



Metallarbeiterlunge durch kontaminierte Kühlschmierstoffe

IPA erweitert Diagnostikspektrum für den Nachweis einer exogen allergischen Alveolitis



Sabine Kespohl, Monika Raulf

Die Identifizierung des ursächlichen Auslösers ist bei Verdacht auf eine exogen allergische Alveolitis, wie beispielsweise bei der Metallarbeiterlunge, sehr wichtig – auch, um am Arbeitsplatz geeignete Präventionsmaßnahmen einleiten zu können. Die Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern kann bei der Diagnose und der Ergreifung von individuellen therapeutischen Maßnahmen von großer Bedeutung sein. Das IPA hat das Spektrum der serologischen IgG-Testung bei Verdacht auf Metallarbeiterlunge jetzt auch um den Nachweis des Mycobacterium immunogenum für die individuelle Diagnostik erweitert.

Kurz gefasst

Bei Verdacht auf eine Metallarbeiterlunge ist es wichtig, den Zusammenhang zwischen Antigenexposition am Arbeitsplatz und der Erkrankung nachzuweisen

Der Nachweis kann durch die Bestimmung spezifischer IgG-Konzentrationen gegen typische mikrobielle Antigene im Serum des Beschäftigten erfolgen

Als mögliche Krankheitsauslöser können sowohl typische Kühlschmierstoff-Bakterien wie *Pseudomonas*-Arten als auch Schimmelpilzarten vom Arbeitsplatz fungieren

Ursache der Metallarbeiterlunge

Kühlschmierstoffe (KSS) werden bei der Metallverarbeitung immer dann eingesetzt, wenn es um die Verminderung von Reibung zwischen Werkzeug und Bauteil oder um Wärmeabführung bei der Metallverarbeitung geht. Bei diesen Prozessen können Dämpfe und Aerosole entstehen, die, wenn sie eingeatmet werden, zu Reizungen und Erkrankungen der Atemwege führen können. Insbesondere wassermischbare KSS können mit Mikroorganismen kontaminiert sein. Über die Aerosolbildung während der Metallverarbeitung kann es dann zu Expositionen der Beschäftigten gegen mikrobielle Komponenten kommen. Häufig handelt es sich

um Bakterien, die in geringen Konzentrationen im Wasser, das für die Herstellung der Kühlschmierstoff-Emulsion benutzt wird, vorhanden sind. Hier sind insbesondere Bakterien der Gattung *Pseudomonas* und *Mycobacterium* zu nennen. Diese mikrobiellen Kontaminationen können die Ursache einer exogen allergischen Alveolitis (EAA) sein, die bei Beschäftigten in der Metallverarbeitung entstehen kann. Die EAA ist eine allergisch bedingte Entzündung der Lungenbläschen, die durch das wiederholte Einatmen von organischen Partikeln – meistens Schimmelpilze oder Bakterien, Vogelfedern beziehungsweise Tierstäube oder Pflanzenstäube – ausgelöst werden kann.

Die EAA ist eine sehr seltene interstitielle Lungenkrankheit mit einer Inzidenz von 0,5 – 2 Fällen bei einer Million Menschen pro Jahr in Europa. Sind in einem gewerblichen Betrieb mehrere Beschäftigte an einer EAA erkrankt, spricht man von einem EAA-Ausbruch. Die meisten EAA-Ausbrüche wurden in großen Automobilwerken vor allem in den USA und in geringerem Umfang in Großbritannien, Kroatien und Frankreich im Zusammenhang mit kontaminierten KSS-Abscheidungen dokumentiert (Burton et al. 2012). Die zunehmende klinische Bedeutung der Metallarbeiterlunge wurde auch durch epidemiologische Daten (Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease, SWORD) aus Großbritannien unterstützt. Sie zeigten, dass die Exposition gegenüber KSS zwischen 1996 und 2015 mit circa 70 Fällen als häufigste Ursache einer berufsbedingten EAA in Großbritannien angegeben wurde (Barber et al. 2017). In Deutschland

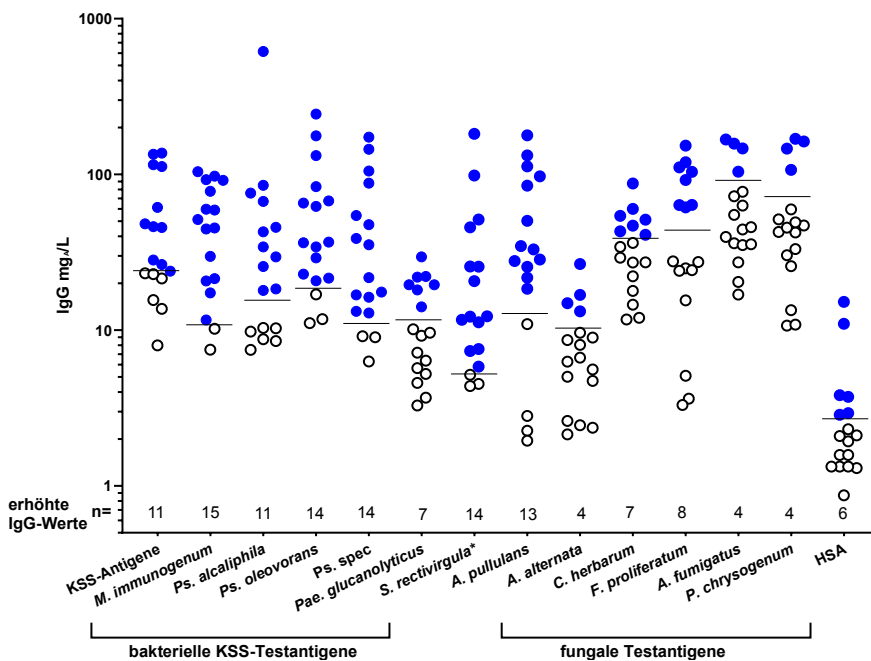


Abb. 1
 Serologische IgG-Konzentration gegen mikrobielle Antigene aus Kühlschmierstoffen von Beschäftigten mit Verdacht auf Metallarbeiterlunge. Antigen spezifische cut-off Werte (95% Quantil der Referenzgruppe) sind als Striche dargestellt, ● erhöhte IgG-Konzentrationen, ○ nicht erhöhte Werte, * Aktinomyzet/Bakterium, HSA = humanes Serum Albumin.

Info

- *Mycobacterium immunogenum* ist ein Bakterium. Es gehört zu den schnellwachsenden, nicht tuberkulösen Mykobakterien und wurde 2001 genetisch charakterisiert (Wilson RW et al.).
- Der Nachweis von *Mycobacterium immunogenum* an Arbeitsplätzen ist mit klassischen Kultivierungsmethoden schwierig, daher wird das Auftreten möglicherweise unterschätzt.
- Klinisch relevante Erkrankungen durch KSS wurden sowohl an der Haut aber auch an den Atemwegen/Lunge beschrieben und sollten Beachtung finden.
- Durch wiederholte Exposition mit mikrobiell kontaminierten KSS kann eine interstitielle Lungentzündung (exogen allergische Alveolitis, EAA) hervorgerufen werden.

wurden im Zeitraum 1999 bis 2022 laut Berufskrankheiten Dokumentation der DGUV insgesamt 39 anerkannte Fälle einer beruflichen EAA (BK-Nr. 4201) im Bereich Metallarbeit, Mechanik und verwandten Berufen dokumentiert, deren Auslöser Bakterien oder Schimmelpilze waren.

KSS-Testpanel mit bakteriellen und pilzlichen Antigenen etabliert

Generell ist die Diagnose einer EAA komplex und es müssen verschiedene Kriterien erfüllt sein. Dazu gehören eine typische Antigenexposition, expositions- und/oder zeitabhängige Symptome vier bis acht Stunden nach der Exposition sowie der Nachweis von antigenspezifischen IgG-Antikörpern im Serum. Obwohl es bisher zwar keinen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein spezifischer Mikroorganismen in KSS und einer EAA-Erkrankung gibt, existieren starke Zusammenhänge zwischen erhöhten spezifischen IgG-Konzentrationen gegen KSS-Antigene und den typischen EAA-Symptomen bei exponierten Personen (Burton et al. 2012). Studien zu erhöhten spezifischen IgG-Antikörpern bei Arbeitnehmenden mit einer Metallarbeiterlunge zeigten, dass ein breites Spektrum mikrobieller Antigene erkannt wurde. Darunter verschiedene Bakterien wie Pseudomonaden, Mykobakterien und Pilze, die an KSS-Arbeitsplätzen vorkommen. Hier einen zuverlässigen Zusammenhang

zwischen mikrobieller Belastung am Arbeitsplatz und Metallarbeiterlunge herzustellen, ist ein wichtiger Baustein bei der Diagnose, der bislang nicht zur Verfügung stand. Ziel einer aktuellen Studie des IPA in Kooperation mit der Berufsgenossenschaft Holz und Metall war es daher, ein relevantes KSS-Testpanel mit bakteriellen und pilzlichen Antigenen für die spezifische IgG-Bestimmung bei Beschäftigten mit Verdacht auf Metallarbeiterlunge zu etablieren. Weiterhin wurden mögliche IgG-Kreuzreaktionen zwischen den mikrobiellen Antigenen untersucht.

Serologische IgG-Befunde bei Verdacht auf Metallarbeiterlunge

Insgesamt 30 Verdachtsfälle einer Metallarbeiterlunge wurden im Rahmen gutachterlicher Verfahren serologisch am IPA untersucht (Kespohl et al. 2023). Davon zeigten 17 mindestens eine erhöhte IgG-Konzentration gegen die hergestellten KSS-spezifischen bakteriellen Antigene (Abb. 1). Von den 17 Seren wiesen 15 erhöhte IgG-Konzentrationen gegen *M. immunogenum*-Antigene auf, gefolgt von verschiedenen Pseudomonas-Antigenen: *Ps. alcaliphila* mit 65 %, *Ps. oleovorans* und *Ps. spec* mit jeweils 82 %. Im Gegensatz dazu war die IgG-Reaktivität auf *Paenibacillus (Pae.) glucanolyticus*-Antigene nur in sieben von 17 Fällen nachweisbar. Zusätzlich zu den bakteriellen KSS-Antigenen wurden auch IgG-Konzentrationen für verschiedene Schimmelpilzantigene sowie gegen das bakterielle Antigen *Saccharopolyspora S. reactivigula* gemessen. Als wichtige Antigene erwiesen sich *S. reactivigula* mit erhöhten IgG-Konzentrationen bei 82 % der getesteten Proben und *Aureobasidium (A.) pullulans* mit 77 %. Alle weiteren Schimmelpilzarten, darunter typische Außenluft-Schimmelpilze wie *Alternaria (A.)*



Spezifische Antigen-Kopplung an ImmunoCAPs

Kühlschmierstoffantigene und Bakterien (Metallarbeiterlunge)	
Name	Code
Kühlschmierstoffantigene	bg486
<i>Pseudomonas alcaliphila</i>	bg457
<i>Pseudomonas oleovorans</i>	bg453
<i>Pseudomonas spec.</i>	bg455
<i>Paenibacillus gluconolyticus</i>	bg454
<i>Mycobacterium immunogenum</i>	bg509

Palette der serologischen IgG-Testtools für mikrobielle Komponenten aus Kühlschmierstoffen

alternata und *Cladosporium (C.) herbarum* sowie Innenraum Schimmelpilze *Aspergillus (A.) fumigatus* und *Penicillium (P.) chrysogenum* und *Fusarium (F.) proliferatum* waren weniger relevant für die Metallarbeiterlunge.

Als Spezifitätskontrolle wurde die IgG-Bindung an humanes Serumalbumin (HSA) gemessen, die in sechs der 17 Seren minimal erhöht war im Gegensatz zu spezifischen IgG-Konzentrationen gegen die KSS spezifischen Antigene. Im Rahmen einer früheren Begutachtung wurden aus zwei KSS-Arbeitsplatzproben Antigene gereinigt, die als mögliches serologisches Screening-Instrument validiert wurden (Kespohl et al. 2020). In der aktuellen Untersuchung wiesen elf von 17 Seren erhöhte IgG-Konzentrationen gegen das KSS-Antigengemisch auf. Somit ist die Funktion als alleiniges Screening-Instrument nicht ausreichend.

Um mögliche IgG-Kreuzreaktionen gegen mikrobielle Antigene abschätzen zu können, erfolgte eine Berechnung der Korrelationen aller gemessenen spezifischen IgG-Konzentrationen. Die deutlichsten Korrelationen bestanden bei den bakteriellen Antigenen zwischen den verschiedenen Pseudomonaden (*Ps. oleovorans*, *Ps. alcaliphila*, *Ps. spec.*), sowie zum KSS-Antigengemisch. Bei den fungalen Antigenen waren IgG-Konzentrationen gegen *A. fumigatus* und *P. chrysogenum* sowie zwischen *A. pullulans* und *F. proliferatum* signifikant korreliert. Die IgG-Antwort auf *M. immunogenum* zeigte keine signifikante Beziehung zu anderen mikrobiellen Antigenen. Interessanterweise bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen bakteriellen KSS-Antigenen und fungalen Antigenen.

Fazit für die Praxis

Für die serologische IgG-Diagnostik bei Verdacht auf eine Metallarbeiterlunge sollte immer mindestens ein Pseudomonaden-Antigen plus *M. immunogenum* getestet werden. Bei möglicher Schimmelpilzexposition empfiehlt sich, diese Antigene ebenfalls in das Testrepertoire aufzunehmen. Im Rahmen gutachterlicher Fragestellungen kann diese spezifische IgG-Diagnostik auf KSS-relevante Antigene und Schimmelpilze im IPA angefordert werden (www.dguv.de/ipa) und zur Klärung eines EAA-Verdachts beitragen.

Die Autorinnen:

Dr. Sabine Kespohl
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Literatur

Barber CM, Wiggans RE, Carder M, Agius R. Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015. *Occup Environ Med* 2017; 74: 528–530. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103838>.

Burton CM, Crook B, Scaife H, Evans GS, Barber CM. Systematic Review of Respiratory Outbreaks Associated with Exposure to Water-Based Metalworking Fluids. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 374–388. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mer121>.

Kespohl S, Warfolomeow I, Schneider G, Maryska S, Meurer U, Raulf M. Microbial contamination in water-based metalworking fluid as trigger for occupational hypersensitivity pneumonitis - development of specific IgG tools for a suspected clinical case. *Allergol Select* 2020; 4: 110–117. <https://doi.org/10.5414/ALX02124E>.

Kespohl S, Warfolomeow I, Merget R, Brüning T, Raulf M. Hypersensitivity pneumonitis due to metal working fluids: Detection of specific IgG antibodies to microbial antigens. *Respir Physiol Neurobiol* 2023; 315: 104107. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2023.104107>.

Wilson RW, Steingrube VA, Böttger EC, Springer B, Brown-Elliott BA, Vincent V, Jost KC, Zhang Y, Garcia MJ, Chiu SH, Onyi GO, Rossmoore H, Nash DR, Wallace RJ. *Mycobacterium immunogenum* sp. nov., a novel species related to *Mycobacterium abscessus* and associated with clinical disease, pseudo-outbreaks and contaminated metalworking fluids: an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001; 51: 1751-1764. <https://doi.org/10.1099/00207713-51-5-1751>.