierten Kollektiven fanden sich vergleichbare Hautreinigungsgewohnheiten. Ein schädigender Einfluss der Hautreinigung, z. B. die Verwendung eines körnigen Hautreinigungsmittels, auf den Hautzustand, konnte statistisch nicht nachgewiesen werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass aufgrund der längeren Verweildauer auf der Haut und der „öligem“ Konsistenz von Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis bzw. Hochsiedern, eine intensivere Hautreinigung erforderlich ist. Die Angaben zur Exposition (z. B. Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln), zum Verhalten am Arbeitsplatz (z. B. Anwendung persönlicher Schutzausrüstung) und zu persönlichen Risiken beruhen ausschließlich auf der Basis persönlicher Angaben und wurden nicht objektiviert.



### 6.4.1 Einfluss des Handschuhtragens

Bei der Tragedauer der Handschuhe im Drucker-Kollektiv war eine Normalverteilung nicht zu beobachten, sondern es zeigte sich eine bimodale Verteilung.

In Abbildung 20 ist die Tragedauer der Handschuhe im Drucker-Kollektiv in Histogramm-Form dargestellt.

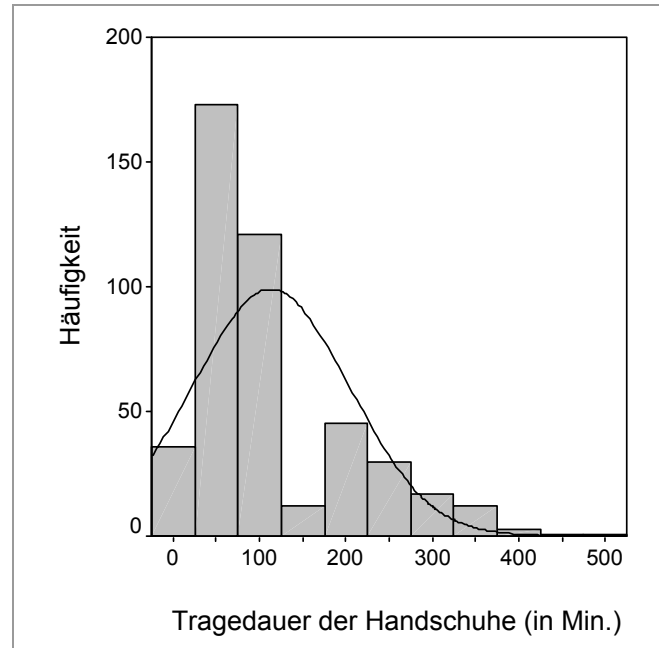


Abbildung 20:  
Häufigkeitsverteilung der Tragedauer der Handschuhe im Drucker-Kollektiv mit eingezeichneter Normalverteilungskurve

Weder bei der Variable „Dauer des Handschuhtragens am Tag insgesamt“, noch bei der Variable „Tragen Sie Handschuhe während des Umgangs mit Reinigungsmitteln?“ konnten zwischen den exponierten Kollektiven nennenswerte Unterschiede ermittelt werden (Tabelle 18).

Tabelle 18: Tragegewohnheiten von Handschuhen

Variable	Mineralöl-Exponierte Bereich; Mittelwert (Median)	Pflanzenöl-Exponierte Bereich; Mittelwert (Median)
Handschuhtragen (ja/nein)? (%)	88,6 %	83,8 %
Dauer des Handschuhtragens am Tag insgesamt (Min.)	5 – 420; 112 (90)	0 – 480; 115 (90)

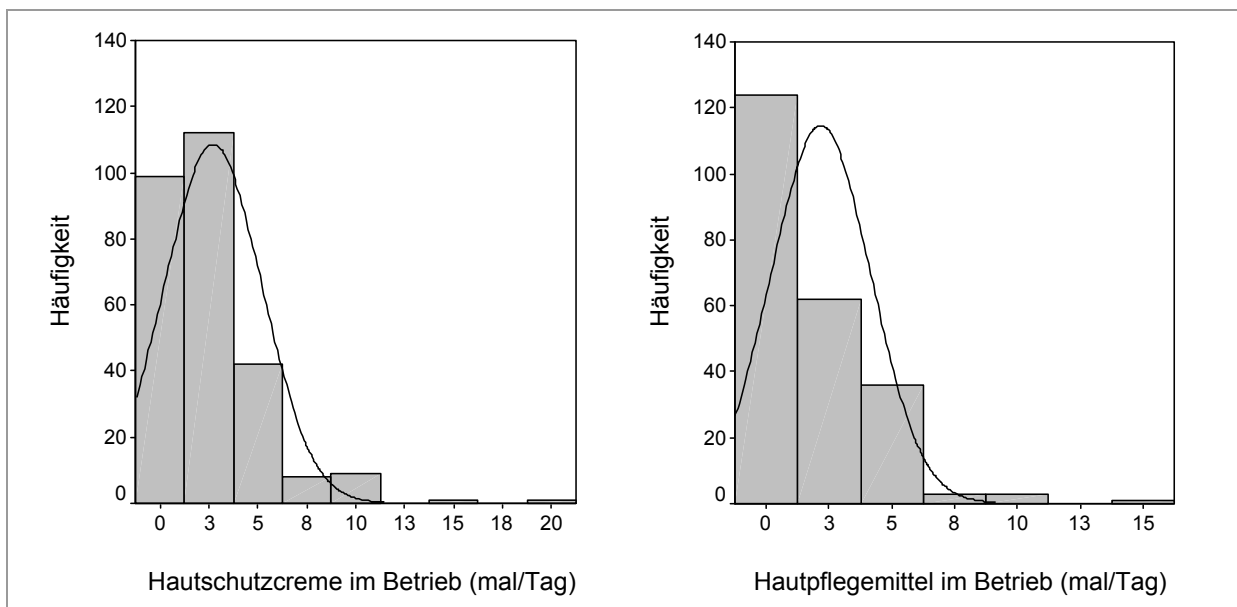
Bei der statistischen Prüfung in der multiplen linearen Regression zeigte sich jedoch eine statistisch signifikante Zunahme des TEWL im Handrückenbereich mit zunehmender Tragedauer der Handschuhe ( $p < 0,05$ ).

### 6.4.2 Einfluss von Hautschutz- und Hautpflegecremes

Bei der Häufigkeit der Verwendung von Hautschutzcreme und von Hautpflegecreme im Betrieb war eine Normalverteilung nicht zu beobachten. In der Abbildung 21 sind die Häufigkeiten in Histogramm-Form dargestellt.

Abbildung 21:

Häufigkeitsverteilung der Anwendung von Hautschutz- und Hautpflegecreme im Betrieb bei Druckern mit eingezeichneten Normalverteilungskurven



In der Tabelle 19 ist die Häufigkeit der Anwendung von Hautschutz- und Hautpflegecremes im Betrieb zusammengefasst.

Tabelle 19: Häufigkeit der Anwendung von Hautcremes im Betrieb

Variable	Mineralöl-Exponierte n (%) Bereich; Mittelwert (Median)	Pflanzenöl-Exponierte n (%) Bereich; Mittelwert (Median)	Signifikanz
Häufigkeit der Anwendung von Hautschutzcremes im Betrieb (mal/Tag)	n = 137 (53 %) 0 – 15; 2,84 (2,00)	n = 135 (59 %) 0 – 20; 2,59 (2,00)	p = 0,202
Häufigkeit der Anwendung von Hautpflegecremes im Betrieb (mal/Tag)	n = 106 (41 %) 0 – 10; 2,01 (1,00)	n = 123 (54 %) 0 – 15; 2,31 (1,00)	<b>p = 0,006</b>

Eine differenzierte Auswertung der Effektivität der Hautschutz- und Hautpflegecremes wurde nicht durchgeführt. Bei der Variable 60 des Fragebogens („Verwenden Sie im Betrieb täglich Hautschutz-/Hautpflegemittel (Salben, Cremes, usw.)?“) handelt es sich um eine Ja/Nein-Antwortmöglichkeit. Bei der statistischen Prüfung in der multiplen linearen Regression zeigte sich nur univariat ein protektiver Effekt der Hautschutz-/Hautpflegecremes. Bei der multivariaten Betrachtung war dieser Effekt nicht mehr nachweisbar. Gefragt wurde auch nach der Anwendungshäufigkeit im Betrieb. Es zeigte sich, dass prozentual betrachtet mehr Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis hatten, Hautcremes verwendet haben als Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis hatten (siehe Tabelle 19). Der Unterschied war bei der Anwendung von Hautpflegecremes im „exakten“ Test von Fisher signifikant ( $p = 0,006$ ). Bei der statistischen Auswertung ließ sich jedoch kein positiver Effekt durch die Anwendung von Hautcremes nachweisen.

## **6.5 Logistische Regressionsmodellierung**

Ziel einer analytischen Modellbildung ist es allgemein, den Zusammenhang zwischen einer Exposition (einem Risikofaktor) und dem Auftreten einer Krankheit zu untersuchen und die Stärke des eventuellen Zusammenhangs zu quantifizieren. Eine Modellierung unter Einschluss sämtlicher erhobener Expositions-Variablen wäre zwar theoretisch denkbar, ist aber praktisch nicht durchführbar, weil auf diese Weise annähernd ebenso viele Einzelprofile entstehen würden, wie es Teilnehmer gibt. Aus diesem Grund, und auch um die Präzision der Effektschätzer zu erhöhen, wurden neue, aggregierende Expositionsvariablen aus inhaltlich zusammenhängenden Einzelvariablen gebildet und in das Modell eingefügt. Wir waren deshalb bestrebt, in das Modell möglichst wenige Parameter aufzunehmen, die die wesentlichen Strukturen der Ursache-Wirkungs-Beziehung darstellen. Da es in dieser Studie mehr als einen Expositionsfaktor bzw. Faktorenkomplexe gab, stellte sich überdies die Frage, ob sich die Expositionen gegenseitig beeinflussen, d. h. ob die eine Exposition die Wirkung der anderen verstärkt oder abschwächt (Interaktion). Das logistische Modell bietet hierzu die Möglichkeit, eine postulierte Interaktion als Wirkungsgröße mit in die Modellgleichung einzubetten. Darüber hinaus müssen bei der Modellbildung Störgrößen (Confounder) berücksichtigt werden, d. h. solche Faktoren, die sowohl mit dem untersuchten Zielereignis (Hautbeanspruchung) als auch mit einem der interessierenden Einflussfaktoren assoziiert sind.

Der statistische Zusammenhang zwischen der Existenz von Hautbeanspruchung und einer Reihe potenzieller hautbeanspruchender Risikofaktoren wurde mittels logistischer Regressionsanalyse geprüft. Durch sie ist die Modellierung einer dichotomen Zielvariablen (Ja-

/Nein-Antwort) in Abhängigkeit von mehreren Einflussgrößen unterschiedlichen Skalenniveaus möglich, wobei Aussagen über den Risikozusammenhang zwischen Ziel- und Einflussvariablen jeweils alle weiteren im Modell befindlichen Faktoren berücksichtigen. Zur Quantifizierung der Stärke des Zusammenhangs zwischen Ziel- und Einflussvariable dient bei Querschnittsstudiendaten die Odds Ratio (OR), deren Interpretation vom Skalenniveau der Einflussfaktoren abhängig ist (KLEINBAUM ET AL. 1982). Im hier vorherrschenden Fall dichotomer Expositionsvariablen, bezeichnet die OR das Verhältnis der „Chancen“ für die Zielvariable in dem vom Einflussfaktor betroffenen Subkollektiv im Vergleich zum nichtbetroffenen Subkollektiv. Somit zeigen OR-Werte größer (kleiner) als 1 eine positive (negative) Assoziation zwischen der Existenz von Hautbeanspruchung und der zu beurteilenden Einflussvariablen an. Eine OR von zwei bedeutet eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit ein Merkmal zu finden. Die Darstellung der Modellierungsergebnisse umfasst die Angabe der ORs sowie die zugehörigen 95 % Konfidenzintervalle (HOSMER UND LEMESHOW 1989). Diese Datenauswertungen erfolgten mit SAS Software (VERSION 8.2, SAS INSTITUTE INC., CARY, NC 27513, USA).

Ein klinisch definiertes Zielereignis (Hautbeanspruchung) ist hinsichtlich seiner Relevanz höher zu bewerten als die momentan verfügbaren „objektiven“ Verfahren wie TEWL oder Corneometrie, welche nur einen Ausschnitt aus dem pathogenetischen Prozess abbilden. Als Zielvariable wurde im Rahmen der statistischen Auswertung deshalb die Rötung der Hände, Unterarme und Ellenbeugen gewählt und zwar in einer Ausprägung, die stärker als nur „minimal“ war. Die Variable „Rötung“ erscheint als Zielvariable zur Abschätzung des expositionsbedingten Risikos durch chemische Arbeitsstoffe besonders geeignet, da sie im Gegensatz z. B. zur Schuppung stabiler ist und einen klinisch relevanten Endpunkt darstellt. Die Rötung im Gesicht ist in die Berechnungen nicht einbezogen worden, da das Gesicht bei regelrechtem Verhalten der Arbeitnehmer auf direktem Kontaktweg nicht exponiert war, und aerogene Expositionen, die in der Lage wären, eine „airborne irritant contact dermatitis“ auszulösen, bei Reinigungsmitteln nicht zur Beobachtung kamen und auch nicht zu erwarten waren.

Im logistischen Regressions-Modell wurden nach wissenschaftlichen Erfahrungswerten und nach explorativer Datenanalyse folgende Einflussvariablen berücksichtigt:

- „Hautatopie“,
- „Handekzeme in der Vorgeschichte“,
- „Dauer der derzeitigen Tätigkeit“, datengesteuert in Quartile unterteilt (Tätigkeitsdauer < 64 Monate, < 120 Monate, < 216 Monate und  $\geq$  216 Monate). Als Referenzgruppe diente die Tätigkeitsdauer < 64 Monate,
- „Exposition“, d. h. Zugehörigkeit zur Gruppe der Mineralöl- bzw. Pflanzenöl-Exponierten bzw. zur nicht-exponierten Kontrollgruppe, die als Referenz diente,
- „Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln pro Tag“, „Tragedauer der Handschuhe pro Tag“, und „Häufigkeit des Händewaschens pro Tag (mit je 1,5 Minuten veranschlagt)“, zusammengefasst zu einer „Händewaschzeit“ in Minuten pro Tag, wie sie in der TRGS 531 definiert ist. Diese wurde für die Analyse Median-dichotomisiert (> 120 Minuten vs.  $\leq$  120 Minuten),
- „Häufigkeit des Einsatzes der Hautschutzcremes im Betrieb“, „Häufigkeit des Einsatzes der Hautpflegecremes im Betrieb“, zusammengefasst in einer „Pflegehäufigkeit“ und Median-dichotomisiert (> 3 x pro Tag vs.  $\leq$  3 x pro Tag).

Der Hosmer und Lemeshow Goodness-of-Fit Test zeigte bei einem p-Wert von 0,819 eine sehr gute Modellanpassung (HOSMER UND LEMESHOW 1989).

In der Tabelle 20 sind die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse potenzieller hautbeanspruchender Risikofaktoren dargestellt. Es wurden nur Männer berücksichtigt, da Frauen lediglich in der nicht-exponierten Kontrollgruppe anzutreffen waren; n(ges.) = 729. Die Faktoren Feuchtarbeitszeit und Hautpflegehäufigkeit, die zunächst im Ausgangsmodell enthalten waren, erwiesen sich weder als signifikante Risiko- bzw. protektive Faktoren, noch war nach ihrer sukzessiven Eliminierung ein Confounding festzustellen (Veränderung der verbleibenden Effektschätzer < 5 %). Somit wurden sie, um die Präzision der verbleibenden, interessierenden Effektschätzer zu erhöhen (Bildung eines „sparsamen“ Modells) im Endmodell entfernt, dessen Ergebnisse in Tabelle 20 dargestellt sind.

Tabelle 20: Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse mit dem Zielereignis „mehr als nur ‚minimale‘ Hautrötung“ (Prävalenz: 16,6 %)

Faktor	„Hautrötung“	
	OR	95 %-KI
Hautatopie	0,95	0,32 – 2,61
Handekzem in der Vorgeschichte	0,92	0,36 – 2,04
<b>Dauer der derzeitigen Tätigkeit</b>		
< 64 Monate	1,00	(Referenz)
< 120 Monate	1,18	0,60 – 2,28
< 216 Monate	1,79*	1,03 – 3,18
≥ 216 Monate	2,00*	1,14 – 3,59
<b>Exposition</b>		
Kontrollen	1,00	(Referenz)
Reinigungsmittel auf Mineralölbasis	0,90	0,55 – 1,49
Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis	1,43	0,89 – 2,32
OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzbereich		
* signifikant ( $p \leq 0,05$ )		

Nach Adjustierung für die konstitutionellen Faktoren und die Dauer der bisherigen Berufstätigkeit (die in der längsten Kategorie mit einem signifikant erhöhten Risiko assoziiert war) fand sich bei Zugehörigkeit zur Gruppe der Pflanzenöl-exponierten Drucker ein tendenziell erhöhtes Risiko. In dem Modell zeigte sich somit eine höhere Beanspruchung der Haut durch Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis im Vergleich zur nicht-exponierten Kontrollgruppe, während für die Gruppe der Drucker, die Reinigungsmittel auf Mineralölbasis verwendet haben, das Risiko dem der Kontrollgruppe ähnlich war.

## 7. Untersuchung der inneren Belastung

Im ersten Untersuchungszeitraum konnte beim Biomonitoring, dank der hohen Sensitivität der verschiedenen Analysenverfahren, die Parameter bis in den Konzentrationsbereich der allgemeinen Umwelt- und Lifestyle-bedingten Belastung der Normalbevölkerung erfasst werden. Demzufolge ist ein Messergebnis oberhalb der Nachweisgrenze nicht zwangsläufig als eine arbeitsbedingte Belastung zu werten.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Biologischen Monitorings deskriptiv für die Beschäftigten des Zeitungsdruckes (Exponierte) und für die Kontrollprobanden dargestellt (siehe Tabelle 21 und 22).

Tabelle 21: Ergebnisse des biologischen Belastungsmonitorings für Exponierte und Kontrollen (Erster Untersuchungszeitraum, Labor RWTH Aachen)

Parameter *	Exponierte Median (n) / 95-Perz. Minimum - Maximum	Kontrollen Median (n) / 95-Perz. Minimum - Maximum
Kreatinin [g/l]	1,49 (238) / 2,90 0,15 – 4,31	1,31 (145) / 2,34 0,12 – 3,04
Mandelsäure (MA) [mg/l]	11,6 (236) / 26,2 < 0,4 – 36,3	10,8 (143) / 22,0 < 0,4 – 34,3
Phenylglyoxylsäure (PGA) [mg/l]	< 0,4 (236) / 6,3 < 0,4 – 36,7	0,7 (143) / 4,7 < 0,4 – 9,7
MA + PGA [mg/g Kreatinin]	9,3 (236) / 18,3 0,5 – 41,4	9,5 (142) / 21,2 0,6 – 30,3
Summe der Methylhippursäuren [mg/l]	1,7 (236) / 13,5 < 0,3 – 46,3	0,5 (143) / 6,6 < 0,3 – 33,7
3,4-Dimethylhippursäure [mg/l]	0,2 (236) / 2,8 < 0,1 – 12,1	0,1 (143) / 1,0 < 0,1 – 2,6
2-Methoxypropionsäure [mg/l]	< 0,05 (236) / 0,05 < 0,05 – 0,53	< 0,05 (139) / < 0,05 < 0,05 – 0,09
Methoxyessigsäure [mg/l]	0,12 (236) / 0,31 < 0,05 – 1,02	0,10 (139) / 0,26 < 0,05 – 0,38
Ethoxyessigsäure [mg/l]	0,05 (236) / 0,10 < 0,05 – 0,24	0,05 (139) / 0,12 < 0,05 – 1,06
Butoxyessigsäure [mg/l]	0,10 (236) / 0,57 < 0,10 – 4,39	< 0,10 (139) / 0,43 < 0,10 – 1,50
Butoxyethoxyessigsäure [mg/l]	0,50 (236) / 10,12 < 0,50 – 75,12	< 0,50 (139) / 0,83 < 0,50 – 2,51
Phenoxyessigsäure [mg/l]	0,37 (236) / 7,82 < 0,10 – 151,04	0,22 (139) / 4,86 < 0,1 – 11,39

\* Nachweisgrenzen [mg/l]: Mandelsäure = 0,4; Phenylglyoxylsäure = 0,4; MA +PGA = 0,4; Summe der Methylhippursäuren = 0,3; 3,4-Dimethylhippursäure = 0,1; 2-Methoxypropionsäure = 0,05; Methoxyessigsäure = 0,05; Ethoxyessigsäure = 0,05; Butoxyessigsäure = 0,05; Phenoxyessigsäure = 0,1;

Tabelle 22: Ergebnisse des biologischen Belastungsmonitorings für Exponierte und Kontrollen (Zweiter Untersuchungszeitraum, Labor FAU Erlangen)

Parameter	Exponierte Median (n) / 95-Perz. Minimum - Maximum	Kontrollen Median (n) / 95-Perz. Minimum - Maximum
Kreatinin [g/l]	1,16 (233) / 2,38 0,13 – 3,54	1,33 (122) / 2,46 0,22 – 3,64
Mandelsäure (MA) [mg/l]	< NWG* (233) / < NWG < NWG – 96,66	< NWG (122) / < NWG < NWG – 65,62
Phenylglyoxylsäure (PGA) [mg/l]	< NWG (233) / < NWG < NWG – 44,54	< NWG (122) / < NWG < NWG – 32,20
MA + PGA [mg/g Kreatinin]	< NWG (233) / < NWG < NWG – 49,65	< NWG (122) / < NWG < NWG – 64,70
Summe der Methylhippursäuren [mg/l]	< NWG (233) / < NWG < NWG – 194,08	< NWG (122) / < NWG < NWG – 44,84
3,4-Dimethylhippursäure [mg/l]	< NWG (233) / < NWG < NWG	< NWG (122) / < NWG < NWG
Hippursäure [g/l]	0,65 (233) / 2,47 < NWG – 5,36	0,80 (122) / 3,00 < NWG – 6,09
Ethoxyessigsäure [mg/l]	< NWG (233) / < NWG < NWG – 1,53	< NWG (122) / < NWG < NWG
Butoxyessigsäure [mg/l]	< NWG (233) / 0,49 < NWG – 1,78	< NWG (122) / 0,43 < NWG – 2,47

\* NWG = Nachweisgrenze.

Nachweisgrenzen [mg/l]: Mandelsäure = 25,0; Phenylglyoxylsäure = 15,0;  
MA + PGA = 15,0; Summe der Methylhippursäuren = 30,0;  
3,4-Dimethylhippursäure = 30,0; Hippursäure = 0,03;  
Ethoxyessigsäure = 0,50; Butoxyessigsäure = 0,30;



Erwartungsgemäß konnte mit den eingesetzten Analyseverfahren nicht nur in vielen Urinproben der Exponierten, sondern auch in denen der Kontrollpersonen Metabolite der ausgewählten Arbeitsstoffe nachgewiesen werden. Allerdings sollte auch an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der hohen Sensitivität der Verfahren ein Messergebnis oberhalb der Nachweisgrenze nicht zwangsläufig als eine arbeitsbedingte Belastung zu werten ist. Die analytische Bestimmungsgrenze der Metabolite der Arbeitsstoffe im Aachener Labor (s. Tabelle 21, Untersuchungsabschnitt 1) wurde in Unkenntnis der inneren Belastung der Beschäftigten in Druckereien bis in einen Niedrigdosis-Bereich herabgesetzt. Dadurch konnte in nahezu jeder Urinprobe die Metabolit-Konzentration oberhalb der analytischen Bestimmungsgrenze gemessen werden. Nachdem dort bis auf wenige Ausnahmen keine toxikologisch relevante innere Belastung festgestellt wurde, konnte im Erlanger Labor (s. Tabelle 22, Untersuchungsabschnitt 2) bei der Analytik weiterer Proben auf arbeitsmedizinische Routineanalytik zurückgegriffen werden. Eine toxikologisch relevante innere Belastung wäre mit der Routineanalytik ebenfalls sicher nachgewiesen worden. Die Nachweisgrenzen der im Erlanger Labor analysierten Stoffe sind oben aufgeführt.

Beim Vergleich der gesamten exponierten Gruppe mit den Kontrollpersonen zeigen sich für einige Metabolite signifikant höhere Werte bei den Exponierten. Allerdings sind die Unterschiede auf Basis der Gesamtgruppen relativ gering. Die innere Belastung der Arbeitnehmer in Druckereibereichen war in den meisten Betrieben in einem Bereich, der weit unterhalb von arbeitsmedizinischen Grenzwerten liegt. Lediglich in Einzelfällen waren Belastungen zu beobachten, die in die Nähe der BAT-Werte kamen.

In einem Betrieb wurden bei Butoxyethoxyessigsäure im Urin, dem Hauptmetaboliten von 2-(2-Butoxyethoxy)ethanol, Werte bestimmt, die auf eine erhöhte innere Belastung weisen (95-Perzentil: 65,0; Bereich: 0,8 – 75,1 mg/l). Zwar ist für diesen Stoff derzeit kein BAT-Wert festgelegt, verglichen mit dem BAT-Wert des aus toxikologischer Sicht ähnlich zu bewertenden 2-Butoxyethanol (BAT-Wert: 100 mg/l) bedeutet dies eine klinisch relevante Belastung der Beschäftigten, die durch technisch-organisatorische Arbeitsplatzmaßnahmen gelöst werden muss (GÖEN ET AL. 2002).

Damit konnte demonstriert werden, dass das Biomonitoring ein geeignetes Instrumentarium der Primärprävention (Gefährdungsanalyse) ist. Besonders gilt dies bei unmittelbarem Hautkontakt mit Gefahrstoffen, da die Einhaltung des MAK-Wertes an solchen Arbeitsplätzen oft nicht von Bedeutung für die Belastung der Arbeitnehmer ist.

Mit Ausnahme von Butoxyethoxyessigsäure und Phenoxyessigsäure fanden sich zwischen Exponierten und Kontrollen keine toxikologisch relevanten Unterschiede, wenngleich bei einzelnen Parametern die Exponierten statistisch signifikant höhere Konzentrationen der Arbeitsstoffe im Urin aufwiesen. Diese bewegten sich mit den zwei erwähnten Ausnahmen

jedoch im Bereich der Hintergrundbelastung. Wenn ein Parameter unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze gemessen wurde, so wurde der Konvention folgend der Zahlenwert der halben Bestimmungsgrenze eingesetzt.

Die Untersuchungen zur inneren Belastung zeigten, dass eine relevante toxikologische Gefährdung beim Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis und Pflanzenölbasis nur in Ausnahmefällen anzunehmen ist. Dies betraf ein Reinigungsmittel mit einem sehr hohen Wasseranteil, in dem die nachgewiesenen Glykolether als Emulgatoren zugesetzt wurden. Bei ausschließlicher Verwendung von Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis und/oder auf Pflanzenölbasis ist diese Gefährdung nicht zu unterstellen.

## **8. In-vitro Untersuchungen zur Hautresorption**

### **8.1 Methode der Diffusionszelle nach Franz**

Mit in-vitro Verfahren kann die Hautpenetration chemischer Stoffe unabhängig von der Spezies untersucht werden. Dabei wird bei den bisherigen in-vitro Techniken zur Untersuchung der perkutanen Absorption in der Regel exzidierte, meist gelagerte Haut von Mensch oder Tier verwendet. Die Haut kann dabei vollständig oder als Spalthaut (im Corium gespaltene Haut) verwendet werden. Als Untersuchungsapparatur dienen Diffusionszellen unterschiedlicher Bauart. Davon am weitesten verbreitet ist die Diffusionszelle nach Franz, bei der die Donorkammer (getrennt durch die eingespannte Haut) vertikal oberhalb der Rezeptorkammer angebracht ist. Die Prüfsubstanz wird dabei auf die Oberseite der Haut (z. B. bei flüssigen Stoffen als Reinsubstanz oder gelöst in einem Puffer) aufgebracht (Donorseite) und kann nach Penetration durch die Haut von einer Pufferlösung in der Rezeptorkammer aufgenommen werden.

Zur Objektivierung einer potenziellen Resorption von Inhaltsstoffen der verwendeten Reinigungsmittel wurden begleitend Penetrationsuntersuchungen an der bei Abdominoplastik-Operationen exzidierten menschlichen Haut mittels der Diffusionszelle nach Franz (PermeGear Inc., USA) durchgeführt. Zunächst war in diesem Forschungsprojekt vorgesehen, zur Untersuchung der Penetration von relevanten chemischen Stoffen neben der Diffusionszelle auch die Mikrodialyse in vitro einzusetzen. Im Rahmen des von der Europäischen Union geförderten EDETOX-Projektes (*Evaluation and Predictions of Dermal Absorption of Toxic Chemicals*) des Dermal Exposure Networks konnte jedoch im Zeitraum von 2001 bis 2003 die Methode der Diffusionszelle zur Bestimmung von Hautresorption erstmals auf europäischer Ebene im Rahmen einer Multicenter-Studie standardisiert werden (VAN DE SANDT ET AL. 2002, SARTORELLI ET AL. 2003, EIGENE ERGEBNISSE, VAN DE SANDT ET AL. PUBLIKATION IM DRUCK). Die Mikrodialyse-Technik in vitro wurde erst in den letzten Jahren entwickelt

(KORINTH UND GÖEN 2000). Obwohl die Mikrodialyse-Technik im Vergleich zu der Diffusionszelle bei der Untersuchung der Hautpenetration von lipophilen und komplexen Arbeitsstoffen einige Vorteile aufzuweisen scheint (KORINTH ET AL. 2003), ist sie derzeit noch nicht standardisiert. Da anhand der Studienergebnisse Empfehlungen für den praktischen Arbeitsschutz abgeleitet werden sollten, konnte vor diesem Hintergrund die Mikrodialyse-Technik für die Durchführung der Hautpenetrationsexperimente nicht angewandt werden. Dafür wurden die Experimente mit der Diffusionszelle ausgeweitet.

## 8.2 Untersuchte Arbeitsstoffe

Zur validen Bestimmung des Penetrationsverhaltens durch die Haut musste aus organisatorischen Gründen eine Auswahl repräsentativer Arbeitsstoffe vorgenommen werden. Zudem konnte im Rahmen von Vorversuchen gezeigt werden, dass Experimente mit Spalthaut in der Diffusionszelle genauso zuverlässige Ergebnisse lieferten wie die Mikrodialyse.

Diese Auswahl wurde anhand folgender Kriterien getroffen:

- Stoffe, die an den Arbeitsplätzen in Zeitungsdruckereien häufig verwendet werden oder aber als Zusatzstoffe vorkommen können,
- Stoffe, für welche toxikologisch oder technisch abgeleitete Grenz- bzw. Richtwerte (z. B. BAT-Wert, Kennzeichnung „H“) bestehen,
- Stoffe, welche sich mit angemessenem Aufwand und gleichzeitig mit hoher Zuverlässigkeit bestimmen lassen.

Bei der Auswahl der Stoffe wurde insbesondere auch darauf geachtet, dass möglichst deren Metabolite bei den untersuchten Arbeitnehmern auch im Rahmen des Biomonitorings im Urin bestimmt wurden.

Dem Sicherheitsdatenblatt eines in den untersuchten Druckereien häufig eingesetzten Reinigungsmittels auf Pflanzenölbasis ist zu entnehmen, dass dieses Produkt fast zu 100 % aus Pflanzenölestern besteht. Da der Anteil von Lösemitteln in Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis in Zeitungsdruckereien, wenn es sich dabei nicht um eigenentwickelte Mischprodukte handelt, sehr gering ist (weniger als 2 %), ist eine evtl. Penetrationsbeschleunigung (*penetration enhancement*) vernachlässigbar. Derzeit liegen keine ausreichenden Untersuchungen über eine systemische Gefährdung des Menschen durch Pflanzenölester vor. Daten zur Hautpenetration sind ebenfalls nicht bekannt.

Im Rahmen der Hautpenetrationsexperimente wurden somit Inhaltsstoffe von Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis und von Mischreinigungsmitteln untersucht. Das Hautpenetrationsverhalten wurde bei folgenden Stoffen bestimmt:

- 2-Butoxyethanol (2-BE), Validierungsphase
- 1,2,4-Trimethylbenzol
- Ethylenglykol
- Isopropanol
- Zusätzlich wurde ein experimentell hergestelltes Gemisch aus einem Reinigungsmittel auf Mineralölbasis und Isopropanol getestet (10 %iger Anteil Isopropanol), um das Penetrationsverhalten in komplexen Gemischen zu untersuchen.

Für die Bestimmung von Pflanzenölestern stehen derzeit keine validierten Analytikverfahren zur Verfügung.

2-Butoxyethanol ist insbesondere in der Validierungsphase getestet worden, da aufgrund der zahlreich in der Literatur vorliegenden toxikologischen Daten der Stoff für diesen Zweck besonders geeignet ist.

Die ausgewählten Teststoffe wurden auf, aus dem Abdominalbereich exzidierte, Humanhaut appliziert. Nach der Exzision wurde die Haut bis zum Experiment eingefroren verwahrt. Die Aufbewahrungsbedingungen der Haut sind im EDETOX-Projekt beschrieben worden.

Darüber hinaus wurde das Penetrationsverhalten aller Stoffe durch die Handrückenseite eines Nitrilhandschuhs (Materialdicke im Palmarbereich: 0,84 mm) getestet. Dieses Handschuhfabrikat wird von der BG Druck und Papierverarbeitung für Offsetdrucker als geeignet eingestuft. Diese Nitrilhandschuhe werden, wie auch das Reinigungsmittel auf Mineralölbasis, in einer großen Druckerei standardmäßig im Druckbereich eingesetzt. Die Handschuhe wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen jeweils für 8 Stunden in der Diffusionszelle nach Franz exponiert. Nach einer 8-stündigen Exposition am ersten Tag wurde das getestete Handschuhmaterial trocken abgetupft und unter Raumtemperatur bis zur erneuten Testung nach 16 Stunden aufbewahrt. Es wurde das gleiche Studienprotokoll wie bei den Experimenten mit der Haut angewandt. Auch die Rezeptorflüssigkeit war identisch. Abbildung 22 stellt den Versuchsaufbau der Penetrationsexperimente im Rahmen der Studie dar.

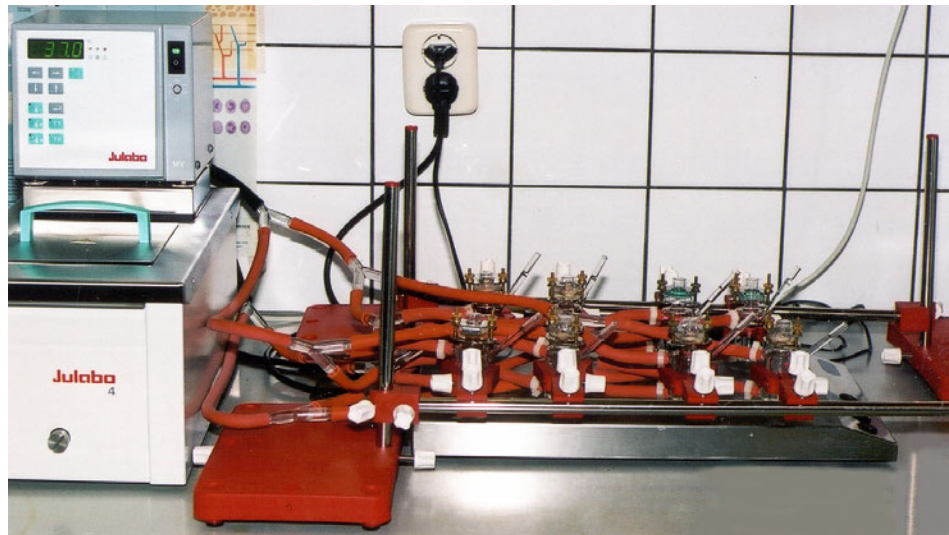


Abbildung 22:  
Versuchsaufbau der Penetrationsexperimente im Rahmen der Studie

Abbildung 23 zeigt die im Rahmen der Studie durchgeführten Penetrationsexperimente mit Haut- und Handschuhmaterial mittels der Diffusionszellen nach Franz in vergrößerter Darstellung.



Abbildung 23:  
Diffusionszellen nach Franz  
während eines Versuchs

In der Tabelle 29 im Anhang des Forschungsberichtes sind weitere Daten zu den getesteten Inhaltsstoffen der Reinigungsmittel aufgeführt. Aus dieser Aufstellung lässt sich ersehen, dass es sich bei den ausgewählten Arbeitsstoffen um Glykolether bzw. deren Acetat, Glykol, einen Aromaten und einen Alkohol, die im Zeitungsdruckbereich anzutreffen sind, handelt. Glykole und Glykolether stellen nicht nur häufig Ersatzstoffe für aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe dar, sondern werden auch bevorzugt als Emulgatoren in hochsiedenden

Lösemitteln und Reinigungsölen verwendet. Isopropanol kommt in erster Linie als Zusatz in Feuchtmitteln vor. Der Stoff wurde z. B. in der Offsetdruckindustrie in Norwegen als die Hauptexpositionsquelle für die Belastung mit organischen Lösemitteln festgestellt (SVENDSEN UND ROGNES 2000). Für Isopropanol liegt darüber hinaus ein BAT-Wert für die Ausscheidung des Stoffwechselproduktes Aceton im Urin vor. Einige der getesteten Stoffe wurden von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe mit der Kennzeichnung „H“ versehen.

### 8.3 Studienprotokoll

Die Hautpenetrationsexperimente mit den oben aufgeführten Arbeitsstoffen wurden nach einem einheitlichen Schema durchgeführt. Das Versuchsprotokoll ist unverändert von EDETOX übernommen worden. Tabelle 23 enthält das Studienprotokoll mit experimentellen Daten.

Tabelle 23: Daten des experimentellen Studienprotokolls

Parameter	Daten
Volumen der Diffusionszelle	5100 µl
Probenvolumen	250 µl
Vehikel	Aqua bidest (100 % Ethanol bei 1,2,4-Trimethylbenzol)
Konzentration	100, 50 und 10 %ige Lösungen (100 und 50 % bei 2-BE)
Exponierte Dosis	200 µl/1 cm <sup>2</sup> Hautfläche (= 128 µl/0,64 cm <sup>2</sup> ) = Überschussdosis
Rezeptorflüssigkeit	0,9 % NaCl (100 % Ethanol bei 1,2,4-Trimethylbenzol)
Expositionsdauer	8 Stunden
Probenahmen	nach 30, 60, 120, 240, und 480 Minuten
Temperierung	37 °C
Hautdicke	0,9 mm (Spalthaut)
Hauttemperatur	32,4 – 33,9 °C
Handschuhtemperatur	32,7 – 33,8 °C
Umgebungstemperatur	18,8 – 19,9 °C
Luftfeuchtigkeit	66 – 70 %

### 8.4 Ergebnisse

In den Tabellen 24 – 28 im Anhang sind alle Ergebnisse der Hautpenetrationsexperimente aufgeführt. Zur besseren Veranschaulichung werden die Penetrationsdaten für 2-Butoxyethanol, 1,2,4-Trimethylbenzol, Ethylenglykol und Isopropanol durch die exziierte

Humanhaut und das oben beschriebene Handschuhmaterial in Abhängigkeit von Verdünnung, Reinigungsmittelgemisch (RM) und Anwendung von Hautschutzcremes (HC) graphisch dargestellt (s. Abbildungen 24 – 35).

Abbildung 24:  
Penetration von 2-Butoxyethanol  
(100 %) durch die Haut (n = 7)

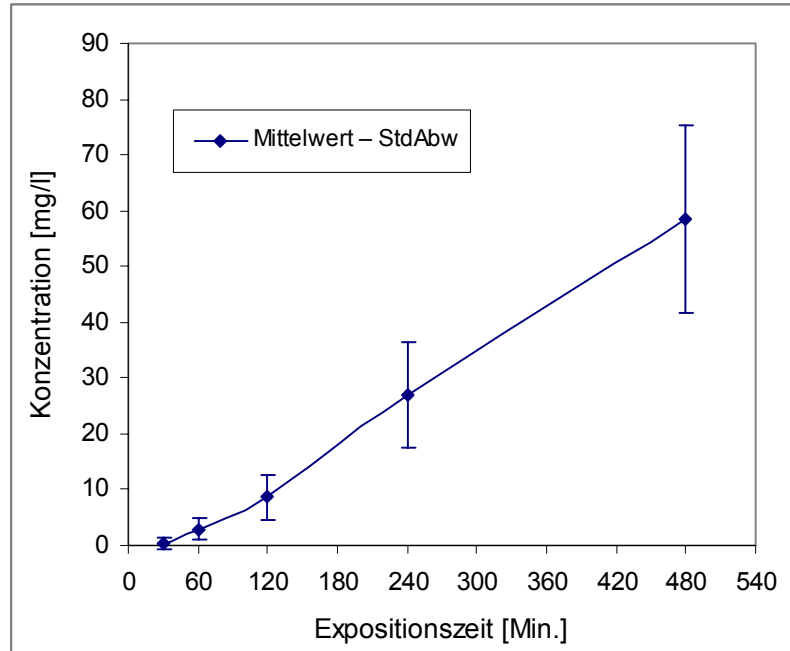


Abbildung 25:  
Penetration von 2-Butoxyethanol  
(50 %) durch die Haut (n = 7)

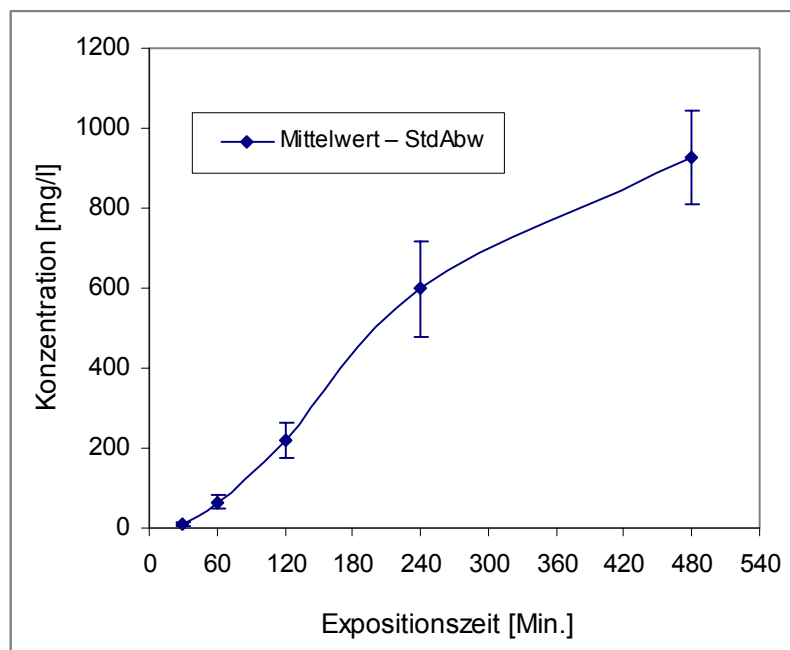


Abbildung 26:  
Penetration von  
Trimethylbenzol

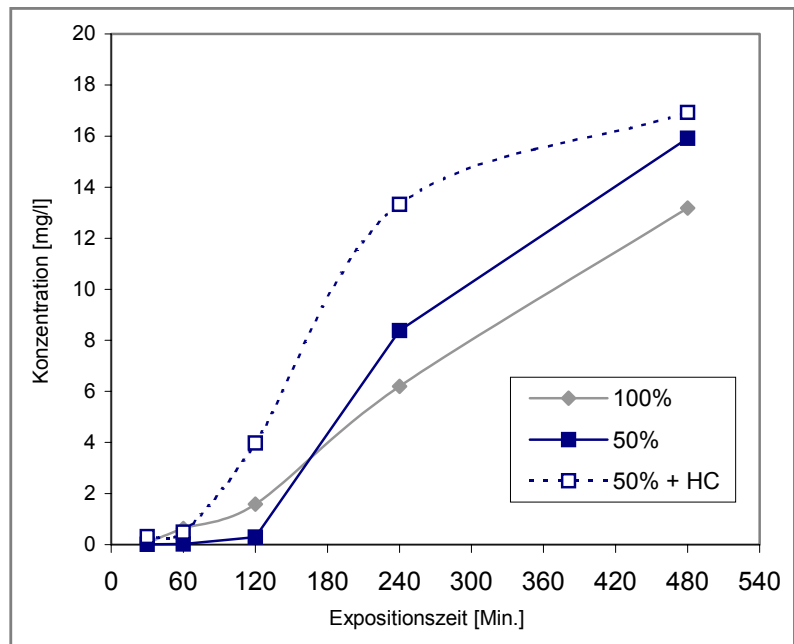


Abbildung 27:  
Penetration von  
Trimethylbenzol

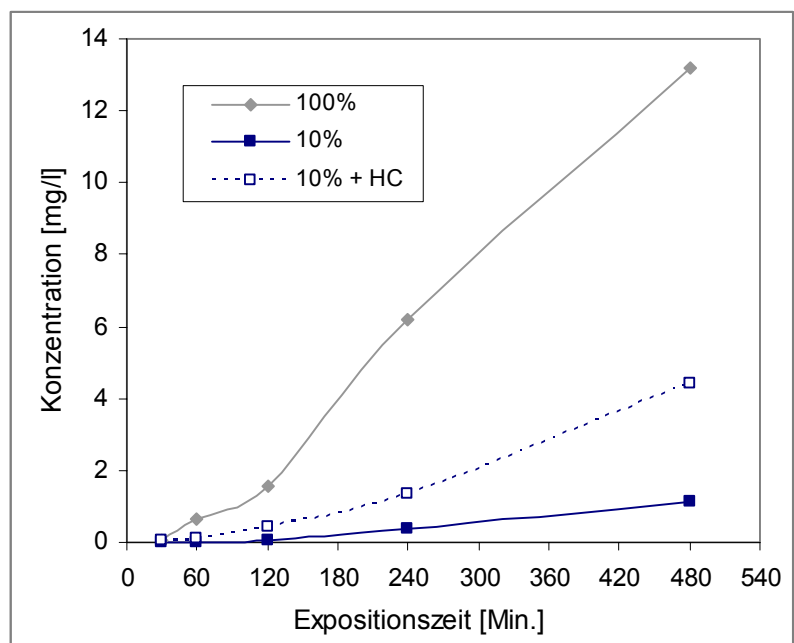




Abbildung 28:  
Penetration von  
Trimethylbenzol

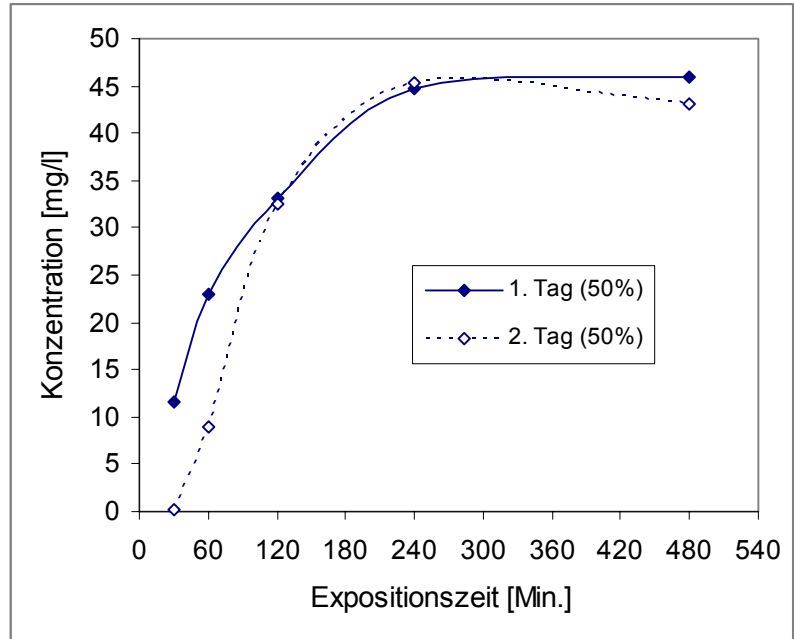


Abbildung 29:  
Penetration von Ethylenglykol  
durch die Haut

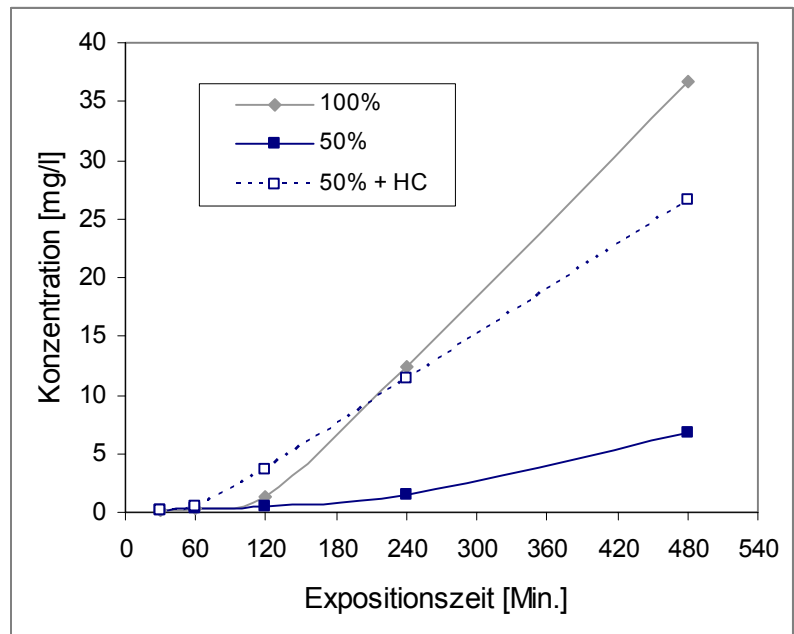


Abbildung 30:  
Penetration von Ethylenglykol durch die Haut

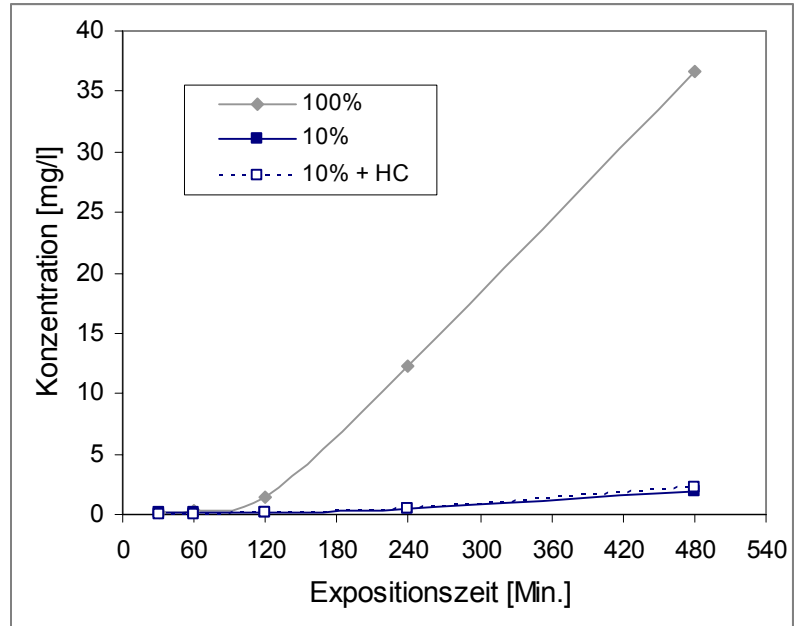


Abbildung 31:  
Penetration von Ethylenglykol durch das Handschuhmaterial

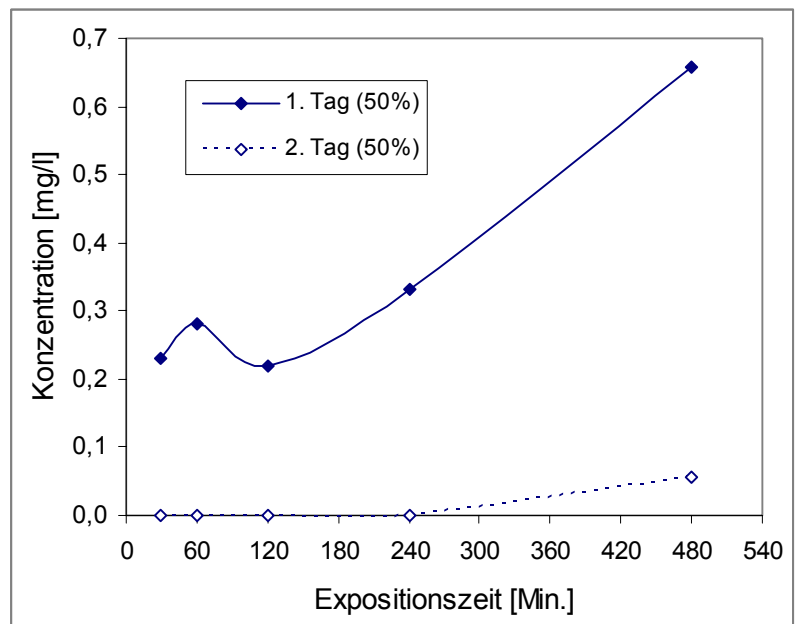


Abbildung 32:  
Penetration von Isopropanol  
durch die Haut

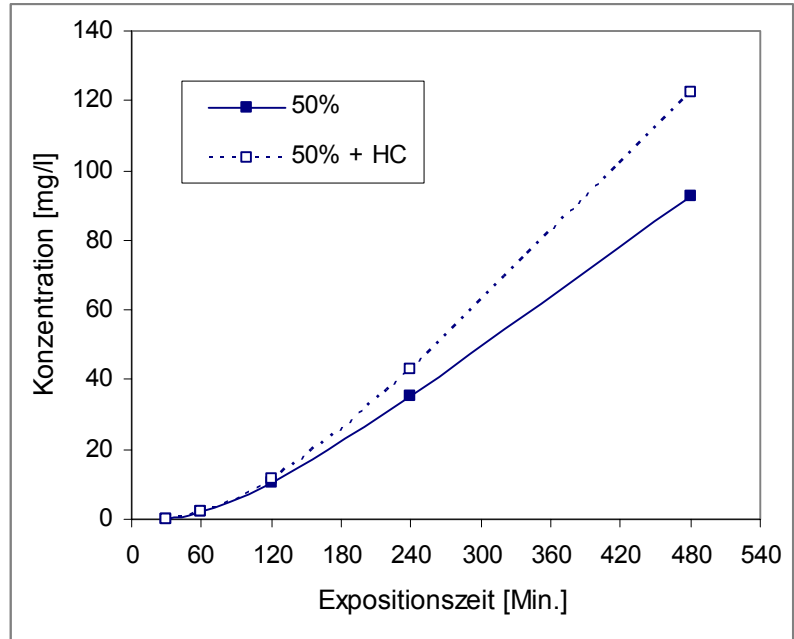


Abbildung 33:  
Penetration von Isopropanol  
durch die Haut

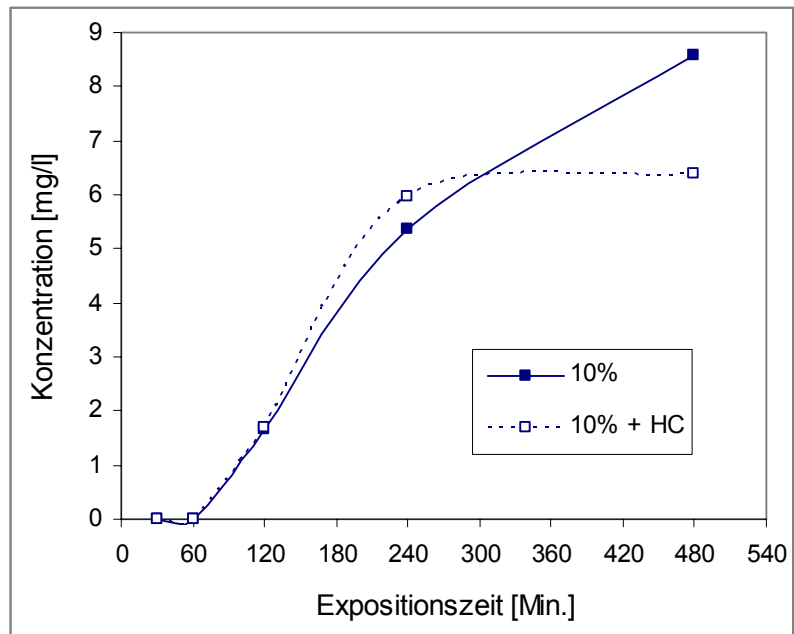


Abbildung 34:  
Penetration von Isopropanol durch die Haut

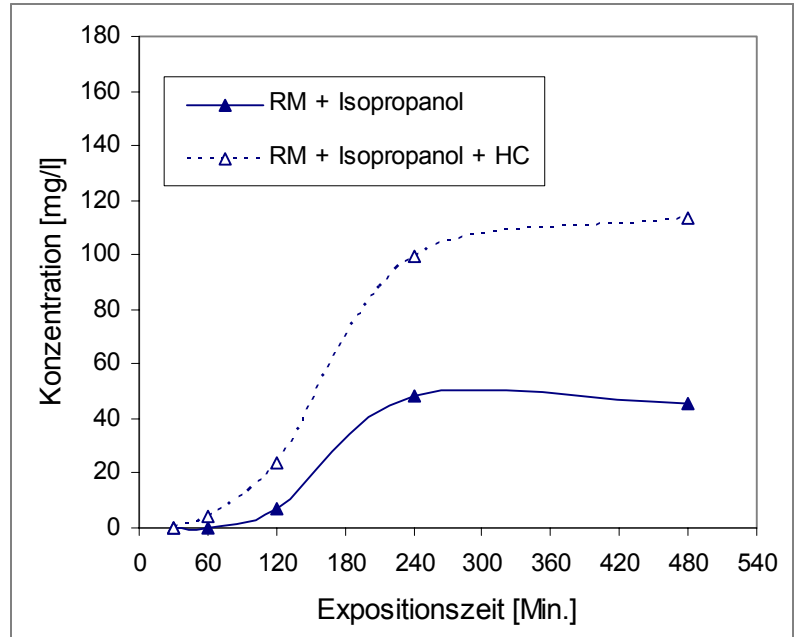
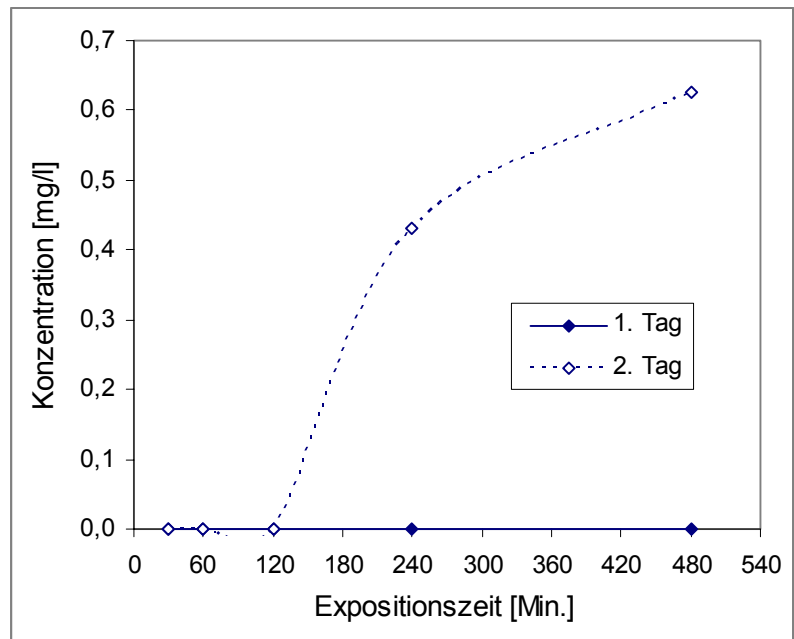


Abbildung 35:  
Penetration von Isopropanol durch das Handschuhmaterial



## 8.5 Zusammenfassung der Hautpenetrationsergebnisse

In der experimentellen Validierungsphase mit 2-Butoxyethanol zeigte sich eine geringe intraindividuelle Variabilität der Ergebnisse. Dies belegt einerseits die Genauigkeit der Analytik und andererseits der experimentellen Technik. Alle getesteten Stoffe haben ein gutes Penetrationsvermögen durch exzidierte Humanhaut. Die Penetration der getesteten chemischen Stoffe weist ein vergleichbares kinetisches Verhalten auf. Die Anwendung empfohlener Hautschutzpräparate führte bei 50 %iger Konzentration der Teststoffe zu einer erheblichen Penetrationsbeschleunigung des Arbeitsstoffes durch die Haut. Unter einer mit der realen Arbeitsplatzsituation vergleichbaren Exposition findet sich ein ähnliches Penetrationsverhalten. Gemessen an der Differenz zur penetrierten Menge durch unbehandelte Haut ist die Penetrationsbeschleunigung durch Hautschutzcremes in den ersten 30 Minuten am ausgeprägtesten. Auch bei 10 %iger Konzentration des Arbeitsstoffes lässt sich ein protektiver Effekt der Hautschutzcremes mit unseren experimentellen Ergebnissen nicht belegen.

Aus den gewonnenen Daten lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

- Die in dieser Studie untersuchten Arbeitsstoffe penetrieren in Gemischen und meistens auch in verdünnter Form besser durch die Haut als reine Stoffe (*penetration enhancement*).
- Die Anwendung der ausgewählten und für die spezielle Exposition ausgelobten Hautschutzpräparate führte zu einer teilweise erheblichen Beschleunigung der Penetration der Arbeitsstoffe durch die Haut.
- Der aufgrund der berufsgenossenschaftlichen Empfehlung ausgewählte Handschuh bietet bei den getesteten hydrophilen Arbeitsstoffen (Ethylenglykol und Isopropanol) selbst nach einer Testdauer von 16 Stunden einen guten Schutz der Haut vor der Exposition.

## 9. Ergebnisdiskussion

Nachfolgend werden die im Rahmen der Feldstudie gewonnenen Daten zur Hautbeanspruchung und zu hautphysiologischen Messparametern diskutiert und die Ergebnisse der statistischen Analysen bewertet. Bei der anschließenden Betrachtung wird die Effektivität der persönlichen Schutzausrüstung (PSA) bewertet.

### 9.1 Hautbeanspruchung und hautphysiologische Messungen

#### Hautbeanspruchung (ärztliche Befunderhebung)

Bei amerikanischen Zeitungsdruckern wurde bereits vor Jahren eine signifikant höhere Rate berufsbedingter Hauterkrankungen beobachtet als im Vergleichskollektiv der Schriftsetzer (YAKES ET AL. 1991).

Bei den meisten Teilnehmern dieser Studie wurde keine oder nur eine geringe Hautbeanspruchung (Schweregrad 1) festgestellt. Die tätigkeitsbedingten Veränderungen waren beidseitig weitgehend symmetrisch lokalisiert. Bei nicht symmetrischer Lokalisation der Hautbeanspruchung wurde ein Einfluss der Händigkeit anamnestisch überprüft. Keiner der untersuchten Arbeitnehmer hatte schwere Hauterscheinungen (Schweregrad 4), die auf die berufliche Hautbelastung zurückzuführen waren. Vereinzelt konnten beim Kontrollkollektiv (Versandbereich) schwere Hautveränderungen beobachtet werden, die jedoch vom morphologischen Bild (ausgeprägte Hyperkeratosen) und der Lokalisation (Handinnenfläche, einseitig) für eine irritative Dermatitis untypisch und am ehesten einer nichtekzematösen (nicht entzündlichen) Dermatoze zuzuordnen waren. Der Schweregrad 4 der Hautveränderungen wurde bei der Feldstudie nur in einem einzigen Fall beobachtet, was Ausdruck eines Selektionseffektes („Healthy-Worker-Effekt“) ist. Dieser Teilnehmer befand sich bereits in einer fachärztlichen Behandlung und wurde von uns eingehend beraten.

Eine positive Eigenanamnese bezüglich von Handekzemen in der Vorgeschichte ist als Risikofaktor hinsichtlich des Auftretens von irritativer Hautbeanspruchung an den Händen, vor allem in Feuchtberufen, identifiziert worden. Auch die atopische Hautdiathese (nicht jedoch die atopische Diathese generell) gilt als Risikofaktor. Im Rahmen unserer Studie war das Risiko, bei Vorliegen kutaner atopischer Manifestationen bzw. Handekzemen in der Vorgeschichte aktuell einen Hautschaden (Hautrötung) aufzuweisen, nicht erhöht. Zwar ist der Beruf des Druckers nicht zu den typischen Feuchtberufen zu zählen, dennoch konnte aufgrund der Arbeitsplatzsituation ein höheres Risiko der Hautbeanspruchung in Form einer Rötung erwartet werden. Deshalb ist es zu diskutieren, ob nicht Selektionseffekte im Sinne des „Healthy-Worker-Effektes“ dafür verantwortlich sind, dass weniger Personen mit Hautatopie in diesem Beruf tätig sind.

Die Rötung zeigt eine Hautirritation (Minimalform eines Ekzems oder manifeste Irritation) valider an als die Schuppung. Aus diesem Grund wurde die Rötung im Rahmen dieser Studie höher gewichtet als Schuppung. Aus den publizierten dermatologischen Studien ist uns eine vergleichbare Gewichtung nicht bekannt.

Die Bewertung von Hautirritationen anhand eines visuellen Scores erwies sich als geeigneter Beanspruchungsparameter. Die Beanspruchung der Haut in Form von Rötung der Handrücken, interdigital („Schwimmhäute“) und der Unterarme nahm in der Reihenfolge Kontrollkollektiv, Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis und Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis, hatten, zu. Dabei haben die Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln an einem Arbeitstag und das Alter der Exponierten bei multivariater

Betrachtung in der multiplen linearen Regression den größten Einfluss auf den Beanspruchungsscore der Haut (Alter:  $p < 0,001$ ; Reinigungsdauer:  $p < 0,01$ ). Der Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis zeigt dabei mit  $p = 0,108$  einen negativen Trend\* zu mehr Hautveränderungen bei Verwendung von Pflanzenölestern. Offenbar führt der Umgang mit Ersatz-Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis zu einer höheren Beanspruchung der Haut als der Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis. Allerdings kann auf Basis der vorliegenden Studie nicht differenziert werden, ob dieser Effekt auf einer stoffspezifischen Wirkung der Reinigungsmittel auf Basis von Pflanzenölestern beruht. Andere Erklärungsmöglichkeiten sind z. B. die längere Verweildauer dieser Reinigungsmittel auf der Haut bei Kontakt und die dadurch erforderliche intensivere Hautreinigung. Auch eine alleinige Verursachung der höheren Hautbeanspruchung durch Additive ist nicht auszuschließen.

### **Hautbeanspruchung (hautphysiologische Messungen)**

#### **TEWL:**

Die wissenschaftliche Literatur belegt eine deutliche direkte Korrelation des TEWL mit der Hautoberflächentemperatur. Mehrere Autoren empfehlen bei der Messung des TEWL eine Hauttemperatur von 28 – 32 °C (siehe Übersichtsarbeit FARTASCH ET AL. 1993). Diese Beziehung fand sich auch im Rahmen unserer Untersuchungen. Zwischen den exponierten Kollektiven wurden in beiden Variablen (Raum- und Hautoberflächentemperatur) jedoch keine relevanten Unterschiede beobachtet.

In beiden exponierten Kollektiven war der TEWL sowohl im Bereich des Handrückens als auch des Unterarmes höher als im Kontrollkollektiv. Dies ist als Hinweis auf eine höhere Hautbeanspruchung in den exponierten Kollektiven gegenüber dem Kontrollkollektiv zu werten. Im Bereich des Unterarmes waren die TEWL-Werte in beiden exponierten Kollektiven signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Im Handrückenbereich fanden sich beim TEWL in keiner der untersuchten Gruppen signifikante Unterschiede. Die Dichte von Schweißdrüsen im Handrückenbereich ist wesentlich höher als im Unterarmbereich. Aus der Literatur ist bekannt, dass der TEWL im Handrückenbereich deshalb weniger stabile Messergebnisse zeigt als im Unterarmbereich und für derartige Untersuchungen weniger geeignet erscheint (PINNAGODA ET AL. 1989).

#### **Corneometrie:**

Im Rahmen der vorliegenden Studie finden sich an beiden Messorten in der Gruppe der

---

\* Für den Begriff „Trend“ gibt es keine „statistische“ Definition. Von einem „Trend“ spricht man als mutmaßliche Vorstufe zu einer signifikanten Assoziation.

Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis haben, die höchsten Werte. Die Corneometrie-Werte liegen in der Gruppe der Drucker, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis haben geringfügig höher als im Kontrollkollektiv (Mediane: 37,00 vs. 35,00).

Diese Befunde sind allerdings derzeit schwer interpretierbar, da nicht sicher abgrenzbar ist, ob hautphysiologisch relevante Veränderungen oder lediglich die Applikation fetthaltiger Externa die Messwerte signifikant beeinflussen.

#### **pH-Messung der Hautoberfläche:**

Der pH-Wert der Hautoberfläche wurde im Feld gemessen, um die postulierte „Schutzfunktion des sauren Hautmilieus“ bei der Resorption von Arbeitsstoffen zu prüfen. Es findet sich eine Verschiebung der pH-Werte in Richtung des alkalischen Bereiches, was im Rahmen dieser arbeitsmedizinischen Studie jedoch nicht im Sinne eines adversen Effektes auf die Haut zu interpretieren ist. Die höchsten pH-Werte waren in der Gruppe der Drucker zu beobachten, die Umgang mit Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis haben. Bei der Betrachtung von Butoxyethoxyessigsäure bei den Druckern im Betrieb mit der höchsten inneren Belastung, fand sich keine positive Assoziation zwischen der Konzentration des Stoffes im Urin und dem pH-Wert im Sinne der Schutzfunktion des sauren Hautmilieus.

## **9.2 Einfluss von PSA auf die Hautbeanspruchung**

In Deutschland sind die Entscheidungsträger des Gesundheitswesens durch die Einführung des Begriffes „evidenzbasierte Leitlinien“ in das Sozialgesetzbuch (§§ 137, 266 SGB V) zur Anwendung von Strategien der evidenzbasierten Medizin verpflichtet. Auch Empfehlungen zur Anwendung von PSA müssen auf dieser Grundlage erfolgen.

#### **Schutzhandschuhe:**

Die Publikation des HVBG „Chemikalienschutzhandschuhe“ und die berufsgenossenschaftliche Informationsschrift „Hand- und Hautschutz im Offsetdruck“ sind für die Betriebe als Entscheidungsgrundlagen bei der Auswahl geeigneter Schutzhandschuhe zu betrachten (HVBG, BG-INFORMATION). Es ist hinreichend belegt, dass Schutzhandschuhe gegenüber komplexen Arbeitsstoffgemischen in der Regel nur für wenige Minuten bis wenige Stunden einen ausreichenden Schutz bieten. Führende Hersteller bieten neben der Beratung auch eine zusätzliche Testung der Durchbruchzeit von Arbeitsstoffgemischen durch die ausgewählten Schutzhandschuhe an.



In unserer Feldstudie konnte ein protektiver Einfluss von Schutzhandschuhen auf die Hautbeanspruchung nicht bewiesen werden. Mit zunehmender Tragedauer der Handschuhe zeigte sich eine signifikante Zunahme des TEWL im Handrückenbereich als Hinweis auf eine Hautbelastung ( $p < 0,001$ ). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Qualität der verwendeten Handschuhe eine erhebliche Spannbreite aufwies und dass von den Studienteilnehmern häufig nicht optimale Schutzhandschuhe eingesetzt wurden.

Anhand dieser Ergebnisse kann auf die TRGS 531 „Gefährdung der Haut durch Arbeiten im feuchten Milieu“ und die dort empfohlene Begrenzung der Tragedauer flüssigkeitsdichter Handschuhe verwiesen werden. Im Rahmen von Penetrationsuntersuchungen fand sich bei den verwendeten Nitril-Handschuhen ein unterschiedliches Durchbruchverhalten. Während das lipophile Lösemittel 1,2,4-Trimethylbenzol spätestens nach 1 Stunde Expositionsdauer das Handschuhmaterial deutlich durchdrungen hat, konnte bei den getesteten hydrophilen Arbeitsstoffen ein höchst effektiver und lang anhaltender Schutz belegt werden. Das einmalige Trocknen des Handschuhmaterials scheint auf die durchdringende Gesamtmenge des Arbeitsstoffes keinen Einfluss zu haben.

#### **Hautschutz- und Hautpflegecreme:**

Von der Hautschutzcreme-herstellenden Industrie wird seit vielen Jahren die Verwendung von Hautschutz- und Hautpflegecremes zur Verhütung von Hauterkrankungen empfohlen. In der medizinischen Datenbank MEDLINE finden sich jedoch kaum wissenschaftliche Studien, die den protektiven Effekt von Hautschutz- und Hautpflegecremes an Industriearbeitsplätzen evidenzbasiert belegen. Da bei derartigen Studien Arbeitnehmer meist auch in ihrem Verhalten beim Umgang mit den Arbeitsstoffen geschult wurden, lässt sich im Rahmen der Gesamt-Intervention die Schutzwirkung der Hautschutz- und Hautpflegecremes unseres Erachtens bislang nicht selbständig bewerten und kann somit im Sinne der evidenzbasierten Prävention nicht als hinreichend belegt angesehen werden. Obwohl die Hersteller von Hautschutzcremes bei ihren Produkten „Hautschutz gegen wässrige Arbeitsstoffe“ oder „Hautschutz gegen ölige Arbeitsstoffe“ ausloben, finden sich in der wissenschaftlichen Literatur dafür keine Belege.

In einer großen Studie in der Farb- und Druckindustrie in Norditalien wurde die Wirksamkeit zweier Hautschutzpräparate miteinander sowie im Vergleich zu keinerlei gezielter Hautschutzempfehlung untersucht. Dem sehr knapp gefassten englischen Abstract (die Originalarbeit wurde nur in italienischer Sprache publiziert), ist die Verringerung der Hautläsionen bei Verwendung von Hautschutzcremes zu entnehmen (DUCA ET AL. 1994). Wissenschaftliche Studien, die eine Verringerung der Hautpenetration von chemischen Arbeitsstoffen durch die Anwendung von Hautschutzcremes beschreiben, finden sich dagegen nicht.

Im Rahmen dieser Feldstudie konnte eine Reduzierung der Hautbeanspruchung (Beanspruchungsscore, Hautrötung, TEWL) durch die Anwendung von Hautcremes nicht beobachtet werden. Auch im logistischen Regressionsmodell zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Hautschutz- und Hautpflegecremes auf die Rötung der exponierten Hautareale bei den Druckern im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

## 10. Schlussfolgerungen

Unser Modell (Hautbeanspruchung mittels des Beanspruchungsscores, insbesondere unter Einbeziehung der Parameter Rötung und TEWL) zeigte in den untersuchten Kollektiven konsistente Ergebnisse.

In der Exponiertengruppe „Reinigungsmittel auf Pflanzenölbasis“ zeigte sich ein Trend zu mehr Hautbeanspruchung ( $p = 0,108$ ). Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Die konsistente Datenlage hinsichtlich der Parameter Rötung, TEWL sowie des Beanspruchungsscores spricht jedoch für die Annahme, dass der Umgang mit Ersatz-Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis zu einer höheren Beanspruchung der Haut führen kann als der Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis. Im Rahmen der Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Ergebnisse auf einer stoffspezifischen Wirkung der Reinigungsmittel auf Basis von Pflanzenölestern beruhen. Andere Erklärungsmöglichkeiten sind z. B. die längere Verweildauer dieser Reinigungsmittel auf der Haut bei Kontakt und die dadurch erforderliche intensivere Hautreinigung. Auch eine alleinige Verursachung der höheren Hautbeanspruchung durch Additive ist nicht auszuschließen.

Als entscheidende Einflussgrößen auf den Hautzustand konnten das Alter der Beschäftigten und die Dauer des Umgangs mit Reinigungsmitteln identifiziert werden, wobei beide Faktoren miteinander stark korrelieren. Eine stärker beanspruchte Haut kann somit auch ein Alterseffekt sein und unabhängig von der Dauer der Berufstätigkeit.

Bei der differenzierten Bewertung der Exposition lässt sich aus den Untersuchungsergebnissen ableiten, dass sich im Kollektiv der Drucker, die ausschließlich Umgang mit Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis hatten, eine geringfügig höhere Hautbeanspruchung durch „Hochsieder“ im Vergleich zu A III-Stoffen findet. Der klinische Hautzustand und die TEWL-Ergebnisse in der Exponiertengruppe „A III-Stoffe“ deuten darauf hin, dass der berufliche Umgang mit A III-Stoffen die Haut von allen Reinigungsmittelgruppen am wenigsten beansprucht.

Die Untersuchungen zur inneren Belastung zeigen, dass bei Verwendung von Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis und/oder Pflanzenölbasis eine toxikologisch relevante

Belastung der Beschäftigten im Zeitungsdruck anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht gegeben ist.

Zusammenfassend finden sich aus arbeitsmedizinisch-toxikologischer Sicht keine Hinweise auf eine relevante Gesundheitsgefährdung durch Wasch- und Reinigungsmittel auf Mineralölbasis, Pflanzenölbasis sowie daraus hergestellten Mischprodukte. Hinsichtlich des praktischen Umgangs mit diesen Reinigungsmitteln wird weiterhin zum gezielten Einsatz von Schutzhandschuhen geraten, da hierdurch die negativen Auswirkungen des Hautkontakts und potenzielle Risiken durch Additive minimiert werden können. Bei der Verwendung von Hautschutzcremes sollten diese hinsichtlich ihrer gewünschten Schutzfunktion geprüft sein.

Eine differenzierte Bewertung einzelner Pflanzenölester oder hochsiedender Kohlenwasserstoffe konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erfolgen. Für diesen Bereich werden weitergehende Untersuchungen empfohlen.

## **11. Bemerkungen**

### **11.1 Weitergabe von Datenmaterial**

Sämtliche Fragebögen und Untersuchungsbögen der Studie sind gemäß den Vereinbarungen mit den Zuwendungsgebern sowie der Genehmigung durch die Probanden zusammen mit dem Projektleiter, Prof. Dr. med. H. Drexler, an das Institut und die Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg gewechselt. Die in der ersten Untersuchungsphase gewonnenen Biomonitoring-Ergebnisse sowie die in die EDV-aufgenommenen Daten aus den Frage- und Untersuchungsbögen lagen dem Projektleiter für die Auswertungen in SPSS- bzw. EXCEL-Dateien vor.

### **11.2 Bisherige Präsentationen der Forschungsergebnisse**

Im Projektzeitraum wurde das Studiendesign und erste Ergebnisse in Vorträgen bzw. Publikationen vorgestellt. Eine über die Plausibilitätsprüfung hinausgehende Auswertung der Daten (insbesondere der dermatologischen Untersuchungen) wurde bis zum Abschluss der Feldstudie mit Blick auf eine mögliche Beeinflussung der weiteren Untersuchungen nicht durchgeführt.

Die tabellarische Auflistung gibt unsere bisherigen Präsentationen der Studie bzw. der Teilaspekte wieder:

Anlass / Datum / Ort	Titel und Art der Präsentation
16. Herbsttagung des Verbandes Deutscher Betriebs- und Werksärzte im Oktober 2000 in Aachen	Korinth G., Göen T., Drexler H.: „Wirkung alternativer Reinigungs- und Lösemittel auf die Haut“. Dokumentationsband über die 16. Arbeitsmedizinische Herbsttagung des Verbandes Deutscher Betriebs- und Werksärzte (2001), Gentner Verlag. Vortrag (Vorstellung des Studiendesigns), publiziert im Tagungsband.
Messe Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 2001 (A+A) in Düsseldorf	Durchführung hautphysiologischer Untersuchungen auf dem Messestand der BG Druck und Papierverarbeitung.
Joint Conference of GHU and ISEM [1-te gemeinsame Tagung von GHU und ISEM] 6-8. September 2001 in Garmisch-Partenkirchen	Korinth G., Göen T., Franke G., Uter W., Drexler H.: „Querschnittstudie zur Erfassung der Belastung und Beanspruchung der Haut durch organische Lösemittel und Reinigungsmittel auf pflanzlicher Basis“. Vortrag (Diskussion der epidemiologischen Aspekte des Studiendesigns).
ISEA/ISEE 2001 Konferenz im August 2001 in Banff, Kanada	Göen T., Korinth G., Drexler H.: „Butoxyethoxyacetic acid - a biomarker of exposure to water-based cleansing agents“. Poster.
Publikation	Göen T., Korinth G., Drexler H.: Butoxyethoxyacetic acid, a biomarker of exposure to water-based cleaning agents. Toxicol Lett 2002 Aug 5;134(1-3):295-300.
DGAUM 2002 42. Jahrestagung 2002 vom 10. bis 13. April in München	Korinth G., Göen T., Franke G., Schillings C., Drexler H.: „Wirkung von Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis auf die Haut im Druckgewerbe“. Vortrag (Vorstellung der ersten Ergebnisse der Feldstudie), publiziert im Tagungsband.
5. Dermatologisches Alpenseminar 9.-12. Mai 2002 in Grainau, BRD	Korinth G., Franke G., Trivun M., Drexler H.: „Beanspruchung der Haut durch neuartige Reinigungsmittel auf Pflanzenölesterbasis im Druckgewerbe“.

Gemeinsamer Workshop der Arbeitsgruppe Dermatologische Prävention und Rehabilitation (DEPRA) mit der Arbeitsgruppe Epidemiologie in der Arbeitswelt der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie, 4. und 5. Juni 2002 in Erlangen	Korinth G., Uter W., Drexler H.: „Querschnittstudie zur Erfassung des Einflusses von neuen Arbeitsstoffen im Druckgewerbe auf die Haut“. Vortrag (Diskussion der Studie aus epidemiologischer Betrachtungsweise).
--	---

27th International Congress on Occupational Health (ICOH 2003), Brasilien Februar 2003	Drexler H., Göen T., Schaller K.H., Korinth G.: „Vegetable cleaning agents as a substitute of solvents in the printing industry and their potential health effects“. Vortrag (Vorstellung der Studienergebnisse).
DGAUM 2003 43. Jahrestagung 2003 vom 26.-29.03.2003 in Dresden	Korinth G., Geh S., Drexler H.: „Der Einfluss von Hautschutzcremes auf die Penetration von Lösungsmitteln durch die Haut“. Vortrag (Vorstellung der Hautpenetrationsergebnisse), publiziert im Tagungsband.
DGAUM 2003 43. Jahrestagung 2003 vom 26.-29.03.2003 in Dresden	Korinth G., Göen T., Trivun M., Drexler H.: „Abhängigkeit der inneren Belastung vom Hautzustand der Zeitungsdrucker“. Vortrag, publiziert im Tagungsband.
Publikation	Korinth G., Geh S., Schaller K.H., Drexler H.: In vitro evaluation of the efficacy of skin barrier creams and protective gloves on percutaneous absorption of industrial solvents. Int Arch Occup Environ Health 2003 Jun;76(5):382-386.
A+A 2003 28. Internationaler Kongress vom 27.-30.10.2003 Düsseldorf	Korinth G., Franke G., Mayer A., Küter B., Angerer J., Drexler H.: „Die Effektivität von Hautschutzcremes und Handschuhen auf Nitrilkauschukbasis zur Verminderung der Aufnahme von Lösungsmitteln“. Poster.
Publikation	Korinth G., Göen T., Lakemeyer M., Broding H.C., Drexler H.: Skin strain and its influence on systemic exposure to a glycol ether in offset printing workers. Contact Dermatitis, im Druck.

## 12. Literatur

1. Bauer A, Bartsch R, Stadeler M, Wollina U, Elsner P:  
Evaluierung von prädiktiven Parametern für die Entwicklung von Handekzemen im  
Ausbildungsverlauf bei Auszubildenden des Bäcker- und Konditorhandwerks.  
Allergologie (1999) 22:194-195.
2. Bergh M, Magnusson K, Nilsson JLG, Karlberg AT:  
Contact allergenic activity of Tween-80 before and after air exposure.  
Contact dermatitis (1997) 37:9-18.
3. Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P:  
Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against  
occupational irritant contact dermatitis.  
Contact Dermatitis (2000) 42(2):77-80.
4. Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) vom 31. Oktober 1997: BGBl I S. 2623.
5. BG-Information:  
Hand- und Hautschutz im Offsetdruck.  
Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung. Wiesbaden, 05/2001.
6. Brosius F:  
SPSS 8. Professionelle Statistik unter Windows.  
MITP-Verlag GmbH, Bonn (1998).
7. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG):  
Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2:  
Analysen in biologischem Material (Hrsg.: H. Greim).  
1.-13. Lieferung, WILEY-VCH, Weinheim (1976-1999).
8. Diepgen TL, Fartasch M, Schmidt A:  
Berufsdermatosen.  
MEDIA-A-DERM, MWV, München (1998).
9. Duca PG, Pelfini G, Fergulia G, Settini L, Peverelli C, Sevosi I, Terzaghi G:  
Efficacy of barrier creams in preventing skin complaints in workers of fabric dyeing  
and printing factory. Results of a random experiment.  
Med Lav (1994) 85:231-238 (Abstract in english).
10. ECETOC (European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre):  
Monograph No. 15. Skin irritation.  
ECETOC, Brussels (ISBN: 0773-6347-15).
11. Ehlers C, Ivens UI, Moller ML, Senderovitz T, Serup J:  
Females have lower skin surface pH than men. A study on the surface of gender,  
forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface pH.  
Skin Res Technol (2001) 7(2):90-94.

12. Englund B:  
Toxicological evaluation of vegetable oil based cleansing agents.  
Danish Toxicology Centre, Hørsholm (1995).
13. Fartasch M, Hüner A, Tepe A, Funke U, Diepgen TL:  
Hautphysiologische Untersuchungsmethoden in der Berufsdermatologie.  
Allergologie (1993) 16(1):25-34.
14. Göen T, Korinth G, Drexler H:  
Butoxyethoxyacetic acid, a biomarker of exposure to water-based cleaning agents.  
Toxicol Lett (2002) 134(1-3):295-300.
15. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG):  
BG-Statistiken für die Praxis – 1997.  
Sankt Augustin (1998).
16. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG):  
Chemikalienschutzhandschuhe.  
Sankt Augustin (2000).
17. HSE:  
Assessing and managing risks at work from skin exposure to chemical agents.  
HSE Books (Hrsg.), (2001), (ISBN: 0717618269).
18. Hosmer jr DW, Lemeshow S:  
Applied logistic regression.  
Wiley, New York (1989).
19. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H:  
Epidemiologie research.  
Van Nostrand Reinhold, New York (1982).
20. Korinth G, Göen T:  
Vergleich von in-vivo- und in-vitro-Methoden zur Erfassung der perkutanen  
Absorption von Arbeitsstoffen beim Menschen und beim Tier am Beispiel von 2-  
Butoxyethanol und Toluol.  
Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed. (2000) 35:498-499.
21. Korinth G, Göen T, Schaller KH, Drexler H:  
A new in vitro microdialysis technique for the assessment of percutaneous absorption  
of hazardous substances at the workplace.  
Skin Res Technol (2003) 9(2):172.
22. Kreienbrock L, Schach S:  
Epidemiologische Methoden.  
Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg · Berlin (2000).



23. Küter B:  
Relevante Lösemittel im gewerblichen Bereich - Probleme und Lösungsmöglichkeiten aus Sicht der Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung.  
In: BGZ-Report 6/95: Fachgespräche Lösemittel.  
HVBG, Sankt Augustin (1995) 53-55.
24. Metalvoc Forschungsbericht.
25. Niklasson B, Björkner B, Sundberg K:  
Contact allergy to a fatty acid ester component of cutting fluids.  
Contact dermatitis (1993) 28:265-267.
26. OECD:  
Detailed Review Document on Classification Systems for Skin Irritation/Corrosion in OECD Member Countries.  
OECD Environmental Health and Safety Publications, Paris (1999).
27. Pfeiffer W:  
Hinweise zu technischen Schutzmaßnahmen beim Umgang mit komplexen kohlenwasserstoffhaltigen Gemischen.  
In: BIA-Report 8/97: Umgang mit komplexen kohlenwasserstoffhaltigen Gemischen.  
HVBG, Sankt Augustin (1997), 101-109.
28. Pinnagoda J, Tupker RA, Coenraads PJ, Nater JP:  
Comparability and reproducibility of the results of water loss measurements: a study of 4 evaporimeters.  
Contact Dermatitis (1989) 20(4):241-246.
29. Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J:  
Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis.  
Contact Dermatitis (1990) 22(3):164-178.
30. Salerno S, Tartaglia R, Garzi S, Biagioni A, Rulli G, Maggi B, Grieco A:  
Application of the Method of Organizational Congruencies in Substituting Organic Solvents with Vegetable Agents for the Cleaning of an Offset Printing Machine.  
Int J Occup Saf Ergon (1998) 4(1):97-106.
31. Sartorelli P, Montomoli L, Sisinni AG, van De Sandt J, Meuling WJA, Maas WJM, Larese F, Payan JP, Limasset JC, Carmichael P, Kenyon S, Caldwell J, Corish J, Fitzpatrick D, Cocker J, Robinson E, Dick I, Penney M, Schaller K, Drexler H, Korinth G, Cage S, O' Connor J, Nielsen JB, Kezic S, Soyei S, Wilkinson S, Williams F:  
The use of percutaneous penetration data in risk assessment: The EU EDETOX Projekt. 27th ICOH International Congress on Occupational Health. Iguassu Falls, Brazil, February 23-28, 2003 (Poster).

32. Schnetz E, Diepgen TL, Elsner P, Frosch PJ, Klotz AJ, Kresken J, Kuss O, Merk H, Schwanitz HJ, Wigger-Alberti W, Fartasch M:  
Multicentre study for the development of an in vivo model to evaluate the influence of topical formulations on irritation.  
Contact Dermatitis (2000) 42(6):336-343.
33. Svendsen K, Rognes KS:  
Exposure to organic solvents in the offset printing industry in Norway.  
Ann Occup Hyg (2000) 44(2):119-124.
34. Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F:  
Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study.  
Contact Dermatitis (1990) 23:68-72.
35. Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ:  
Frühe irritative Hautschäden bei Friseurlehrlingen.  
Hautarzt (1995) 46:771-778.
36. Van de Sandt JJM, Maas WJM, van Burgsteden JA, Sartorelli P, Montomoli L, Larese F, Payan JP, Limasset JC, Carmichael P, Kenyon S, Robinson E, Dick I, Nielsen JB, Schaller KH, Korinth G, Geh S, Cage S, Wilkinson S, Williams FM:  
Evaluation of the robustness of in vitro percutaneous absorption studies. Perspectives in Percutaneous Penetration. 8th International Conference. Antibes Juan-Les-Pins (France), 2-6 April 2002 (Poster).
37. Van de Sandt JJM, van Burgsteden JA, Cage S, Carmichael PL, Dick I, Kenyon S, Korinth G, Larese F, Limasset JC, Maas WJM, Montomoli L, Nielsen JB, Payan JP, Robinson E, Sartorelli P, Schaller KH, Wilkinson S, Williams FM:  
In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone and benzoic acid: a multi-centre comparison study. Regul Toxicol Pharm (Publikation im Druck).
38. Yakes B, Kelsey KT, Seitz T, Hashimoto D, Feldman HA, Christiani DC:  
Occupational skin disease in newspaper pressroom workers.  
J Occup Med (1991) 33(6):711-717.
39. Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, Boner G:  
Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant (1993) 8(10):1129-1132.
40. Yosipovitch G, Xiong GL, Haus E, Sackett-Lundeen L, Ashkenazi I, Maibach HI:  
Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature.  
J Invest Dermatol (1998) 110(1):20-23.

### 13. Abkürzungen, Erläuterungen und Symbole

Alphafehler	Synonym: Fehler 1. Art. Wird die Alternativhypothese als richtig unterstellt, obwohl diese in Wahrheit nicht vorliegt, so spricht man vom Alphafehler.
Anamnese	Vorgeschichte
Atopische Hautdiathese	vererbare Neigung zur Entwicklung von Allergien der Haut
BAT-Wert	<b>B</b> iologischer <b>A</b> rbeitsstoff- <b>T</b> oleranz-Wert
Betafehler	Synonym: Fehler 2. Art. Wird die Alternativhypothese nicht angenommen, obwohl diese in Wahrheit anzunehmen wäre, so spricht man vom Betafehler.
Bias	verzerrte Schätzung des Odds Ratios
Bimodal	zweigipflige Verteilung
Biologisches Monitoring	analytische Bestimmung eines chemischen Stoffes im biologischen Material (Urin, Blut...)
Bivariat	Beobachtung zweier Merkmale
Boxplot	Ein Boxplot beschreibt die Verteilung der Werte. Es stellt die Quartile, extreme Werte und Ausreißer sowie den größten und den kleinsten nicht extremen Wert dar.
Confounding	Störfaktor. Confounding liegt dann vor, wenn dieser Faktor auf die Zielvariable kausal wirkt, nicht Ziel der Untersuchung ist, aber gleichzeitig mit der Einflussvariablen assoziiert ist.
Corneometer	Gerät zur Messung der Corneometrie
Corneometrie	Verfahren zur Erfassung des Hydratationszustandes der Hornschicht der Haut
Dermal	die Haut betreffend
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
Dichotomes Merkmal	Merkmal, das nur in zwei Ausprägungen vorliegt
Donorkammer	Expositionsseite der Diffusionszelle
ECETOC	European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre
EDETOX	EU-Forschungsprojekt "Evaluation and Predictions of Dermal Absorption of Toxic Chemicals"
EDV	elektronische Datenverarbeitung
Effloreszenzen	Formen krankhafter Hautveränderungen
Einjahresprävalenz	Wahrscheinlichkeit in einem Zeitraum von einem Jahr an der betrachteten Krankheit zu erkranken
Epidermale Barriere	Hautbarriere

Erythem	Rötung
GC	Kapillargaschromatographie
GC-MS	gaschromatographisch-massenspektrometrische Kopplung
„H“ Kennzeichnung	Markierung von chemischen Arbeitsstoffen, wenn der festgesetzte MAK-Wert alleine nicht mehr vor gesundheitlichen Schäden schützt, d. h. die innere Exposition durch die dermale Resorption ansteigt
„Healthy-Worker-Effekt“	Durch die Selektion anfälliger oder kranker Personen verursachte Verzerrung der tatsächlichen Situation am Arbeitsplatz. Dadurch sind in besonders exponierten Situationen überproportional viele Gesunde anzutreffen.
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HVBG	Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften
Hyperkeratose	Schwiele
In-vitro	unter Laborbedingungen
KI	Konfidenzintervall
Konfidenzintervall	Vertrauensintervall, Bereichsschätzer
MAK	<b>Maximale Arbeitsplatz-Konzentration</b>
Median	Der Median einer Datenreihe ist dadurch charakterisiert, dass er von höchstens der Hälfte aller Werte unterschritten und von höchstens der Hälfte aller Werte überschritten wird.
MEDLINE	medizinische Datenbank ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a> )
METALVOC	Projekt „Metallreinigung mit Fettsäureestern zur Reduzierung von VOC-Emissionen“
Mineralöle	vereinfachte Bezeichnung von Reinigungsmitteln auf Mineralölbasis
Multivariat	Beobachtung vieler Merkmale
NWG	Nachweisgrenze, kleinster messbarer Standard
Observer-Bias	Interviewer-/Untersucher-Bias
OR	Odds Ratio
Odds Ratio	das Verhältnis der „Chancen“ für die Zielvariable in dem vom Einflussfaktor betroffenen Subkollektiv im Vergleich zum nichtbetroffenen Subkollektiv
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
Palmarbereich	Handinnenfläche
Perzentil	Werte, unter denen ein bestimmter Prozentsatz von Fällen liegt und die daher die Fälle entsprechend unterteilen. Der Median ist z. B. das 50-Perzentil, also der Wert, unter dem 50 % der Fälle liegen.

Pflanzenöle	vereinfachte Bezeichnung von Reinigungsmitteln auf Pflanzenölbasis
PSA	persönliche Schutzausrüstung
Punktprävalenz	Wahrscheinlichkeit an einem bestimmten (Untersuchungs-)Tag eine Krankheit zu beobachten
p-Wert	p-Wert des Tests: gibt den Fehler an, der maximal bei der Ablehnung der entsprechenden Hypothese auftritt (Fehler 1. Art)
Querschnittsstudie	Wissenschaftliche Studie, die eine Auswahl von Personen aus der Zielgruppe zu einem festen Zeitpunkt (Stichtag) umfasst
Regressionsmodelle	Statistische Modelle, die den Zusammenhang einer Einflussvariablen als Verursacher und einer Krankheit als Wirkung beschreiben
Rezeptorkammer	Probenahmeseite der Diffusionszelle
Rhagade	kleiner Hauteinriss
Spalthaut	Haut, die in einer bestimmten Schichthöhe präpariert wurde
Stratum corneum	Hornschicht der Haut
StdAbw	Standardabweichung
Tewameter	Gerät zur Messung des transepidermalen Wasserverlustes
TEWL	transepidermaler Wasserverlust
Trend, statistischer	für den Begriff „Trend“ gibt es keine „statistische“ Definition. Von einem „Trend“ spricht man als mutmaßliche Vorstufe zu einer signifikanten Assoziation.
TRGS	Technische Regel für Gefahrstoffe
Untersuchungsbias	Fixierung auf eine Hypothese
Visueller Score	Beanspruchungsscore
Volar	auf der Hohlhandseite liegend

**14. Anhang**

Tabelle 24:

In Penetrationsversuchen gemessene Konzentrationen von unverdünntem 2-Butoxyethanol  
[in mg/l]

Haut (Nr.)	Expositionszeit [Min.]				
	30	60	120	240	480
1	0,00	2,11	7,62	26,19	63,03
2	2,46	2,55	6,75	21,99	52,19
3	0,00	1,78	8,18	32,86	57,42
4	0,00	1,38	3,44	9,81	27,41
5	0,00	2,84	8,73	24,97	78,31
6	0,00	2,89	9,20	36,43	55,54
7	0,00	7,01	16,44	36,87	75,24
x - StdAbw	-0,58	1,06	4,69	17,48	41,57
x + StdAbw	1,28	4,82	12,56	36,55	75,33
Mittelwert	0,35	2,94	8,62	27,02	58,45
StdAbw	0,93	1,88	3,94	9,54	16,88

Tabelle 25:

In Penetrationsversuchen gemessene Konzentrationen von 50 % verdünntem 2-Butoxyethanol  
[in mg/l]

Haut (Nr.)	Expositionszeit [Min.]				
	30	60	120	240	480
1	10,97	52,74	188,61	505,84	894,08
2	12,60	78,83	278,88	684,00	1107,93
3	14,59	73,86	235,83	581,75	943,05
4	4,85	41,65	153,54	610,36	721,13
5	14,27	66,07	218,63	500,99	897,07
6	6,89	48,21	195,71	486,11	936,08
7	19,49	91,45	264,62	816,96	982,15
x - StdAbw	7,01	46,67	175,24	478,16	810,12
x + StdAbw	16,90	82,70	263,56	717,85	1041,74
Mittelwert	11,95	64,69	219,40	598,00	925,93
StdAbw	4,94	18,02	44,16	119,85	115,81

Tabelle 26:

In Penetrationsversuchen gemessene Konzentrationen von 1,2,4-Trimethylbenzol [in mg/l]

Test-Ansatz	Expositionszeit [Min.]				
	30	60	120	240	480
100 % Konzentration	0,06	0,64	1,59	6,20	13,18
50 % Konzentration	0,01	0,02	0,29	8,38	15,91
50 % Konzentration bei Einfluss von Hautschutzcreme	0,32	0,49	3,98	13,32	16,92
10 % Konzentration	0,01	0,00	0,03	0,39	1,13
10 % Konzentration bei Einfluss von Hautschutzcreme	0,05	0,11	0,41	1,34	4,39
Handschuhmaterial (1. Tag)	11,50	22,87	33,17	44,71	45,89
Handschuhmaterial (2. Tag)	0,11	8,93	32,53	45,32	43,04

Tabelle 27:

In Penetrationsversuchen gemessene Konzentrationen von Ethylenglykol [in mg/l]

Test-Ansatz	Expositionszeit [Min.]				
	30	60	120	240	480
100 % Konzentration	0,16	0,26	1,39	12,32	36,67
50 % Konzentration	0,23	0,36	0,48	1,55	6,75
50 % Konzentration bei Einfluss von Hautschutzcreme	0,14	0,52	3,56	11,48	26,56
10 % Konzentration	0,17	0,18	0,16	0,48	1,95
10 % Konzentration bei Einfluss von Hautschutzcreme	0,00	0,00	0,19	0,51	2,22
Handschuhmaterial (1. Tag)	0,23	0,28	0,22	0,33	0,66
Handschuhmaterial (2. Tag)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06

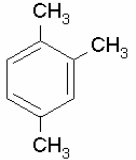
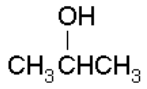
Tabelle 28:

In Penetrationsversuchen gemessene Konzentrationen von Isopropanol [in mg/l]

Test-Ansatz	Expositionszeit [Min.]				
	30	60	120	240	480
50 % Konzentration	0,00	2,14	10,57	35,47	92,36
50 % Konzentration bei Einfluss von Hautschutzcreme	0,00	2,22	11,48	43,24	122,18
10 % Konzentration	0,00	0,00	1,65	5,38	8,56
10 % Konzentration bei Einfluss von Hautschutzcreme	0,00	0,00	1,68	5,97	6,39
Gemisch aus Reinigungsmittel und Isopropanol	0,00	0,00	7,23	48,13	45,63
Gemisch aus Reinigungsmittel und Isopropanol bei Einfluss von Hautschutzcreme	0,00	4,27	23,50	99,30	113,33
Handschuhmaterial (1. Tag)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Handschuhmaterial (2. Tag)	0,00	0,00	0,00	0,43	0,63



Tabelle 29: Daten der im Rahmen der Penetrationsexperimente getesteter Stoffe

Substanzname	2-Butoxyethanol	1,2,4-Trimethylbenzol	Ethylenglykol	Isopropanol
CAS-Nummer	111-76-2	95-63-6	107-21-1	67-63-0
Summenformel	$C_6H_{14}O_2$	$C_9H_{12}$	$C_2H_6O_2$	$C_3H_8O$
Strukturformel	$H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$		$HO-H_2C-CH_2-OH$	
Synonyma	Ethylenglykolmonobutylether, Butylglykol, EGBE	Pseudocumol	1,2-Ethandiol, Glykol	2-Propanol
Löslichkeit in Wasser	vollständig löslich	unlöslich	vollständig löslich	vollständig löslich
Verwendung/ Vorkommen	Walzenreinigung, Feuchtmittel	Plattenreinigung, Spezialreiniger	Universalreiniger, Feuchtmittel	Universalreiniger, Feuchtmittel
Anteil in Produkten	1 – 7 %	bis 10 %	bis 20 %	bis 100 %
Kennzeichnung „H“	„H“	–	„H“	–
Hauptmetabolit	Butoxyessigsäure	3,4-Dimethylhippursäure	wird vornehmlich unverändert ausgeschieden	Aceton
BAT-Wert	100 mg/l	–	–	50 mg/l