

Arbeitsplatzgrenzwerte für Stoffe mit einer Reiz- und Geruchswirkung

T. Brüning
K. Sucker

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e. V.,
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA) (Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Brüning)

(eingegangen am 22.03.2022, angenommen am 10.06.2022)

ABSTRACT / ZUSAMMENFASSUNG

Occupational exposure limits for substances having an irritant and odoriferous effect

“Fresh, clean air” is a characteristic of the quality of the air we breathe. The perception of an unpleasant or unexpected odour is often interpreted as an indication of pollution and is associated with concerns about adverse health effects. The frequently asked question is then: Does it only smell, or is it also harmful to health?

If hazardous substances are handled at a workplace, the occupational exposure limit protects against a health hazard. In an indoor workplace, e.g. an office, this is the indoor guide value II. Both assessment values are derived on the basis of current toxicological and epidemiological findings from animal and human studies on dose-response relationships from the odour threshold to the irritation threshold.

This paper provides an insight into the conceptual considerations and procedures underlying the derivation of occupational exposure limits for substances having an irritant and odoriferous effect.

Keywords: odour nuisance – sensory irritation – experimental human studies – limit derivation

ASU *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2022; 57: 448–455
doi:10.17147/asu-1-204767

Arbeitsplatzgrenzwerte für Stoffe mit einer Reiz- und Geruchswirkung

„Frische, saubere Luft“ ist ein Merkmal für die wahrgenommene Qualität der Atemluft. Die Wahrnehmung eines unangenehmen oder unerwarteten Geruchs wird vielfach als Hinweis auf eine Schadstoffbelastung interpretiert und ist mit der Sorge über gesundheitsschädliche Wirkungen verbunden. Die häufig gestellte Frage lautet dann: Riecht es nur oder ist es auch gesundheitsschädlich?

Wird an einem Arbeitsplatz mit Gefahrstoffen umgegangen, schützt der Arbeitsplatzgrenzwert vor einer gesundheitlichen Gefährdung. Am Innenraumarbeitsplatz, z. B. in einem Büro, ist das der Innenraum-Richtwert II. Beide Beurteilungswerte werden auf Basis der gegenwärtigen toxikologischen und epidemiologischen Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen und aus Humanstudien zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen von der Geruchs- bis hin zur Irritationsschwelle abgeleitet.

Dieser Beitrag gibt einen Einblick in die zugrundeliegenden konzeptionellen Überlegungen und Verfahrensweisen bei der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten für Stoffe mit einer Reiz- und Geruchswirkung.

Schlüsselwörter: Geruchsbelästigung – sensorische Reizwirkung – experimentelle Humanstudien – Grenzwertableitung

Hintergrund

Im Arbeitsumfeld können Gefahrstoffe in der Gasphase und als Aerosol, das heißt als Flüssigkeitströpfchen, vorkommen. Das Einatmen ist mengenmäßig der Hauptexpositionsweg für die meisten Arbeitsstoffe. Bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken im Umgang mit Gefahrstoffen werden zunächst einmal immer alle verfügbaren Toxizitätsdaten aus Human-, Tier- und anderen experimentellen Studien sowie Hintergrunddaten für die betreffende Substanz zusammengestellt und umfassend geprüft. Das Ziel ist festzustellen, welches der empfindlichste Endpunkt mit gesundheitlicher Relevanz ist. Dabei wird zwischen lokalen und systemischen, das heißt den gesamten Körper betreffenden Effekten unterschieden. Lokale Effekte beschränken sich auf den Teil des Organismus, an dem es zum ersten Kontakt mit dem Stoff kommt. Zu den lokalen Effekten

zählen sensorische Reizwirkungen an den Augen und den oberen Atemwegen, das heißt Nasenhöhle, Rachenhöhle und Kehlkopf. Die Stoffe gelangen an die Schleimhäute und interagieren mit den Rezeptoren des Nervus trigeminus, die für die sensorische Reizwirkung (trigeminal Wahrnehmung) verantwortlich sind. In der Nase aktivieren chemische Stoffe außerdem noch die Rezeptoren des Nervus olfactorius, die für den Geruchssinn (olfaktorische Wahrnehmung) verantwortlich sind.

Ausgangspunkt für die Festlegung von gesundheitsbasierten Grenzwerten für Stoffe mit lokalen Effekten an den Augen und den oberen Atemwegen als empfindlichen Endpunkt ist die Vermeidung sensorischer Reizwirkungen. Am gewerblichen Arbeitsplatz sind das die Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900) und am Innenraumarbeitsplatz, wie zum Beispiel Büros, die Innenraum-Richtwerte (Breuer et al. 2007). Die reine Wahrnehmung eines Arbeitsstoffes, auch wenn

der Geruch unangenehm und „belästigend“ ist, stellt noch keinen gesundheitsrelevanten Effekt dar. Besitzt ein Arbeitsstoff jedoch einen sehr unangenehmen Geruch, kann bei andauernden intensiven oder ekelerregenden Gerüchen eine sogenannte unangemessene Belästigung auftreten. Eine unangemessene Belästigung stellt einen relevanten Endpunkt, also einen adversen Effekt dar. Da manche Arbeitsstoffe auch bei niedrigen Konzentrationen noch sehr geruchsintensiv sein können, werden diese Stoffe in der aktuellen Ausgabe der MAK- und BAT-Werte-Liste 2021 nun mit einer entsprechenden Fußnote versehen: „Auch bei Einhaltung des MAK-Werts sind im Einzelfall ‚Geruchs-assoziierte‘ Symptome nicht auszuschließen“ (DFG 2021, Abschn. I e).

Um Geruchwirkungen am Innenraumarbeitsplatz zu untersuchen, stehen mittlerweile standardisierte Erhebungsinstrumente zur Verfügung. Dazu gehören zum einen Fragebogenmethoden, um die Geruchssituation aus Sicht der Betroffenen zu erfassen (Sucker et al. 2021). Zum anderen kann auch das Ausmaß der Geruchsbelastung selbst gemessen werden. Die Richtlinie DIN ISO 16000-30 (2015) beschreibt, wie Geruchsprüfungen der Luft in Innenräumen mit geschulten oder ungeschulten Prüfern durchgeführt werden. Die Geruchsprüfung erfolgt entweder direkt vor Ort oder nach einer Luftprobenahme im Labor. Es wird eine sensorische Bewertung im Hinblick auf die Akzeptanz, die Intensität und die Hedonik vorgenommen. Für die Bewertung der Zumutbarkeit eines Geruchs leistet diese Form der Untersuchung einen wertvollen Beitrag.

Im Folgenden werden die physiologischen Grundlagen der Geruchs- und sensorischen Reizwahrnehmung kurz zusammengefasst und anschließend die Geruchs- und Reizwirkungen beschrieben. Schließlich wird das Vorgehen bei der Grenzwertableitung für Stoffe mit lokalen Effekten dargestellt.

Geruchswahrnehmung

Die Geruchswahrnehmung beruht auf der Wechselwirkung von chemischen Molekülen mit den olfaktorischen Rezeptoren des Riechepithels, das am Dach der Nasenhöhle liegt (Hatt 2019). Das Riechepithel besteht aus Stützzellen, etwa 30 Millionen Riechsinneszellen und Basalzellen. Riechsinneszellen sind Nervenzellen, die alle vier bis sechs Wochen durch das Ausdifferenzieren von Basalzellen (adulte Stammzellen) erneuert werden. Auf diese Weise kann der Verlust von Riechsinneszellen beispielsweise durch einen Infekt ausgeglichen werden. Es gibt etwa 350 verschiedene Rezeptortypen, die eine hohe Spezifität, das heißt eine bevorzugte Empfindlichkeit für bestimmte Molekulareigenschaften haben, aber auch eine hohe Toleranz gegenüber weiteren Merkmalen. Das macht es so schwierig, auf Basis der Molekülstruktur die Geruchswirkung vorherzusagen.

Die chemischen Geruchsreize werden auf der Ebene der Riechsinneszellen in elektrische Nervenimpulse umgewandelt (Albrecht u. Wiesmann 2006). Über ihre Fortsätze sind die Riechsinneszellen mit Mitralzellen in den Glomeruli des Riechkolbens (Bulbus olfactorius) verbunden. In einem Glomerulus werden die Informationen aus mehr als 1000 Riechsinneszellen des gleichen Typs gebündelt. Durch die starke Konvergenz und mit Hilfe von hemmenden Interneuronen findet auf der Ebene der Glomeruli eine Signalverarbeitung und Kontrastverschärfung statt. Auf diese Weise werden eine hohe

Empfindlichkeitssteigerung bei gleichen Gerüchen und ein schärferes Unterscheidungsvermögen bei verschiedenen Gerüchen erreicht. Die Weiterleitung des neuronalen Aktivierungsmusters vom Riechkolben zum Kortex ohne Verarbeitung im Thalamus und die vielfältigen Verbindungen mit dem limbischen System erklären den engen Zusammenhang zwischen der Geruchswahrnehmung und vegetativen sowie emotionalen Reaktionen. Verschaltungen mit der Amygdala und dem Hippokampus sorgen für die Verknüpfung der Geruchsinformation mit Inhalten, Erinnerungen, Assoziationen und Motivation. Über den Hypothalamus wirken die Geruchssignale direkt auf das endokrine System. Von hier aus können vegetative Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen) ausgelöst werden. Über die Verbindungen zum Hirnstamm haben die Geruchsreize Einfluss auf Speichelsekretion und Schlucken. Parallel zur unterbewussten Verarbeitung der Geruchsinformationen werden Impulse in höhere und entwicklungsgeschichtlich jüngere Gehirnzentren gesendet. Über die primäre Riechrinde (piriformer Kortex) zum Thalamus und weiter zur sekundären Riechrinde (orbitofrontaler Kortex) entsteht ein bewusster Geruchseindruck und das Erkennen des Geruchsstoffs findet statt.

Sensorische Reizwahrnehmung

Eine wichtige Funktion des Nervus trigeminus ist der Schutz des Gewebes vor einer Schädigung durch mechanische, thermische oder chemische Reize, die durch Rezeptoren in den freien Nervenendigungen in elektrische Signale umgewandelt werden (Hatt 2019). Zu den unterschiedlichen Rezeptoren gehört auch die Familie der transienten Rezeptorpotenzial-Ionenkanäle (TRPs) (Hatt 2019). Der Vanilloid-Rezeptor TRPV1 wird durch Hitze von 42–45 °C und durch die Substanz Capsaicin (Chili) aktiviert, TRPM8 durch Kältereize von 26 °C und durch Menthol, TRPA1 durch Kältereize von 17 °C und durch Senföl oder Ingwer (Julius 2013). Der TRPA1-Rezeptor ist beispielsweise auch an der durch Styrol oder Naphthalin ausgelösten sensorischen Reizwirkung beteiligt (Lanosa et al. 2010). Als neurogene Entzündung wird die schnell eintretende Rötung der Haut beispielsweise nach einem Kratzer bezeichnet, da sie auf der Freisetzung von sogenannten Neuropeptiden (z. B. Substanz P und Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP) beruht. Sie bewirken eine lokale Änderung der Durchblutung und der Gefäßpermeabilität im Gewebe. Die Weiterleitung des Signals erfolgt zunächst schnell über myelinisierte A-delta-Fasern mit Leitungsgeschwindigkeiten zwischen 2,5 und 30 m/s als scharfe und stechende Empfindung und anschließend langsamer über unmyelinisierte C-Fasern mit Leitungsgeschwindigkeiten von unter 2,5 m/s als dumpfe und brennende Empfindung.

Eine umfassendere Darstellung der Morphologie und Physiologie der Augen und der oberen Atemwege (Nasen- und Rachenhöhle) im Zusammenhang mit der sensorischen Reizwahrnehmung ist in Brüning et al. (2014) zu finden.

Geruchswirkungen

„Geruchs-assoziierte“ Symptome

Vor allem unangenehme oder sehr geruchsintensive Stoffe können bei manchen Personen sogenannte „Geruchs-assoziierte“ Symptome wie Übelkeit oder Kopfschmerz auslösen. Ekel und Übelkeit aus-

lösende Gerüche gelten bei der Beurteilung von Gerüchen in der Außenluft als schädliche Umwelteinwirkung (TA Luft, Anhang 7, 2021). Ein Beispiel dafür wurde während einer Untersuchung in der Umgebung eines Champignonzuchtbetriebs gefunden. Die sehr intensiven und penetranten Gerüche des Düngemittels (Mix aus Pferdemist, Hühnerkot, Stroh und Naturgips) lösten bei den Anwohnern Brechreiz, Übelkeit und Appetitlosigkeit aus (Steinheider et al. 1993) und wurden als extreme Geruchsbelästigung eingestuft.

Geruchsbelästigung

Wann eine unangemessene Belästigung vorliegt, ist objektiv-physiologisch kaum zu erfassen. Diese Bewertungen sind sehr subjektiv und individuell. Beim Riechen werden Gerüche mit individuellen Erfahrungen und Erinnerungen verknüpft, die später über die hedonische Qualität entscheiden, das heißt ob ein Geruch als angenehm oder unangenehm empfunden wird. Isovaleriansäure kann angenehm riechen, wenn man den Testpersonen gleichzeitig Bilder von Käse zeigt, aber auch äußerst unangenehm, wenn man Bilder von gebrauchten und verschmutzten Socken zeigt – er wird dann mit dem Geruch von „Schweißfüßen“ assoziiert. Kulturelle Unterschiede sind dafür verantwortlich, dass der Geruch von Anis die deutsche Nase an Ouzo und Urlaub in Griechenland erinnert, die japanische Nase jedoch an Desinfektionsmittel und Krankenhaus (Ayabe-Kanamura et al. 1998).

Die Wahrnehmung eines unangenehmen oder intensiven Geruchs ist oft mit der Besorgnis über mögliche Gesundheitseffekte verbunden. Die Verknüpfung von Gestank und Krankheit geht auf Hippokrates (460–377 v. Chr.) zurück und ist tief im Bewusstsein der Menschheit verankert. Bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts glaubte man, dass üble Gerüche, sogenannte Miasmen, Seuchen wie die Cholera verursachen. Äußern Betroffene gesundheitliche Beschwerden bei Stoffkonzentrationen, die weit unterhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes liegen, scheint eine direkte Verursachung durch den Arbeitsstoff zumindest äußerst unwahrscheinlich. Beschwerden, wie zum Beispiel Kopfschmerzen oder Schlafstörungen, werden in diesem Zusammenhang Befindlichkeitsstörungen genannt. Eine Befindlichkeitsstörung ist eine Einschränkung des körperlichen oder seelischen Wohlbefindens, die in der Regel nicht objektiviert werden kann und daher keinen medizinischen Krankheitswert hat.

In diesem Fall sind die geäußerten körperlichen Symptome nicht Folge einer unmittelbaren Schadstoffwirkung, sondern Ausdruck einer Geruchsbelästigungsreaktion. Gerüche können als „Umgebungsstressoren“ wirken (Campell 1983), wenn sie wahrnehmbar, akut ungefährlich, ständig vorhanden, von wechselnder Intensität, nicht beeinflussbar und unerwünscht sind. Die Geruchsbelästigungsreaktion wird als Vorläufer von Befindlichkeitsstörungen angesehen (Bullinger 1992). Für das Konzept der stressvermittelten Entstehung von körperlichen Symptomen durch Gerüche sprechen Studien, in denen bei geruchsbelästigten Betroffenen erhöhte Cortisolwerte im Urin (Steinheider u. Winneke 1993) beziehungsweise erniedrigte Werte des Immunglobulins A im Speichel (Avery et al. 2004) gefunden wurden.

Gewöhnung

Die Wahrnehmung eines unangenehmen oder unerwarteten Geruchs wird oft als Alarm- oder Warnsignal interpretiert. Deshalb wird bei-

spielsweise dem Erdgas Methylmercaptan zugesetzt, da es bereits bei einer sehr niedrigen Konzentration deutlich wahrnehmbar ist. So kann ein Gasleck frühzeitig entdeckt werden. Leider ist die Geruchswahrnehmung nicht generell zur „Warnung“ vor einer gesundheitsschädlichen Exposition gegenüber Arbeitsstoffen geeignet. Der Geruch vieler aromatischer Kohlenwasserstoffverbindungen wird als angenehm empfunden, obwohl sie oftmals bereits in niedrigen Konzentrationen toxische Wirkungen zeigen.

Da der Geruchssinn in erster Linie für die Wahrnehmung von Veränderungen zuständig ist, kommt es bei anhaltender Exposition zu einer Gewöhnung an den Geruch. Diesem Phänomen begegnet man im Alltag, wenn man zum Beispiel einen Raum betritt, der einen bestimmten, unerwarteten Geruch aufweist. Zunächst wird der Geruch deutlich wahrgenommen, doch schon nach kurzer Zeit nimmt die Intensität ab.

Bei bestimmten Arbeitsstoffen (z.B. Schwefelwasserstoff, 2-Methyl-2-propanthiol) kann es zu ausgeprägten Gewöhnungseffekten kommen, die zu einer Beeinträchtigung beziehungsweise zum kompletten Verlust der Geruchswahrnehmung führen. Als Folge können unfallartig auftretende, möglicherweise gesundheitsschädliche Stoffkonzentrationen nicht rechtzeitig bemerkt werden. In einer Studie mit Bootsbauern wurde beispielsweise festgestellt, dass durch die kontinuierliche Exposition gegenüber Styrol die Wahrnehmungsschwelle für diesen Stoff um den Faktor 10 höher war als normal (Dalton et al. 2007). Styrol hat einen charakteristisch süßlichen Geruch und führt in höheren Konzentrationen zu Schleimhautreizungen an Augen und Nase und zentralnervösen Störungen (Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche). Vor diesem Hintergrund kann die kurzzeitige (Adaptation) beziehungsweise die langfristige (Habituation) Gewöhnung an einen Geruch als unerwünschter Effekt angesehen werden (Paustenbach u. Gaffney 2006), so dass bei den entsprechenden Arbeitsstoffen auf dieses Phänomen hingewiesen wird.

Ablenkung (Distractionseffekt)

Das Gegenteil von Gewöhnung ist die Sensitivierung, das heißt eine Steigerung der Empfindlichkeit. Stress führt beispielsweise zu einer verbesserten Wahrnehmung von unangenehmen Gerüchen (Pacharra et al. 2016). Bei einer Untersuchung von medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten, die bei der Arbeit Umgang mit geringen Konzentrationen von organischen Lösemitteln hatten, wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe festgestellt, dass sie den unangenehm riechenden Stoff Pyridin bereits bei einer deutlich niedrigeren Konzentration wahrnehmen konnten (Zibrowski u. Robertson 2006). Die Labormitarbeitenden gaben zudem mehr Beschwerden während der Arbeit an, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, eine gereizte Nase und eine leichte Beeinträchtigung von Konzentration und Aufmerksamkeit.

Wenn die belästigende Wahrnehmung eines intensiven oder unangenehmen Arbeitsstoffes nicht ignoriert werden kann und die sonst einsetzende Gewöhnung ausbleibt, kann das von der Arbeitsaufgabe ablenken, was zu Fehlern und in der Folge zu Unfällen führen kann (Dalton u. Jaén 2010). Dieser sogenannte „Distractionseffekt“ veranlasste die Occupational Safety and Health Administration (OSHA 1989) dazu, Arbeitsplatzgrenzwerte für drei Substanzen (Isopropylether, Phenylether, Vinyltoluol) aufgrund ihres „widerwärtigen“

Geruchs festzulegen. In kontrollierten Humanstudien können derartige Verhaltenseffekte mit standardisierten neuropsychologischen Testverfahren untersucht werden (Hey et al. 2009; Pacharra et al. 2016).

Sensorische Reizwirkung

Die sensorische Reizung beschreibt die Wechselwirkung von lokalen Reizstoffen mit den Sinneszellen in Nase und Augen. Die Wirkung ist fühlbar, beispielsweise als Brennen in den Augen oder Beißen in der Nase (Alarie 1973). Eine kurzfristige sensorische Reizung stellt noch keinen gesundheitsschädlichen (adversen) Effekt dar. Durch die Wechselwirkung mit dem Nervus trigeminus werden unwillkürliche Reflexe und Schutzmechanismen ausgelöst. Die oberen Atemwege werden durch Husten und vermehrte Schleimbildung geschützt, die Augen durch vermehrtes Blinzeln und erhöhten Tränenfluss. Diese Schutzmechanismen sind bei niedriger Konzentration oder einer kurzen Zeitdauer auch erfolgreich. Eine dauerhaft hohe Exposition kann die Kapazität der Abwehrmechanismen erschöpfen. Es kann zu Reaktionen des Immunsystems oder Veränderungen der betroffenen Epithelzellen kommen und damit steigt das Risiko für eine neurogene Entzündung. Ein konzeptionelles Modell, wie Reizwirkungen über toxische und sensorische Wirkungen zu Gesundheitsschäden führen können, wird in Brüning et al. (2014) beschrieben.

Grenzwertableitung aus Humanstudien mit kontrollierter Kurzzeitexposition

Da die sensorische Reizwirkung bei entsprechend niedriger und kurzzeitiger Exposition voll reversibel ist, kann in einer kontrollierten Humanstudie gefahrlos die Konzentration eines Stoffes in der Atemluft ermittelt werden, die noch nicht sensorisch reizend wirkt.

Generell werden Arbeitsplatzgrenzwerte anhand von Erfahrungen beim Menschen, aus Ergebnissen von Tierstudien unter Hinzuziehung mechanistischer Untersuchungen, oft Zellkulturstudien, abgeleitet. Dabei wird eine Gesamtbewertung aller verfügbaren Daten vorgenommen. Daten und Erfahrungen beim Menschen besitzen innerhalb dieser Gesamtbetrachtung einen besonders hohen Stellenwert. Auf die besondere Bedeutung von Humanstudien für die Sicherstellung des Gesundheitsschutzes am Arbeitsplatz hat auch die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) 2019 in einem Positionspapier hingewiesen (DFG 2019).

Qualitätskriterien für Humanstudien zu Reizstoffwirkungen

Humanstudien sollten nach den Grundsätzen der experimentellen Forschung durchgeführt werden, das heißt Kontrolle von Einflussfaktoren, Reihenfolgeeffekten usw., und die Studiengruppe sollte ausreichend groß sein, um auch mittlere oder kleine Effekte nachzuweisen (Faul et al. 2007). Für Reizstoffstudien wird eine Stichprobengröße von mindestens 12 Personen empfohlen (Brüning et al. 2014). Als Studiendesign wird häufig das sogenannte „cross-over design“ verwendet. Hierbei werden gesunde, nicht rauchende Personen sowohl gegenüber einer Kontrollbedingung als auch gegenüber dem Arbeitsstoff in verschiedenen Konzentrationen ausgesetzt. Als Kontrollbedingung wird entweder Reinluft eingesetzt, eine niedrige Exposition

gerade über der Geruchsschwelle oder eine andere Substanz zur Maskierung, um den Einfluss des Geruchs auf die Wahrnehmung der Reizwirkung zu kontrollieren. Wünschenswert sind Studien mit mindestens drei Expositionsstufen, um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten zu können (Brüning et al. 2014). Die Expositions-dauer sollte mindestens zwei Stunden betragen, um anhand des zeitlichen Verlaufs der psychometrischen Bewertungen zwischen Geruchseffekten (z. B. berichtete Belästigung) und sensorischer Reizwirkung (z. B. berichtete Augenreizungen) unterscheiden zu können (Kleinbeck et al. 2008). In Studien mit konstanter Exposition zeigte sich bei manchen Stoffen, dass die sensorische Reizwirkung mit der Zeit zunimmt, während die Geruchswirkung mit der Zeit abnimmt (Brüning et al. 2014). In Studien mit wechselnden Konzentrationen wurde festgestellt, dass bei gleicher Dosis (Konzentration x Zeit) die Expositionshöhe wichtiger ist als die Expositionsdauer (Kleinbeck et al. 2017). Expositionsspitzen können Reizeffekte verstärken, was im Rahmen der Grenzwertsetzung bei der Festlegung von Überschreitungsfaktoren berücksichtigt wird.

Untersuchungsmethoden in Humanstudien zu Reizstoffwirkungen

Die Auswahl der Konzentrationsstufen für eine experimentelle Humanstudie zu Reizstoffwirkungen orientiert sich in der Regel an den aktuell gültigen Grenzwerten. Eine andere Form der Annäherung an die Konzentration eines Stoffes, die bereits geruchlich wahrnehmbar ist, aber noch nicht sensorisch reizend wirkt, ist die Bestimmung des chemosensorischen Wirkungsbereichs, das heißt des Abstands zwischen der Geruchs- und der Reizschwelle. Die Konzentration, die eine olfaktorische Wahrnehmung auslöst, bezeichnet man als Geruchsschwelle. Man unterscheidet zwischen der Wahrnehmungsschwelle („es riecht nach etwas“) und der Erkennungsschwelle („es riecht nach Kaffee“). Die Konzentration, ab der eine trigeminale Empfindung ausgelöst wird, wie beispielsweise scharf (Peperoni), beißend (Ammoniak) oder kühl (Menthol), bezeichnet man als Reizschwelle.

Die Reizschwelle wird mit dem Lateralisierungstest bestimmt (Kobal et al. 1989; Hummel 2000).

Sie basiert auf der eindeutigen Stimulation der trigeminalen Rezeptoren in der Nase. Diese Reizwahrnehmung kann im Gegensatz zur Geruchswahrnehmung ab einer bestimmten Konzentration einem Nasenloch zugeordnet, das heißt lateralisiert werden. Dabei wird im Wechsel in ein Nasenloch die Geruchsprobe gegeben und in das andere Nasenloch neutrale, nicht riechende Luft. Als Lateralisierungsschwelle wird die Konzentrationsstufe bestimmt, bei der die Geruchsprobe dem linken oder rechten Nasenloch richtig zugeordnet werden kann.

Bei den meisten Arbeitsstoffen liegt die Geruchsschwelle deutlich niedriger als die Reizschwelle. Bei Stoffen wie den Aminen oder den Estern (z. B. Trimethylamin, Ethylacrylat) ist der chemosensorische Wirkungsbereich recht breit, so dass erhebliche Konzentrationssteigerungen erforderlich sind, damit zusätzlich zum Geruch auch eine Reizwirkung spürbar wird (van Thriel et al. 2006). Bei den organischen Säuren (Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure) liegen die Geruchs- und die Irritationsschwelle recht nah beieinander, so dass die Geruchswirkung schnell in eine Reizempfindung übergeht (van Thriel et al. 2006). Eine Ausnahme stellt der Stoff Methylisothiocyanat

(MITC) dar, der bei dem Chemieunfall in Bhopal, Indien, freigesetzt wurde. Er führt bei einer niedrigen Konzentration zu Reizwirkungen und ist erst in einer deutlich höheren Konzentration geruchlich wahrnehmbar (Shusterman 2001). Ausgangspunkt für eine Humanstudie zu den Reizwirkungen von Ethylacrylat war, dass die Reizschwelle unterhalb des damals gültigen Arbeitsplatzgrenzwertes lag.

Um in experimentellen Humanstudien grenzwertrelevante Reizwirkungen an den Augen und den oberen Atemwegen sicher zu identifizieren und von Geruchswirkungen zu unterscheiden, wird eine Kombination aus subjektiven und objektiven Methoden zur Untersuchung der drei Effektebenen Erleben, Verhalten und Physiologie eingesetzt (van Thriel et al. 2006).

Auf der Erlebensebene erfolgt die Erhebung subjektiver Parameter mit standardisierten Fragebögen, in denen entweder eine beschriftete Magnitudenskala mit Werten zwischen 0 und 1000 in einem quasi-logarithmischen Abstand verwendet wird oder eine fünfstufige Kategorienskala (van Thriel et al. 2005). Damit kann zum einen das Auftreten akuter Symptome (tränenende Augen, laufende Nase) quantifiziert werden und zum anderen eine eventuell nicht tolerierbare Geruchsbelästigung. Auf diese Weise können auch wichtige Effekte wie „Gewöhnung“ oder „Sensibilisierung“ erfasst werden. Die subjektiven Angaben werden mit Hilfe von objektiven physiologischen Methoden validiert. Dazu werden Parameter, wie zum Beispiel die Lidschlussfrequenz, Tränenfilmbreitezeit, Transportgeschwindigkeit der Nasenzilien, Nasendurchfluss oder die Atemfrequenz, untersucht (Doty et al. 2004).

Zusätzlich werden Botenstoffe, Entzündungsmarker und bestimmte Zellpopulationen, wie beispielsweise Substanz P oder verschiedene Interleukine, in Proben bestimmt, die mit nicht-invasiven Methoden (NIM) gewonnen werden. Dazu gehören beispielsweise die Sammlung von Nasenspülflüssigkeit (nasale Lavage), induziertem Sputum und die Kondensation von Atemexhalat (EBC) (Quirce et al. 2010; Hoffmeyer et al. 2017). Direkt gemessen werden kann das ausgeatmete Stickstoffmonoxid (FeNO), das bei Entzündungsreaktionen (Erkältung, Allergie) ansteigt (Hoffmeyer et al. 2019). Auf diese Weise können bereits sehr frühe Anzeichen für eine schädliche Wirkung auf die Atemwege erfasst werden, die bereits nachweisbar ist, bevor andere Parameter, die beispielsweise mit einer Lungenfunktionsprüfung gemessen werden, reagieren.

Neuropsychologische Tests, wie die Messung von Reaktionszeiten oder Fehlerraten in Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests, werden eingesetzt, um Hinweise auf den oben genannten Distractionseffekt zu gewinnen.

Risikobewertung auf Basis von Humanstudien

Ziel der experimentellen Humanstudie ist, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu ermitteln und daraus diejenige Konzentration des Reizstoffes abzuleiten, die nicht zu einer erheblichen Geruchsbelästigung führt (siehe oben: Distractionseffekt) und noch nicht sensorisch reizend wirkt. Die so bestimmte Konzentration wird als NOEC (No Observed Effect Concentration) bezeichnet und als „point of departure“ für die Grenzwertableitung herangezogen.

Ein Anstieg der Lidschlussfrequenz um mehr als 50 Prozent des Ausgangswertes vor der Exposition wird als deutliche Veränderung bewertet (Emmen et al. 2003). Im Rahmen einer Benchmark-Dosis-Analyse wurde der Anstieg einer normalen Lidschlussfrequenz

(14 blinks/min) um eine Standardabweichung (7 blinks/min) oder mehr, unter Berücksichtigung der erheblichen interindividuellen Unterschiede, als deutliche Veränderung definiert (Sucker et al. 2019). Ein deutlicher Anstieg der Lidschlussfrequenz geht in der Regel mit einer subjektiven Bewertung der Augenreizung als moderat (Stufe 3) oder stark (Stufe 4) einher beziehungsweise mit Werten auf der Visuellen Analogskala von mindestens 165 (Auswertung von Stoffen, die im Verbundprojekt „Abgrenzung und Differenzierung „irritativer“ und „belästigender“ Effekte von Gefahrstoffen“ und in den Folgeprojekten am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), untersucht wurden; unveröffentlicht).

Für Ethylacrylat beispielsweise wurde 1986 ein Grenzwert aufgrund von histopathologisch gesicherter lokaler Reizwirkung an der Nase der Ratte abgeleitet. Informationen zur sensorischen Reizwirkung beim Menschen lagen nicht vor. Aufgrund der besonderen Atemphysiologie der Nager, die obligat durch die Nase atmen, und der dadurch bedingten höheren lokalen Empfindlichkeit wurde dieser Grenzwert zunächst als ausreichend angesehen. Aufgrund der in der Zwischenzeit durchgeführten Humanstudie (Kleinbeck et al. 2017) wurde 2016 eine Neubewertung erforderlich und der Grenzwert wurde von 5 ppm auf 2 ppm abgesenkt.

Zunehmend rückt die Frage in den Fokus, ob Einflussfaktoren, wie zum Beispiel das Geschlecht, Alter, chronische Atemwegserkrankungen (z. B. Allergien, Asthma), oder eine erhöhte körperliche Belastung und die damit einhergehende verstärkte Atmung bei der Festlegung von Grenzwerten berücksichtigt werden müssen (Brüning et al. 2014). Bislang gibt es noch nicht viele kontrollierte Humanstudien, in der die Rolle solcher Faktoren systematisch untersucht wurde.

Das bereits umfangreich untersuchte Ethylacrylat wurde als Modellschubstanz ausgewählt, um die Wirkung von Reizstoffen auf gesunde Personen mit und ohne Atopie zu untersuchen. Unter Atopie versteht man die Neigung zu allergischen Reaktionen auf ansonsten harmlose Substanzen. Mittlerweile geht man davon aus, dass etwa 50 Prozent der Bevölkerung und damit auch die Hälfte der Beschäftigten davon betroffen sind. Aus der Studie (Sucker et al. 2019) ergaben sich Hinweise darauf, dass Personen mit einer Atopie möglicherweise zu einer Gruppe von Menschen gehören, die eine generell höhere Lidschlussfrequenz (20–30 blinks/min) aufweisen. Darüber hinaus war die Lidschlussfrequenz am Ende der vierstündigen Exposition gegenüber Ethylacrylat (0–10 ppm) bei Personen mit einer Atopie signifikant höher als bei Personen ohne Atopie. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass Personen mit einer Atopie wahrscheinlich stärker auf Reizstoffe reagieren. Diese Ergebnisse müssen in weiteren Reizstoffstudien bestätigt werden.

Grenzwertableitung aus Tierstudien

Bei einer Vielzahl von Stoffen fehlen zuverlässige Informationen zur gesundheitlichen Wirkung beim Menschen oder die vorliegenden humanbezogenen Daten zur sensorischen Reizwirkung sind unzulänglich. Arbeitsmedizinische Beobachtungsstudien ohne quantitative Expositionserfassung und mit Angaben von Beschäftigten, die über Augen-, Nasen- oder Rachenreizungen berichten, sind schwer zu bewerten, da diese Angaben durch viele Faktoren beeinflusst werden.

Wenn keine validen Humandaten verfügbar sind, wird für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten ein Verfahren angewendet, das von der vom Unterausschuss (UA) III des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) und der MAK-Kommission eingerichteten Ad-hoc-Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ 2014 veröffentlicht wurde (Brüning et al. 2014). Die Vorgehensweise zur Ableitung von Innenraum-Richtwerten durch den Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) wurde in der Fortschreibung des Basisschemas beschrieben (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012).

Extrapolationsfaktoren

In der Regel werden Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen für die Festlegung von Grenzwerten für lokale Reizstoffe herangezogen. Da sich Anatomie, Physiologie und Funktion der oberen Atemwege von Versuchstieren und Menschen unterscheiden, kommt bei der Übertragung von Ergebnissen aus Tierstudien auf den Menschen der sogenannte interspezies-Extrapolationsfaktor (iEF) zur Anwendung. Ratten haben beispielsweise einen höheren Anteil (50 %) des empfindlichen olfaktorischen Epithels als Menschen (3 %). Auf Basis einer Analyse von Brüning et al. (2014) und einer weiteren Analyse von Mangelsdorf et al. (2021) wird ein iEF von „3“ empfohlen. Es gibt aber noch viele andere Unterschiede, so dass der Mensch nicht grundsätzlich weniger empfindlich ist. Daher müssen für jede Substanz die Verteilung im Atemtrakt, Aktivitäten der metabolisierenden Enzyme, Mechanismen der Entgiftung in den verschiedenen Epithelien usw. genau geprüft werden.

Der iEF von „3“ ist ein konservativer Faktor, der sich auf lokale, sensorische Reizeffekte und nicht auf systemische, gesundheitsgefährdende Effekte bezieht. Der iEF sollte nur auf Daten aus Studien angewendet werden, die hohe Qualitätsanforderungen hinsichtlich Planung, Durchführung und Dokumentation erfüllen. Voraussetzung für die Anwendung des iEF ist, dass die sensorische Reizung der Augen und der oberen Atemwege tatsächlich als empfindlichster Endpunkt empirisch nachgewiesen wurde, zum Beispiel durch tierexperimentelle Daten, Struktur-Wirkungsbetrachtungen, die Analyse der chemischen Reaktivität oder der physikochemischen Eigenschaften (z. B. pH-Wert) des Stoffes.

Für die Extrapolation von einer Tierstudie mit subchronischer auf eine chronische Exposition wird ein Zeitextrapolationsfaktor (tEF) angewendet (Mangelsdorf et al. 2021). Er beträgt üblicherweise „2“, kann aber auch angepasst und zum Beispiel auf „1“ gesetzt werden, wenn die Daten zeigen, dass sich die Wirkung des Stoffes mit zunehmender Expositionsdauer nicht verstärkt (Brüning et al. 2014). Für die Extrapolation von einer subakuten auf eine chronische Exposition empfehlen Mangelsdorf et al. (2021) einen tEF von 3 statt des im Allgemeinen verwendeten Faktors von 6. Zusätzlich wird bei der Ableitung von Innenraum-Richtwerten ein Faktor von 20 zur Berücksichtigung empfindlicher Personengruppen inklusive Kinder angewendet (Mangelsdorf et al. 2021).

Risikobewertung auf Basis von Tierstudien

In experimentellen Inhalationsstudien mit Versuchstieren wird die Konzentration in der Atemluft ermittelt, die noch nicht zu einem schädigenden Effekt führt. Anders als bei den experimentellen

Inhalationsstudien mit Menschen, in denen die sensorisch nicht reizende $NOEC_{Mensch}$ auf Basis einer Kurzzeitstudie mit akuter Exposition ermittelt wird, geht es hier um die noch nicht geweber reizende $NOAEC_{Tier}$. Die No Observed Adverse Effect Concentration wird in einer Tierstudie mit chronischer Exposition ermittelt und bezieht sich auf toxische Effekte (z. B. Gewebeschädigung).

Das in Brüning et al. (2014) dargestellte Wirkmodell zeigt, dass Reizstoffe bei einer dauerhaften hohen Exposition langfristig zu einer sichtbaren Schädigung des Gewebes führen können. Um Gewebeschädigungen nachzuweisen, werden morphologische, pathologische und histopathologische Untersuchungen angewandt. Als Folge der Gewebeschädigung wird bei Versuchstieren beispielsweise ein vermehrtes Wachstum von Zellen in der Nasenschleimhaut beobachtet (Hyperplasie), das von einer Entzündung begleitet wird. Auf die ermittelte $NOAEC_{Tier}$ wird gegebenenfalls der oben genannte iEF von „3“ angewendet.

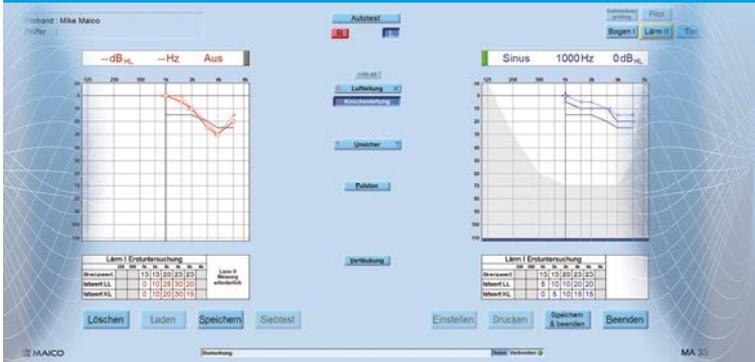
Der Arbeitsplatzgrenzwert für Naphthalin wurde 2011 auf Basis tierexperimenteller Studien von 10 ppm auf 0,1 ppm abgesenkt. In der Folge kam es an Arbeitsplätzen, an denen die Exposition früher

Anzeige



diatec
Audiologische Diagnostik

PC Audiometer MA 33 KL
jetzt inklusive Lärmprogramm:



PC Audiometer MA 33 KL



- schnelle Auswertung nach **Lärm I und II**
- Anzeige der **altersabhängigen Grenzkurve**
- **Lärmbögen** am PC beschreibbar und zum Ausdrucken
- Schallschutzkopfhörer für ideale Messbedingungen



Wir freuen uns auf Ihren Anruf oder Ihre E-Mail.

 **030 / 707 14 620**

 **vertrieb@diatec-diagnostics.de**

deutlich unterhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes lag, zu erheblichen Überschreitungen. In Beobachtungsstudien am Arbeitsplatz gab es Berichte über unspezifische Augenreizungen ab einer Luftkonzentration von 15 ppm Naphthalin (Greim 1995). Valide Daten aus Humanstudien fehlten, so dass die möglichen gesundheitsschädlichen Effekte in der menschlichen Nase (z. B. Entzündungsreaktion, Degeneration des olfaktorischen Epithels) bei Beschäftigten, die bis zur Höhe des früheren AGW exponiert waren, nicht bestätigt werden konnten. Auf dieser Basis wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Wirkung des Naphthalins auf die menschliche Schleimhaut weniger ausgeprägt ist als auf die des Nagers. In einer Querschnittstudie aus 2014 bei Beschäftigten in der Schleifmittelindustrie wurden die Effekte von Naphthalin an den Atemwegen untersucht und auch umfangreiche Expositionsmessungen durchgeführt. Ein einheitliches Muster von (entzündlichen) Effekten in Abhängigkeit von der Expositionshöhe konnte nicht gefunden werden (Sucker et al. 2021). Die Studienergebnisse wurden als wissenschaftliche Basis zur Überprüfung des Arbeitsplatzgrenzwertes herangezogen und der Grenzwert wurde 2017 auf 0,4 ppm angehoben. Zuvor waren bereits die bisherigen Innenraum-Richtwerte für Naphthalin von 2 auf 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Richtwert I) und von 20 auf 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Richtwert II) erhöht worden (Ad-hoc-AG 2013).

Bei unzureichender Human- und Tierdatenlage bestehen weitere Möglichkeiten der Grenzwertableitung: die Betrachtung der Wirkung von strukturanalogen Stoffen, zum Beispiel über die RD_{50} -Analogie zu anderen Stoffen aus der Stoffgruppe oder die Berücksichtigung von Hinweisen aus Probandenstudien und arbeitsmedizinischen Beobachtungsstudien ohne quantitative Expositionserfassung. Der RD_{50} -Wert beschreibt die Konzentration eines Stoffes, die zu einer 50-prozentigen Absenkung der Atemrate bei Mäusen führt (Alarie 1966).

Für die Ableitung von Innenraum-Richtwerten wird die Verwendung der RD_{50} als Ausgangspunkt zusammen mit einem iEF von 2 vorgeschlagen (Mangelsdorf et al. 2021). Als Basis für den Richtwert I wird $0,03 \times \text{RD}_{50}$ als NOAEC für sensorische Reizwirkungen vorgeschlagen und als Basis für den Richtwert II $0,1 \times \text{RD}_{50}$ als LOAEC.

Ausblick

Nach mehr als 10 Jahren Forschung auf dem Gebiet der Reiz- und Geruchsstoffwirkungen steht ein Methodenrepertoire zur Verfügung, um Grenz- oder Richtwerte für chemische Arbeitsstoffe so abzuleiten, dass adverse Reizstoffwirkungen am Arbeitsplatz vermieden werden. Gerüche am Arbeitsplatz können dagegen nicht generell verhindert werden; aber „unangemessene“ Geruchsbelästigungen sollte es nicht geben. Daher werden nun auch Geruchswirkungen zunehmend bei der Grenzwertfestsetzung berücksichtigt. Herausforderungen für die Forschung sind zum einen die Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen, die zu den beobachteten ausgeprägten Gewöhnungsprozessen oder den „geruchsassoziierten“ Symptomen führen, und zum anderen stoffspezifische Kenntnisse zum Zusammenhang zwischen den physikochemischen Eigenschaften eines Stoffes und den Geruchswirkungen.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- Ad-hoc AG: Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basis-schemas. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 279–290. doi: 10.1007/s00103-011-1420-0.
- Ad-hoc AG. 2013. Richtwerte für Naphthalin und Naphthalin-ähnliche Verbindungen in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2013; 56: 1448–1459. doi: 10.1007/s00103-013-1836-9.
- Alarie Y: Irritating properties of airborne materials to the upper respiratory tract. Arch Environ Health 1996; 13(4): 433–449. doi: 10.1080/00039896.1966.10664593.
- Alarie Y: Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 24(2): 279–297. doi: 10.1016/0041-008x(73)90148-8.
- Albrecht J, Wiesmann M: Das olfaktorische System des Menschen. Anatomie und Physiologie. Nervenarzt 2003; 77(8): 931–939. doi: 10.1007/s00115-006-2121-z.
- Avery RC, Wing S, Marshall SW, Schiffman SS: Odor from industrial hog farming operations and mucosal immune function in neighbours. Archives of Environmental Health 2004; 59(2): 101–108. doi: 10.3200/AEOH.59.2.101-108.
- Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, Saito S: Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. Chem Senses 1998; 23(1): 31–38. doi: 10.1093/chemse/23.1.31.
- Breuer D, Sagunski H, Ball M, Hebisch R, von Hahn N, Lahrz T, Nitz G, Panmwitz KH, Rosenberger W, Schwabe R: Ermittlung und Beurteilung chemischer Verunreinigungen der Luft von Innenraumarbeitsplätzen (ohne Tätigkeit mit Gefahrstoffen). Gemeinsame Mitteilung der Arbeitsgruppe Luftanalysen der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2014; 57(8): 1002–1018. doi: 10.1007/s00103-014-2004-6. <https://www.dguv.de/ifa/praxishilfen/innenraumarbeitsplaetze/index.jsp>.
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. 2014. Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Toxicol 2014; 88(10): 1855–1879. doi: 10.1007/s00204-014-1346-z.
- Bullinger M. 1992. V-13 Befindlichkeitsstörungen. In: Wichmann H-E, Schlipköter H-W, Füllgraf G, (Hrsg.) Handbuch der Umweltmedizin. Landsberg am Lech: ecomed Verlag 1-12.
- Campbell JM: Ambient stressors. Environ & Behavior 1983; 15(3): 355–380. doi: 10.1177/0013916583153005.
- Dalton P, Lees PS, Gould M, Dilks D, Stefaniak A, Bader M, Ihrig A, Triebig G: Evaluation of long-term occupational exposure to styrene vapor on olfactory function. Chem Senses 2007; 32(8): 739–747. doi: 10.1093/chemse/bjm041.
- Dalton PH, Jaén C: Responses to odors in occupational environments. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10(2): 127–132. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283373470.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). 2021. MAK- und BAT-Werte-Liste. Weinheim: WILEY-VCH Verlag, 2021. https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/index.html.
- Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). 2019. Relevanz von Humanstudien für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. Information für die Wissenschaft Nr. 54, 8. Juli 2019. www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/stellungnahme_probandenstudie_19.pdf.
- DIN e.V. (Hrsg.): DIN ISO 16000-30:2015-05: Innenraumluftverunreinigungen, Teil 30: Sensorische Prüfung der Innenraumluft (ISO 16000-30:2014), Berlin: Beuth-Verlag, 2015.
- Doty RL, Cometto-Mumiz JE, Jalowayski AA, Dalton P, Kendal-Reed M, Hodgson M: Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. Crit Rev Toxicol 2004; 34(2): 85–142. doi: 10.1080/10408440490269586.
- Emmen HH, Muijser H, Arts JH, Prinsen MK: Human volunteer study with PMGE: eye irritation during vapour exposure. Toxicol Lett 2003; 140–141: 249–259. doi: 10.1016/S0378-4274(03)00021-3.

- Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A: G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39(2): 175–191. doi: 10.3758/bf03193146.
- Green BG, Dalton P, Cowart B, Shaffer G, Rankin K, Higgins J: Evaluating the 'Labeled Magnitude Scale' for measuring sensations of taste and smell. *Chem Senses* 1996; 21(3): 323–334. doi: org/10.1093/chemse/e21.3.323.
- Greim H: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-Arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 1995.
- Hey K, Juran S, Schäper M, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Brüning T, van Thriel C: Neurobehavioral effects during exposures to propionic acid — an indicator of chemosensory distraction? *Neurotoxicology* 2009; 30(6): 1223–1232. doi: 10.1016/j.neuro.2009.08.009.
- Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, Monsé C, Jettkant B, Beine A, Raulf M, Bünger J, Brüning T: Impact of internal and external factors on EBC-pH and FeNO changes in humans following challenge with ethyl acrylate. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1020: 7–16. doi: 10.1007/5584_2017_1.
- Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, Monsé C, Jettkant B, Beine A, Raulf M, Brüning T, Bünger J: Methodological implications and repeatability of nasal nitric oxide: relevance for challenge studies. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1113: 1–10. doi: 10.1007/5584_2018_166.
- Hummel T: Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 2000; 36(2): 147–155. doi: 10.1016/s0167-8760(99)00108-7.
- Julius D: TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013; 29: 355–384. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155833.
- Kleinbeck S, Juran SA, Kiesswetter E, Schäper M, Blaszkewicz M, Brüning T, van Thriel C: Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation of behavioral, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol Lett* 2008; 182(1–3): 102–109. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.09.001.
- Kleinbeck S, Schäper M, Zimmermann A, Blaszkewicz M, Brüning T, van Thriel C: Prediction of human sensory irritation due to ethyl acrylate: the appropriateness of time-weighted average concentration \times time models for varying concentrations. *Arch Toxicol* 2017; 91(9): 3051–3064. doi: 10.1007/s00204-017-1934-9.
- Kobal G, Van Toller S, Hummel T: Is there directional smelling? *Experientia* 1989; 45(2): 130–132. doi: 10.1007/BF01954845.
- Lanosa MJ, Willis DN, Jordt S, Morris JB: Role of metabolic activation and the TRPA1 receptor in the sensory irritation response to styrene and naphthalene. *Toxicol Sci* 2010; 115(2): 589–595. doi: 10.1093/toxsci/kfq057.
- Mangelsdorf I, Schröder K, Escher SE, Kolossa-Gehring M, Debiak M: Risk assessment for irritating chemicals - Derivation of extrapolation factors. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 232:113668. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113668.
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA): Air contaminants: final rule. *Fed Regist* 1989; 54: 2332–2983.
- Pacharra M, Schäper M, Kleinbeck S, Blaszkewicz M, Golka K, van Thriel C: Neurobehavioral effects of exposure to propionic acid revisited-Does psychosocial stress interfere with distractive effects in volunteers? *Neurotoxicology* 2016; 55: 102–111. doi: 10.1016/j.neuro.2016.05.019.
- Pacharra M, Schäper M, Kleinbeck S, Blaszkewicz M, Wolf OT, van Thriel C: Stress lowers the detection threshold for foul-smelling 2-mercaptoethanol. *Stress* 2013; 19(1): 18–27. doi: 10.3109/10253890.2015.1105212.
- Paustenbach DJ, Gaffney SH: The role of odor and irritation, as well as risk perception, in the setting of occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 79(4): 339–342. doi: 10.1007/s00420-005-0021-3.
- Quirce S, Lemièrre C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storaas T, Moscato G: Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010; 65(4): 445–458. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02274.x.
- Shusterman D: Odor-associated health complaints: competing explanatory models. *Chem Senses* 2001; 26(3): 339–343. doi: 10.1093/chemse/26.3.339.
- Steinheider B, Winneke G, Schlipkötter H-W: Somatische und psychische Wirkungen intensive Geruchsimmissionen. Eine Fallstudie aus der Substratherstellung für die Champignonzucht. *Staub – Reinhalt Luft* 1993; 53: 425–431.
- Steinheider B, Winneke G: Industrial odours as environmental stressors: Exposure-annoyance associations and their modification by coping, age and perceived health. *J Environ Psychol* 1993; 13(4): 353–363. doi: 10.1016/S0272-4944(05)80257-9.
- Sucker K, Hoffmeyer F, Monsé C, Jettkant B, Berresheim H, Rosenkranz N, Raulf M, Bünger J, Brüning T: Ethyl acrylate: influence of sex or atopy on perceptual ratings and eye blink frequency. *Arch Toxicol* 2019; 93(10): 2913–2926. doi: 10.1007/s00204-019-02568-6.
- Sucker K, Peters S, Giesen Y: IPA/IFA-Projekt: Wirkung und Bewertung von Gerüchen an Innenraumarbeitsplätzen Gefahrstoffe – Reinhalt Luft 2021; 81 (5–6): 199–202. https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pub/grl/pdf/grdl_5_2021_sucker.pdf
- Sucker K, Zschiesche W, Aziz M, Drews T, Hummel T, Raulf M, Weiss T, Bury D, Breuer D, Werner S, Friedrich C, Bünger J, Pallapies D, Brüning T. 2021. Naphthalene: irritative and inflammatory effects on the airways. *Int Arch Occup Environ Health* 2021; 94(5): 889–899. doi: 10.1007/s00420-020-01636-0.
- Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft (TA Luft). Anhang 7 – Feststellung und Beurteilung von Geruchsimmissionen. Ausgabe 18. August 2021. GMBI 2021 Nr. 48–54, S. 1050. <http://www.verwaltungsvoerschriften-im-internet.de/BMU-IGI2-20210818-SF-A007.htm>.
- Technische Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900. Arbeitsplatzgrenzwerte. Ausgabe: Januar 2006. BArBl. Heft 1/2006 S. 41–55. GMBI 2022, S. 161–162 [Nr. 7] (vom 25.02.2022). <https://www.dguv.de/ifa/fachinfos/arbeitsplatzgrenzwerte/aktuelle-informationen/index.jsp>
- Van Thriel C, Schäper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, Fricke HH, Altmann L, Berresheim H, Brüning T: From chemosensory thresholds to whole body exposures-experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79(4): 308–321. doi: 10.1007/s00420-005-0057-4.
- Zibrowski EM, Robertson JM: Olfactory sensitivity in medical laboratory workers occupationally exposed to organic solvent mixtures. *Occup Med* 2006; 56(1): 51–54. doi: 10.1093/occmed/kqi190.

Kontakt

Dr. Kirsten Sucker

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V.,
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
kirsten.sucker@dguv.de