
Irritativ-toxische Wirkungen von luftgetragenen biologischen Arbeitsstoffen am Beispiel der Endotoxine

Zusammenfassung

Was machen Endotoxine am Arbeitsplatz?

Endotoxine sind hitzestabile Bestandteile von Bakterien. Sie können bei Menschen abhängig von der Konzentration in der Luft akute Symptome eines "Inhalationsfiebers" auslösen, z. B. Husten, Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen. Ist man Endotoxinen länger ausgesetzt, kann es zu chronischer Bronchitis kommen.

Auftreten

Endotoxine werden nach dem Zerfall der äußeren Zellwand von bestimmten (gram-negativen) Bakterien freigesetzt, wobei die überwiegende Zahl dieser Bakterien keine typischen Krankheitserreger sind.

Bakterien können viele verschiedene Lebensräume, darunter insbesondere solche, die organische Stoffe enthalten, besiedeln. Sie reichern sich auch im Wasser an.

Die bei Umgang mit besiedelten Materialien (z. B. Abfall, natürliche Rohstoffe in Land-, Futtermittel-, Lager- und Forstwirtschaft, Naturfasern in der Textilindustrie) entstehenden Aerosole können Endotoxine enthalten. Ebenso können Endotoxine als Aerosole aus bakteriell besiedeltem Wasser freigesetzt werden (z.B. Luftbefeuchter, Kühlwasser, Abwasser).

Schutzmaßnahmen

Vorrangig sollte in Arbeitsprozessen die Besiedelung von Material bzw. Wasser mit Bakterien verhindert werden. Dazu dienen die Vermeidung z.B. von Feuchteintrag bzw. die Reduzierung des Nährstoffangebots durch Sauberkeit sowie geeignete Desinfektions-Maßnahmen.

Folgende Maßnahmen können der Exposition von Endotoxinen entgegenwirken:

- technisch, z.B. Reduzierung der Materialbewegung, Kapselung von Geräten, Absaugen der Aerosole,
- organisatorisch, z.B. Veränderung von Arbeitsabläufen, Beratung Unterweisung,
- persönlich durch Tragen von Schutzausrüstung.

Zum Gesundheitsschutz der Beschäftigten können

- Maßnahmen der arbeitsmedizinische Vorsorge angeboten werden. Information, Beratung und Unterweisung sind dabei vorrangig.

1 Einführung

Endotoxine als ein Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien kommen in der Natur ubiquitär vor. Gramnegative Bakterien, wie z.B. Pseudomonaden oder Enterobacteriaceen besiedeln Boden, Wasser und die Oberflächen von Menschen, Tieren und Pflanzen, andere sind als humanpathogen, d.h. als Infektionserreger bekannt, z.B. *Legionella pneumophila*, *Salmonella Typhi*. Unabhängig von der Pathogenität des Bakteriums stellen die von diesem freigesetzten Endotoxine eine irritativ-toxische Belastung für den Menschen dar. Biochemisch handelt es sich bei Endotoxinen im Wesentlichen um Lipopolysaccharide (LPS), bestehend aus speziesspezifisch unterschiedlichen Polysaccharidketten und Lipid (Lipid A), das kaum speziesspezifische Unterschiede zeigt und die toxischen Eigenschaften der Endotoxine bedingt. Im Sprachgebrauch werden mit Endotoxin die nativen, mit bakteriellen Zellwandbestandteilen behafteten Lipopolysaccharide bezeichnet. Endotoxin ist somit ein Sammelbegriff für die zellgebundene Toxizität durchaus verschiedener Substanzen. Der Begriff Lipopolysaccharid sollte den chemisch reinen, in der Natur nicht vorkommenden Substanzen vorbehalten bleiben.

2 Vorkommen an Arbeitsplätzen

Endotoxine können grundsätzlich als Bestandteil von Bioaerosolen¹ in unterschiedlichen Arbeitsbereichen vorkommen. Hohe Endotoxinkonzentrationen wurden insbesondere in der Rohbaumwollverarbeitung, der Landwirtschaft und in geringerem Umfang auch in der Entsorgungswirtschaft nachgewiesen (Tab. 1). Hierbei gelangen verschiedene biogene Substanzen in die Luft. i. d. R. handelt es sich dabei um eine Mischexposition, bei der Endotoxine nur einen von mehreren Bestandteilen darstellen. Endotoxine können an Stäube gebunden sein, und ihre biologische Aktivität kann über viele Jahre erhalten bleiben.

3 Wirkungsmechanismen

Endotoxine gelangen mit den Bioaerosolen nach Inhalation teilweise bis in die Bronchiolen und Alveolen und treffen dort in gelöster wie auch partikulärer Form auf die Alveolarmakrophagen. Diese tragen mit CD14 einen LPS-bindenden Oberflächenrezeptor. Die Bindungsaffinität von LPS gegenüber CD14 wird durch das *LPS-Binding-Protein* (LBP) vermittelt.

Auch andere Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien binden an CD14. CD14 ist neben der membrangebundenen auch in gelöster Form (sCD14) in der Flüssigkeit des Atemtraktes vorhanden, was Endotoxinwirkungen auf nicht CD14-tragende Zellen, wie Epithel- und dendritische Zellen vermittelt. In der Kausalkette zwischen CD14-Bindung und der Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren stehen die Toll-like-Rezeptoren, TLR-2 und -4. Zu den freigesetzten Mediatoren aktivierter Lungenzellen, insbesondere Alveolarmakrophagen gehören lysosomale Enzyme und reaktive Sauerstoffspezies mit einer unmittelbar antibiotisch zytotoxischen Wirkung. Proinflammatorische Mediatoren wie die Zytokine Tumor-

¹ Gemäß EN 13098:2000 sind Bioaerosole „luftgetragene Teilchen biologischer Herkunft“.

Nekrose-Faktor α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 und lipidische Produkte wie Thromboxane, Leukotriene, Prostaglandine und Plättchen-aktivierender-Faktor (PAF) wirken als Chemokine und Aktivatoren auf weitere immunkompetente Blutzellen und residente Lungenzellen. Als Folge wandern polymorphkernige Leukozyten (PMN) als zytotoxische Fresszellen in die Lunge ein, wo sie über einen eigenen LPS-Rezeptor (CD18) u.a. zur Produktion von Bactericidal-Permeability-Increasing-Protein (BPI) angeregt werden. BPI wirkt kompetitiv mit LBP, was einen gegenregulativen Effekt bewirkt.

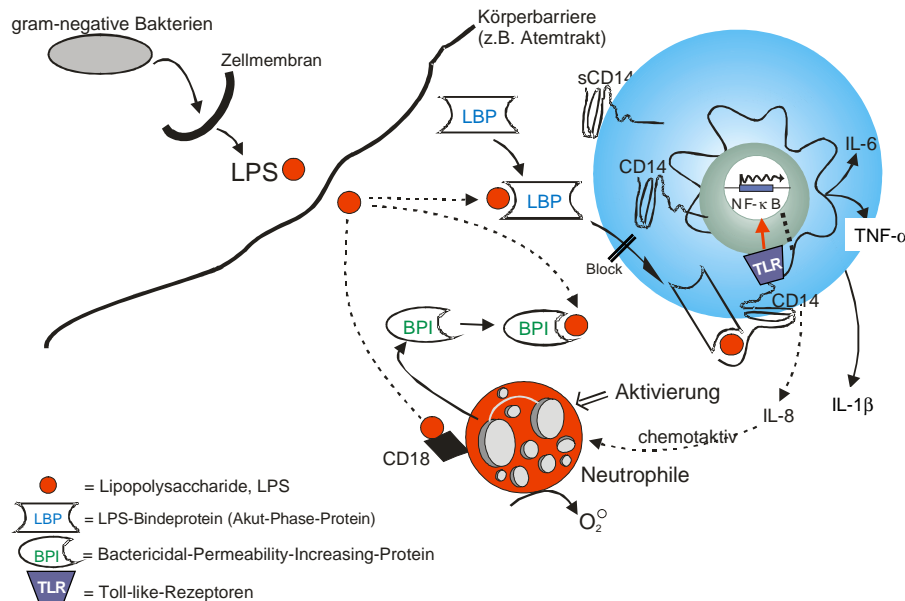


Abb. 1: Wirkungsmechanismus von Endotoxinen (Lipopolysacchariden; LPS) im Zusammenspiel mit der körpereigenen Abwehr (nach BGFA, Bochum)

Polymorphismen der Toll-like-Rezeptoren werden als eine genetisch bedingte Ursache für die unterschiedliche Endotoxinempfindlichkeit beim Menschen diskutiert (Arbour 2000).

Infolge der oben beschriebenen, auf den Atemtrakt beschränkten Entzündungsprozesse können durch den Bluttransfer von Zytokinen, zerebralem Katecholamin oder Serotonin systemische Effekte die Folge sein (Dunn 1992).

Übersichten zum molekularen Wirkungsmechanismus der Endotoxine finden sich bei Ulmer 1997, Lien 2000 und Martin 2000.

4 Beanspruchungsreaktionen des Menschen

Aus einer Endotoxinbelastung können sich gesundheitsadverse akute und chronische Effekte insbesondere auf die Atemwege ergeben (Rylander 2002). Entscheidend für die Ausprägung dieser Wirkungen sind Herkunft des Bioaerosols, Höhe und Dauer der Exposition und die persönliche Suszeptibilität. Personengruppen mit chro-

nischen Lungenkrankheiten, wie beispielsweise Asthma oder Bronchitis, zeigen bei geringeren Endotoxinkonzentrationen der Luft pulmonale Reaktionen als ihre befreundeten Kollegen. Auch Raucher reagieren offensichtlich empfindlicher als Nichtraucher. Neueren Datums sind epidemiologische Hinweise darauf, dass geringe Endotoxinexpositionen im frühen Kindesalter protektive Wirkungen etwa auf die Entwicklung von Atopie oder Asthma haben können (Douwes 2002). Ebenso scheint es eine verringerte Lungenkrebsinzidenz bei Endotoxinbelasteten zu geben (Lange 2004).

Zur Untersuchung von Beanspruchungsreaktionen nach akuter wie auch chronischer Belastung durch luftgetragene Endotoxine wurden experimentelle Expositionsstudien mit LPS oder Modellstäuben (häufig Baumwollstaub) und epidemiologische Studien durchgeführt. Ohne Zweifel ist die Wirkung endotoxinhaltiger Bioaerosole nicht ausschließlich auf die Endotoxine zurückzuführen. Sie spielen gegenwärtig jedoch für die Bewertung von Arbeitsplätzen eine wesentliche Rolle. Die Effekte, Symptome wie Erkrankungen, werden nach der Nomenklatur für organische Stäube nach Rylander (1994) wie folgt eingeteilt:

Toxische Pneumonitis

Diese auch als *Inhalationsfieber*, *ODTS* (Organic Dust Toxic Syndrome) oder in speziellen Arbeitsbereichen als *Mühlentfieber* oder *Druckerfieber* bekannte Erkrankung geht mit grippeähnlichen Symptomen, etwa erhöhter Temperatur, Kopf- und Gliederschmerz und trockenem Husten einher. Es handelt sich um eine ca. 6 Stunden nach Exposition gegenüber endotoxinhaltigen Stäuben einsetzende Akutwirkung, welche innerhalb von 24 Stunden wieder abklingt. Das klinische Bild der toxischen Pneumonitis ist Leukozytose, Neutrophilie und erhöhte Inflammationsmarker in den Atemwegen. Ursächlich ist sie mit der Aktivierung der Alveolarmakrophagen verbunden. Die Symptome der toxischen Pneumonitis zeigen bei wiederholter Endotoxinexposition einen Adaptationseffekt.

Systemische Effekte

Systemische Effekte, wie Fieber und Muskel- und Gliederschmerz, sind Folge der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren in die Blutbahn.

Atemwegsentzündung

Anhaltende inflammatorische Prozesse in den Atemwegen können das Ergebnis einer Exposition gegenüber endotoxinhaltigen Stäuben sein. Die ständig zunehmende Infiltration inflammatorischer Zellen und Mediatoren in das Gewebe der Luftwege führt zur Störung der Epithelzellschicht. Das Ergebnis sind Symptome ähnlich einer Erkältung und eine Hyperreagibilität der Atemwege. Im weiteren Verlauf ist die Lungenfunktion beeinträchtigt. Aufgrund der Ähnlichkeit mit asthmatischen Symptomen wird die endotoxinbedingte Entzündung auch als nichtallergisches Asthma bezeichnet.

Diagnostizierbar sind akute Wirkungen durch einen Abfall des Lungenfunktionsparameters *Einsekundenatembkapazität* (FEV_1), ggf. nach Inhalation von Methacholin und durch den Nachweis des Anstiegs proinflammatorischer Zytokine oder einer Neutrophilie in nasaler oder bronchialer Lavageflüssigkeit.

Chronische Bronchitis

Diese ist durch Veränderungen in der Epithelzellschicht gekennzeichnet, was zur vermehrten und viskoserem Schleimproduktion führt. Die Atemwege werden anfälliger gegenüber Infektionen. Als Symptome treten Auswurf, chronischer Husten, Kurzatmigkeit auf. Das kann letztendlich zu obstruktiven Erkrankungen führen. Eine langandauernde Exposition gegenüber endotoxinhaltigen Stäuben am Arbeitsplatz trägt wahrscheinlich zur Entwicklung der irreversiblen chronischen Bronchitis mit oder ohne Obstruktion bei. Die bisher vorliegenden epidemiologischen Studien erlauben aber keine Abgrenzung der Endotoxinwirkung von den anderen Komponenten einer komplexen inhalativen Bioaerosolbelastung. Neuere epidemiologische Befunde deuten darauf hin, dass Probanden mit chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen in der Landwirtschaft signifikant häufiger überstandene akute ODS angeben als gesunde, ein Hinweis auf eine mögliche Indikatorfunktion bzw. prognostische Bedeutung akuter Effekte.

5 Messprinzip

Das Bioaerosol wird mit Hilfe geeigneter Sammelgeräte auf Filtern oder in Impingerflüssigkeiten als einatembarer Staub (E-Staub) gesammelt und in endotoxinfreiem Wasser extrahiert bzw. verdünnt. Zur Endotoxinbestimmung in den Extrakten wird der chromogen-kinetische *Limulus-Amöbozyten-Lysat* (LAL)-Test als international etabliertes Messverfahren eingesetzt. Der Test beruht auf einer Gelbildung des Amöbozytenlysats des Pfeilschwanzkrebsses (*Limulus polyphemus*) in Gegenwart von Endotoxinen. Der LAL-Test stellt ein sehr sensibles, jedoch auch störanfälliges Messverfahren dar, was die Notwendigkeit der Einhaltung detaillierter Messvorschriften zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse bedingt. Eine derartige Vorschrift wurde in der BIA-Arbeitsmappe (Kennnummer 9450, 2002) publiziert und in einem Ringversuch zur Anwendung gebracht (Linsel 2002).

Alternativmethoden wie die gaschromatographische Bestimmung von 3-Hydroxy-Fettsäuren sind als Screeningverfahren ungeeignet. Andere Testverfahren, die z.B. Parameter des menschlichen Blutes als Ergebnis bewerten, befinden sich noch im Entwicklungsstadium (Fennrich 2000).

6 Dosis- Wirkungsbeziehungen beim Menschen

Experimentelle und epidemiologische Studien weisen Dosis-Wirkungsbeziehungen basierend auf akuten und chronischen pulmonalen Effekten mit Wirkungsschwellen (*No-Observed-Effect-Level*, NOEL) von 90-1800 EU/m³ aus. Zu den aussagefähigsten und statistisch sichersten Studien, gehören die experimentelle Expositionsstudie von Castellan (1987) mit dem Nachweis akuter Effekte und die epidemiologische Studie von Smid (1992, 1993) mit Aussagen zu chronischen Effekten. In der Querschnittstudie von Smid mit 315 Arbeitern in Tierfutterbetrieben führten Endotoxin-Langzeitexpositionen oberhalb 150 EU/m³ zu chronisch pulmonalen Effekten. Dieser Wert steht in guter Übereinstimmung mit einem NOEL von 100 EU/m³, den Castellan im Ergebnis einer experimentellen Baumwollstaub-Exposition über 6 Stunden an gesunden, beruflich nicht endotoxinbelasteten Probanden als

effektfrei hinsichtlich akuter Beeinträchtigungen der FEV₁ errechnet hat.

Rylander (2002) unterscheidet bei seinen NOEL-Abschätzungen gemäß oben genannten Beanspruchungsreaktionen: Toxische Pneumonitis 2.000 EU/m³, systemische Effekte 1.000 EU/m³ und für Atemwegsentzündungen 100 EU/m³.

Die in oben angeführten Studien zitierten Endotoxin-Luftkonzentrationen sind mit nicht standardisierten Mess- und Analyseverfahren und unterschiedlichen Stäuben ermittelt worden. Die sich daraus ergebende problematische Vergleichbarkeit der Werte widerspiegelt sich u. a. in der großen Streuung der beschriebenen NOEL.

7 Zur Frage von Grenz- oder Richtwerten

Anerkannte Grenz- oder Richtwerte gibt es international bislang keine. Ein wissenschaftlich begründeter Grenzwert für Endotoxine in der Luft an Arbeitsplätzen erscheint derzeit aus folgenden Gründen nicht sinnvoll:

- Die messtechnische Basis der in der Vergangenheit gemachten Untersuchungen zum NOEL war nicht ausreichend vergleichbar,
- ein allgemeiner und damit branchenübergreifender Richtwert wird aufgrund der Heterogenität von Bioaerosolen und damit auch der Unterschiedlichkeit der Endotoxine und ihrer Quellen als nicht gerechtfertigt angesehen,
- ein am NOEL orientierter Grenzwert, wie etwa in den Niederlanden diskutiert (1998), wäre in bestimmten Branchen, z.B. in Bereichen der Landwirtschaft, kurz- und mittelfristig nicht umsetzbar.

Dennoch ist die Anwendung von Technischen Kontrollwerten (TKW) zur Überprüfung der Wirksamkeit von Schutzmaßnahmen für definierte Branchen zu prüfen.

8 Präventive Maßnahmen

Im Hinblick auf die gesundheitsadversen Eigenschaften von Endotoxinen werden sowohl sicherheitstechnische Maßnahmen als auch arbeitsmedizinische Vorsorge branchenbezogen als notwendig angesehen und unter Punkt 9 beschrieben. Trotz derzeit realisierbarer Schutzmaßnahmen wird zumindest kurz- und mittelfristig die reale Exposition in bestimmten Branchen teilweise weit oberhalb der NOEL liegen. Hier greift die arbeitsmedizinische Vorsorge. Diese setzt auf Aufklärungsprogramme und darf die primär nötigen technischen und organisatorischen Maßnahmen nicht ersetzen.

Minimierung der Exposition

Vorrangig müssen technische, organisatorische und persönliche Schutzmaßnahmen die Exposition verringern. Hierzu gehört z.B. die Reduzierung der Endotoxinemission durch eine effektive Lüftungstechnik. Die Wirksamkeit der Schutzmaßnahmen kann durch Endotoxinmessungen nachgewiesen werden.

Die Schutzmaßnahmen reduzieren nicht nur die Exposition gegenüber Endotoxinen, sondern auch gegenüber anderen Belastungen z.B. Gefahrstoffen (u. a. Dämpfen, Partikeln) und dienen der Verminderung der sensibilisierenden Wirksamkeit von Bioaerosolen.

Aufklärung, Beratung, Schulung

Gefahren durch biologische Arbeitsstoffe werden aufgrund ihrer multifaktoriellen Ursachen, einer unterschiedlichen persönlichen Empfindlichkeit und Unkenntnis der Krankheitsgenese sehr oft unterschätzt. Dem ist durch branchenbezogene Programme zu begegnen.

Arbeitsmedizinische Vorsorge

In Arbeitsbereichen mit Exposition gegenüber endotoxinhaltigen Bioaerosolen ist das Wissen der verantwortlichen Arbeitgeber wie auch der die arbeitsmedizinische Vorsorge durchführenden Arbeitsmediziner bzw. Betriebsärzte über die jeweilige branchenspezifische Exposition und die damit einher gehenden Gesundheitsgefahren die wesentliche Grundlage für zielgerichtete Maßnahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge.

Zur arbeitsmedizinischen Vorsorge in diesem Zusammenhang gehören:

- die arbeitsmedizinische *Beurteilung* der durch die Tätigkeiten bedingten *Gesundheitsgefährdung* einschließlich der *Empfehlung* geeigneter *Schutzmaßnahmen*,
- die *Beratung der Beschäftigten* über die mit der Tätigkeit verbundenen Gesundheitsgefährdungen einschließlich solcher, die sich aus vorhandenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen ergeben können,
- die *Aufklärung über Frühsymptome* der oben beschriebenen Erkrankungen
- die *Empfehlung von und Unterweisung in Maßnahmen der Individualprävention* (persönliche Arbeitshygiene und Schutzausrüstung)
- ggf. *spezielle arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen* (Angebotsuntersuchungen) zur Früherkennung von Gesundheitsstörungen und Berufskrankheiten,
- arbeitsmedizinisch begründete *Empfehlungen zur Überprüfung von Arbeitsplätzen* und zur Wiederholung der Gefährdungsbeurteilung,
- die *Fortentwicklung des betrieblichen Gesundheitsschutzes* auf der Grundlage gewonnener Erkenntnisse.

Allgemeine Informationen zu diesen Aspekten geben die vorangehenden Kapitel dieses Papiers. Weitere Maßnahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge sind der TRBA 300 zu entnehmen.

Die laut Biostoffverordnung (§ 5 bis 8) gebotene Gefährdungsbeurteilung vor Ort umfasst u. a. das Beiziehen und die Bewertung von Expositionsdaten aus dem Betrieb oder vergleichbaren Firmen der Branche, Informationen über Betriebsabläufe und Arbeitsverfahren, die Berücksichtigung von Erfahrungen über bekannte tätigkeitsbezogene Beschwerden oder Erkrankungen sowie Kenntnisse über spezifische Schutzmaßnahmen.

Der Betriebsarzt, im Rahmen der speziellen arbeitsmedizinischen Vorsorge betreuende Arbeitsmediziner oder Referenten bei Schulungsveranstaltungen für

betroffene Betriebe geben Arbeitgeber, Betriebsrat und Beschäftigten Informationen und Ratschläge u. a. zu Expositionen, Gefährdungen, Schutzmaßnahmen und unterstützen den Arbeitgeber bei der Auswahl des Personenkreises, dem arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden sollen (Angebotsuntersuchungen nach § 15 der Biostoffverordnung).

Regelhaft müssen nicht allen Beschäftigten einer Branche oder eines Betriebs Untersuchungen angeboten werden, sondern nur:

- den Personen aus Arbeitsbereichen bzw. mit speziellen Tätigkeiten,
- in denen (erfahrungsgemäß bzw. auf Grund von Messungen) erhöhte Expositionen gegenüber endotoxinhaltigen Bioaerosolen bekannt oder (auf Grund der Erfahrungen aus anderen Betrieben oder Messdaten) anzunehmen sind und
- bei denen auf Grund der speziellen betrieblichen Gefährdungsbeurteilung das Risiko des Auftretens von Erkrankungen erhöht ist.

Branchenspezifische Hinweise zu solchen speziellen betrieblichen Teilbereichen bzw. Tätigkeiten finden sich in Kapitel 9 .

Unabhängig von der Möglichkeit der Inanspruchnahme von Angebotsuntersuchungen durch den o.a. Personenkreis in besonderen Arbeitsbereichen besteht für alle Beschäftigten mit Exposition gegenüber endotoxinhaltigen Bioaerosolen gemäß § 11 Arbeitsschutzgesetz das Recht, sich je nach den Gefahren für ihre Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit regelmäßig arbeitsmedizinisch untersuchen zu lassen. Dies ist insbesondere bei arbeitsabhängigen Beschwerden wichtig.

Bei inhalativer Exposition gegenüber Bioaerosolen besteht das Risiko einer eventuell nur langsam fortschreitenden Entwicklung von Atemwegs- und Lungenkrankheiten (z.B. chronische Bronchitis). Daher sind Information über Gesundheitsgefahren und Beratung über mögliche Schutzmaßnahmen sowie zum Vorgehen bei Beschwerden vorrangig. Insbesondere in Betrieben, welche arbeitsmedizinisch nicht regelmäßig betreut werden, kommt der Information bereits in Berufsschulen sowie der Beratung durch Unfallversicherungsträger und staatliche Arbeitsschutzbehörden eine hohe Bedeutung zu.

Es ist zu betonen, dass arbeitsmedizinische Vorsorge bei Exposition gegenüber endotoxinhaltigen Stäuben zwar eine wichtige Maßnahme der Sekundärprävention ist, primärpräventive Maßnahmen nach Kapitel 9 dieses Beschlusses aber keinesfalls ersetzen darf.

Inhalt und Umfang der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung orientieren sich an den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen G 23 „Obstruktive Atemwegserkrankungen“.

Zum Zwecke der Verlaufkontrolle ist es ratsam, bei den Beschäftigten aus o. a. Arbeitsbereichen bereits bei Tätigkeitsbeginn Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere mit Dokumentation der Lungenfunktionsuntersuchungen, vorzunehmen.

Sollten auf Grund der ganzheitlichen Gefährdungsbeurteilung in Arbeitsbereichen mit Exposition gegenüber endotoxinhaltigen Bioaerosolen arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen auch nach anderen BG-Grundsätzen (wie z.B. G 1.4, G 26 oder anderen) vorgenommen werden, so sollten diese aus wirtschaftlichen

Erwägungen des Arbeitgebers, der Akzeptanz der Mitarbeiter und unter Berücksichtigung der relevanten Gesundheitsgefährdungen inhaltlich und zeitlich abgestimmt werden.

Persönlicher Atemschutz

Auf Grund der unterschiedlichen Expositionsbedingungen gegenüber Endotoxinen in den verschiedenen Branchen werden jeweils speziell ausgerichtete Schutzmaßnahmenkonzepte beschrieben. Dies schließt ggf. Empfehlungen zum Tragen persönlicher Schutzausrüstungen unter Beachtung der BG-Regel 190 ein:

Partikelfiltrierende Halbmasken FFP2 oder FFP3,

- die über die Kennzeichnung mit dem CE-Zeichen verfügen, das nach EN 149:2001 baumustergeprüfte, zertifizierte und qualitätsüberwachte Produkte kennzeichnet,
- über ein Ausatemventil verfügen und
- die die richtige Größe und gute Anpassung an die jeweilige Gesichtsform sicherstellen.

Ein belüfteter Helm bzw. eine belüftete Haube (ab der Klasse TN2) sind auf Grund der geringeren Belastung durch vernachlässigbaren Atemwiderstand, des Wegfalls der arbeitsmedizinischen Vorsorge nach G 26 und des Wegfalls der Tragezeitbegrenzung bevorzugt zu empfehlen.

9 Branchenspezifische Maßnahmen

Tabelle 1: Branchenspezifische Maßnahmen

Die folgenden Spalten in der Tabelle 1 verdeutlichen unter

- Branche: die jeweilige Industrie oder das Handwerk bzw. Gewerbe
- Geltungsbereich: die hierbei infolge Endotoxin-Exposition betroffenen Teilbereiche bzw. speziellen Arbeitsvorgänge / Tätigkeiten
- Branchenspezifische Schutzmaßnahmen:
Angabe spezieller Informationsschriften mit Quellenangabe oder konkreter Schutzmaßnahmen
- Arbeitsmedizinische Vorsorge:
nach durchgeführter Gefährdungsbeurteilung vor Ort
(unter Hinzuziehung von arbeitsmedizinischem Sachverstand)
entweder mit Beratung / Information (I/B) entsprechend den Erläuterungen in Kapitel 8
oder mit der Notwendigkeit des Angebotes von Vorsorgeuntersuchungen (Angebots-VSU), verbunden mit I/B vor Ort
- Endotoxinspezifische Aussagen: ggf. branchenspezifische Erkenntnisse oder spezielle Hinweise

Darüber hinaus liefern einschlägige Artikel in Fachzeitschriften, Mitteilungen, Informationsschriften und Fachveranstaltungen von betroffenen Verbänden, Unfallversicherungsträgern oder wissenschaftlichen Institutionen branchenspezifische Beiträge.

Branche	Geltungsbereich	Branchenspezifische Schutzmaßnahmen	Arbeitsmedizinische Vorsorge	Endotoxinspezifische Aussagen
Landwirtschaft	<u>Intensivtierhaltung:</u> Geflügelhaltung (Legehennenhaltung: Voliere/Bodenhaltung) Schweinehaltung	<ul style="list-style-type: none"> – Siehe Informationsbroschüren der landwirtschaftlichen BGen „Aktuelles zu Sicherheit und Gesundheitsschutz – Staub“ und „...- Tierhaltung – VSG 1.2 H 6 – TRBA 230 Atemschutz (mindestens FFP 2), z. B. <ul style="list-style-type: none"> – bei Reinigungsarbeiten im Stall – beim Ein- und Ausställen 	Information und Beratung: Arbeitnehmer sind tätigkeitsbezogen auf die mögliche Gefährdung durch Endotoxine sowie auf Schutzmaßnahmen und Verhaltensmaßnahmen hinzuweisen (Stand des Wissens). Insbesondere ist auf die Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Vorsorgeuntersuchung bei Auftreten von arbeitsabhängigen Beschwerden wie Montagsfieber, Husten über längeren Zeitraum, Kurzatmigkeit/Luftnot nach § 11 ArbSchG und § 9 VSG 1.2 hinzuweisen. <ul style="list-style-type: none"> – Angebot der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung auf Grundlage der Gefährdungsbeurteilung bei regelmäßiger Tätigkeit 	Nach Messergebnissen und einschlägiger Fachliteratur erhöhte Belastung gegenüber Endotoxinen

Branche	Geltungsbereich	Branchenspezifische Schutzmaßnahmen	Arbeitsmedizinische Vorsorge	Endotoxinspezifische Aussagen
Abwasserbehandlung	Bereiche bzw. Tätigkeiten mit erhöhter Aerosolbildung			Infektionsgefährdung durch Schmierinfektion beim Gebrauch von PSA wird insgesamt höher eingeschätzt als toxische Wirkungen, die auf Endotoxinbelastung zurückzuführen sind Hygienischen Maßnahmen kommt in diesen Arbeitsbereichen deshalb besondere Bedeutung zu (siehe TRBA 220, Absatz 6.3)
Metallbe- und verarbeitung	Tätigkeiten mit <u>wassergemischten</u> Kühlschmierstoffen	Maßnahmen sind in der BGR 143 und BGI 762 beschrieben.	Vorbehaltlich der Gefährdungsbeurteilung sind arbeitsmed. Vorsorgeuntersuchungen bei Einhaltung der Schutzmaßnahmen nicht erforderlich	Durchschnittl. Messergebnisse < 50 EU/m ³ , Spitzenwerte ca. 350 EU/m ³
	Tätigkeiten mit wässrigen Umlaufsystemen	Maßnahmen sind in der BGI 805 beschrieben. Fahrzeugwaschanlagen: Merkblatt der BGF.		z.B. wässrige Neutralreiniger, Prüf- und Kühlwasser-Kreisläufe, Fahrzeugwaschanlagen
	Instandhaltungs- oder Reinigungsarbeiten in mikrobiell kontaminierten Bereichen	Maßnahmen sind in der BGI 805 beschrieben.		z.B. im Bereich Abwasser, Abfall, mikrobiell kontaminierte Nutzfahrzeuge, Medizintechnik

Branche	Geltungsbereich	Branchenspezifische Schutzmaßnahmen	Arbeitsmedizinische Vorsorge	Endotoxinspezifische Aussagen
Textilindustrie	Natur- / Roh-Faserverarbeitung mit nicht ausreichend vorgereinigten <ul style="list-style-type: none"> - Pflanzenfasern: z.B. Baumwolle, Jute, Sisal, Hanf, Flachs u.a. - Tierhaaren: z.B. Kamel-, Ziegen- u.a. Haare, Schurwolle 	siehe Informationsschrift der Textil- und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft (TBBG): "Checkliste zur Lufthygiene -Reduzierung von Luftschadstoffen (Stäube, Keime, Endotoxine und andere luftgetragene Substanzen) - Hygienebewusstes Betreiben von Raumluftechnischen Anlagen (TA 28113)" zu beziehen über TBBG , 86132 Augsburg, oder www.textil-bg.de	generell: I / B	Unbehandelte Rohware wird regelhaft durch anschließende Verarbeitungsschritte gereinigt, so dass im Verlauf der textilen Kette (Faser → Garn → Gewebe) relativ immer weniger anhaftende Keime und Endotoxine freigesetzt werden
	Naturfaseraufbereitung: <ul style="list-style-type: none"> - Spinnerei-Vorwerk - Reisserei - Vliesfertigung 	s.o.	speziell: Angebots-VSU incl. I/B	Nach Messergebnissen und einschlägiger Fachliteratur erhöhte inhalative Belastung
	Spez. Wartungsarbeiten: <ul style="list-style-type: none"> - Reinigung von Teilen der Raumluftechn. Anlage Säuberung von Maschinen der Naturfaseraufbereitung	s.o.	speziell: Angebots-VSU incl. I/B	Bei Reinigungs- und Wartungsarbeiten an stärker biokontaminierten Anlagen ist mit hohen Luftkonzentrationen an Stäuben und Endotoxinen zu rechnen

Branche	Geltungsbereich	Branchenspezifische Schutzmaßnahmen	Arbeitsmedizinische Vorsorge	
Abfallwirtschaft	Abfallsortieranlagen Biologische Abfallbehandlung Thermische Abfallbehandlung	(TRBA 210) (TRBA 211) (TRBA 212)		BGI 853

(diese Fußnoten haben keinen Bezug!) **Anmerkung:** Die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele sind bisher **nicht** nach ihrer praxisrelevanten Bedeutung angeordnet !!!

Erläuterung zum Inhalt von Tabelle 2

In zahlreichen wissenschaftlichen Studien, die an unterschiedlichen Arbeitsplätzen durchgeführt wurden, wurden Endotoxinaktivitäten bestimmt. Je nach Studie und untersuchtem Arbeitsplatz fand man Endotoxinaktivitäten in einer Größenordnung, die von unterhalb der Nachweisgrenze bis hin zu mehreren 10.000 EU/m³ Luft reichte. In den meisten Fällen wurde die Endotoxinaktivität mit Hilfe des Limulus-Amöbozyten-Lysat-(LAL) Testes bestimmt. Teilweise wurden die Endotoxinanalysen jedoch unter sehr unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt. So wurden beispielsweise nicht nur unterschiedliche Filtermaterialien für die Probenahme verwendet, sondern auch verschiedene Extraktionsmethoden zur Aufarbeitung der Proben herangezogen (z.B. Einsatz von Tween oder Erhitzung der Proben auf 100°C). Darüber hinaus wurden einige Extrakte erst nach einer Lagerung bei -80°C bzw. 4°C bestimmt, während andere Filterextrakte ohne weitere Lagerung unmittelbar im Test eingesetzt wurden. Dass derartige Modifikationen die Testergebnisse beeinflussen können, wurde mehrfach nachgewiesen (Reynolds et al., 2002). Auch unterschiedliche Reagenzien und Testprinzipien verschiedener Hersteller (Endpunkt- oder kinetische Bestimmung) können zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Aus der bisher vorliegenden Datenbasis können daher weder präzise Angaben für einzelne Branchen entnommen werden, noch erlaubt sie die Ableitung eines Schwellen- oder Grenzwertes für Endotoxine.

Tab. 2: Untersuchungen zu Endotoxinbelastungen in unterschiedlichen Arbeitsbereichen und Branchen

Arbeitsbereich	Endotoxinaktivität	Probenahme	Endotoxinnachweis	Literatur
Zuckerrüben- verarbeitung	2,5 – 32 ng/m ³ *(25 – 320 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> • stationäre Probenahme Messungen (von Jan.–Okt.) • Aerosolmonitor (Polycarbonat-membranen) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 min. vortex in 5 ml pyrogenfreiem Wasser; • LAL-Test (E-toxate, Sigma) 	Forster et al. 1989
Kartoffelver- arbeitung	inhalable: 0,5 – 62227 EU/m ³ respirable: 1,7 – 1420 EU/m ³	<ul style="list-style-type: none"> • personengetragene und stationäre Probenahme 	LAL-Test (kinetisch), Filter in Gegenwart von Tween extrahiert	Zock et al. 1995
Tabakindustrie	Zigarrenfabrikation: 380 EU/m ³ (max) Zigarettenfabrikation: 1060 EU/m ³ (max)	<ul style="list-style-type: none"> • stationäre Probenahme (20 – 30 cm von der Atemzone der Arbeiter entfernt); • Flussrate 20 l/min.; sterile Millipore-Filter, Porengröße 0,45 µm 	modifizierte Spektrophotometrie auf Basis des LAL-Testes (Kabi Vitrum Ltd., Diagnostic Division, Uxbridge, Middlesex, UK)	Reimann et al. 2000
Getreide- verarbeitung	Gesamt-Endotoxin 2858,7 ± 7208,6 EU/m ³ respirable: 82,2 ± 277,9 EUm ³ (GM ; n=410 Getreidearbeiter)	<ul style="list-style-type: none"> • personengetragene Probenahme 	chromogener LAL-Test ohne weitere Angaben	Schwartz et al. 1995
Brauerei	0,06 – 0,927 µg/m ³ (n=4) *(600 – 9270 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> • stationäre Probenahme in der Atemzone, 	keine Angaben zur Durchführung der Extraktion und der LAL-Bestimmung	Carvalho et al. 1994
Molkerei	25,4 - 34800 EU/m ³	<ul style="list-style-type: none"> • personengetragene und stationäre Probenahme mit 25 mm DM 800 Filter in der Kassette mit einer 15 mm Ø Öffnung 	kinetisch chromogener LAL-Test (K-LAL)	Kullman et al. 1998

Arbeitsbereich	Endotoxinaktivität	Probenahme	Endotoxinnachweis	Literatur
Reisverarbeitung	Luft: 492,12 ± 246,8 ng/m ³ *(4921,2 ± 2468,0 EU/m ³) Staub: 21,23 ± 8,63 ng/mg *(212,3 ± 86,3 EU/mg)	• Probenahme in der Atemzone	<ul style="list-style-type: none"> • Filter mit 10 ml sterilem pyrogenfreiem Wasser 60 min bei RT; Extrakt zentrifugieren (1000 g, 10 min), Überstand -80°C eingefroren; • spektrophotometrische Modifikation des LAL-Gel-Testes (Pyrostat Millipore Corp.) 	Olenchock et al. 1984
Forstwirtschaft	inhalable: 0,37 – 9,11 ng/m ³ (GM) *(3,7 – 91,1 EU/m ³) respirable: 0,13 – 1,45 ng/m ³ (GM) *(1,3 – 14,5 EU/m ³)	• personengetragene Probenahme	<ul style="list-style-type: none"> • Extraktion mit 2,5 – 20 ml, abhängig vom Staubgewicht der Filter für 60 min bei RT; • Zentrifugation der dekantierten Flüssigkeit (10 min. 1000 g); • quantitativer Endpunktchromogener LAL-Test (Endospecy test kit standard Endotoxin: E.coli 0,111: B4) 	Alwis et al. 1999
	<0,25 – 34,75 ng/m ³ *(<2,5 – 347,5 EU/m ³)	• personengetragene Probenahme mit Teflonfilter	<ul style="list-style-type: none"> • Extraktion mit 20 ml Puffer (schütteln 1 h), • Ultraschallbehandlung für 60 min./20°C, • Zentrifugation 1000 g/10 min.; • LAL-Test, kinetisch, turbidimetrisch (BioWhittaker) 	Dennekamp et al. 1999

GM = geometrischer Mittelwert; * Umrechnung der Angaben von ng/m³ in EU/m³

Arbeitsbereich	Endotoxinaktivität	Probenahme	Endotoxinnachweis	Literatur
Schweinemast	2876 EU/m ³ (EU-Öko-Vo) 5544 EU/m ³ (konventionell) 14495 EU/m ³ (Tiefstreu) (Medianwerte)	<ul style="list-style-type: none"> stationäre Probenahme zu allen Jahreszeiten 	BIA-Arbeitsmappe (9450)	Hartung et al. 2004
Geflügelzucht	0,31 µg/m ³ *(3100 EU/m ³) (Durchschnittswert)	<ul style="list-style-type: none"> Anderson Sammler; stationäre Probenahme; Cellulose-Acetat-Filter (Ø 37 mm, 0,8 µm Porengröße) 	<ul style="list-style-type: none"> Filterextraktion mit 10 ml pyrogenfreiem Wasser, LAL-Test (Cape Cod Int.), gel clot-test 	Clark et al. 1983
	0,02 – 1,5 µg/m ³ *(200 – 15000 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtstaubsammlung über eine ganze Arbeitsschicht Cellulose-Acetat-Millipore-Filter personenbezogene Messung 	Filter-Elution im pyrogenfreiem Wasser, LAL-Test	Hagmar et al. 1990
	13 – 42442 EU/m ³ (personenbezogene Messwerte)	<ul style="list-style-type: none"> personengetragene Probenahme 	LAL-Test, sonst keine weiteren Angaben	Linsel et al. 2003
Tierfutterherstellung	0,2 – 470 ng/m ³ *(2 – 4700 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> personenbezogene 8 Stunden Staubbmessung 	LAL-Test	Smid et al. 1992
	0,1 – 317,2 ng/m ³ *(1 – 31702 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> personengetragene Probenahme 	QCL-Test, kinetisch chromogen (192 Test Kit; BioWhittaker)	Jorna et al. 1994

GM = geometrischer Mittelwert; * Umrechnung der Angaben von ng/m³ in EU/m³

Arbeitsbereich	Endotoxinaktivität	Probenahme	Endotoxinnachweis	Literatur
Holzverarbeitung/ Sägewerke	7 – 588 EU/m ³	<ul style="list-style-type: none"> • personengetragene Probenahme mit 25 mm Glasfaserfiltern 	keine weiteren Angaben zum LAL-Test	Douwes et al. 2000
	124 – 17000 EU/m ³ (Messwerte aus unterschiedlichen Bereichen)	<ul style="list-style-type: none"> • stationäre Probenahme in etwa 1 m Höhe (Flüssig-Impinger 30 AGI) 	<ul style="list-style-type: none"> • AGI-Lösung auf ein Gesamtvolumen von 30 ml mit 0,1% Tween 80 auffüllen, Endkonzentration 0,03% Tween; • Extrakt für Endotoxinbestimmung vor Analyse in Borosilikat-Röhrchen einfrieren, • LAL-Endpunkt chromogener Test (Ass. of Cape Cod, Woods Hole, Mass.) 	Duchaine et al. 2000
	0,24 und 4 µg/m ³ lt. Angabe 1 ng=12 EU *(2880 und 48000 EU/m ³) zwei Sägewerke untersucht, jeweils der Mittelwert aus den Best. in einem Sägewerk	<ul style="list-style-type: none"> • stationäre Probenahme (one-stage sampler; TWOMET, Polen) • PVC-Filter, AS-50 	Filter 1 h in 10 ml pyrogenfreiem Wasser bei RT extrahiert, auf 100°C für 15 min erhitzt ("Pyrotell" Limulus Reagenz; Ass. of Cape Cod, Woods Hole, Mass.) (gel tube test/clot-test)	Dutkiewicz et al. 2001
Bürräume mit mechanischer Belüftung	<27 – 800ng/m ³ *(<270 – 8000 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> • stationäre Probenahme; Millipore Feldmonitor mit Luftfiltern 	<ul style="list-style-type: none"> • LAL-Test (LAL-5000, Version 2.0, Cape Cod Inc. Woods Hole, Mass.) • Proben 30 min. auf 100°C erhitzt 	Teeuw et al. 1994

GM = geometrischer Mittelwert; * Umrechnung der Angaben von ng/m³ in EU/m³

Arbeitsbereich	Endotoxinaktivität	Probenahme	Endotoxinnachweis	Literatur
Naturfaserproduktion (Baumwolle)	0,25 – 759 ng/m ³ *(25 – 7590 EU/m ³) Angabe für den gesamten Bereich	<ul style="list-style-type: none"> stationäre Probenahme in unterschiedlichen Bereichen, 	LAL-Test, chromogen	Wang et al. 2002
	Textilfirma 1: 738 EU/m ³ – 12.038 EU/m ³ Textilfirma 2: 27 EU/m ³ – 7463 EU/m ³ (Angaben jeweils GM) kumulative Endotoxindosis/ Jahr 4020 EU/m ³ (kalkuliert)	<ul style="list-style-type: none"> stationäre Probenahme 	LAL-Test, chromogene Methode (kinetisch, QCL; BioWhittaker, Walkersville, MD)	Christiani et al. 1999
Müllverbrennung	4,8 – 346,3 EU/m ³ 29 EU/m ³ (GM)	<ul style="list-style-type: none"> personengetragene Probenahme (während einer Schicht gemessen) mehrfach in einer Anlage; Sommer- und Wintereffekte beachtet 	nach Thorne 1997	Mahar et al. 1999
Metallverarbeitung/ Kühlschmierstoffe	Endotoxinaktivität in der Luft: <0,04 – 600 ng/m ³ lt. Angabe 1 ng=12 EU *(<0,48 – 7200 EU/m ³) Endotoxin in der Kühl-/ Schmierflüssigkeit: 0,03 – 25000 ng/m ³ *(0,36 – 300000 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> sowohl stationäre als auch personengetragene Probenahme Verwendung von Glasfaserfiltern (37 mm) 	<ul style="list-style-type: none"> LAL-Test (Coatest, Endotoxin Test Kit; Kabi Vitrum Diagnostica, Schweden); pro Filter 10 ml pyrogenfreies Wasser, (horizontale Schüttlung, 90 Shakes/ min, RT, 60 min), Lagerung des Extraktes bei 4°C bis zu zwei Wochen 	Laitinen et al. 1999

GM = geometrischer Mittelwert; * Umrechnung der Angaben von ng/m³ in EU/m³

Arbeitsbereich	Endotoxinaktivität	Probenahme	Endotoxinnachweis	Literatur
Abwasser- aufbereitung	<0,04 – 350 ng/m ³ lt. Angabe 1 ng=12 EU *(0,48 – 4200 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> • Probenahme erfolgte mit Glasfaserfiltern 	LAL-Test chromogen (Coatest Endotoxin Test Kit; Kabi Vitrum Diagnostica, Schweden)	Laitinen et al. 1994
	stationäre Sammler: 0 – 185 ng/m ³ *(0 – 1850 EU/m ³) personengetragene Messungen: 0,1 – 27,2 ng/m ³ *(1 – 272 EU/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> • sowohl personengetragene als auch stationäre Probenahme 	---	Thorn et al. 2002

GM = geometrischer Mittelwert; * Umrechnung der Angaben von ng/m³ in EU/m³

10 Literatur

Alwis, K., Mandryk, J., Hocking, A. (1999). Exposure to Biohazards in Wood Dust: Bacteria, Fungi, Endotoxins, and (1-3)- β -D-Glucans. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* **14**(9), 598 - 608.

Arbour, N., Lorenz, E., Schutte, B., Zabner, J., Kline, J., Jones, M., Frees, K., Watt, J., Schwartz, D. (2000). TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature Genetics* **25**, 187.

Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (Hrsg.), Gentner Verlag Stuttgart, 1998.

BIA-Arbeitsmappe (2002), Hrsg: Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Erich Schmidt Verlag, ISBN 3 503 02085 3: Verfahren zur Bestimmung der Endotoxinkonzentrationen, Kennzahl 9450, neu in 28. Lfg. IV/02.

Castellan, R.M., Olenchock, S.A., Kinsley, K.B., und Hankinson, J.L. (1987). Inhaled Endotoxin and Decreased Spirometric Values. *New England J of Med* **317**, 605-610.

Carvalho, M., Gomes, MJM, Duarte, G., Santos, O., Henriques, J., Mendes, B., Marques, A., Avila, R. (1994). Symptoms and exposure to endotoxin among brewery employees. *American Journal of Industrial Medicine* **25**, 113 - 115.

Christiani DC, Ye TT, Zhang S, Wegman DH, Eisen EA, Ryan LA, Olenchock SA, Pothier L, Dai HL: Cotton dust and endotoxin exposure and long-term decline in lung function: results of a longitudinal study. *American Journal of Industrial Medicine* 1999; 35: 321-331

Clark, S. (1983). Airborne Bacteria, Endotoxin and Fungi in Dust in Poultry and Swine Confinement Buildings. *American Industrial Hygiene Association Journal* **44**, 537 - 541.

Dennekamp, M., Demers, P., Bartlett, K., Davies, H., Teschke, K. (1999). Endotoxin Exposure Among Softwood Lumber Mill Workers In The Canadian Province Of British Columbia. *Annals of agricultural and environmental medicine* **6**, 141 - 146.

Douwes, J., McLean, D., van, der, Maarl, E., Heederik, D., Pearce, N. (2000). Worker Exposures to Airborne Dust, Endotoxin and β (1,3)-Glucan in Two New Zealand Sawmills. *American Journal of Industrial Medicine* **38**, 426 - 430.

Douwes, J., Pearce, N., Heederik, D. (2002). Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? *Thorax* **57**, 86 - 90.

Duchaine, C., Meriaux, A., Thorne, P., Cormier, Y. (2000). Assessment of Particulates and Bioaerosols in Eastern Canadian Sawmills. *American Industrial Hygiene Association Journal* **61**, 727 - 732.

Dunn, A. (1992). Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther* **261**, 964 - 969.

Dutkiewicz, J., Krysinska-Traczyk, E., Prazmo, Z., Skorska, C., Sitkowska, J. (2001). Exposure to Airborne Microorganisms in Polish Sawmills. *Annals of agricultural and environmental medicine* **8**, 71 - 80.

Fennrich S., Zucker B-A., Hartung T. (2000). Beispiel eines neuen Einsatzbereiches des humanen Vollbluttests: Entwicklung eines Messverfahrens zur Abschätzung der gesundheitlichen Gefährdung durch luftgetragene mikrobielle Verunreinigungen, *Altex* **18**, 41-46.

Forster, H.W., Crook, B. und Platts, B.W. (1989). Investigation of organic aerosols generated during sugar beet slicing. *American Industrial Hygiene Association Journal* **50**, S. 44-50.

Hagmar, L., Schutz, A., Hallberg, T., Sjöholm, A. (1990). Health effects of exposure to endotoxins and organic dust in poultry slaughter-house workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* **62**, 159 - 164.

Hartung E, Ollesch K, Häußermann A, Rieger MA, Diefenbach H, Sundrum A, Ebke M, Lohmeyer M: Stallluftqualität und Arbeitsplatzbelastungen in unterschiedlichen Mastschweinehaltungsverfahren. *Agrartechnische Forschung* 2004; 10: 47-53

Jorna, T..J., Borm, P..A., Valks, J., Houba, R., Wouters, E..M. (1994). Respiratory symptoms and lung function in animal feed workers. *Chest* **106**, 1050 - 1055.

Kullman, G., Thorne, P., Waldron, P., Marx, J., Ault, B., Lewis, D., Siegel, P., Olenchock, S., Merchant, J. (1998). Organic Dust Exposures from Work in Dairy Barns. *American Industrial Hygiene Association Journal* **59**, 403 - 413.

Laitinen, S., Kangas, J., Kotimaa, M., Liesivuori, J., Martikainen, P., Nealainen, A., Sarantila, R., Husman, K. (1994). Worker' Exposure to airborne bacteria and endotoxins at industrial wastewater treatment plants. *American Industrial Hygiene Association Journal* **55 (11)**, 1055 - 1060.

Laitinen, S., Linnainmaa, M., Laitinen, J., Kiviranta, H., Reiman, M., Liesivuori, J. (1999). Endotoxins and IgG antibodies as indicators of occupational exposure to the microbial contaminants of metal-working fluids. *International Archives of Occupational and Environmental* **72**, 443 - 450.

Lange, J.H., Mastrangelo, G., Fedeli, U., Rylander, R., Christiani, D.C. (2004). A benefit of reducing lung cancer incidence in women occupationally exposed to cotton textile dust. *American Journal of Industrial Medicine* **45**, 388 - 389.

Lien, E., Means, T., Heine, H. (2000). Toll-like receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest* **105**, 497 - 504.

Linsel, G., Doering, C., Duggal, S., Hartung, J., Koch, A., Kottmair, A., Lohmeyer, M., Schierl, R., Weist, K., Zucker, B. (2002). Ergebnisse eines Ringversuches zur Messung luftgetragener Endotoxine. *VDI-Berichte* Nr. **1656**, 329-339.

Linsel, G., Backé, E., Brehme, G., Jäckel, R., Lotz, G., Zucker, B. (2003). Anwendung eines Vollbluttests zur Messung luftgetragener Endotoxine in der Landwirtschaft, In *Dokumentationsband 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin*, Dresden 2003, im Druck.

Mahar, S., Reynolds, S., Thorne, P. (1999). Worker Exposures to Particulates, Endotoxins, and Bioaerosols in Two Refuse-Derived Fuel Plants. *American Industrial Hygiene Association Journal* **60**, 679 - 683.

Martin, T. (2000). Recognition of bacterial endotoxin in the lung. *Am J Resp Cell Mol Biol* **23**, 128 - 132.

Neumann, H.-D., Mathys, W., Raulf-Heimsoth, M., Becker, G., Balfanz, J. (2001). Gefährdung von Beschäftigten bei der Abfallsammlung und -abfuhr durch Keimexpositionen. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund / Berlin (Hrsg.), Fb 920.

Niederländische Expertenkommission (1998), Endotoxins, Health-based recommended occupational exposure limit. Dutch expert committee on occupational standards, a Committee of the Health Council of the Netherlands, 1998/03 WGD.

Olenchock, S.A., Christiani, D.C., Mull, J.C., Shen, Y.E., Lu, P.L. (1984). Airborne endotoxins in a rice production commune in the People's Republic of China. *Journal of Toxicology and Environmental Health* **13**, 545 - 51.

Reiman, M., Uitti, J. (2000). Exposure to microbes, endotoxins and total dust in cigarette and cigar manufacturing: an evaluation of health hazards. *Annals of Occupational Hygiene* **44**, 467 - 473.

Reynolds, S. J., Thorne, P. S., Donham, K. J., Croteau, E. A., Kells, K. M. Lewis, D., Whitmer, M., Heederik, D. J. J., Douwes, J., Connaughton, I., Koch, S., Malmberg, P., Larsson, B. M., Milton, D. K.: Comparison of endotoxin assays using agricultural dusts, *American Industrial Hygiene Association Journal* 2002; **62**, 430-438

Rylander, R. (1994). The Clinical Panorama. In Rylander R., Jacobs R. (Eds.) *Organic Dusts Exposure, Effects, and Prevention*, CRC Press, Inc. Lewis Publisher 117-123.

Rylander, R. (1999). Health effects among workers in sewage treatment plants. *Occupational and Environmental Medicine* **56**, 354 - 357.

Rylander, R. (2002). Endotoxin in the environment--exposure and effects. *J Endox Res* **8**, 241 - 252.

Schwartz, D., Donham, K., Olenchock, S., Pependorf, W., VanFossen, D., Burmeister, L., Merchant, J. (1995). Determinants of Longitudinal changes in spirometric function among swine confinement operators and farmers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **151**, 47 - 53.

Schwartz, D., Thorne, P., Yagla, S., Burmeister, L., Olenchock, S., Watt, C., Quinn, T. (1995). The Role of Endotoxin in Grain Dust-induced Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **152**, 603 - 608.

Smid, T., Heederik, D. und Houba, R. (1992). Dust- and Endotoxin-related Respiratory Effects in the Animal Feed Industry. *Am Rev Respir Dis* **146**, 1474-1479.

Smid, T. (1993). Exposure to organic dust and respiratory disorders: an epidemiological study in the animal feed industry. In Thesis vakgroep Humane Epidemiologie en Gezondheidsleer, Landbouw Universiteit Wageningen.

Teeuw, K., Vandenbroucke-graals, C..J., Verhoef, J. (1994). Airborne gram negative bacteria and endotoxin in sick building syndrome - A study in Dutch governmental office buildings. *Archives of Internal Medicine* **154**, 2339 - 2345.

Thorn, J., Beijer, L., Jonsson, T., Rylander, R. (2002). Measurement Strategies for the Determination of Airborne Bacterial Endotoxin in Sewage Treatment Plants. *Annals of Occupational Hygiene* **46, No.6**, 549 - 554.

Ulmer, A. (1997). Biochemistry and Cell Biology of Endotoxin. *Intern J Occup Environm Hlth* **Suppl.3,1**, S8.

Wang XR, Pan LD, Zhang HX, Sun BX, Dai HL, Christiani DC: Follow-up study of respiratory health of newly-hired female cotton textile workers. *Am J Ind Med* 2002; 41: 111-118

Zock, J., Heederik, D., Doekes, G. (1998). Evaluation of chronic respiratory effects in the potato processing industry: indications of a healthy worker effect? *Occupational and Environmental Medicine* **55**, 823 - 827.