



Endbericht zum Verbundprojekt

Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belästigender‘ Effekte von Gefahrstoffen (FF228)

Autoren:

Meinolf Blaszkewicz

Ernst Kiesswetter

Stefan Kleinbeck

Stephanie Juran

Michael Schäper

Christoph van Thriel

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Summary	6
1 Hintergrund	9
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	9
1.2 Praktischer Hintergrund.....	9
1.3 Projektziele.....	10
1.4 Die drei Phasen des Projekts	10
1.4.1 Erste Projektphase (Screening I)	10
1.4.2 Zweite Projektphase (Screening II)	13
1.4.3 Dritte Projektphase (Schichtsimulation)	15
2 Screening I: Stichprobe, Methoden, Vorgehen.....	16
2.1 Stichprobe	16
2.1.1 Veränderung der Ausgangsstichprobe im IfADo	17
2.2 Methode: Die statische Olfaktometrie	18
2.3 Vorgehen.....	20
3 Ergebnisse des Screening I	21
3.1 Überprüfung der Geruchsfunktion	21
3.2 Geruchs- und Irritationsschwellen für die Arbeitsstoffe	22
3.3 Einflüsse von Alter und Geschlecht.....	25
3.4 Qualitätssicherung: Test-Retest-Analysen der statischen Olfaktometrie.....	26
4 Screening II: Stichprobe, Methoden, Vorgehen.....	28
4.1 Stichprobe	28
4.2 Methoden	29
4.2.1 Die „Labeled Magnitude Scale“	29
4.2.2 Chemosensorische Empfindungen	29
4.2.3 Die dynamische Olfaktometrie	30
4.3 Vorgehen.....	31
5 Ergebnisse des Screening II	33
5.1 Geruchsintensität, Lästigkeit, ekelerregend und „stechend“.....	33
5.2 Bewertung der Substanzen.....	39
5.3 Einfluss soziodemographischer Faktoren und Bewertung der Methode	40
6 Bewertung der Screeningmethodik	41
6.1 Methodische Unterschiede zwischen statischer vs. dynamischer Olfaktometrie.....	41
6.2 Schlussfolgerungen für weitere Untersuchungen	41
7 Vorüberlegungen zur 3. Projektphase	42
7.1 Wirkungsmodell lokaler Reizstoffe	42
7.2 Sensorische Effekte (Erleben und Physiologie)	43
7.3 Kognitive Effekte (Verhaltenseffekte)	43

8	Schichtsimulation: Stichprobe, Methoden, Vorgehen.....	44
8.1	Stichprobe	44
8.2	Untersuchungsmethodik der 3. Phase	45
8.3	Raumluftkonzentrationen für die Experimente der 3. Projektphase	46
8.4	Durchführung der Versuche	48
9	Ergebnisse aus Phase 3	49
9.1	Indikatoren sensorischer Effekte	49
9.2	Indikatoren kognitiver Effekte	50
9.3	Hypothesen als Effektmatrix.....	52
9.4	1. Experiment: Ethylacetat	53
9.5	2. Experiment: Cyclohexylamin	57
9.6	3. Experiment: Essigsäure	62
9.7	4. Experiment: Propionsäure.....	66
9.8	Zusammenfassung der vier Experimente aus der 3. Phase.....	69
9.9	Bewertung der Methodik der 3. Projektphase	70
9.9.1	Sensorische Effekte (subjektive Verfahren)	70
9.9.2	Sensorische Effekte (physiologische Verfahren).....	71
9.9.3	Kognitive Effekte	72
10	Publikation und Verbreitung	73
11	Publikationsliste	74
12	Chemische Analysen der Screeningverfahren	76
12.1	Stoffkonzentrationen in den „Riechflaschen“.....	76
12.1.1	Analytik des IGF für die 6 im BGFA untersuchten Stoffe	76
12.1.2	Analytik im IfADo.....	79
12.2	Stoffkonzentrationen für die dynamische Olfaktometrie	81
12.2.1	Herstellung der Gaskonzentrationen in Kunststoffbeuteln	81
12.2.2	Olfaktometermessungen und Qualitätsbetrachtungen	82
12.2.3	Richtigkeit durch Methodenvergleich	83
13	Literatur.....	85
14	Verzeichnis der Abbildungen.....	87
15	Verzeichnis der Tabellen.....	89

Zusammenfassung

Hintergrund

In der aktuellen MAK-Liste sind 44% der Arbeitsstoffe als lokale Reizstoffe klassifiziert. Bei der Mehrzahl dieser Stoffe ist eine nachhaltige Prävention unter Berücksichtigung gesundheitsbasierter Arbeitsplatzgrenzwerte (AGWs) nicht möglich, da keine qualitätsgesicherten Daten zu Geruchsbelästigungen oder chemisch-irritativen Effekten (Reizerscheinungen an den Schleimhäuten der oberen Atemwege und der Augen) vorliegen.

Ziele

Das Verbundprojekt verfolgte zwei Ziele:

1. Die Entwicklung einer **mehrstufigen Untersuchungsmethodik**, mit der
(a) ein effektives und objektives *Substanzscreening* möglich ist und
(b) die gesundheitliche Bedeutung chemisch-irritativer und belästigender Effekte bei *arbeitsplatzrelevanten Expositionen* beurteilt werden kann.
2. Die entsprechende **Untersuchung von kritischen Reizstoffen**, die auch von den Berufsgenossenschaften als kritisch beurteilt wurden (Prioritätenliste).

Mehrstufige Untersuchungsmethodik

Für ein **effektives Substanzscreening** wurden zwei Methoden entwickelt und auf die ausgewählten Arbeitsstoffe angewendet:

1. **Screening I:** Objektive Bestimmung von Geruchs- und Irritationsschwellen auf der Basis repräsentativer Stichproben der Allgemeinbevölkerung (Kriterien: Alter, Geschlecht).
Zweck: Bereitstellung von Basisinformationen über arbeitsrelevante Reizstoffe.
2. **Screening II:** Bestimmung der funktionalen Zusammenhänge zwischen Expositionshöhe und subjektiven Empfindungen
(a) der Geruchsbelästigung und
(b) der Reizung in repräsentativen Stichproben.
Zweck: Selektion von kritischen Stoffen, die unterhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes als gesundheitsbeeinträchtigend empfunden werden.

Zur Identifizierung und Bewertung möglicher **Effekte am Arbeitsplatz** wurde ein Set von subjektiven, objektiven und physiologischen Methoden entwickelt, das in realitätsnahen Expositionsversuchen (Arbeitsplatzsimulation) eingesetzt werden kann.

3. **Schichtsimulation:** Untersuchung der Geruchsbelästigung und Schleimhautreizungen durch kritische Arbeitsstoffe im Schichtverlauf (Expositionslabor, 4h, junge, gesunde Männer und Frauen) zur Identifikation gesundheitsrelevanter Effekte.
Zweck: Bereitstellung belastbarer Daten für die Grenzwertsetzung.

Projekttablauf

Das Projekt hatte das Ziel, in drei aufeinander aufbauenden und in sich verzahnten Stufen aus arbeitsrelevanten Reizstoffen kritische Substanzen auszuwählen und zu bewerten. Dazu wurden im Sinne einer möglichst effektiven Strategie zunächst Grobmerkmale der Stoffe in psychophysischen Versuchsanordnungen erfasst

(Screening I und II) und die Substanzen für die jeweils nächste Untersuchungsstufe ausgewählt, um auf der letzten Stufe die Geruchs- und Reizeffekte der kritischsten Stoffe in arbeitsnahen Schichtsimulationen zu untersuchen.

Im ersten Screening (Schwellenbestimmungen) wurden fünfzehn vorgeschlagene Stoffe aus fünf Stoffklassen (Prioritätenliste) untersucht. Gab es einen auffällig kleinen Abstand von Geruchs- und Irritationsschwelle für einen Stoff oder lag die Irritationsschwelle nahe am Arbeitsplatzgrenzwert, so wurden diese Stoffe in Stufe 2 vertiefend bezüglich Geruchs- und Reizeffekten untersucht. Erneut auffällige Stoffe wurden in der abschließenden Arbeitssimulationsstufe mit aufwändiger psychophysischer Methodik untersucht. Diese differenzierte Untersuchungsstrategie ermöglicht es, Reizstoffe effizient und sorgfältig nach gesundheitsrelevanten Kriterien zu bewerten (s. Tabelle).

Ergebnisse

Die folgende Tabelle skizziert die wesentlichen Ergebnisse über den Verlauf des Projektes hinweg.

Screening I (Schwellenuntersuchungen) zeigte, dass bei Beachtung der Arbeitsplatzgrenzwerte nur für wenige Stoffe das Risiko der Reizung zu erwarten ist (Tabelle, Merkmal: Reizung). Ein auffällig kleiner Abstand von Irritations- und Geruchsschwelle (Tabelle: Abstand) war nur für Ameisensäure gegeben. Bei den anderen Stoffen waren die Abstände z.T. erheblich weiter (Ammoniak, Ethylacrylat), so dass exponierte Arbeitnehmer etwa darüber informiert werden könnten, dass trotz deutlicher Geruchswahrnehmung keine Irritationsrisiken zu erwarten sind.

Im **Screening II** wurden die funktionalen Zusammenhänge zwischen Expositionshöhe und Geruchs- bzw. Reizempfindungen ermittelt. Für Ethylformiat, Ameisensäure und Cyclohexylamin zeigten sich bei den jeweiligen AGWs nur *schwache* ((+)) Wahrnehmungen und keine Reizungen (-). Für die anderen drei Arbeitsstoffe ergaben sich dort *starke* (+) bis *sehr starke* (++) Angaben zu Geruchs- (Lästigkeit) und Reizwahrnehmung (stechend). Unabhängig von den angegebenen Empfindungen bei Grenzwertexpositionen unterschieden sich die Stoffe auch in der Schnelligkeit der Zunahme der Geruchsbelästigung im arbeitsrelevanten Expositionsbereich.

	Screening I		Screening II		Schichtsimulation		
	Merkmal	Abstand	Geruch	Reizung	Geruch	Reizung	Physiologie
Organische Säuren							
Ameisensäure	Geruch	Gering	(+)	-			
Essigsäure	Reizung		++	+	(+)	-	-
Propionsäure	Reizung		++	+	(+)	-	-
Acrylsäure	Geruch						
Amine							
Cyclohexylamin	Geruch		(+)	-	++	(+)	(+)
Dimethylamin	Geruch						
Trimethylamin	Geruch	Weit					
Carbonsäureester							
Ethylformiat	Geruch		(+)	-			
Ethylacetat	Reizung		++	+	(+)	-	-
Ethylacrylat	Reizung	Weit					
Ketone/ Alkohol							
1-Methylcyclohexan-2-on		Weit					
Cyclohexanon		Weit					
Cyclohexanol		Weit					
anorganische Stoffe							
Ammoniak	Geruch	Weit					
Salzsäure	Reizung						

Die wesentlichen Komponenten der **Schichtsimulation** sind die Verwendung physiologischer Methoden (Atmung, EKG, Blinzelfrequenz), die Untersuchung des Verlaufs irritativer Prozesse (Nasensekret, biochemische Indikatoren, Atemwiderstand) und die Untersuchung jeder Substanz auf drei Expositionsstufen über jeweils 4 Stunden. Physiologische Indikatoren zeigten nur bei Expositionen von 10 ppm Cyclohexylamin (AGW nach TRGS 900) irritative Effekte. Auf dieser Expositionsstufe waren die Geruchsempfindungen *stark* bis *sehr stark* (++) und die irritativen Empfindungen wurden als *mäßig* bis *stark* eingeschätzt (+). Bei Essigsäure, Propionsäure und Ethylacetat wurden selbst bei den maximal zulässigen Expositionen nur Geruchseffekte beobachtet, so dass die aktuellen AGWs ausreichenden Schutz vor irritativen und belästigenden Effekten bieten. Für Cyclohexylamin zeigen die Ergebnisse, dass der jetzige MAK-Wert (2 ppm) an den AGW der TRGS 900 (10 ppm) angeglichen werden könnte.

Schlussfolgerungen

Das Verbundprojekt füllt eine Lücke im Bereich der Erforschung irritativer Effekte durch Arbeitsstoffe, da

1. eine mehrstufige Untersuchungsmethodik entwickelt wurde, die
 - (a) ein effektives Substanzscreening ermöglicht und
 - (b) eine Abgrenzung und getrennte Erfassung von irritativen Effekten und reinen Geruchsbelästigungen erlaubt,
2. Geruchsbelästigungen und Irritationen im Humanversuch unter arbeitsrelevanten Expositionsbedingungen untersucht wurden,
3. qualitätsgesicherte Daten für kritische Reizstoffe geliefert wurden, für die bisher keine Informationen vorlagen,
4. die bisherige Datenlage durch genauere und objektive Messmethodiken verbessert werden konnten.

Summary

44 % of the German MAK list's workplace chemicals are classified as local irritants. For most of these substances a sustainable prevention policy accounting for health based Occupational Exposure Limits (OELs) is impossible, because quality assured data on olfactory or irritating effects (sensory irritations at the mucosa of upper airways or eyes) are lacking.

Aims

The network project had two objectives:

1. Development of a **multistep research procedure** providing
 - (a) an effective and objective substance screening and
 - (b) tools for assessing the significance of health effects of chemical irritation and annoyance from exposures at typical workplace concentrations.
2. Correspondent **investigation of critical irritants**, being assessed as relevant from the Institutions for Statutory Accident Insurance and Prevention (priority listing).

Multistep research procedure

In order to provide **an effective substance screening** two methods were developed and applied to the selected substances:

1. **Screening I:** Objective assessment of both the olfactory and irritation threshold, based on representative samples of the population (criteria: age, gender).
Aim: Providing basic information for significant local irritants.
2. **Screening II:** Identification of functions between exposure level and subjective perceptions of (a) odour annoyance and (b) irritations, based on representative samples.
Aim: Identification of critical substances inducing perceptions of health risks below workplace exposure standards.

In order to identify and evaluate potential health effects at the workplace a set of subjective, objective and physiological methods was developed, which can be used in realistic exposure scenarios (workplace simulation).

3. **Workshift simulation:** Examination of odour annoyance and sensory irritations due to critical workplace chemicals throughout a workshift (Exposure-Lab, 4h, young and healthy males and females).
Aim: Reliable data for regulation by Occupational Exposure Limits.

Project sequence

The project aimed at selecting and evaluating critical workplace chemicals by using a multistep procedure with three interlocked phases that are based on each other. To achieve highest efficiency, only certain characteristics of the substances were measured during the first two steps (Screening I und II). At the end of each step the most crucial substances were selected to be examined in the following step until in step 3 the most critical substances were examined in realistic exposure scenarios to assess their potential olfactory and irritating effects at the workplace.

In Screening I (assessment of chemosensory thresholds) fifteen substances from 5

categories were examined following the given priority list. If the distance between olfactory and irritation threshold was noticeably small or irritation threshold and OEL were close by for a particular substance, it was examined more detailed in Screening II regarding its olfactory and irritative effects. The substances with the most crucial results from these examinations were finally studied during workshift simulations utilising elaborate psychophysical methods. Applying this sophisticated research strategy, local irritants may be examined and assessed efficiently due to relevant health care criteria (s. Table).

Results

The subsequent table gives the most relevant results of the whole project sequence. **Screening I** revealed that irritating effects are to be expected for only a few substances if workplace exposure standards are followed (Table, Criterion: Irritation). A noticeably small distance between olfactory and irritative threshold was found only for formic acid. For the other substances, these distances were wider - in particular they were very wide for ammonia and ethyl acrylate, implying that exposed workers may be informed about the fact, that these substances do not bear any risk of irritation for a wide range of exposure levels with noticeable olfactory perception. In **Screening II** the functional relationship between exposure level and olfactory and irritating effects were identified. For ethyl formate, formic acid and cyclohexylamine only weak olfactory perceptions ((+)) and no irritations (-) were measured at their OELs. For the remaining three substances strong (+) and very strong (++) ratings for olfactory (annoying) and irritating (pungent) effects were found at these points. Independent of the above noted perceptions at maximum Occupational Exposure Limits (OELs) the substances presented different slopes of the increase of olfactory annoyance in the work related exposure range.

	Screening I		Screening II		Workshift Simulation		
	Criterion	Range	Odour	Irritation	Odour	Irritation	Physiology
Organic Acids							
Formic acid	Odour	narrow	(+)	-			
Acetic Acid	Irritation		++	+	(+)	-	-
Propionic Acid	Irritation		++	+	(+)	-	-
Acrylic Acid	Odour						
Amines							
Cyclohexylamine	Odour		(+)	-	++	(+)	(+)
Dimethylamine	Odour						
Trimethylamine	Odour	wide					
Carboxylate Esters							
Ethyl Formate	Odour		(+)	-			
Ethyl Acetate	Irritation		++	+	(+)	-	-
Ethyl Acrylate	Irritation	wide					
Ketones/ Alcohols							
O-methylcyclohexanone		wide					
Cyclohexanone		wide					
Cyclohexanol		wide					
anorganic Substances							
Ammonia	Odour	wide					
Hydrochloric Acid	Irritation						

Core components of **Workshift simulations** are the use of physiologic methods (breathing rate, ECG, blink rate), the analysis of irritative processes in the time course (nasal secretion, biochemical indicators, nasal breathing resistance), and the investigation of three different concentrations (4h session each) for every substance in a whole-body exposure lab. The only exposure level revealing irritative effects in

physiological indicators was 10 ppm cyclohexylamine (AGW due to TRGS 900). Olfactory perceptions were in the range of strong to very strong (++) and irritative perceptions were moderate to strong (+) at this concentration. For formic acid, propionic acid and ethyl acetate, even at maximum OEL (i.e., at Short Term Exposure Limits), only olfactory effects were observed, thus implying that current Occupational Exposure Limits provide sufficient protection against adverse effects of irritation and annoyance. In the case of cyclohexylamine the current MAK value (2 ppm) might be adjusted to the AGW of TRGS 900 (10 ppm).

Conclusions

The network project closes a gap in the research on irritative effects of workplace substances with its results concerning

1. Development of a multistep research procedure providing
 - (a) an effective screening of substances and
 - (b) separate measuring of irritative effects and odour annoyance,
2. Examination of odour annoyance and irritations in human experiments with work related exposure levels,
3. Supply of quality assured data for local irritants previously lacking of information,
4. Improvement to former state of information by means of objective and more accurate methodologies of measuring.

1 Hintergrund

1.1 *Wissenschaftlicher Hintergrund*

Viele Gefahrstoffe (44% der Stoffe in der MAK-Werte Liste) sind als lokale Reizstoffe klassifiziert (DFG 2005) und diese leichtflüchtigen Verbindungen gelangen mit der Atemluft durch die Nase an die Rezeptoren des Geruchssinnes (N. Olfactorius). Dort können sie sehr unterschiedliche Empfindungen hervorrufen, wobei chemische Arbeitsstoffe oft unangenehm riechen und die Betroffenen diese Empfindungen als lästig erleben (Seeber et al. 2002). Bei der „Lästigkeit“ handelt es sich um einen subjektiven Zustand des Unbehagens, der mit dem Gefahrstoff assoziiert wird, für den es aber kaum „objektive“ physiologische Indikatoren gibt.

Anders verhält es sich mit chemisch-irritativen Effekten bzw. Reizwirkungen, für die es unterschiedliche physiologische Korrelate gibt. Diese Effekte treten erst bei höheren Gefahrstoffkonzentrationen auf und werden durch die Aktivierung anderer sensorischer Systeme vermittelt, die u. a. der Schmerz-, Druck- und/ oder Temperaturwahrnehmung dienen (Cometto-Muniz et al. 1998). Bei der inhalativen Gefahrstoffexposition sind die freien Nervenendigungen des N. Trigemimus, die sich in den Schleimhäuten der oberen Atemwege und der Augen befinden, für diese Form der Reizstoffwirkungen verantwortlich. Diese Stimulation löst Empfindungen aus, die von den Betroffenen als brennend oder stechend beschrieben werden (Hummel 2000).

Aus Sicht einer nachhaltigen Prävention sind beide Effekte bedeutsam, da gesundheitsbasierte Arbeitsplatzgrenzwerte (a) vor unangemessener Belästigung und (b) vor Reizungen der oberen Atemwege und Augen (sensorische Irritationen) schützen sollen.

Offen sind vor allem die Fragen, wann eine Belästigung, also die Geruchswirkung, unangemessen ist, wie Reizeffekte objektiv gemessen werden können und wie Geruchs- und Reizeffekte voneinander getrennt werden können.

1.2 *Praktischer Hintergrund*

Das Problem der lokalen Reizstoffe wurde auch innerhalb der Berufsgenossenschaften erkannt. An vielen Arbeitsplätzen werden lokale Reizstoffe in großen Mengen verwendet und die betroffenen Arbeitnehmer fühlen sich belästigt, berichten über Reizungen der Augen oder Probleme an den oberen Atemwegen. Die vorliegenden Informationen sind, im Sinne der arbeitsmedizinischen Prävention, für viele Arbeitsstoffe nicht ausreichend. Dokumentiert wurde dieser arbeitsmedizinischen Forschungsbedarf durch eine Anfrage der BG Chemie (Bereich Prävention, Frau Dr. Beth-Hübner) an das **BGFA** (Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin, Institut der Ruhr-Universität Bochum).

Ausgelöst durch diese Anfrage wurde in Kooperation zwischen dem **IfADo** (Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund), dem **BGFA** und dem **IGF** (Institut für Gefahrstoff-Forschung der Bergbau-Berufsgenossenschaft an der Ruhr-Universität Bochum) ein Forschungskonzept erarbeitet, das am 13.2.2002 Vertretern verschiedener Berufsgenossenschaften vorgestellt wurde. Die beteiligten Berufsgenossenschaften bestätigten nachdrücklich den Bedarf nach qualitätsgesicherten Da-

ten zu lokalen Reizstoffen und begrüßten einhellig das dargestellte mehrstufige Untersuchungskonzept.

Aus diesem Treffen entwickelte sich der Forschungsbegleitkreis (FBK) des Verbundprojekts, der am 13.10.2003 in Dortmund (*IfADo*) – im Sinne einer Prioritätenliste – 15 Reizstoffe auswählte, die im Verbundprojekt vorrangig bearbeitet werden sollten.

1.3 Projektziele

Mit den Untersuchungen innerhalb des Verbundprojekts sollten zwei Ziele verfolgt werden:

1. Die Entwicklung einer **mehrstufigen Untersuchungsmethodik**, mit der
(a) ein effektives und objektives *Substanzscreening* möglich ist und
(b) die gesundheitliche Bedeutung chemisch-irritativer und belästigender Effekte bei *arbeitsplatzrelevanten Expositionen* beurteilt werden kann.
2. Die entsprechende **Untersuchung von kritischen Reizstoffen**, die auch von den Berufsgenossenschaften als kritisch beurteilt wurden (Prioritätenliste).

Zur Entwicklung der mehrstufigen Untersuchungsmethodik wurde das Projekt in drei Phasen gegliedert. Die beiden ersten Phasen dienten der Entwicklung von zwei Screeningmethoden, mit deren Hilfe grundlegende Basisdaten für lokale Reizstoffe in repräsentativen Stichproben erhoben werden können. Diese Basisdaten erweitern zunächst das Wissen über chemosensorische Effekte durch lokale Reizstoffe. Um jedoch Daten für die Grenzwertsetzung liefern zu können, müssen arbeitsplatzrelevante Expositionen im Labor simuliert werden und Geruchs- und Reizeffekte mit subjektiven, objektiven und physiologischen Methoden gemessen werden. Diese Arbeit leistet die dritte Phase des Verbundprojekts.

1.4 Die drei Phasen des Projekts

Im Folgenden sollen die Ziele der drei Projektphasen näher beschrieben werden. Die Screeningverfahren der beiden ersten Projektphasen wurden mit identischen Methoden in den Laboren der Projektpartner durchgeführt. Die dritte Phase der Arbeitsplatzsimulation wurde ausschließlich im *IfADo* durchgeführt, da nur dort die technischen Voraussetzungen (Expositionslabor) für diese aufwändigen Experimente gegeben sind.

1.4.1 Erste Projektphase (*Screening I*)

Es fehlen objektive Konzentrationsdaten zu Geruchs- und Reizschwellen für die Mehrzahl der beruflich verwendeten Reizstoffe. Die Geruchsschwellendaten in der Literatur sind teilweise sehr alt, es existieren erhebliche methodische Unterschiede, die Vergleiche zwischen verschiedenen Substanzen unmöglich machen und die untersuchten Stichproben sind oft sehr klein (Devos et al. 1990, Hellman & Small 1974, Ruth 1986). In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte bei der standardisierten Erfassung von Geruchsschwellen gemacht und auch die Erfassung von Reizschwellen mittels Lateralisierungsschwellen ist standardisiert möglich (Dalton et al.

2000). Diese psychophysischen Methoden bilden die Grundlage des Screening I, das objektive Daten für kritische Reizstoffe liefert.

1.4.1.1 Ziel: Identifizierung des Chemosensorischen Wirkungsbereichs

Die erste Phase hatte das Ziel, für kritische Reizstoffe den chemosensorischen Wirkungsbereich zu bestimmen. Unter diesem Begriff wird der Konzentrationsbereich verstanden, in dem der Mensch Reizstoffe mit seinen chemosensorischen Sinnen differenziert wahrnehmen kann.

Der Mensch besitzt zwei chemosensorische Sinne, um Arbeitsstoffe in der Umwelt wahrnehmen zu können: den Geruchssinn und die trigeminale Chemorezeption (Reizungen der Augen oder oberen Atemwege). Der Geruchssinn vermittelt eine Vielzahl von Empfindungen, z.B. den Geruch von Speisen oder auch Parfümdüften, und seine Rezeptoren reagieren bereits auf niedrige Konzentrationen der Duftstoffe in der Umgebungsluft.

Die trigeminale Chemorezeption tritt häufig gemeinsam mit dem Geruch einer Substanz auf und es werden Empfindungen wie brennend, stechend oder kitzelnd vermittelt. Bei höheren Konzentrationen werden diese Empfindungen intensiver und physiologische Reaktionen wie Tränenfluss und erhöhte nasale Sekretion (laufende Nase) können einsetzen. Beide Sinnessysteme reagieren konzentrationsabhängig, d.h. höhere Konzentrationen des Geruchs-/ Arbeitsstoffes führen zu intensiveren Empfindungen.

Welche Konzentration notwendig ist, damit eine Substanz gerochen wird, wird durch die Geruchsschwelle definiert. Die Schwellenkonzentration der trigeminalen Chemorezeption ist unter normalen Bedingungen nur schwer messbar. Die sog. Lateralisierungsschwelle stellt eine psychophysikalische Methode dar, diese Konzentration zu erfassen.

Zwischen der Geruchs- und der Irritationsschwelle liegt der dynamische Bereich der menschlichen Chemosensorik und im Weiteren wird dieser Konzentrationsbereich als chemosensorischer Wirkungsbereich bezeichnet.

Für die erste Bewertung irritativer und belästigender Effekte von Gefahrstoffen wurde in der 1. Phase des Projekts die *Breite* des chemosensorischen Wirkungsbereiches und die Relation der beiden chemosensorischen Schwellen zum existierenden AGW- oder MAK-Wert herangezogen.

1.4.1.2 Die untersuchten Arbeitsstoffe

Nach der Zusammenstellung und Verabschiedung der Stoffliste für das Verbundprojekt wurden die ausgewählten 15 Reizstoffe im Verhältnis 9 (*IfADo*) zu 6 (*BGFA/IGF*) auf die beteiligten Projektpartner aufgeteilt. In beiden Arbeitsgruppen wurden jeweils drei Substanzen in einem Versuchsdurchgang bearbeitet. Für den Endbericht wurden die resultierenden fünf Durchgänge chronologisch von 1 bis 5 durchnummeriert.

Im *IfADo* wurden die folgenden neun Substanzen in drei Untersuchungsdurchgängen untersucht:

Durchgang 1 (Oktober/ November 2003)

- (1) **Essigsäure** [64-19-7] (MAK: 10 ppm, II b seit 2002)
- (2) **Propionsäure** [79-09-4] (MAK: 10 ppm, II b seit 2003)
- (3) **1-Methylcyclohexan-2-on** (2-Methylcyclohexanon) [583-60-8] (MAK: 50 ppm, II b seit 2002)

Durchgang 2 (November/ Dezember 2003)

- (4) **Ameisensäure** [64-18-6] (MAK: 5 ppm, Spitzenbegrenzung I(2))
- (5) **Ethylacetat (Essigsäureethylester)** [141-78-6] (MAK: 400 ppm, Spitzenbegrenzung I(2))
- (6) **Cyclohexylamin** [108-91-8] (MAK: 2 ppm, abgesenkt 2003, Spitzenbegrenzung I(2) ehemals V)

Durchgang 3 (Januar/ Februar 2004)

- (7) **Ethylformiat** (Ameisensäureethylester) [109-94-4] (MAK: 100 ppm, Spitzenbegrenzung I(1))
- (8) **Dimethylamin** [124-40-3] (MAK: 2 ppm, Spitzenbegrenzung I(2) ehemals V)
- (9) **Acrylsäure** [79-10-7] (MAK: II b; ACGIH TLV: 2 ppm TWA)

Der chemisch-analytische Teil der ersten Projektphase wurde im *IfADo* von der Zentralen Einrichtung Analytische Chemie geleistet.

In Kooperation zwischen **BGFA** und **IGF** wurden in Bochum die folgenden sechs Substanzen in zwei Durchgängen untersucht:

Durchgang 4 (Februar/ März 2004)

- (1) **Trimethylamin** [75-50-3] (MAK: IIb; ACGIH¹ TLVs: 5 ppm TWA; 15 ppm STEL)
- (2) **Cyclohexanol** [108-93-0] (MAK: 50 ppm, Spitzenbegrenzung I(1))
- (3) **Cyclohexanon** [108-93-0] (MAK: 3B/ TRGS 900: 20 ppm)

Durchgang 5 (April/ Mai 2004)

- (4) **Ethylacrylat** (Propensäureethylester) [140-88-5] (MAK: 5 ppm, Spitzenbegrenzung I(2))
- (5) **Salzsäure** (Chlorwasserstoff) [7647-01-0] (MAK: 5 ppm, Spitzenbegrenzung I(1))
- (6) **Ammoniak** [7664-41-7] (MAK: 20 ppm, Spitzenbegrenzung I(2))

Die Versuchsdurchführung zur Bestimmung der Geruchs- und Lateralisierungsschwellen erfolgte im **BGFA**, die Herstellung und Befüllung der benötigten „Riechflaschen“ im **IGF**. Dort wurde auch die chemische Analytik für diese Substanzen geleistet.

¹ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

1.4.2 Zweite Projektphase (*Screening II*)

Die Kenntnis von Geruchs- und Irritationsschwellen erlaubt noch keine Aussage über subjektive Empfindung, die von Reizstoffen in verschiedenen Konzentrationen ausgelöst werden. Zur Bestimmung der funktionalen Zusammenhänge zwischen Expositionshöhe und subjektiven Empfindungen (a) der Geruchsbelästigung und (b) der Reizung in repräsentativen Stichproben werden im Screening II standardisierte Skalierungsexperimente durchgeführt.

1.4.2.1 Ziel: Psychophysische Funktionen zur Beschreibung grundlegender Dosis-Wirkungsbeziehungen

Innerhalb des chemosensorischen Wirkungsbereichs können Arbeitsstoffgerüche Belästigungen auslösen, die möglicherweise als unangemessen (MAK- und BAT-Werteliste) eingestuft werden müssen, da sie die betroffenen Arbeitnehmer von ihren Arbeitstätigkeiten ablenken.

Wie jedoch die Intensität chemosensorischer Empfindungen mit der tatsächlichen Arbeitsstoffkonzentration in Beziehung steht, ist vielfach nicht bekannt und wurde in der zweiten Phase des Projekts untersucht. Diese Beziehung wird in der Psychophysik „psychophysische Funktion“ genannt und mathematisch durch sog. Powerfunktionen ($\Psi = k \cdot \Phi^\beta$; Stevenssches Gesetz) beschrieben. Diese Funktionen gaben Hinweise darauf, welche Stoffe in der dritten Phase des Projekts untersucht werden sollten.

Im Fordergrund steht dabei die Frage, ob eine lineare Funktion zwischen Stimulus- und Empfindungsstärke besteht, oder ob nicht-lineare Beziehungen im Sinne des Stevensschen Gesetzes ($\Psi = k \cdot \Phi^\beta$) auch für chemosensorische Arbeitsstoffwahrnehmungen existieren (Stevens 1960).

In dieser mathematischen Beschreibung der Beziehung bezeichnet die Konstante k den Effekt des verwendeten Standardreizes (direkte Skalierung) oder den Skalierungsbereich (kategoriale Skalierung). Der Exponent β beschreibt die Relation zwischen Reiz und Empfindung. Der Exponent β ist gleich Eins, wenn die Empfindungsintensität linear mit der Reizintensität zunimmt, größer als Eins, wenn die Empfindung schneller als der Reiz zunimmt (z. B. bei Schmerz) und kleiner als Eins (z. B. beim Geruch), wenn die Empfindungsintensität langsamer als die Reizintensität ansteigt. Abbildung 1 zeigt exemplarisch die Abhängigkeit psychophysischer Funktionen vom Exponenten im Stevensschen Gesetz.

Modellhaft werden dabei die möglichen Beziehungen zwischen den olfaktometrisch dargebotenen Arbeitsstoffkonzentrationen und der erlebten Lästigkeit bei einem Exponenten von 1 (links) und einem Exponenten kleiner als 1 (rechts) dargestellt.

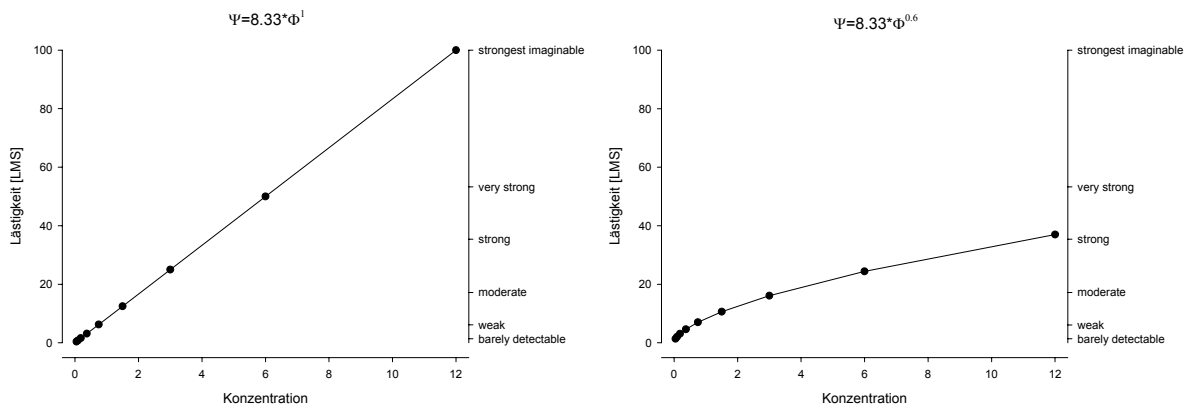


Abb. 1: Psychophysische Funktionen gemäß Stevensschem Gesetz ($\Psi = k \cdot \Phi^\beta$) für eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung (links) und eine nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung (rechts).

Zur Bestimmung dieses modalitätsabhängigen, und im vorliegenden Fall auch substanzabhängigen Exponenten β (Patte et al., 1975), werden in der Regel direkte Skalierungsmethoden (z. B. Magnitude Estimation, ME) verwendet. Dabei wird einem Standardreiz ein beliebiger Zahlenwert zugeordnet, um beispielsweise die Geruchsintensität zu beschreiben. In Relation zu diesem Zahlenwert werden nun den anderen Testreizen (Konzentrationsstufen) ebenfalls Zahlenwerte zugeordnet. Diese Technik wurde auch in der zweiten Phase des Verbundprojekts eingesetzt, um die Intensität der chemosensorischen Wahrnehmung zu beschreiben.

Weder im Screening I noch im Screening II wurden realitätsnahe Szenarien untersucht. Dazu diente die dritte Phase des Projekts, in der Erkenntnisse aus den ersten beiden Phasen für die Gestaltung der Untersuchung maßgeblich waren.

1.4.2.2 Empfehlungen des Forschungsbegleitkreises für die zweite Phase

Basierend auf den Ergebnissen aus der 1. Phase und den Kriterien, die bereits bei der Aufstellung der ersten Prioritätenliste für die 15 Reizstoffe der 1. Phase angewendet wurden:

- Extrapolationsmöglichkeiten (homologe Reihen)
- Einsatz in großen Mengen (Großmengenstoffe)
- Lückenhafte MAK-Wert-Begründung (Gruppierung in IIb)
- Berufsgenossenschaftliche Relevanz

empfohl der Forschungsbegleitkreis auf seinem 2. Treffen am 19.3.2004 die Übernahme der folgenden Stoffe in die weiteren Phasen des Verbundprojektes:

- | | |
|------------------|-----------------|
| • Ameisensäure | • Ammoniak |
| • Essigsäure | • Trimethylamin |
| • Propionsäure | • Ethylacrylat |
| • Cyclohexylamin | |
| • Ethylformiat | |
| • Ethylacetat | |

zur Untersuchung am *IfADo*

zur Untersuchung am **BGFA/IGF**

1.4.3 Dritte Projektphase (Schichtsimulation)

Basierend auf den Ergebnissen der beiden Substanzscreenings kann die gesundheitliche Bedeutung chemosensorischer Effekte nicht bewertet werden. Für die Grenzwertsetzung müssen Daten bereitgestellt werden, die schichtbezogenen Aussagen ermöglichen, also auf mehrstündigen Expositionen beruhen.

1.4.3.1 Voraussetzungen

In den experimentellen Expositionen der 3. Phase näherte sich die Applikation der kritischen Arbeitsstoffe realen Expositionsbedingungen. In 4-stündigen Ganzkörperexpositionen mussten die Versuchspersonen an computergestützten Arbeitsplätzen unterschiedliche Aufgaben lösen und ähnlich wie in Phase 2 den Geruch der Umgebungsluft einschätzen. Fragen der Adversität chemosensorischer Arbeitsstoffwirkungen konnten erst in dieser Phase durch den Einsatz geeigneter Methoden bearbeitet und beantwortet werden.

Die gesamten Ziele des Verbundprojekts ließen sich nur durch den integrativen und verzahnten Ansatz der drei Projektphasen erreichen. Die exemplarische Untersuchung der potentiell am kritischsten Arbeitsstoffe eröffnete (a) Möglichkeiten der Extrapolation und (b) die Chance zur Etablierung einer Standardmethodik zur Erfassung und Bewertung chemosensorischer Arbeitsstoffwirkungen.

1.4.3.2 Empfehlungen des Forschungsbegleitkreises für die 3. Phase

Gemäß der Entscheidung des Forschungsbegleitkreises wurden in der 3. Phase am *IfADo* die folgenden Arbeitsstoffe untersucht:

- (1) Ethylacetat [MAK: 400 ppm; Spitzenbegrenzung: I(2); Schwangerschaft: C]
- (2) Cyclohexylamin [MAK: 2 ppm; Spitzenbegrenzung: I(2); Schwangerschaft: C]
- (3) Essigsäure [MAK: IIb²; TRGS 900: 10 ppm; Spitzenbegrenzung: =1=]
- (4) Propionsäure [MAK: IIb³; TRGS 900: 10 ppm; Spitzenbegrenzung: =1=]

² seit 2002

³ seit 2003

2 Screening I: Stichprobe, Methoden, Vorgehen

Die 15 Stoffe der Prioritätenliste wurden auf die Projektpartner aufgeteilt: neun Arbeitsstoffe wurden im *IfADo* untersucht, sechs Substanzen in Kooperation zwischen dem **BFGA** und dem **IGF**. In beiden Arbeitsgruppen wurden die chemosensorischen Schwellen mittels „statischer Olfaktometrie“ und der „*two-alternative, forced choice (2-AFC), modified staircase procedure*“ bestimmt.

Bei der „statischen Olfaktometrie“ werden die Arbeitsstoffe in flüssigem Aggregatzustand mit einem geeigneten Lösungsmittel (Wasser oder geruchsfreies Mineralöl) in festen Abstufungen verdünnt, in 250 ml Glasflaschen gefüllt. In der „Riechflasche“ stellt sich ein Gleichgewicht der Stoffkonzentrationen in der flüssigen Phase und der Gasphase ein, so dass im Kopfraum über der flüssigen Phase ein Volumen mit definierter Stoffkonzentration besteht. Dieses Gasvolumen wird dem Probanden zur Inhalation dargeboten. Die Stoffkonzentrationen in der Gasphase wurden gaschromatographisch bestimmt.

In einem iterativen Prozess von Paarvergleichen (Arbeitsstoff vs. Leerprobe) wird die Konzentrationsstufe bestimmt, bei der eine Person den Arbeitsstoff gerade noch riechen kann (Geruchsschwelle) bzw. die Konzentrationsstufe, bei der sie den Arbeitsstoff richtig lateralisieren – d.h. dem linken oder rechten Nasenloch richtig zuordnen – kann (Irritationsschwelle).

2.1 Stichprobe

Die Probanden der 1. Phase wurden in beiden Arbeitsgruppen durch Zeitungsannoncen angeworben. Die Stichprobe wurde nach den Faktoren Alter und Geschlecht geschichtet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsstruktur der Ausgangsstichproben für die 1. Phase des Verbundprojekts.

	18 – 35 Jahre			≥ 45 Jahre		
	n	m	n	n	m	s
IfADo						
weiblich	18	26,6	5,0	18	49,5	3,6
männlich	18	28,0	4,5	18	55,1	7,4
BGFA/IGF						
weiblich	18	24,1	4,7	18	52,6	6,5
männlich	18	25,1	5,8	18	53,6	5,8

Anmerkungen. n: Anzahl, m: Mittelwert, s: Standardabweichung

Durch diese Auswahl sollte eine für die Arbeitswelt relevante Stichprobe untersucht werden. Um Beeinflussungen der chemosensorischen Empfindlichkeit durch exogene Faktoren zu reduzieren, wurden nur Nichtraucher untersucht.

Mehr als 200 Personen nahmen nach der Veröffentlichung der Anzeige in lokalen Tageszeitungen zu den jeweiligen Arbeitsgruppen Kontakt auf. Telefonisch wurden mit den Anrufern zunächst die Voraussetzungen zur Versuchsteilnahme überprüft, u. a. Nichtraucher seit mindestens einem Jahr, keine medizinisch begründete Minderung der Geruchssensitivität und Bereitschaft zur wiederholten Versuchsteilnahme zu den vorgesehenen Terminen der Versuchsdurchgänge. Waren diese Voraussetzungen erfüllt, so wurde der generelle Versuchsablauf erläutert und die Arbeitsstoffe der

jeweils ersten Durchgänge wurden kurz beschrieben. Gemäß der im Versuchdesign vorgesehenen Schichtung der Stichprobe nach den Faktoren Geschlecht (weiblich, männlich) und Alter (18-35 Jahre, ≥ 45 Jahre) wurden mit je 18 Personen aus jeder der vier Gruppen Termine für die Durchgänge vereinbart. Es wurde angestrebt, dass die Probanden jeweils alle Untersuchungsdurchgänge absolvierten (*IfADo*: 3, **BGFA**: 2), da nur ein solches Messwiederholungsdesign einen zusätzlichen Vergleich der ermittelten „chemosensorischen Wirkbereiche“ der untersuchten Stoffe ermöglicht.

Für die Ausgangsstichprobe im *IfADo* existierte in der jüngeren Gruppe kein bedeutender Altersunterschied zwischen Männern und Frauen. In der Gruppe „ ≥ 45 Jahre“ bestand jedoch ein signifikanter Altersunterschied zwischen Frauen und Männern. Die Frauen waren im Durchschnitt knapp sechs Jahre jünger als die Männer. Die Interaktion zwischen Alter und Geschlecht muss somit bei der Auswertung berücksichtigt werden.

Für die Ausgangsstichprobe im **BGFA/ IGF** zeigten sich keine Auffälligkeiten, innerhalb der Altersgruppen unterschieden sich Männer und Frauen nicht.

2.1.1 Veränderung der Ausgangsstichprobe im *IfADo*

Von der in Tabelle 1 beschriebenen Ausgangsstichprobe des *IfADo* absolvierten 65 Personen alle drei Durchgänge, was einer Ausfallrate von knapp 10% entspricht. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der „Ausfälle“ in den vier Gruppen und die Verteilung der Ersatzpersonen, mit deren Hilfe der angestrebte Stichprobenumfang von $n = 72$ pro Schwellenbestimmung und Arbeitsstoff wieder erreicht werden konnte.

Tabelle 2: Verteilung der ausgefallenen Versuchspersonen am *IfADo* - getrennt nach Teilstichproben und Durchgängen.

Geschlecht	Alter	Dg1	Dg2	Dg3	Dg2(neu)	Dg3(neu)	Dg1-Dg3
weiblich	18 – 35	18	15	14	3*	2	77,7%
	≥ 45	18	16	16	2	-	88,9%
männlich	18 – 35	18	18	18	-	-	100,0%
	≥ 45	18	18	17	-	1	94,4%
		72	67	65	5 (4)	3	90,3%

Anmerkungen. Dg: Durchgang; *: eine Ersatzperson nach Durchgang 2 ausgeschieden; Dg1-Dg3: Prozentualer Anteil der Ausgangsstichprobe.

Aus Tabelle 2 wird deutlich, dass vor allem die Gruppe der jungen Frauen stark von Ausfällen betroffen war. Ursache für die Absagen waren meist Termenschwierigkeiten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Probanden beschwerdefrei. Lagen akute Erkrankungen der oberen Atemwege (z.B. Husten oder Schnupfen) vor, so wurde der Termin der Untersuchung verlegt.

2.2 Methode: Die statische Olfaktometrie

In beiden Arbeitsgruppen wurden die chemosensorischen Schwellen nach exakt der gleichen Methode bestimmt. Diese Technik, „statische Olfaktometrie“ genannt, beruht auf einem Verfahren, das im Monell Chemical Senses Center in Philadelphia (u.a. Dalton et al. 2000) entwickelt und dessen Genauigkeit durch eine zusätzliche, eigene Modifikation erhöht wurde. Abbildung 2 zeigt den Versuchsaufbau für die statische Olfaktometrie, deren grundlegende Vorgehensweise im Folgenden kurz skizziert werden soll.



Abb. 2: Versuchsaufbau für die statische Olfaktometrie

In 250 ml Glasflaschen (Schott Duran, Gesamtvolumen ca. 280 ml) mit speziell geformten Nasenadaptern aus PTFE (Polytetrafluorethylen) werden verschiedene Konzentrationsstufen (KS) eines Arbeitsstoffes den Probanden zum „Riechen“ präsentiert. Insgesamt stehen 20 Konzentrationsstufen zur Verfügung, deren Abstufungen in Vorversuchen für die einzelnen Arbeitsstoffe festgelegt wurden. Zu diesem Zweck wurden die Arbeitsstoffe, die meist in reiner Form und flüssigem Aggregatzustand vorlagen, mit einem geeigneten Verdünnungsmittel (destilliertes Wasser oder geruchsneutrales Mineralöl) gemischt. Das Flüssigkeitsvolumen betrug jeweils 10 ml pro Flasche. Ausgehend von der stärksten Arbeitsstoffkonzentration mit der geringsten Verdünnung in der Flasche (KS 20) wurden die Verdünnungsverhältnisse in konstanten Abstufungen erhöht. Dabei wurden geometrische (Verdoppelung: 1/20, 1/40, 1/80, etc.) oder logarithmische Schrittweiten (z.B. $1,468 \approx 1/6 \log$ -Schritte: 1/25, 1/36,7, 1/53,9, 1/79,1, etc.) verwendet, um den „chemosensorischen Wirkungsbereich“ optimal abzudecken.

Über die Henry-Konstante, die den Luft-Wasser-Verteilungskoeffizienten beschreibt, sind die Konzentrationen in der flüssigen Phase und der Gasphase linear miteinander verknüpft. In der „Riechflasche“ stellt sich ein Gleichgewicht der Stoffkonzentrationen in der flüssigen Phase und der Gasphase ein, so dass im Kopfraum über der flüssigen Phase ein Volumen mit definierter Stoffkonzentration besteht. Dieses Gasvolumen wird dem Probanden zur Inhalation dargeboten. Die Stoffkonzentrationen in der Gasphase wurden gaschromatographisch bestimmt. Dies wird im Kapitel **12.1 Stoffkonzentrationen in den „Riechflaschen“** exemplarisch für ausgewählte Arbeitsstoffe dargestellt.

Durch Vorversuche wurde sichergestellt, dass der so erzeugte und abgestufte Konzentrationsbereich zum einen die Geruchsschwelle (niedrige Flaschennummer bzw. Konzentrationsstufe), zum anderen die Lateralisierungs- oder Irritationsschwelle (hohe Flaschennummer bzw. Konzentrationsstufe) beinhaltet.

Die Ermittlung der chemosensorischen Schwellen erfolgte gemäß der „two-alternative, forced choice (2-AFC), modified staircase procedure“. Dabei erhält der Proband zur Geruchsschwellenbestimmung zwei Flaschenpaare als Entscheidungsalternativen, von denen jedoch nur ein Paar die Geruchsprobe enthält. Im anderen Flaschenpaar befinden sich nur jeweils 10 ml des verwendeten, geruchsneutralen

Verdünnungsmittels. Der durch eine verdunkelte Brille verblindete Proband inhaliert simultan das Gasgemisch aus den Kopfräumen der beiden Flaschen des ersten Flaschenpaares, anschließend wiederholt er diesen „Sniff“ mit dem zweiten Flaschenpaar. Der Versuchsleiter fordert den Probanden anschließend auf, sich zwischen den beiden Reizalternativen zu entscheiden und das Flaschenpaar zu benennen, in dem sich seiner Empfindung nach der Geruchs- bzw. Arbeitsstoff befindet. Ist die Antwort des Probanden richtig, wird nach einer Pause von 60 Sekunden diese Konzentrationsstufe erneut angeboten. Ist die Antwort des Probanden bei einer Konzentrationsstufe viermal hintereinander richtig, so wird der Test auf der nächst niedrigeren Konzentrationsstufe fortgesetzt. Ist die Antwort falsch, so wird die Konzentration der Geruchssprobe um eine Stufe erhöht. Das gesamte Antwortverhalten des Probanden wird auf einem Protokollbogen notiert. Für die Ermittlung der individuellen Geruchsschwelle eines Probanden sind die Punkte wichtig, an denen sich sein Antwortverhalten von richtigen zu falschen Antworten oder umgekehrt ändert, die so genannten Umkehrpunkte. Insgesamt werden so viele Durchgänge absolviert, bis das Antwortmuster des Probanden fünf Umkehrpunkte aufweist. Da es sich um einen adaptiven Approximationsprozess handelt, wird die Geruchsschwelle nicht aus allen, sondern nur aus den letzten 4 Umkehrpunkten in Form des geometrischen Mittels berechnet. Die Startstufe für alle Geruchsschwellenmessungen war die Konzentrationsstufe 5, von der aus sich die Probanden schrittweise an ihre individuelle Geruchsschwelle „herantasteten“.

Um Ratewahrscheinlichkeiten zu reduzieren und damit die Sicherheit des Endergebnisses zu erhöhen, wurde in Weiterentwicklung des Monell-2AFC-Verfahrens ein zusätzliches Kriterium eingeführt. Neben fünf durchlaufenen Umkehrpunkten musste mindestens eine Konzentrationsstufe dreimal hintereinander richtig erkannt worden sein. War dieses Kriterium beim fünften Umkehrpunkt noch nicht erreicht, dann wurde die Vergleichsprozedur solange weitergeführt, bis das Zusatzkriterium (drei Richtige hintereinander) erfüllt war. Im Einzelfall traten damit mehr als fünf Umkehrpunkte im Antwortmuster eines Probanden auf, wobei der Mittelwert auch in diesen Fällen jeweils über die letzten vier Umkehrpunkte berechnet wurde.

Die Lateralisierungs- oder Irritationsschwelle basiert auf einer eindeutigen Stimulation intranasaler Rezeptoren des N. trigeminus, deren Reizung – im Gegensatz zu olfaktorischen Rezeptoren – einem Nasenloch zugeordnet, d.h. lateralisiert werden kann (u. a. von Skramlik, 1925, Schneider & Schmidt 1967, Kobal 1989, Hummel 2000). Die Prozedur zu ihrer Bestimmung ist bis auf die Reizdarbietung identisch mit der Geruchsschwellenbestimmung. Die Probanden erhalten nur ein Flaschenpaar und müssen entscheiden, ob der Arbeitsstoff im rechten oder im linken Nasenloch wahrgenommen wurde. Die Protokollierung, die Veränderung der Konzentrationsstufen und die Berechnung der Irritationsschwelle erfolgt wie bei der Geruchsschwelle. Lediglich das Zusatzkriterium wurde in der Weise modifiziert, dass nur zwei aufeinander folgende Antworten einer Konzentrationsstufe richtig sein mussten. Diese Veränderung wurde vorgenommen, um die Probanden nicht übermäßig zu belasten, da die Konzentrationen bei der Bestimmung der Irritationsschwellen deutlich höher sind als bei der Geruchsschwellenbestimmung. Die Startstufe für alle Irritationsschwellenmessungen war die Konzentrationsstufe 14.

2.3 Vorgehen

In beiden Arbeitsgruppen wurden die Versuche der einzelnen Durchgänge so angelegt, dass drei Probanden von drei zugehörigen Versuchsleitern gleichzeitig untersucht werden konnten. Die erforderlichen Flaschensätze (siehe Abb. 2) wurden in drei Versuchsräumen bereitgestellt. Vor der eigentlichen Versuchsdurchführung wurden alle Probanden schriftlich über die einzelnen Arbeitsstoffe und die möglicherweise zu erwartenden Effekte aufgeklärt. Nach dieser schriftlichen - und bei Rückfragen und Verständnisschwierigkeiten auch verbalen - Aufklärung der Teilnehmer wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt, mit der die Versuchspersonen in die Versuchsteilnahme einwilligten. Die Versuchsleiter wurden zufällig einem der drei Probanden zugeordnet und führten alle sechs Schwellenmessungen des jeweiligen Durchgangs mit dieser Versuchsperson durch. Die Reihenfolge, in der die chemosensorischen Schwellen der einzelnen Arbeitsstoffe bestimmt wurden, war für jede der vier Teilstichproben (z.B. jung-weiblich) vollständig permutiert. Für alle Arbeitsstoffe wurde zunächst die Geruchsschwelle bestimmt, anschließend erfolgte die Bestimmung der Irritationsschwelle. Zwischen den Schwellenbestimmungen der einzelnen Arbeitsstoffe lag zur Re-Adaptation der Versuchspersonen eine Pause von exakt 15 Minuten. In dieser Zeit füllten die Probanden eine Reihe von Fragebögen aus, die verschiedene psychologische Aspekte erfassten, die möglicherweise zur chemosensorischen Sensitivität in Bezug stehen.

In Abhängigkeit von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe wurden die Flaschensätze oder Teile davon (häufig verwendete Konzentrationsstufen) täglich oder sogar mehrmals am Tag durch frische Ansätze ausgetauscht.

3 Ergebnisse des Screening I

3.1 Überprüfung der Geruchsfunktion

Die Geruchsfunktion der Teilnehmer wurde mit den sog. Sniffin' Sticks (Kobal et al., 2000) erfasst, mit deren Hilfe die drei Funktionen Geruchssensitivität (Schwelle für n-Butanol), Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation standardisiert gemessen werden können. Die Ergebnisse dieser Geruchsprüfung im *IfADo* beziehen sich auf die 65 kontinuierlich untersuchten Personen (vgl. Tabelle 2). Die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Subtests und des Gesamtscores (TDI) befinden sich in Tabelle 3. Dabei bezeichnet ein hoher Score für die Schwelle bei n-Butanol eine **niedrige** Geruchsschwelle.

Tabelle 3: Ergebnisse der Geruchsprüfung mit den Sniffin' Sticks für die 65 im *IfADo* durchgängig untersuchten Probanden, getrennt nach Teilstichproben.

Geschlecht	Alter	Schwelle	Disk.	Ident.	TDI
weiblich	18 - 35	8,75 (±1,57)	13,6 (±1,3)	13,4 (±1,9)	35,68 (±2,66)
	≥ 45	7,09 (±2,32)	12,9 (±1,6)	13,2 (±1,8)	33,16 (±2,69)
männlich	18 - 35	7,95 (±2,41)	12,5 (±1,9)	13,1 (±1,9)	33,56 (±4,94)
	≥ 45	7,69 (±2,39)	11,8 (±2,0)	12,3 (±2,7)	31,81 (±5,46)

Anmerkungen. Schwelle: Score der Geruchsschwelle für n-Butanol; Disk: Score der Geruchsdiskrimination; Ident.: Score der Geruchsidentifikation; TDI: Gesamtscore

Die Werte der vier Personengruppen liegen jeweils im Normbereich dieses Verfahrens. Multivariate Analysen der drei Funktionen und des Gesamtscores (TDI) zeigten keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Univariate Analysen zeigten Einflüsse des Geschlechts auf die Geruchsdiskriminationsleistungen sowie einen Alterseffekt auf den TDI Score. Für die Frauen lag die mittlere Leistung bei 13,2 richtigen Diskriminationen aus 16 angebotenen Triplets, während Männer nur durchschnittlich 12,2 richtige Diskriminationen aufwiesen. Im TDI-Score erzielten die 18 - 35-Jährigen einen Mittelwert von 34,6, während die über 45-Jährigen mit 32,5 signifikant unter diesem Wert lagen. Numerisch ist dieser Unterschied auch in den einzelnen Ergebnissen des Tests zu finden.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Geruchsprüfung für die Stichprobe aus dem **BGFA**.

Tabelle 4: Ergebnisse der Geruchsprüfung mit den Sniffin' Sticks für die 72 Probanden aus dem **BGFA**, getrennt nach Teilstichproben.

Geschlecht	Alter	Schwelle	Disk.	Ident.	TDI
weiblich	18 - 35	8,19 (±1,98)	13,11 (±1,08)	12,89 (±1,84)	34,19 (±2,78)
	≥ 45	7,05 (±1,45)	12,39 (±2,38)	12,39 (±2,30)	31,83 (±4,99)
männlich	18 - 35	8,88 (±1,33)	13,17 (±2,64)	12,83 (±2,26)	34,39 (±4,67)
	≥ 45	6,03 (±1,35)	11,78 (±1,93)	11,44 (±1,89)	29,25 (±3,63)

Anmerkungen. Schwelle: Score der Geruchsschwelle für n-Butanol; Disk.: Score der Geruchsdiskrimination; Ident.: Score der Geruchsidentifikation; TDI: Gesamtscore

Auch in dieser Stichprobe liegen die Werte im Normbereich des Tests. Bei diesen Probanden zeigte sich in den multivariaten Analysen ein signifikanter Einfluss des Alters auf die überprüften Geruchsfunktionen. In allen vier Spalten der Tabelle 4 weisen die 18-35 Jährigen höhere Testwerte auf als die über 45-Jährigen. Univariate

Analysen zeigten, dass diese numerischen Unterschiede nur für die n-Butanol-Schwellen und den TDI-Score statistisch signifikant sind. Für die n-Butanol-Schwellen ergab sich eine signifikante Interaktion der Faktoren Alter und Geschlecht. Die über 45-jährigen Männer wiesen die niedrigsten Scores bei den n-Butanol-Schwellen dieser Stichprobe auf.

In gemeinsamen Analysen der beiden Stichproben verfestigte sich der numerisch bereits sichtbare Unterschied zwischen jungen und älteren Teilnehmern und ist sowohl für die drei Einzelfunktionen, als auch für den TDI-Score signifikant. Beim Vergleich der Stichproben der beiden Arbeitsgruppen zeigten die über 45-jährigen Männer aus dem **BGFA** signifikant niedrigere Scores für die n-Butanol-Schwellen als die männliche Vergleichsgruppe aus dem *IfADo*.

3.2 Geruchs- und Irritationsschwellen für die Arbeitsstoffe

Abbildung 3 zeigt den chemosensorischen Wirkungsbereich für die 15 Arbeitsstoffe. Um die erheblichen Konzentrationsunterschiede in den chemosensorischen Schwellen der untersuchten Arbeitsstoffe zu reduzieren, werden die Daten in logarithmischer Form (Basis 10) dargestellt. Da die chemosensorischen Schwellen zwischen den untersuchten Personen erheblich variieren, sind neben dem Median (● Geruchsschwelle; ○ Irritationsschwelle) auch das 5%-Perzentil (linker Strich) und 95%-Perzentil (rechter Strich) ausgewiesen.

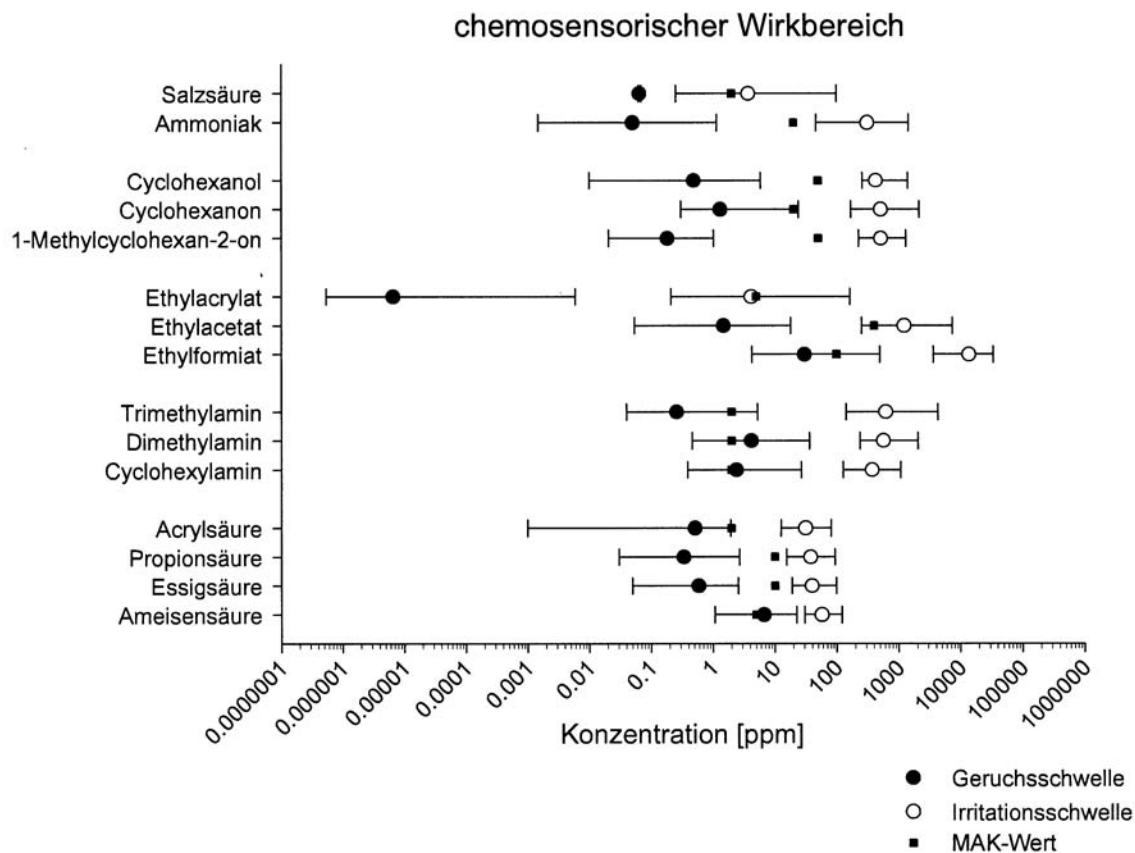


Abb. 3: Grafische Darstellung des chemosensorischen Wirkungsbereiches für die 15 Arbeitsstoffe der 1. Phase in Relation zu den jeweiligen Grenzwerten

Betrachtet man zunächst die Breite des chemosensorischen Wirkungsbereichs, so ist dieser für die organischen Säuren recht eng, d.h. Geruchs- und Irritationsschwelle liegen nah beieinander und Geruchswirkungen können schnell in Reizerscheinungen übergehen. Trimethylamin, Ethylacrylat und Ammoniak weisen breite chemosensorische Wirkungsbereiche auf und es sind erhebliche Konzentrationssteigerungen erforderlich, um vom Riechen zur trigeminalen Chemorezeption zu gelangen. Nur für die Ameisensäure liegen das 95%-Perzentil der Geruchsschwelle und das 5%-Perzentil der Irritationsschwelle dicht beieinander. Für die anderen Arbeitsstoffe zeigt sich ein hinreichender Abstand zwischen diesen beiden Konzentrationen. Für einige Arbeitsstoffe liegen allerdings die Grenzwerte innerhalb der Streuungsintervalle der chemosensorischen Schwellen. In den Grenzen der Geruchsschwelle liegen die MAK-Werte von Ameisen- und Acrylsäure, allen Aminen, Ethylformiat und Cyclohexanon. Innerhalb der Grenzen der Irritationsschwellen liegen die Grenzwerte für Ethylacetat und -acrylat, Ammoniak und Salzsäure.

Tabelle 5 zeigt die Grenzwerte sowie die Mediane und Quartile der Geruchs- und Irritationsschwellen für die 15 untersuchten Arbeitsstoffe. Da alle ermittelten Geruchs- und Irritationsschwellen nicht normalverteilt sind, werden zur Beschreibung jeweils die Mediane, die unteren Quartile (25% der Probanden liegen unterhalb dieses Wertes) und die oberen Quartile (75% der Probanden liegen unterhalb dieses Wertes) verwendet. Mit Ausnahme der Ameisensäure basieren Geruchs- und Irritationsschwellen auf gemessenen bzw. extrapolierten Kopfraumkonzentrationen und sind in ppm ausgewiesen.

Tabelle 5: Grenzwert, Median, unteres und oberes Quartil der Geruchs- und Irritationsschwellen [ppm] der 15 untersuchten Arbeitsstoffe der 1. Phase.

Arbeitsstoff	MAK	Geruchsschwelle			Irritationsschwelle		
		Md	25%	75%	Md	25%	75%
Organische Säuren							
Ameisensäure	5 ppm	6,68	5,10	9,34	57	47	69
Essigsäure	10 ppm	0,59	0,32	0,90	40	28	53
Propionsäure	10 ppm	0,33	0,15	0,78	38	25	48
Acrylsäure	2 ppm ¹	0,51	0,35	0,76	31	25	48
Amine							
Cyclohexylamin	2 ppm	2,42	1,64	5,67	373	261	532
Dimethylamin	2 ppm	4,21	2,05	11,49	559	377	833
Trimethylamin	5 ppm ¹	0,26	0,04	0,56	612	284	1185
Carbonsäureester							
Ethylformiat	100 ppm	30	19	71	13800	7240	21800
Ethylacetat	400 ppm	1,49	0,80	3,20	1229	704	2593
Ethylacrylat	5 ppm	6,6×10 ⁻⁶			4,15		
Ketone/ Alkohol							
1-Methylcyclohexan-2-on	50 ppm	0,18	0,08	0,32	517	401	802
Cyclohexanon	20 ppm ²	1,31	0,74	2,60	509	429	832
Cyclohexanol	50 ppm	0,49	0,11	1,75	427	324	743
anorganische Stoffe							
Ammoniak	20 ppm	0,012			70		
Salzsäure	5 ppm	-			-		

Anmerkungen. MAK: maximale Arbeitsplatz-Konzentration; Md: Median; 25%: 25%-Quartil; 75%: 75%-Quartil; ¹: amerikanischer TLV gemäß ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists);

²: gemäß TRGS 900, Eingruppierung in 3B laut MAK-Liste.

Für alle Arbeitsstoffe zeigt sich, dass die beiden chemosensorischen Schwellen in deutlich getrennten Konzentrationsbereichen liegen. Für 1-Methylcyclohexan-2-on ist

die Geruchsschwelle ca. 2800-mal niedriger als die Irritationsschwelle. Die Breite des chemosensorischen Wirkungsbereichs hängt sehr stark vom Arbeitsstoff bzw. der chemischen Struktur ab. Die niedrigsten chemosensorischen Schwellen wurden für die Gruppe der organischen Säuren gemessen. In dieser Gruppe liegen Geruchs- und Irritationsschwelle teilweise nur um den Faktor 9 (Ameisensäure) auseinander. Der chemosensorische Wirkungsbereich ist also für diese Stoffgruppe wesentlich enger als beispielsweise für die Ketone und den Alkohol.

Betrachtet man die Mittelwerte der Verhältnisse von Irritations- zu Geruchsschwellen, so steigen diese über die untersuchten Stoffklassen von ca. 1/ 150 für die organischen Säuren auf 1/ 350 für die Amine, auf 1/ 500 für die beiden Ketone und 1/ 600 für die Carbonsäureester.

Bei den Carbonsäureestern zeigt sich eine deutliche Abnahme der chemosensorischen Schwellen, vor allem der Irritationsschwellen, über eine Stufe der homologen Reihe. Für die organischen Säuren sind diese Veränderungen wesentlich geringer.

Auch die Variabilität der ermittelten individuellen chemosensorischen Schwellen bei den untersuchten Arbeitsstoffen ist erheblich. Inter-individuelle Unterschiede besitzen somit einen erheblichen Einfluss auf die Schwellen. Alters- und Geschlechtsunterschiede können nur sehr eingeschränkt für diese Variation verantwortlich gemacht werden. Es zeigt sich ebenfalls, dass für die Geruchsschwellen diese Schwankungsbereiche erheblich größer sind als für die Irritationsschwellen. Im Mittel unterscheiden sich das untere und obere Quartil der Geruchsschwellen um den Faktor 4,4, während dieses Verhältnis bei den Irritationsschwellen bei 2,3 liegt.

3.3 Einflüsse von Alter und Geschlecht

In diesem Abschnitt soll der Frage nachgegangen werden, ob die Faktoren Alter und Geschlecht einen Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse hatten. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der 2×2-faktoriellen Varianzanalysen, die auf die logarithmisierten Geruchsschwellen angewendet wurden. Die ausgewiesenen Mittelwerte der vier Gruppen wurden in ppm re-transformiert.

Tabelle 6: Mittelwerte der Geruchsschwellen [ppm] der 12 untersuchten Arbeitsstoffe der Durchgänge 1 bis 4 getrennt nach den Teilstichproben sowie die Ergebnisse der varianzanalytischen Überprüfung von Alter- und Geschlechtseffekten und deren Interaktion (A×G).

Arbeitsstoff	18 - 35 Jahre		≥ 45 Jahre		Alter	Geschl.	A×G
	weiblich	männlich	weiblich	männlich			
Organische Säuren							
Ameisensäure	4,98	5,09	5,39	5,52	-	-	-
Essigsäure	0,04	0,04	0,05	0,07	-	-	-
Propionsäure	0,16	0,10	0,19	0,16	-	-	-
Acrylsäure	0,04	0,05	0,09	0,12	p=0,02	-	-
Amine							
Cyclohexylamin	2,07	3,23	3,21	2,66	-	-	-
Dimethylamin	2,15	5,65	4,57	5,03	-	-	-
Trimethylamin	0,31	0,20	0,43	0,13		p=0,03	
Carbonsäureester							
Ethylformiat	24,61	35,55	39,95	48,74	-	-	-
Ethylacetat	0,94	1,96	2,47	0,89	-	-	p=0,02
Ketone/ Alkohol							
1-Methylcyclohexan-2-on	0,17	0,13	0,22	0,16	-	-	-
Cyclohexanon	1,30	1,22	1,95	2,17	-	-	-
Cyclohexanol	0,20	0,33	0,27	0,96	-	-	-

Es können nur vereinzelt signifikante Einflüsse der Faktoren Alter und Geschlecht auf die Geruchsschwellen der untersuchten Arbeitsstoffe festgestellt werden. Für die Acrylsäure liegen die Geruchsschwellen der jüngeren Teilnehmer unter denen der Älteren, Trimethylamin riechen Männer besser als Frauen. Für Ethylacetat zeigt sich eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren. In der Gruppe der 18-35 Jährigen riechen die Frauen Ethylacetat besser als die Männer, in der Gruppe der über 45-Jährigen kehrt sich dieses Verhältnis um. Darüber hinaus weisen die Männer dieser Altersgruppe die niedrigste Geruchsschwelle für Ethylacetat auf. Ein systematischer Einfluss der beiden Faktoren Alter und Geschlecht auf die Geruchsschwellen der untersuchten Arbeitsstoffe kann aus den vorliegenden Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Die Ergebnisse anderer Studien (u. a. Wysocki et al. 2003) legen eine altersbedingte Abnahme der Geruchssensitivität (also der Geruchsschwelle) ab der sechsten Lebensdekade nahe. Mit Altersmittelwerten zwischen 49,5 und 55,1 Jahren liegen unsere Stichproben unterhalb dieses „kritischen“ Altersbereichs.

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der 2×2-faktoriellen Varianzanalysen für die Irritationsschwellen, die ebenfalls logarithmisiert wurden.

Tabelle 7: Mittelwerte der Irritationsschwellen [ppm] der 12 untersuchten Arbeitsstoffe der Durchgänge 1 bis 4 getrennt nach den Teilstichproben sowie die Ergebnisse der varianzanalytischen Überprüfung von Alter- und Geschlechtseffekten und deren Interaktion (A×G).

Arbeitsstoff	18 - 35 Jahre		≥ 45 Jahre		Alter	Geschl	A×G
	Weiblich	männlich	weiblich	männlich			
organische Säuren							
Ameisensäure	44	50	45	47	-	-	-
Essigsäure	32	33	47	44	p=0,03	-	-
Propionsäure	34	35	36	27	-	-	-
Acrylsäure	19	27	21	25	-	-	-
Amine							
Cyclohexylamin	280	301	429	388	p=0,03	-	-
Dimethylamin	441	689	652	533	-	-	p=0,03
Trimethylamin	600	414	667	871	-	-	-
Carbonsäureester							
Ethylformiat	11088	15625	12001	12755	-	-	-
Ethylacetat	1035	1469	1200	1284	-	-	-
Ketone/ Alkohol							
1-Methylcyclohexan-2-on	414	607	556	570	-	-	-
Cyclohexanon	551	461	531	894	-	-	p=0,04
Cyclohexanol	454	435	546	576	-	-	-

Es zeigen sich keine geschlechtsbezogenen Unterschiede für die Irritationsschwellen. Nur für drei Stoffe lassen sich signifikant niedrigere Irritationsschwellen in der Gruppe der 18-35-Jährigen feststellen. Für Dimethylamin zeigt sich eine Interaktion der beiden Faktoren. Auch hier kehrt sich das Verhältnis der Schwellen zwischen den Frauen und Männern der beiden Altersgruppen um, wobei in der älteren Gruppe die Männer niedrigere Irritationsschwellen aufweisen als die Frauen. Ein umgekehrtes Muster in den Irritationsschwellen für Cyclohexanon sorgt für eine weitere signifikante Interaktion der beiden Faktoren.

3.4 Qualitätssicherung: Test-Retest-Analysen der statischen Olfaktometrie

Zur Qualitätssicherung der statischen Olfaktometrie wurden Test-Retest-Analysen für die Substanz Essigsäure durchgeführt. Die Test-Retest-Analyse zielt darauf ab, zufällige Schwankungen der Datenerhebung zu schätzen und somit ein Maß für die Zuverlässigkeit einer Methode zu liefern. Zu diesem Zweck wurden Geruchs- und Irritationsschwellen für Essigsäure an zwei Messzeitpunkten (T1 und T2) mit statischer Olfaktometrie und unter vergleichbaren Bedingungen erhoben. Eine Korrelation der ermittelten Werte aus T1 und T2 liefert die Retest-Reliabilität. Je größer dieser Wert, desto größer ist die Zuverlässigkeit des Messverfahrens.

Es wurden 35 Probanden im Alter von 20 bis 65 Jahren untersucht, davon 18 Frauen (MW = 42 J, SD = 14) und 17 Männer (MW = 40 J, SD = 17). Die Streubereiche der Daten aus T1 und T2 sind in Abbildung 4 als Box-Plot dargestellt.

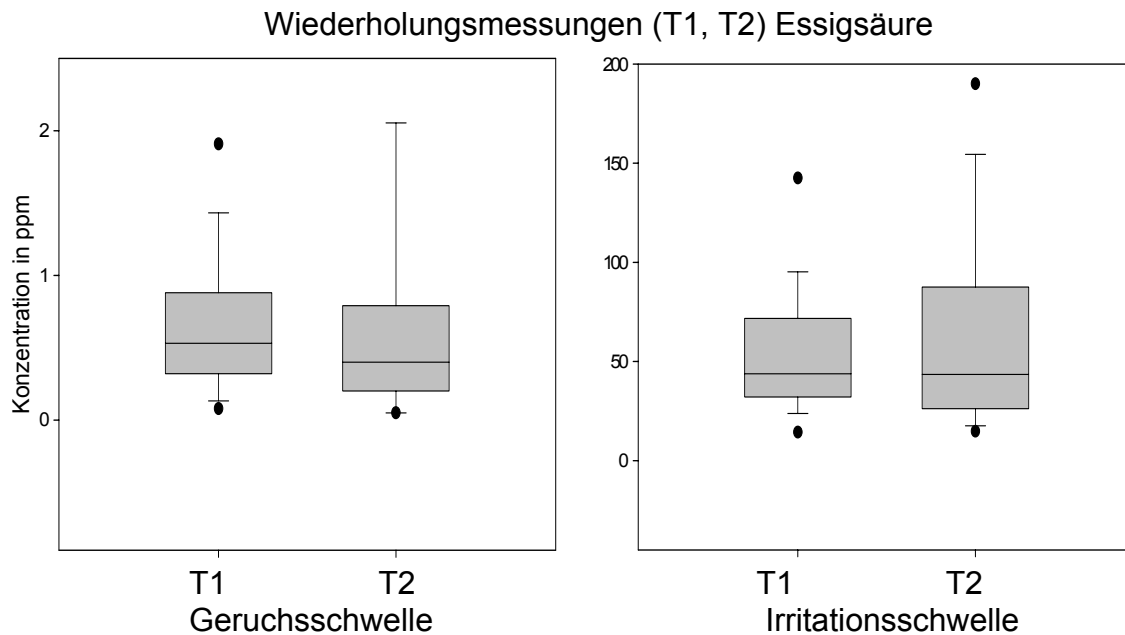


Abb. 4: Streubereiche der Wiederholungsmessungen (T1, T2) für Geruchs- und Irritationsschwellen von Essigsäure in „parts per million“ (ppm); Mediane, 5-tes -, 25-tes -, 75-tes -, 95-tes Perzentil, Extremwerte.

Es ist zu sehen, dass die Streubereiche der Messungen für Geruchs- und Irritationsschwelle einander vollständig überlappen. Entsprechend zeigt sich auch die Retest-Reliabilität der (logarithmierten) Werte signifikant ($p \leq 0,007$) mit $r_{ttGS} = 0,454$ und $r_{ttIS} = 0,451$.

Diese Retest-Reliabilitäten sind vergleichbar mit Werten anderer, etablierter Tests zur Bestimmung von Geruchsschwellen, wie z. B. denen des „Sniffin’ Sticks“ Verfahrens nach Hummel mit $r_{tt} = 0,61$ für die Bestimmung der Geruchsschwelle von n-butanol (Hummel et al. 1997). Die geringfügig schlechteren Retest-Reliabilitäten der statischen Olfaktometrie lassen sich dadurch erklären, dass beim Verfahren der Sniffin’ Sticks mit sechs Umkehrpunkten gearbeitet wird, wohingegen bei der statischen Olfaktometrie nur fünf Umkehrpunkte erhoben wurden und Doty 1995 zeigen konnte, dass sich mit der Anzahl der Umkehrpunkte auch die Retest-Reliabilität verbessert (Doty et al. 1995).

Des Weiteren wurden die Untersuchungen zur Bestimmung der Retest-Reliabilitäten für das Sniffin’ Sticks Verfahren an 104 Personen durchgeführt, wohingegen in unserer Datenerhebung nur 35 Probanden untersucht werden konnten.

Diese Test-Retest-Analysen zeigen, dass die statische Olfaktometrie hinreichend reliabel ist, methodische Verbesserungen (z. B. Anzahl der Umkehrpunkte) die Zuverlässigkeit allerdings noch erhöhen könnten.

4 Screening II: Stichprobe, Methoden, Vorgehen

Subjektive Wahrnehmungen der untersuchten Arbeitsstoffe wurden bisher nur eingeschränkt erfasst. Im „chemosensorischen Wirkbereich“ liegt der Übergang von rein olfaktorischer Stimulation (Geruchsschwelle) zu eindeutig trigeminaler Stimulation (Lateralisierungsschwelle) und damit auch der für die Grenzwertsetzung kritische Expositionsbereich, in dem erste - möglicherweise adverse - chemosensorische Effekte auftreten können.

Wesentliches Ziel des Screening II ist die Messung subjektiver Arbeitsstoffwirkungen mittels psychophysischer Funktionen, die die Beziehung zwischen Reizstärke (Φ), hier Arbeitsstoffkonzentration, und der Empfindungsstärke (Ψ), hier olfaktorische oder trigeminale Empfindungen beschreiben, und die im weiteren Sinne als Dosis-Wirkungsbeziehungen interpretiert werden können.

4.1 Stichprobe

An den Versuchen der 2. Phase nahmen im *IfADo* insgesamt 50 Probanden teil, die wiederum nach den Faktoren Alter und Geschlecht geschichtet waren und mittels Zeitungsannonce angeworben wurden. Es wurden – wie in der 1. Phase – nur Nicht-raucher mit normaler Geruchsfunktion (mittels Sniffin' Sticks standardisiert erfasst) untersucht. Keiner der Versuchsteilnehmer hatte an der 1. Phase des Verbundprojekts teilgenommen. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Altersstruktur und die Ergebnisse zur Geruchsfunktion der Probanden der 2. Phase.

Tabelle 8: Alters- und Geschlechtsstruktur sowie Geruchsfunktionen der Ausgangsstichprobe für die 2. Phase des Verbundprojekts im *IfADo*.

	18 – 35 Jahre				≥ 45 Jahre			
	n	m	s	TDI	n	m	s	TDI
weiblich	14	26,9	4,6	36,7	12	53,1	6,9	34,7
männlich	12	23,5	2,3	36,6	12	56,0	5,7	32,4

Anmerkungen. n: Anzahl, m: Mittelwert, s: Standardabweichung, TDI: Gesamtscore Sniffin' Sticks (Summenwert aus: Geruchsschwelle für n-Butanol, Geruchsdiskrimination, -identifikation)

Die Männer und Frauen der Ausgangsstichprobe unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Innerhalb der „älteren“ Gruppe unterschieden sich die Geschlechter nicht signifikant voneinander, in der „jüngeren“ Gruppe waren die Frauen signifikant älter als die Männer. Dieser geringe Unterschied hatte jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Geruchsprüfung. Bei den Ergebnissen der Sniffin' Sticks zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Alle Gruppen liegen im Mittel oberhalb des Richtwerts von 30, ab dem von einer normalen Geruchsfunktion gesprochen werden kann.

4.2 Methoden

4.2.1 Die „Labeled Magnitude Scale“

Neben der direkten Skalierung der Intensität sollten vor allem spezifische Empfindungen mittels ‚Labeled Magnitude Scale‘ (LMS, siehe Abbildung 5), also einem indirekten Skalierungsverfahren, erfasst werden. Die Skala basiert auf dem Konzept der ‚category ratio‘ (CR) scale (Borg, 1982) und wurde von Green et al. (1996) für die chemosensorische Forschung entwickelt. Beiden Ansätzen ist gemeinsam, dass sie versuchen, interindividuelle und intermodale Unterschiede beim Skalieren subjektiver Empfindungen zu minimieren. Die LMS besitzt zumindest Intervallskalenniveau, so dass beispielsweise die Verdoppelung der Intensitätsangaben für Substanz A vergleichbar ist mit einer Verdoppelung bei Substanz B. Bei diesem Skalierungsverfahren bewerten die Probanden die verschiedenen Konzentrationsstufen der Arbeitsstoffe direkt, d. h. sie geben beispielsweise an, wie „stechend“ sie Arbeitsstoff A bei Konzentration x empfunden haben. Mit dieser Skalierung lassen sich unterschiedliche Empfindungen mit hoher Präzision und geringem Aufwand erfassen. Abbildung 6 zeigt die am IfADo entwickelte PocketPC™ gestützte Version dieser Skala. In der zweiten Projektphase wurde vor allem der Übergang von olfaktorischer zu trigeminaler Stimulation bei den ausgewählten Arbeitsstoffen untersucht. Dazu war es notwendig, unterschiedliche trigeminale Empfindungen, deren Auftreten möglicherweise zur Arbeitsstoffkonzentration in Beziehung steht, zu erfassen.



Abb. 5: LMS in der PocketPC™ Version des IfADo.

4.2.2 Chemosensorische Empfindungen

Laska et al. (1997) konnte zeigen, dass trigeminale Empfindungen nicht allein durch die Intensität bzw. Stärke der Empfindung geprägt sind, sondern dass auch hier Substanzen qualitativ unterscheidbar sind (Laska, 2001). Zu diesem Zweck entwickelte er eine Liste von 17 trigeminalen Empfindungen (Laska, 2001) die zur qualitativen Beschreibung von verschiedenen Chemikalien (u. a. Essigsäure) eingesetzt wurden. Diese Adjektive ermöglichen u.a. eine Unterscheidung trigeminaler Empfindungen bezüglich ihrer Intensität, ihrer hedonischen Bedeutung, aber auch im Hinblick auf Aspekte physiologischer Unterschiede der trigeminalen Reizverarbeitung über A δ - (stechend) oder C-Fasern (brennend) des N. Trigemimus (Hummel, 2000). Konzentrationsabhängige Einflüsse wurden bisher noch nicht mit diesen verbalen Deskriptoren untersucht. Die folgende Tabelle zeigt einige der von Laska untersuchten Adjektive, die auch in der 2. Phase des Verbundprojekts verwendet wurden.

Tabelle 9: Verbale Deskriptoren trigeminaler Empfindungen.

	Trigeminal		gustatorisch
Stechend	kratzend	kühl	süßlich
Brennend	kitzelnd	frisch	salzig
Schmerzhaft	prickelnd		bitter
Scharf	niesreiz-erregend		sauer
Zusammenziehend			

Andere der ursprünglich 17 Adjektive, wie *pelzig* und *warm* erschienen für die Skalierungsexperimente dieses Projekts weniger geeignet. Um eher olfaktorisch vermittelte Empfindungen ebenfalls zu erfassen, wurden die folgenden Deskriptoren verwendet: ekelnerregend, lästig und geruchsintensiv.

Insgesamt standen somit 18 Deskriptoren chemosensorischer Empfindungen zur Verfügung, die mittels LMS bezüglich ihrer Intensität eingeschätzt werden konnten. In Vorversuchen zeigte sich, dass die Begriffe *schmerzhaft*, *zusammenziehend*, *süßlich*, *salzig* und *bitter* für die Charakterisierung von Reizstoffen ungeeignet waren. Daher wurden im Screening II nur 13 Deskriptoren verwendet, die Geruchs- und Reizempfindungen widerspiegeln.

4.2.3 Die dynamische Olfaktometrie

Um die Ziele der 2. Phase zu erreichen, war eine kontrollierte, wiederholte Reizdarbietung bei gleichzeitiger systematischer Variation der Reizstärke notwendig. Die „dynamische Olfaktometrie“ wurde diesen Anforderungen gerecht.

Mit dem ECOMA TO7 (Abbildung 6) Vier-Platz-Olfaktometer konnten die Arbeitsstoffe in den fraglichen Konzentrationen den Probanden wiederholt und standardisiert dargeboten werden. Im Prinzip ist dieses Olfaktometer ein Verdünnungssystem, in dem eine riechende Luftprobe mit nicht riechender Reinluft verdünnt wird.

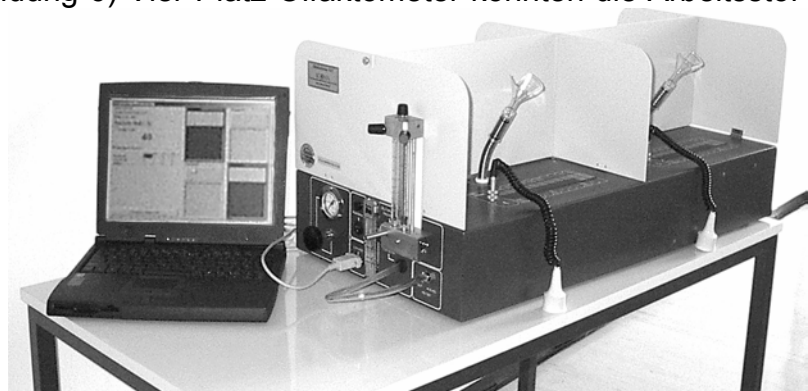


Abb. 6: Flow-Olfaktometer TO7 (ECOMA GmbH)

Aus einem Probenbeutel mit einer definierten und konstanten Arbeitsstoffkonzentration (z. B. 40 ppm Propionsäure) können durch diese Technik in einem Durchgang neun Konzentrationsabstufungen generiert werden. Diese neun Konzentrationsstufen entsprechen Verdünnungen in geometrischen Abstufungen von 1/ 2,5 bis 1/ 640. Nach der ein- oder mehrmaligen Applikation einer Konzentrationsstufe erfolgten Empfindungseinschätzungen gemäß der Magnitude Estimation oder mittels LMS-Skalierung.

Durch die Möglichkeit zur zeitlichen Variation der inhalativen Arbeitsstoffaufnahme nähert sich diese Applikationsform den realen Expositionsbedingungen der Arbeitswelt. So können beispielsweise rasche Gewöhnungsprozesse durch mehrmalige In-

halation simuliert werden. Dennoch ist auch diese Applikationsform noch artifiziell und die Ergebnisse stellen, wie bereits nach der 1. Phase „nur“ die notwendigen Informationen für die 3. Phase bereit. So lassen sich u. a. Stoffe identifizieren, die in einem engen Ausschnitt der chemosensorischen Wirkungsbereiche intensive, trigeminale Empfindungen mit unangenehmer Empfindungsqualität (z. B. Stechen) induzieren.

In dieser Projektphase wurden am *IfADo* sechs Substanzen untersucht. Die folgende Tabelle zeigt die Arbeitsstoffe und die Konzentrationsbereiche, die in der dynamischen Olfaktometrie verwendet wurden. Die Intensitätsskalierungen basieren auf Reizpräsentationen von je 10 Sekunden Dauer auf jeder Konzentrationsstufe, die sich jeweils aus fünf 2-sekündigen Inhalationen der Arbeitsstoffe zusammensetzen.

Tabelle 10: Chemosensorische Wirkungsbereiche und Konzentrationsbereiche [ppm] der 6 Stoffe, die während der 2. Phase mittels dynamischer Olfaktometrie untersucht wurden.

Arbeitsstoff	Schwellen		untersuchter Konzentrationsbereich	
	GS	IS	untere Grenze	obere Grenze
Organische Säuren				
Ameisensäure	6,6	57	2,6	38
Essigsäure	0,6	40	0,06	24
Propionsäure	0,3	38	0,05	19
Amine				
Cyclohexylamin	2,4	373	1,0	260
Carbonsäureester				
Ethylformiat	30	13800	59	7200
Ethylacetat	1,5	1229	4,2	580

Anmerkungen. GS: Median der Geruchsschwelle; IS: Median der Irritationsschwelle

Die Konzentrationsmessungen basieren auf einer Vielzahl von Analysen, die von der zentralen Einrichtung „Analytische Chemie“ im *IfADo* durchgeführt wurden. Details zu diesen Analysen finden sich im Abschnitt 12.2.

Für alle Stoffe liegen die oberen Grenzen des untersuchten Konzentrationsbereiches unterhalb der jeweiligen Irritationsschwellen. Bei den ersten vier Substanzen liegen die unteren Grenzen unterhalb der Geruchsschwellen, nur für die beiden Ester liegen diese Grenzen oberhalb der Geruchsschwellen.

4.3 Vorgehen

Insgesamt wurden den Versuchspersonen bei jedem Arbeitsstoff neun aufsteigende Konzentrationsstufen atemsynchron zur Bewertung („Rating“) dargeboten. Jede Konzentration wurde fünfmal dargeboten, dann erfolgte die Bewertung der Empfindungsintensität.

Nachdem die Probanden an einem Trainingstag mit dem Olfaktometer und der Skalierungsmethodik vertraut gemacht wurden, erfolgte an zwei Versuchstagen die standardisierte Erfassung von 13 chemosensorischen Empfindungen (z. B. Lästigkeit, Geruchsintensität, Brennen) für jeweils drei Arbeitsstoffe. In Gruppen von maximal vier Versuchspersonen wurde jede der neun Verdünnungsstufen fünfmal atemsynchron präsentiert und anschließend mit der PocketPC™-basierten Skalierungsmethode, der ‚Labeled Magnitude Scale‘ (LMS), bewertet. Jede Präsentation der Geruchsprobe dauerte 2 Sekunden, so dass jedes Urteil auf 10-sekündigen Konfrontati-

onen mit den Arbeitsstoffen beruht. Die Präsentation der Geruchsproben erfolgte immer in aufsteigender Form, d.h. es wurde mit einer Konzentration im Bereich der ermittelten Geruchsschwelle begonnen und anschließend die Konzentration in den Bereich der Irritationsschwelle gesteigert. Am ersten Versuchstag wurden Essigsäure, Cyclohexylamin und Ethylformiat untersucht, am zweiten Versuchstag die Arbeitsstoffe Ameisensäure, Propionsäure und Ethylacetat.

Als Ergebnis der 2. Phase sollen die Parameter der psychophysischen Funktionen bereitgestellt werden, mit denen die Beziehung zwischen Reizstärke (Φ), hier Arbeitsstoffkonzentration, und der Empfindungsstärke (Ψ), hier olfaktorische oder trigeminale Empfindungen, beschrieben werden können. Mit Hilfe nicht-linearer Regressionsanalysen werden diese Parameter aus den verschiedenen Empfindungsratings der Versuchspersonen bestimmt und zur weiteren Bewertung der chemosensorischen Arbeitsstoffwirkung verwendet.

5 Ergebnisse des Screening II

Insgesamt wurden 13 Empfindungsqualitäten mit Hilfe der ‚Labeled Magnitude Scale‘ (LMS) bzgl. ihrer jeweiligen Intensität (kaum wahrnehmbar ... stärkste vorstellbare) bewertet. Die verwendeten Empfindungen sind sowohl mit der olfaktorischen, als auch trigeminalen Wahrnehmung von chemischen Arbeitsstoffen assoziiert. Im Einzelnen wurden die folgenden Empfindungen verwendet: *Lästigkeit, Geruchsintensität, Stärke der Nasenreizung, stechend, brennend, scharf, kribbelnd, prickelnd, sauer, süßlich, kühl, ekelerregend, Niesreiz-erregend*.

Die Empfindungen *sauer, kühl* und *süßlich* wurden von den Probanden nicht zur Beschreibung der untersuchten Reizstoffe verwendet. Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei Laska et al. (1997) wurden selbst Konzentrationen der organischen Säuren nicht mit der Empfindung *sauer* beschrieben.

Korrelative Analysen zeigten, dass die verbleibenden trigeminalen Empfindungen untereinander hoch korreliert sind. Die multiplen Korrelationen zwischen den sieben Empfindungen *Stärke der Nasenreizung, stechend, brennend, scharf, kribbelnd, prickelnd* und *Niesreiz-erregend* lagen zwischen $R=0,53$ (*prickelnd* mit den 6 anderen) und $R=0,89$ (*stechend* mit den 6 anderen). Die Ergebnisdarstellung für die trigeminalen Empfindungen kann sich somit auf *stechend* beschränken, da die Analysen der anderen Empfindungen nahezu identische Ergebnisse erbringen.

5.1 Geruchsintensität, Lästigkeit, ekelerregend und „stechend“

In Abbildung 7 sind die Mediane der Ratings für die *Geruchsintensität* in Abhängigkeit von den angebotenen Konzentrationen aufgetragen. Um die Ergebnisse für alle untersuchten Stoffe mit ihren stark unterschiedlichen Konzentrationsbereichen in einer einzigen Abbildung darstellen zu können, wurden beide Achsen logarithmisiert. Damit ergibt sich für die eigentlich nichtlinearen Stevensschen Potenzfunktionen ($\Psi=k \times \Phi^\beta$), die den Ursprungsdaten angepasst wurden, eine lineare Gestalt als Gerade durch die „Punktwolken“ der Ratings.

Die gepunkteten vertikalen Linien repräsentieren die MAK-Werte der untersuchten Stoffe. Im Einzelnen gelten derzeit die folgenden MAK-Werte: Cyclohexylamin 2 ppm, Ameisensäure 5 ppm Essig- und Propionsäure jeweils 10 ppm, Ethylformiat 100 ppm und Ethylacetat 400 ppm.

Exemplarisch wurden die chemosensorischen Wirkungsbereiche (CSW), d.h. der Konzentrationsbereich von der Geruch- bis zur Irritationschwelle, für Ameisensäure und Cyclohexylamin als horizontale Linien in die folgenden Abbildungen eingebunden.

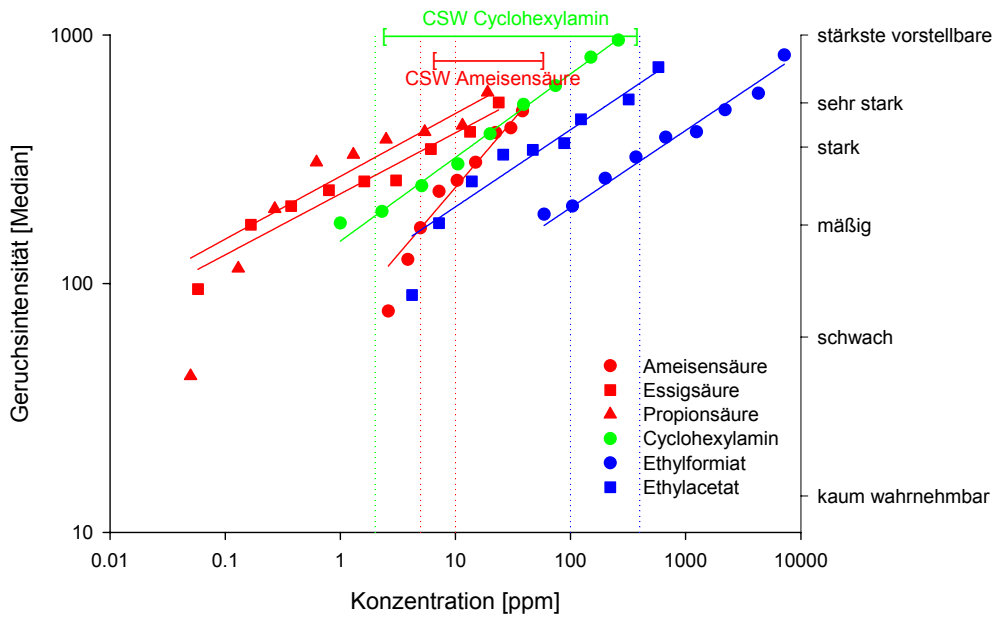


Abb. 7: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung Geruchsintensität dargestellt für die sechs im *IfADo* untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).

Alle Konzentrationen lösen zumindest schwache Geruchswahrnehmungen aus, wobei die beiden Ester und Cyclohexylamin die geruchsintensivsten Stoffe sind. Die Geruchsintensität nimmt für alle Substanzen in dieser Art der Darstellung (log-log Koordinaten) linear über den chemosensorischen Wirkungsbereich zu, wobei dieser Anstieg für die Ameisensäure besonders stark ist. Da in diesem Koordinatensystem eine gewisse Linearität der psychophysischen Funktionen für alle Substanzen gegeben ist, kann eine trigeminale Ko-Stimulation bei höheren Konzentrationen als gesichert gelten. Reine Geruchsstoffe wie beispielsweise Phenylethylalkohol (PEA), denen diese trigeminale Ko-Stimulation bei hohen Konzentrationen fehlt, weisen im Gegensatz zu anderen Arbeitsstoffen (hier Essigsäure) diese Linearität in der (log-log)-Darstellung nicht auf (siehe Abb. 8.).

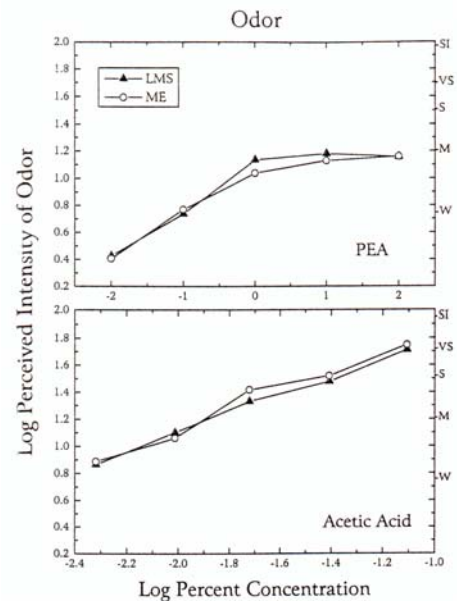


Abb. 8: Geruchsintensitäten für PEA (oben) und Essigsäure (unter); *Green et al. 1996*

Bezogen auf die Intensität der *Lästigkeit* ergaben sich folgende Ratings und psychophysische Funktionen (Abb. 9).

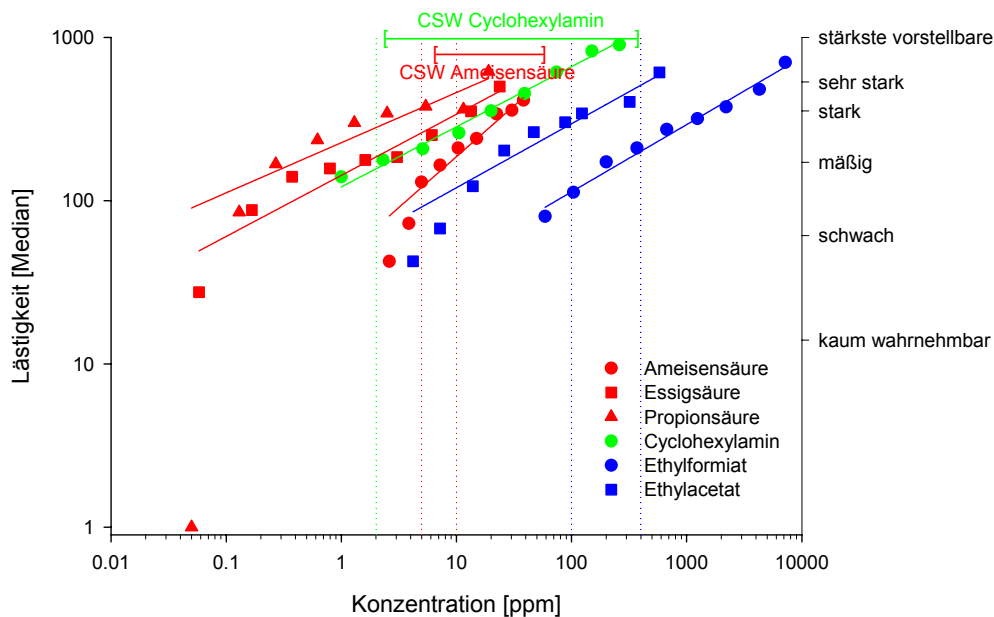


Abb. 9: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung *Lästigkeit* dargestellt für die sechs im *IfADO* untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).

Anders als bei der eher wertneutralen Empfindung *Geruchsintensität* sind für die *Lästigkeit* im unteren Konzentrationsbereich niedrige Empfindungsstärken zu beobachten. In niedrigen Konzentrationen sind beispielsweise Essig- und Propionsäure olfaktorisch wahrnehmbar, diese Wahrnehmung führt jedoch kaum zum Erleben von *Lästigkeit*. Bei Cyclohexylamin hingegen ist erkennbar, dass bereits niedrige Konzentrationen dieses Arbeitstoffes ausreichen, um ein *mäßige* *Lästigkeit* auszulösen. Neben Cyclohexylamin zeigt sich auch für Ethylformiat im verwendeten Achsensystem eine sehr lineare psychophysische Funktion über den chemosensorischen Wirkungsbereich.

Als weitere olfaktorische Empfindung werden die Intensitätsangaben der Empfindung ekelerregend dargestellt (Abb. 10).

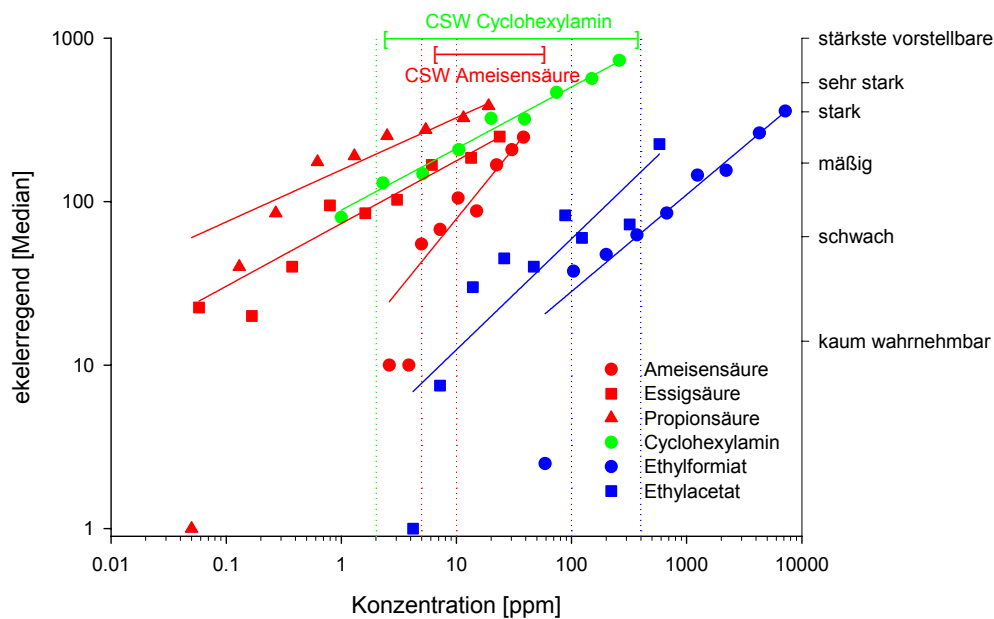


Abb. 10: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung *ekelerregend*, dargestellt für die sechs im *IfADo* untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).

Im Vergleich zu den beiden andern olfaktorischen Empfindungen zeigt Abbildung 10, dass die Gerüche der Reizstoffe erst in relativ hohen Konzentrationen als *ekelerregend* bewertet werden. Über den gesamten Konzentrationsbereich betrachtet, wurden Propionsäure und Cyclohexylamin als besonders *ekelerregend* bewertet. Die Anpassung der psychophysischen Funktionen ist für Cyclohexylamin ($R^2=0,99$) deutlich besser als für die anderen Reizstoffe (mittleres $R^2=0,92$). Bei Propionsäure ist die Anpassung weniger gut, da im niedrigen Konzentrationsbereich dieser Reizstoff kaum olfaktorische Empfindungen auslöst (siehe Abb. 8 und 9). Im Bereich des MAK/AGS-Wertes, wird Propionsäure von den Versuchspersonen als *stark ekelerregend* empfunden.

Neben den funktionalen Zusammenhängen zwischen Expositionshöhe und einzelnen subjektiven Empfindungen der Geruchswahrnehmung (psychophysische Funktionen der drei Empfindungen) zeigt sich eine konzentrationsabhängige Abstufung über die drei Empfindungen. Zunächst wird der Geruch eher wertneutral wahrgenommen. Bei höheren Konzentrationen treten erste, noch relativ unspezifische Reaktionen auf den Reizstoffgeruch auf (Lästigkeit) und deutlich höherer Reizstoffkonzentrationen sind notwendig, um ekelerregende Empfindungen hervorzurufen. An den Ergebnissen zeigen sich auch Unterschiede zwischen den Stoffklassen. Der Geruch der Säuren, vor allem Propionsäure und der des untersuchten Amins werden als deutlich unangenehm wahrgenommen.

Als Beispiel für trigeminale Empfindungen werden die Ergebnisse der Empfindung *stechend* dargestellt werden (Abb. 11).

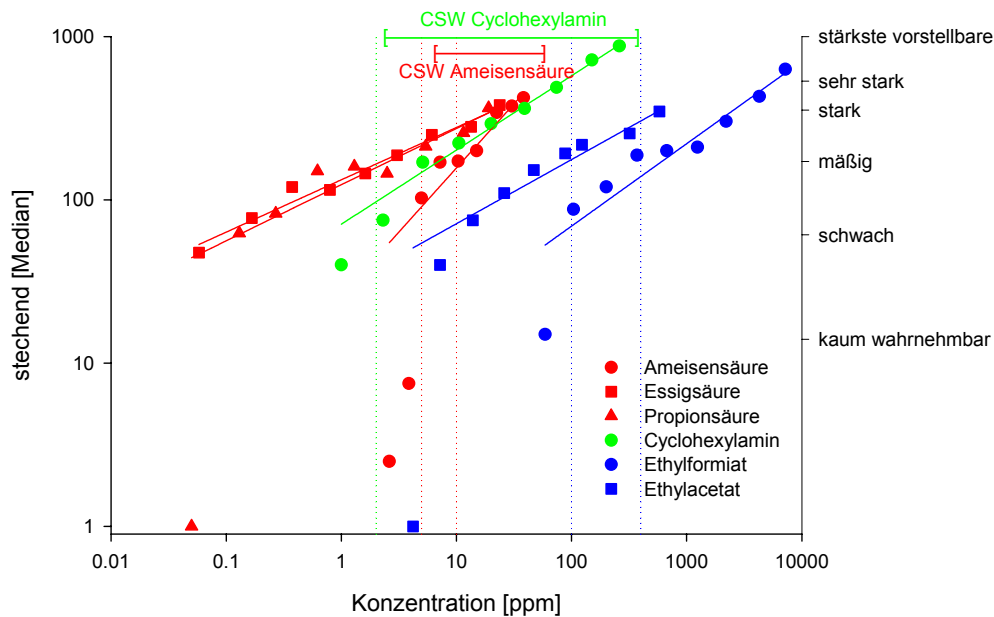


Abb. 11: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung *stechend*, dargestellt für die sechs im *IfADo* untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).

Abbildung 11 verdeutlicht für alle Substanzen, mit Ausnahme der Essigsäure, dass eine gewisse „Schwellenkonzentration“ überschritten werden muss, damit die trigeminal-vermittelte Empfindung *stechend* ausgelöst wird. Für Cyclohexylamin, Ethylacetat und Ameisensäure lösen die beiden niedrigsten Konzentrationen kaum trigeminale Empfindungen aus, für Propionsäure und Ethylformiat muss die erste Konzentrationsstufe „übersprungen“ werden, um stechende Empfindungen auszulösen. Für die Ameisensäure ergibt sich nach Überschreitung der 5 ppm „Schwelle“ der steilste Anstieg für die *stechend*-Ratings. Über den gesamten chemosensorischen Wirkungsbereich sind für Cyclohexylamin die stärksten trigeminalen Empfindungen zu beobachten. Für die Essigsäure liegt die Empfindung *stechend* generell auf einem relativ hohen Niveau.

Die in den Abbildungen 8, 9, 10 und 11 dargestellten Funktionen lassen sich durch zwei Parameter (k : konstanter Term und β : Exponent der Funktion) beschreiben. Der konstante Term k hängt mit der numerischen Kodierung der verwendeten Ratingskala zusammen. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Angaben der Probanden auf der ‚*Labeled Magnitude Scale*‘ für alle Arbeitsstoffe und alle Empfindungen in Werte von 0 bis 1000 umkodiert. In der substanzbezogenen Betrachtung bringt daher ein Wert auch das generelle Niveau der chemosensorischen Empfindungsstärke zum Ausdruck, das durch den jeweiligen Arbeitsstoff ausgelöst wird. Je höher dieser Parameter ist, desto belästigender bzw. brennender und stechender wird der Arbeitsstoff insgesamt eingeschätzt. Die eben erwähnte Steilheit der Funktion zeigt sich im Exponenten β . Die Dosis-Wirkungsbeziehung nähert sich um so weiter einer linearen Beziehung an, je näher dieser Parameter bei 1 liegt und bei $\beta = 1$ würde eine exakt lineare Dosis-Wirkungsbeziehung vorliegen. Die kombinierte Betrachtung der beiden Parameter (Niveau und Steilheit) erlaubt die Bewertung der chemosensorischen Potenz der Arbeitsstoffe bzgl. ihrer subjektiven Wirkungen.

Zu diesem Zweck zeigt Tabelle 11 die beiden geschätzten Parameter der Funktionen, die den Abbildungen 8, 9, 10 und 11 graphisch dargestellt sind. Ebenfalls aufgeführt ist die jeweilige Anpassungsgüte dieser Funktionen für beide Empfindungen und alle sechs Arbeitsstoffe.

Tabelle 11: Parameter k und β der psychophysischen Funktionen ($\Psi=k \times \Phi^\beta$) sowie die Anpassungsgüte dieser Funktionen für die Empfindungen Lästigkeit und brennend/ stechend für die sechs am **IfADo** untersuchten Arbeitsstoffe.

Arbeitsstoff	Lästigkeit			brennend/ stechend		
	K	β	R ²	K	β	R ²
Organische Säuren						
Ameisensäure	780	0,60	0,94	767	0,69	0,91
Essigsäure	705	0,38	0,95	604	0,40	0,99
Propionsäure	778	0,32	0,87	459	0,33	0,89
Amine						
Cyclohexylamin	1359	0,34	0,99	1282	0,42	0,98
Carbonsäureester						
Ethylformiat	1128	0,38	0,99	1023	0,45	0,98
Ethylacetat	814	0,36	0,95	500	0,40	0,96

Anmerkungen. k : konstanter Term; β : Exponent; R²: adjustierte Varianzaufklärung

Zunächst verdeutlichen die sehr hohen Anpassungsgüten (R²) bei log-log-Darstellung, dass der gewählte exponentielle Zusammenhang im Sinne des Stevensschen Ansatz hervorragend geeignet ist, die Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen chemosensorischen Empfindungen und der Arbeitsstoffkonzentration bei überschwelliger, olfaktometrischer Präsentation zu beschreiben. Nur für die Propionsäure liegen die Werte unterhalb von 0,9. In den Abbildungen 9 und 11 ist ersichtlich, dass dies auf die deutlich höheren Ratings im niedrigen Konzentrationsbereich (Verdünnungsfaktoren 1/640 bis 1/40) zurückzuführen ist. Für die trigeminalen Empfindungen (brennend/ stechend) sind diese Abweichungen von der angepassten Funktion besonders auf der vierten (1/80) und fünften (1/40) Verdünnungsstufe augenscheinlich. Vergleichbare Abweichungen zwischen den beobachteten Daten und angepasster Funktion zeigen sich für die anderen Substanzen nicht (siehe Abb. 8, 9, 10 und 11).

Die Ergebnisse der 2. Phase verdeutlichen eine erhöhte chemosensorische Potenz für Cyclohexylamin und Ethylformiat im jeweiligen chemosensorischen Wirkungsbereich. Bereits im Konzentrationsbereich um die Geruchsschwellen (Ethylformiat: 19-71 ppm entspricht den ersten beiden Verdünnungsfaktoren; Cyclohexylamin. 1,6-5,7 ppm entspricht den ersten drei Verdünnungsfaktoren) werden *schwache* bis *mäßige* trigeminale Empfindungen angegeben. Im Bereich der Irritationsschwelle liegen die Ratings am oberen Ende der Skala und werden als *stärkste vorstellbare* Lästigkeit und *stärkstes vorstellbares* Stechen eingeschätzt. Diese beiden Arbeitsstoffe erscheinen daher für die weitere Untersuchung im Verbundprojekt besonders geeignet. Der deutlich höhere Steigungsparameter der Ameisensäure, der auf einen schnellen Übergang von Geruchs- zu Reizeffekten hinweist, lässt auch diesen Arbeitsstoff für weitere Untersuchungen interessant erscheinen.

5.2 Bewertung der Substanzen

(1) Ameisensäure:

bei 5 ppm (MAK-Wert, 2004) schwach olfaktorisch wahrnehmbar
(GS aus 1. Phase: 6,7 ppm)
im MAK-Wert Bereich trigeminal kaum wahrnehmbar
niedrige Priorität für 3. Phase

(2) Essigsäure:

bei 10 ppm (MAK-Wert, TRGS 900) *starke* olfaktorische und trigeminale Empfindungen
keine erkennbare „Schwellenkonzentration“ für trigeminale Empfindungen, für die Empfindung *stechend* zeigt sich eine deutliche Linearität ($R^2 = 0,98$)
hohe Priorität für 3. Phase

(3) Propionsäure:

bei 10 ppm (MAK-Wert, TRGS 900) *starke* olfaktorische und trigeminale Empfindungen, im gesamten Konzentrationsbereich etwas *lästiger* als Essigsäure
starke Zunahme von *Geruchsintensität* und *Lästigkeit* in niedrigen Konzentrationen, deutlich ekelierend
deutlich erkennbare „Schwellenkonzentration“ (0,1 ppm) für trigeminale Empfindungen, dann vergleichbar zu Essigsäure
hohe Priorität für 3. Phase

(4) Cyclohexylamin:

bei 2 ppm (MAK-Wert, 2004) *mäßige* olfaktorische und *schwache* trigeminale Empfindungen (GS aus 1. Phase: 2,4 ppm)
deutlich erkennbare „Schwellenkonzentration“ (5 ppm) für trigeminale Empfindungen
für alle psychophysischen Funktionen sehr gute Anpassungen (R^2 immer 0,99), d.h. deutliche lineare Beziehung zwischen den log. Konzentrationen und den log. Empfindungen
möglicherweise ein geruchsintensiver Stoffe mit zu niedrigem Grenzwert
hohe Priorität für 3. Phase

(5) Ethylformiat:

bei 100 ppm (MAK-Wert, 2004) *schwache* bis *mäßige* olfaktorische Empfindungen, *kaum wahrnehmbare* trigeminale Empfindungen (GS aus 1. Phase: 30 ppm)
erst in sehr hohen Konzentrationen stärkere Empfindungen
niedrige Priorität für 3. Phase

(6) Ethylacetat:

bei 400 ppm (MAK-Wert, 2004) *starke* bis *sehr starke* olfaktorische Empfindungen und *starkes* Stechen
6 Personen aus der 1. Phase (Gesamtstichprobe: n = 72) weisen Lateralisierungsschwellen unterhalb 400 ppm auf
für alle psychophysischen Funktionen relativ gute Anpassungen (R^2 zwischen 0,94 und 0,96), d.h. deutliche lineare Beziehung zwischen den log. Konzentrationen und den log. Empfindungen
hohe Priorität für 3. Phase

5.3 Einfluss soziodemographischer Faktoren und Bewertung der Methode

Die soziodemographischen Variablen Alter und Geschlecht beeinflussten die Ergebnisse dieses Substanzscreenings kaum. Zwar ergaben die Analysen vereinzelte signifikante Effekte:

- 1) Frauen beschreiben alle Substanzen als etwas stechender
- 2) junge Probanden empfanden die organische Säuren weniger *stechend* als ältere Versuchsteilnehmer
- 3) diese Verhältnis kehrte sich für Cyclohexylamin und die beiden Ester um

Trotz dieser relativ geringen Unterschiede verdeutlichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit, geschlechts- und altersstratifizierte Stichproben mit den beiden Screenings zu untersuchen, um repräsentative Ergebnisse zu erhalten.

Prinzipiell konnte durch die Ergebnisse der 2. Phase des Verbundprojekts gezeigt werden, dass über den chemosensorischen Wirkungsbereich

- (a) psychophysische Funktionen in Form der Stevensschen Potenzfunktion verschiedene chemosensorische Empfindungen nahezu perfekt beschreiben
- (b) die Parameter dieser Funktionen generelle und konzentrationsabhängige Unterschiede in der chemosensorischen Potenz der untersuchten Arbeitsstoffe verdeutlichen
- (c) trigeminale Empfindungen etwas steiler ansteigen als die globale, olfaktorisch-vermittelte Empfindungsdimension der Lästigkeit

Generell zeigen die Ergebnisse des *Screening II*, dass die Zahl der zu messenden chemosensorischen Empfindungen deutlich reduziert werden kann. Die subjektiven Indikatoren für Reizempfindungen sind untereinander deutlich korreliert und eine Reduktion auf die beiden physiologische plausiblen Deskriptoren *stechend* und *brennend* (Hummel, 2000) erscheint ausreichend.

6 Bewertung der Screeningmethodik

An dieser Stelle sollen die beiden Screeningmethoden im Sinne der Projektziele bewertet werden und Probleme thematisiert werden, die sich bei der Interpretation der Ergebnisse ergeben haben.

6.1 *Methodische Unterschiede zwischen statischer vs. dynamischer Olfaktometrie*

Aus der Abbildung 3 einerseits und den Abbildungen 8, 9, 10 und 11 andererseits wird deutlich, dass die gemessenen Konzentrationsdaten zur Beschreibung des chemosensorischen Wirkungsbereichs (Geruch- und Lateralisierungsschwellen) einer gewissen Methodenabhängigkeit unterliegen. Bereits unterhalb der Geruchschwelle (2,4 ppm), die mittels statischer Olfaktometrie gewonnen wurde, lösen Cyclohexylaminkonzentrationen von 1 bzw. 2,3 ppm *mäßige* Lästigkeitsempfindungen aus.

Mögliche Ursachen für diese Unterschiede sind: (a) höheres Probenvolumen, (b) längere Präsentationsdauer der Geruchsproben, und (c) unterschiedliches Atemverhalten („*Schnüffeln*“ vs. normale Nasenatmung).

Um die Konzentrationsdaten aus den Schwellenmessungen mit Arbeitsplatz-relevanten Bedingungen vergleichbarer zu machen, sollte die Möglichkeit geprüft werden, ob Geruchs- und Irritationsschwellen in einem Versuchsaufbau, ähnlich der dynamischen Olfaktometrie der 2. Phase, gemessen werden können. Neben der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit beruflichen Expositionen könnten so auch methodische Unsicherheiten bezüglich der Stabilität der Konzentrationen in den Riechflaschen reduziert werden. In zukünftigen psychophysischen Versuchsaufbauten zur Bestimmung chemosensorischer Schwellen sollten durch technische Lösungen die Volumina der Reizstoffproben besser standardisiert werden.

6.2 *Schlussfolgerungen für weitere Untersuchungen*

Im Sinne der beiden Projektziele ist es gelungen, in den ersten Projektphasen Methoden zu entwickeln, die nach einigen Modifikationen im Sinne des angestrebten Substanzscreenings eingesetzt werden können. Mit den Verfahren werden Basisdaten geliefert, anhand derer der Forschungsbedarf zu einzelnen Reizstoffen präzisiert werden kann.

Neben den erwähnten technischen Modifikationen und Optimierungen sollten physiologische Variablen in die Phasen des Substanzscreenings integriert werden. Vor allem die dynamische Olfaktometrie bietet dafür Potential. So könnten zukünftig neben der Irritationsschwelle auch andere physiologische Schwellenwerte abgeleitet werden, die eine gesundheitliche Bewertung der Ergebnisse ermöglichen. Der Parameter der Atemtiefe ist ein möglicher physiologischer Indikator für diesen Ansatz (Schäper et al. 2005).

7 Vorüberlegungen zur 3. Projektphase

7.1 Wirkungsmodell lokaler Reizstoffe

In den Experimenten der 3. Phase wurden realitätsnahe Expositionen über 4 Stunden simuliert und durch diese Erweiterung ergaben sich, im Vergleich zum engen Reaktionsspektrum der beiden ersten Projektphasen, wesentlich komplexere Reaktionen. Diese vielschichtigen Wirkungen sind in Abbildung 12 schematisch dargestellt.

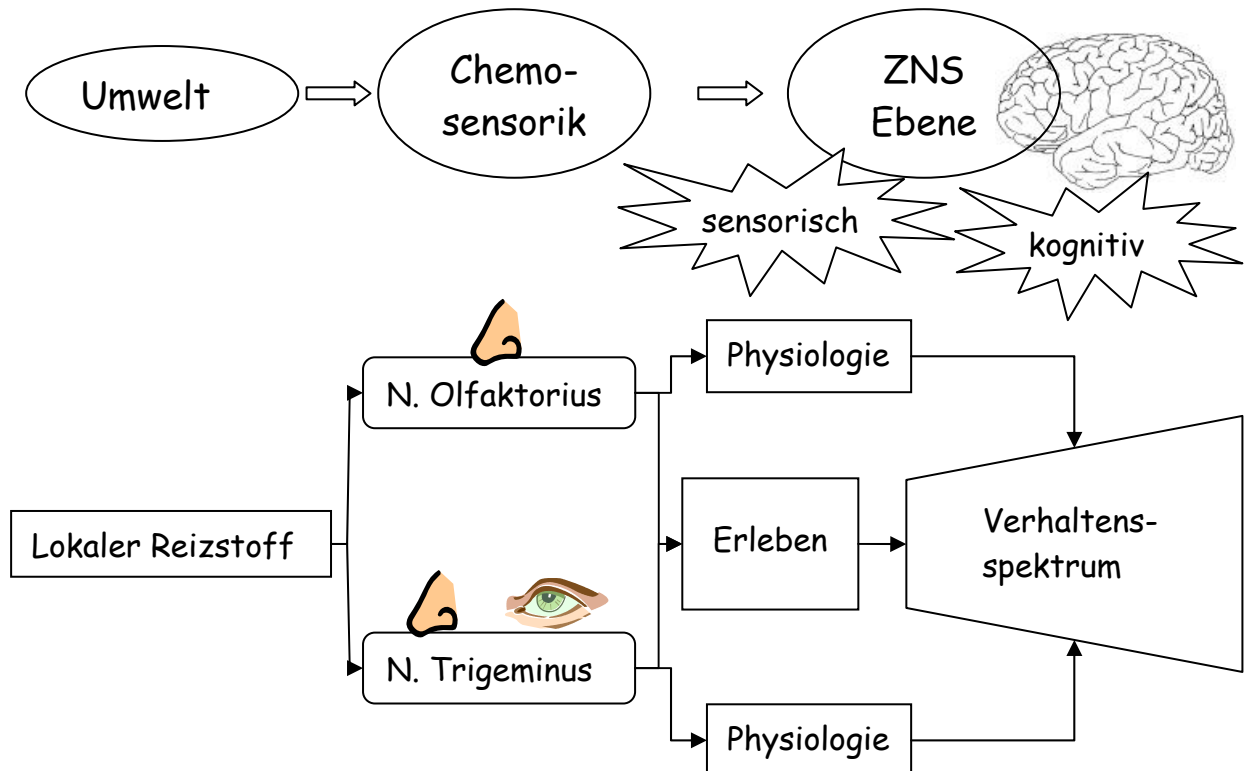


Abb. 12: Wirkmodell lokaler Reizstoffe bei realitätsnaher Simulation von Expositionen am Arbeitsplatz (Schichtsimulation).

Das postulierte Wirkungsmodell beschreibt die Reaktionskette vom lokalen Reizstoff in der Arbeitsumgebung über die peripheren Strukturen der chemosensorischen Sinne zu verschiedenen Ebenen im zentralen Nervensystem (ZNS). Weiterhin unterscheidet das Modell auf ZNS-Ebene sensorische und kognitive Effekte. Sensorische Effekte sind vor allem im sinnesspezifischen Erleben und in physiologischen Indikatoren zu beobachten, kognitive Effekte zeigen sich vorwiegend in komplexen Verhaltensänderungen.

7.2 Sensorische Effekte (Erleben und Physiologie)

Durch den Kontakt des lokalen Reizstoffs mit physiologischen Strukturen der oberen Atemwege treten unmittelbar Effekte im Erleben auf. Die Exponierten nehmen olfaktorische (ekelerregender Geruch, Lästigkeit) und trigeminale Empfindungen (Brennen, Stechen) wahr und aus diesen Wahrnehmungen können akute Symptome, wie *tränennde Augen, laufende Nase* oder *Empfinden schlechter Luft*, entstehen. Auch physiologische Prozesse werden direkt durch den Kontakt mit dem Reizstoff ausgelöst. Durch zelluläre Prozesse und Entzündungsprozesse können die Schleimhäute in der Nasenhöhle anschwellen und dadurch die nasale Atmung vermindert werden. An der Bindehaut (Konjunktiva) der Augen können Reizstoffe zu physiologischen Dysregulationen führen, da auch dieses empfindliche Gewebe über eine ausgeprägte sensible Innervation aus Ästen des N. Trigeminus verfügt. Reaktionen auf olfaktorische Effekte betreffen auf physiologischer Ebene meist viszerale Prozesse und können so über subkortikale Verschaltungen Übelkeit oder ähnliche Phänomene auslösen. Auch physiologische Indikatoren emotionaler Reaktionen können auf Geruchsreize ansprechen. Generell sind olfaktorisch vermittelte Effekte auf der physiologischen Ebene unspezifischer und nur schwer messbar.

7.3 Kognitive Effekte (Verhaltenseffekte)

Durch die weitere Verarbeitung der chemosensorischen Arbeitsstoffwahrnehmung im ZNS zeigen sich Verhaltenseffekte durch die chemosensorische Wahrnehmung der Exposition. Der Mensch bewertet die Wahrnehmung des Reizstoffes und muss ggf. sein Verhalten an die Expositionssituation anpassen. Im Fall der beruflichen oder experimentellen Exposition gegenüber lokalen Reizstoffen sind solche Verhaltenseffekte häufig unbewusst. Sie können jedoch durch Ablenkungs- oder Interferenzprozesse Leistungsparameter (Reaktionszeiten, Fehlerraten) in neuropsychologischen Funktionsprüfungen (Arbeitsgedächtnis, Multitasking, etc.) verändern.

Wie Abbildung 12 verdeutlicht, sind auf der kognitiven Ebene olfaktorisch oder trigeminal vermittelte Wirkungen nur bedingt voneinander zu trennen, da vor allem höhere kortikale Strukturen an diesen Effekten beteiligt sind und durch diese „Aufwärtsverschaltung“ der Einfluss der sensorischen Wirkebene unschärfer wird.

8 Schichtsimulation: Stichprobe, Methoden, Vorgehen

8.1 Stichprobe

Die vier Substanzen wurden in „Blöcken“ untersucht, d.h. zunächst werden alle Bedingungen eines Arbeitsstoffs erforscht, nach einigen Wochen folgen die Experimente für den nächsten Arbeitsstoff. An den Versuchen nahmen Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren auf freiwilliger Basis teil.

Im März 2006 wurden die Versuche im Expositionslabor für die Arbeitsstoffe Ethylacetat, Cyclohexylamin, Essig- und Propionsäure abgeschlossen. Um die Vergleichbarkeit zwischen den Experimenten zu erhöhen, wurde versucht, möglichst viele Probanden wiederholt zu untersuchen. Den Probanden wurde angeboten, an allen Experimenten teilzunehmen. Nur wenn Probanden an den vorgesehenen Terminen verhindert waren, wurden sie durch andere Probanden ersetzt. Unter dieser Vorgabe nahmen insgesamt 44 Probanden (Nichtraucher) an den vier Versuchen der 3. Phase teil.

Acht Personen, zwei Frauen und sechs Männer, nahmen an allen vier Experimenten der 3. Projektphase teil. Weitere 6 Probanden konnten an drei Experimenten teilnehmen. An zwei Versuchen nahmen 15 Probanden teil und weitere 15 weitere Probanden konnten nur an einem Versuch teilnehmen. In Tabelle 12 sind die vier Stichproben der Experimente beschrieben.

Tabelle 12: Demographische Stichprobenbeschreibung der vier Expositionsversuche im *IfADo*.

Arbeitsstoff	Geschlecht	n	M	SD
Ethylacetat (12.9.-22.9.2005)	Frauen	12	25,2	4,9
	Männer	12	25,7	2,7
Cyclohexylamin (17.10.-27.10.2005)	Frauen	12	25,3	4,8
	Männer	12	25,5	3,0
Essigsäure (13.2.-23.2.2006)	Frauen	11	26,5	5,2
	Männer	13	24,0	3,2
Propionsäure (6.3.-16.3.2006)	Frauen	12	26,4	4,8
	Männer	11	24,9	2,7

Anmerkungen. n: Anzahl, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung

An allen Experimenten nahmen jeweils 24 Probanden teil, nur im Experiment mit Propionsäure konnte der kurzfristige Ausfall einer Versuchsperson nicht kompensiert werden.

Jeder Proband wurde vor der Versuchsteilnahme an einem 8-stündigen Trainingstag medizinisch untersucht, in den Leistungstests trainiert und mit den Versuchsaappareturen vertraut gemacht. Probanden mit chronischen Erkrankungen der Atemwege, Verdacht auf andere Erkrankungen (z.B. Hypertonie) oder neurologischen Störungen wurden vom Versuch ausgeschlossen.

8.2 Untersuchungsmethodik der 3. Phase

Für die Bewertung chemosensorischer Effekte war eine Untersuchungsmethodik notwendig, die (a) auf verschiedenen Ebenen misst (siehe Abb. 12) und (b) in diesen Ebenen verschiedene Verfahren einsetzt. Durch diesen Ansatz konnte zum einen die Übereinstimmung der Ergebnisse auf den verschiedenen Ebenen geprüft werden, zum anderen konnte die Konvergenz der Ergebnisse auf den drei Ebenen betrachtet werden. Vor allem für die Bewertung möglicher chemosensorischer Effekte ist dieser Ansatz punktuellen Betrachtungen (z.B. nur subjektive Angaben zu Beschwerden) überlegen.

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die abhängigen Variablen und die entsprechenden Erfassungsmethoden (Operationalisierungen) für primäre und sekundäre Effekte während der experimentellen Expositionen im *IfADo*.

Tabelle 13: Übersicht über die Untersuchungsmethodik zur Erfassung sensorischer und kognitiver Effekte in der 3. Projektphase (experimentelle Expositionen, *IfADo*).

Wirkebene	Erleben (<i>Ratings</i>)	Physiologie (<i>Messung</i>)	Verhalten (<i>Tests</i>)
Geruch (N. Olfactorius)	(a) Empfindungsstärken (<i>LMS Skalierung</i>)	• keine Messungen	• selektive Aufmerksamkeit (Hemmung dominanter Reaktionen)
	(b) olfaktorische Symptome (<i>SPES Symptomfragebogen</i>)		
Reizung (N. Trigeminus)	(a) Empfindungsstärken (<i>LMS Skalierung</i>)	(a) Blinzelfrequenz (<i>elektromyographische Analyse der Kontraktionen des M. orbicularis oculi</i>)	• Doppelaufgabe/ geteilte Aufmerksamkeit (Aufmerksamkeitsressourcen)
	(b) Symptome für Nasen- und Augenreizungen (<i>SPES Symptomfragebogen</i>)	(b) Atemfrequenz (<i>Analyse der Atembewegung mittels Respiratory Inductive Plethysmography, RIP</i>) (c) Veränderungen in der Nasenhaupthöhle nasaler Atemwiderstand (<i>anteriore Rhinomanometrie</i>) neurogene Entzündungen (<i>ELISA Substanz P</i>) Aktivierung der Epithelzellen (<i>ELISA 15-HETE</i>)	

Die meisten Verfahren wurden am *IfADo* bereits in früheren Experimenten eingesetzt und können als valide und reliabel eingestuft werden.

8.3 Raumlufkonzentrationen für die Experimente der 3. Projektphase

Die vorgesehenen Raumlufkonzentrationen sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Versuchsbedingungen der 3. Phase des Verbundprojekts.

	Geruchskontrolle	Bedingungen Zwischenbedingung	MAK/ TRGS 900
Ethylacetat	2 ppm ¹	400 ppm ¹ (konstant)	400 ppm ¹ (Spitze 800 ppm ²)
Cyclohexylamin	1 ppm ¹	2 ppm ¹ (Spitze 4 ppm ²)	10 ppm ¹ (konstant)
Essigsäure	0,6 ppm ¹	5 ppm ¹ (Spitze 10 ppm ²)	10 ppm ¹ (konstant)
Propionsäure	0,3 ppm ¹	5 ppm ¹ (Spitze 10 ppm ²)	10 ppm ¹ (konstant)

Anmerkungen. ¹: 4-Stunden-Mittelwert; ²: 15 min. Spitzenwert (1h Abstand zwischen aufeinander folgenden Spitzen)

Bei allen Kontrollbedingungen (Geruchskontrolle) blieb die Raumlufkonzentration über die vierstündige Expositionsphase konstant. Gleiches gilt für die Experimentalbedingungen, die mit konstant gekennzeichnet sind. In Bedingungen mit Expositionsspitzen wurden Raumlufkonzentrationen erzeugt, die über die 4h in ihrer Höhe variieren. Diese Variation erfolgte in Übereinstimmung mit dem Konzept der Begrenzung von Expositionsspitzen, wie es in der MAK-Liste definiert ist. Die Abfolge der drei Versuchsbedingungen wird über die Probanden randomisiert. Zwischen aufeinander folgenden Versuchstagen eines Probanden lag eine expositionsfreie Phase von mindestens zwei Tagen.

Die 4 Stunden-Experimente wurden nach dem Prinzip der Mehrebenenmessung durchgeführt. Für alle Arbeitsstoffe wurden drei Expositionsbedingungen untersucht und die Effekte miteinander verglichen. In allen Experimenten wurde eine Geruchskontrollbedingung verwendet, die sich an den Geruchsschwellen orientierte, die in der 1. Projektphase gemessen worden waren. Da Reizerscheinungen verstärkt bei hohen Konzentrationen auftreten, wie sie während Spitzenexpositionen vorkommen, wurde jede Substanz auch unter wechselnden Konzentrationsbedingungen untersucht. Dabei orientierten sich die verwendeten Konzentrationen an den jeweiligen MAK-Werten oder den Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) der TRGS900. Abbildung 13 gibt eine Übersicht über die intendierten Zeitverläufe der jeweiligen Expositionsbedingungen für die vier untersuchten Reizstoffe.

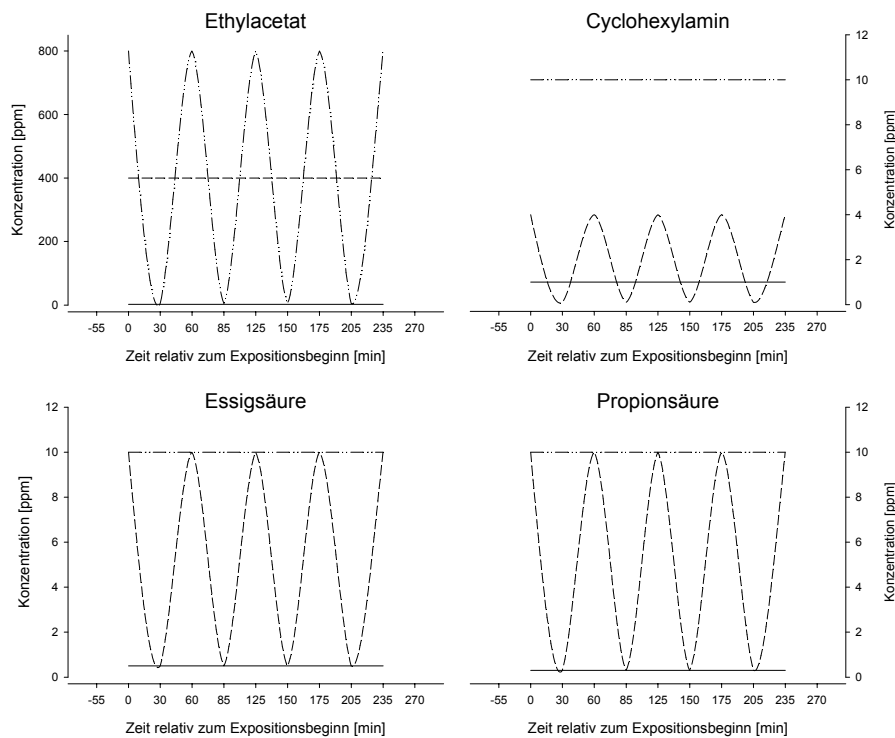


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Konzentration der unterschiedlichen Expositionsbedingungen für die vier Experimente der 3. Phase.

Die chemischen Analysen der Raumluft erfolgten mittels photoakustischer Spektroskopie (Photoacoustic Spectroscopy, PAS) und Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor (GC-FID). Als Messgerät wurde für Ethylacetat und Cyclohexylamin ein Photoacoustic Field Gas-Monitor 1412 (INNOVA, Inc.) verwendet, das für beide Substanzen entsprechend kalibriert worden waren. Die Messergebnisse für die beiden Säuren basieren auf gaschromatographischen Messungen (Chrompack CP 473). Die Messungen erfolgten quasi-kontinuierlich und Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse dieser Messungen im Überblick. Die chemischen Analysen bestätigten die intendierten Expositionshöhen.

Tabelle 15: Ergebnisse der Messungen der Raumluftkonzentrationen (alle Angaben in ppm) der verschiedenen Bedingungen der vier Expositionsversuche.

Arbeitsstoff	Bedingung	C_{TWA}	$C_{min.}$	$C_{max.}$
Ethylacetat	Geruchskontrolle	2	1,9	3,9
	MAK (konstant)	399	273	470
	MAK(wechselnd)	399	6	816
Cyclohexylamin	Geruchskontrolle	1	0,64	1,63
	MAK (wechselnd)	2	0,1	4,45
	AGW (konstant)	10	8,8	11,5
Essigsäure	Geruchskontrolle	0,6	0,52	0,61
	AGW (wechselnd)	5	0,32	9,72
	AGW (konstant)	9,7	8,73	10,09
Propionsäure	Geruchskontrolle	0,3	0,27	0,32
	AGW (wechselnd)	5,0	0,35	10,3
	AGW (konstant)	9,9	9,39	10,26

Anmerkungen. MAK: Grenzwert gemäß MAK- und BAT-Werte Liste, AGW: Arbeitsplatzgrenzwert gemäß TRGS900; C_{TWA} : mittlere Konzentration; $C_{min.}$: minimale Konzentration; $C_{max.}$: maximale Konzentration.

8.4 Durchführung der Versuche

Alle Expositionsversuche der 3. Projektphase wurden in identischer Art und Weise durchgeführt. Um den Zeitraum der Versuche möglichst kurz zu gestalten, wurden sowohl am Vormittag, als auch am Nachmittag Expositionssitzungen durchgeführt. Tabelle 16 verdeutlicht den zeitlichen Ablauf der Versuche, die Art der zu bearbeitenden Aufgabe und die Dauer der Aufgabendurchführung.

Tabelle 16: Ablaufplan für die Expositionsversuche der 3. Projektphase.

	Uhrzeit:		Aufgaben	
	Dauer	Vormittag		Nachmittag
Ankunft der Teilnehmer		08:00	14:00	
	0:05	08:05	14:05	Empfindungen/ Symptome
	0:10	08:15	14:15	1. Urin/ Speichel
	0:10	08:25	14:25	Rhinomanometrie
	0:25	08:35	14:35	Vorbereitung der Probanden <ul style="list-style-type: none"> ▪ ärztliche Untersuchung ▪ Kleben der Elektroden ▪ nasale Lavage
		Aufgabenbeginn		
t_{Expo}		09:00	15:00	Expositionsbeginn
00:00	0:05	09:00	15:00	Empfindungen/ Symptome
00:05	0:25	09:05	15:05	Verhaltenstests
00:30	0:05	09:30	15:30	Empfindungen/ Symptome
00:35	0:25	09:35	15:35	Lidschlussfrequenzmessung
01:00	0:05	10:00	16:00	Empfindungen/ Symptome
01:05	0:20	10:05	16:05	Pause/ Essen
01:25	0:05	10:25	16:25	Empfindungen/ Symptome
01:30	0:25	10:30	16:30	Verhaltenstests
01:55	0:10	10:55	16:55	Pause
02:05	0:05	11:05	17:05	Empfindungen/ Symptome
02:10	0:20	11:10	17:10	Pause
02:30	0:05	11:30	17:30	Empfindungen/ Symptome
02:35	0:20	11:35	17:35	Pause
02:55	0:05	11:55	17:55	Empfindungen/ Symptome
03:00	0:25	12:00	18:00	Verhaltenstests
03:25	0:05	12:25	18:25	Empfindungen/ Symptome
03:30	0:25	12:30	18:30	Lidschlussfrequenzmessung
03:55	0:05	12:55	18:55	Empfindungen/ Symptome
04:00		13:00	19:00	Expositionsende
	0:08	13:02	19:02	Rhinomanometrie
	0:10	13:10	19:10	2. Urin/ Speichel
	0:35	13:20	19:20	Nachbereitung der Probanden <ul style="list-style-type: none"> ▪ nasale Lavage ▪ ärztliche Untersuchung ▪ Abnahme der Elektroden
	0:05	13:55	19:55	Empfindungen/ Symptome
Ende		14:00	20:00	

Tabelle 16 verdeutlicht, dass die reine Expositionszeit 4 Stunden betrug, die Probanden allerdings 6 Stunden pro Versuchstag am *IfADo* verbrachten.

9 Ergebnisse aus Phase 3

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt im Weiteren getrennt für die vier untersuchten Substanzen und beschränkt sich auf wesentliche Variablen und Ergebnisse.

Die Ergebnisdarstellung orientiert sich am postulierten Wirkungsmodell (7.1 Wirkungsmodell lokaler Reizstoffe), d.h. es werden erst die primären Effekte dargestellt, die in den vier Expositionsversuchen der 3. Projektphase beobachtet wurden.

9.1 Indikatoren sensorischer Effekte

Im Bereich des Erlebens (siehe Tab. 13) werden a) die Ergebnisse der Empfindungsskalierung und b) die Angaben zu akuten Symptomen dargestellt.

a) Die Skalierung der „Empfindungsstärken“ ist identisch mit dem Vorgehen, mit dem in der 2. Projektphase die psychophysischen Funktionen für die Reizstoffe ermittelt wurden. In diesem Ratingverfahren bewerten die Probanden die Intensität von 11 chemosensorischen Empfindungen auf einer sog. Labeled magnitude scale (LMS). Bei diesen Ratings werden sowohl olfaktorische Empfindungen (Geruchsintensität, Lästigkeit, ekelerregend) als auch trigeminale Empfindungen (z.B. stechend, brennend, scharf) erfasst. Weiterhin werden Angaben zum generellen Erleben von Reizungen in Form von Augen- und Nasenreizungen erhoben.

b) Das Ratingverfahren zu „akuten Symptomen“ umfasst 29 Symptome, die bei Expositionen gegenüber chemischen Arbeitsstoffen auftreten können. Dazu gehören sowohl spezifische Reizwirkungen (z.B. Rötungen der Augen), als auch unspezifische Symptome (z.B. Unwohlsein, Kopfschmerzen). Die Probanden bewerten das Ausmaß der jeweiligen Symptome anhand einer sechsstufigen Skala (0: nicht im geringsten ... 5: sehr stark). Die 29 Symptome gliedern sich in sieben Symptombereiche (z.B. Geruchssymptome, untere Atemwege, Augenreizungen), die jeweils von drei bis sechs Einzelsymptomen repräsentiert werden. In der Ergebnisdarstellung werden die Mittelwerte dieser Symptombereiche verwendet und dargestellt.

Es wurden Ratings vor und nach den 4-stündigen Expositionsphasen erhoben und insgesamt neunmal während der Expositionen. Zeitlich korrespondierten diese Messungen mit den minimalen und maximalen Raumluftkonzentrationen der wechselnden Expositionsbedingungen. Durch dieses Muster konnten die Effekte der Expositionsspitzen, aber auch Adaptationsprozesse erfasst werden (siehe Abb. 13).

Sensorische Reizstoffwirkungen auf physiologischer Ebene wurden ebenfalls mit verschiedenen Methoden erfasst (Tab. 13). Gerade auf dieser Ebene sind die Analysen und Auswertungen schwierig und zeitaufwendig.

Lokale Reizstoffe können durch verschiedene pathophysiologische Prozesse Schwellungen an den Schleimhäuten in der Nasenhaupthöhle hervorrufen. Durch diese Veränderung nimmt der nasale Atemwiderstand zu. Die Rhinomanometrie dient der objektiven Bestimmung des nasalten Atemwiderstandes. Das in den Experimenten verwendete Rhinomanometer (Rhinomanometer 300, ATMOS GmbH) erfasst den Luftstrom pro Zeit (Flow, ml/sec) und durch den Vergleich von Messungen vor und nach der 4-stündigen Expositionsphase können trigeminal vermittelte Reizstoffeffekte gemessen werden.

Wenn lokale Reizstoffe die freien Nervenendigungen des N. Trigeminus reizen, sind Axonreflexe möglich, bei denen das Neuropeptid Substanz P ausgeschüttet wird (Feron et al. 2001). Dieser biochemische Parameter kann in der nasalen Lavage gemessen werden (Shusterman et al. 2004). Wie bei der Rhinomanometrie können durch den Vergleich von Messungen vor und nach der 4-stündigen Expositionsphase Änderungen der Konzentration von Substanz P gemessen werden, die auf neurogene Entzündungsprozesse durch den lokalen Reizstoff hinweisen.

Die Lidschlussfrequenz, die mittels elektromyographischer (EMG) Analyse der Kontraktionen des M. orbicularis oculi gemessen wurde, erfasst Reizerscheinungen an den Augen. Diese physiologische Variable wurde kontinuierlich während der 4-stündigen Expositionsphase gemessen. Um Konfundierungen mit anderen visuellen Belastungen zu vermeiden, wurden zur Auswertung dieser Variable nur Zeitbereiche gewählt, in denen die Probanden einen Vigilanztest, die Mackworth-Uhr, bearbeiteten. Dieser Test dauert 25 Minuten und wurde zweimal pro Sitzung bearbeitet, einmal zu Beginn der Exposition (nach 30 Min.) und ein weiteres Mal am Ende der 4 Stunden (nach 205 Min.). Durch diese Platzierung konnten während der wechselnden Konzentrationsbedingungen (siehe Abb. 13) Effekte der Expositionsspitzen erfasst werden.

Alle verwendeten Verfahren wurden so verwendet, wie es in einem aktuellen Übersichtsartikel empfohlen wird (Doty et al. 2004).

9.2 Indikatoren kognitiver Effekte

Kognitive Effekte in den Bereichen Aufmerksamkeits- und Kontrollfunktionen sind für moderne Arbeitsumgebungen von großer Bedeutung. Daher wurden für die *Nachweisebene Verhalten* Testverfahren ausgewählt, die diese Funktionen prüfen. Die Leistungen wurden mit neuropsychologischen Tests aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) erfasst (Zimmermann & Fimm 1993). Zum Einsatz kamen u.a. die beiden Tests „geteilte Aufmerksamkeit“ und „Reaktionswechsel“. Während der erste Test Funktionen der Aufmerksamkeitskapazität bei einer Doppelaufgabe überprüft, werden beim zweiten Test (Reaktionswechsel) Aufmerksamkeits- bzw. Reaktionsflexibilität bei wechselnden Aufgaben geprüft.

Als Leistungsindikatoren werden in beiden Tests Reaktionszeiten und Fehler erfasst. Für den Test „Reaktionswechsel“ wurden zusätzlich sog. „Wechselkosten“ berechnet. Wenn die Reaktion bei zwei aufeinander folgenden Durchgängen wiederholt wird, d.h. etwa zweimal die rechte Taste gedrückt werden muss, dann ist diese „wiederholte“ Reaktion schneller und es werden weniger Fehler gemacht als bei zwei aufeinander folgenden Durchgängen, in denen die Reaktion wechselt, d.h. etwa erst die rechte Taste, dann die linke Taste gedrückt werden muss. Mathematisch werden diese Wechselkosten als Reaktionszeitunterschied (ΔRT) und als relative Fehlerzunahme (Δ Fehlerprozent) für alle Durchgänge mit Reaktionswechsel und alle Durchgänge ohne Reaktionswechsel gebildet (Wechselkosten z.B.: $\Delta RT: RT_{\text{wechsel}} - RT_{\text{wiederholt}}$). In diesen Wechselkosten spiegelt sich der „Aufwand“ wider, der für diesen Umschaltprozess notwendig ist.

Mit einem weiteren Verhaltenstest wurde die Funktion der Hemmung dominanter Reaktionen geprüft. In Abbildung 14 ist diese Aufgabe schematisch dargestellt.

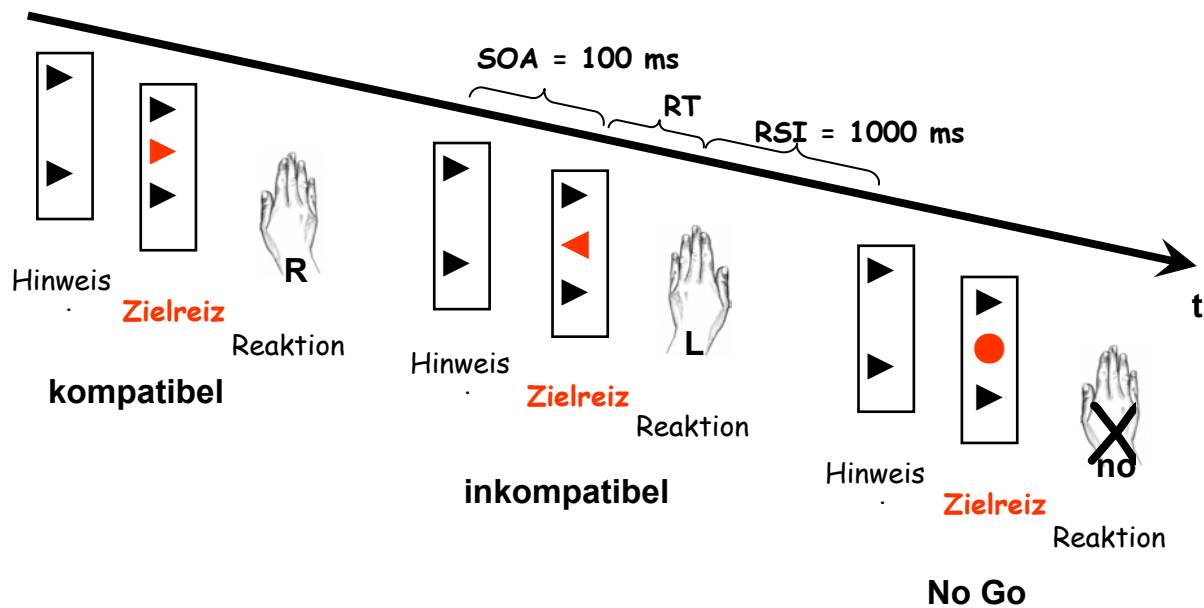


Abb. 14: Schematische Darstellung der Testaufgabe zur Erfassung der Hemmung dominanter Funktionen. SOA: Stimulus-Onset-Intervall; RT: Reaktionszeit; RSI: Response-Stimulus-Intervall.

Mit der Aufgabe können Reaktionszeit- und Fehlerparameter berechnet werden, die einen Hinweis darauf geben, wie gut die Reaktionstendenz, die durch den Hinweisreiz vorgegeben wird unterdrückt werden kann. Dabei werden kompatible und inkompatible Durchgänge miteinander verglichen. Auch in diesem Test gibt die Differenz der Reaktionszeiten einen Hinweis auf die Anstrengung der Versuchspersonen, die dominante Reaktion zu unterdrücken und die im Zielreiz angezeigte Reaktion auszuführen.

Alle Tests wurden dreimal durchgeführt, ca. 18, 102 und 192 Minuten nach Expositionsbeginn. Die Reihenfolge der drei Tests war immer gleich. Zunächst wurde der Test zur Hemmung dominanter Reaktionen durchgeführt, dann der Test „geteilte Aufmerksamkeit“ und anschließend der Test „Reaktionswechsel“.

9.3 Hypothesen als Effektmatrix

Die folgende Tabelle (Tab. 17) gibt eine Übersicht über die erwarteten Effekte auf den drei Nachweisebenen Erleben, Physiologie und Verhalten in Relation zur mittleren Raumlufkonzentration der untersuchten Expositionsszenarien.

Tabelle 17: Effektmatrix für die Versuche der 3. Projektphase.

		Mittlere Konzentration des Reizstoffes		
		niedrig	mittel	Hoch
Nachweisebene				
Erleben	Geruchswahrnehmung		Geruchsbelästigung Einsetzen trigeminaler Empfindungen erste Symptome (olfaktorisch vermittelt)	Starke Geruchsbelästigung deutliche trigeminale Empfindungen Symptome von Augen- und Nasenreizungen
			schwache Zunahme der Lidschlussfrequenz leichte Verengung der Nasenhaupthöhle und Zunahme des nasalen Atemwiderstandes	deutliche Zunahme der Lidschlussfrequenz Behinderung der Na- senatmung, deutliche Zunahme des nasalen Atemwiderstandes
Physiologie	kein Effekt		erste Reaktions- ungenauigkeiten, Fehlerzunahme	deutliche Reaktions- ungenauigkeiten, Fehlerzunahme und Erhöhung der Reaktionszeiten
Verhalten	kein Effekt			

Die weiteren Hypothesen sind:

- (a) Expositionsspitzen verstärken die Effekte generell
- (b) Geruchswirkungen nehmen mit der Zeit (4 Stunden) ab (Adaptation)
- (c) Reizwirkungen nehmen über die Zeit zu
- (d) Verhaltenseffekte, vor allem zu Beginn der Exposition, weisen auf chemosensorische Ablenkungsprozesse hin.

9.4 1. Experiment: Ethylacetat

Zur Charakterisierung der drei untersuchten Expositionsbedingungen sind in Abbildung 15 die Mittelwerte der 11 chemosensorischen Empfindungen als Profile dargestellt. Für diese Darstellung wurden die neun Ratings während der 4-stündigen Expositionsphase zusammengefasst. Zusätzlich zeigen die „Streuungsbalen“ für die wechselnde Bedingung (▲: 5-800 ppm) die Mittelwerte der vier Ratings während der Konzentrationsminima sowie die Mittelwerte während der fünf Expositionsspitzen.

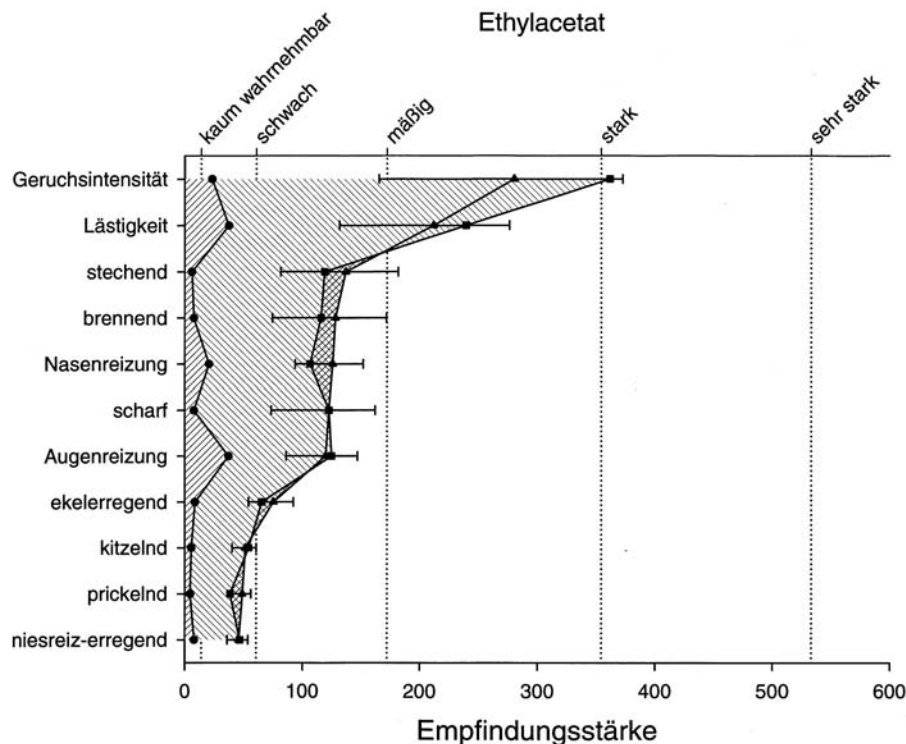


Abb. 15: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Ethylacetatexpositionen (●: 2 ppm, ■: 400 ppm, ▲: 5-800 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.

Für alle Empfindungen ist eine konzentrationsabhängige Zunahme der Intensitätsangaben zu beobachten. Die 2 ppm Bedingung ist olfaktorisch und, wenn auch sehr schwach, an den Schleimhäuten der Augen wahrnehmbar. Deutlich ausgeprägter sind die Empfindungen bei Expositionen im Bereich des MAK-Wertes, wobei 400 ppm Ethylacetat, mit und ohne Expositionsspitzen (■, ▲), als mäßig bis stark belästigend bewertet wird. Trigeminale Empfindungen (stechend, brennend, Nasenreizung) werden nur schwach bis mäßig berichtet. Abbildung 15 verdeutlicht jedoch, dass in der Bedingung mit Expositionsspitzen (▲: 5/800 ppm) vor allem diese trigeminalen Empfindungen intensiver empfunden wurden. Betrachtet man nur die Messzeitpunkte während der Expositionsspitzen von 800 ppm (siehe „Streuungsbalen“), so waren die Intensitätsangaben gegenüber dem Mittelwert um 30% erhöht.

Der nächste Auswertungsschritt beantwortet die Frage, in welchem Umfang akute Symptome auftraten und wie sich diese Beschwerden über die 4-stündige Expositionsphase veränderten. In sechs der sieben Symptombereiche wurden *kaum* Symptome (mittleres Rating ≤ 1) verspürt. Dennoch ergaben die statistischen Analysen,

dass bei höheren Expositionsbedingungen signifikant mehr Beschwerden angegeben wurden. Abbildung 16 verdeutlicht, dass (a) Geruchssymptome bei höheren Expositionsbedingungen verstärkt berichtet wurden, (b) die wechselnde Expositionsbedingung (\blacktriangle) in den Symptomen widerspiegelt wurde und (c) bei konstanten Expositionen (\blacksquare) die Symptome über die 4 Stunden leicht abnahmen.

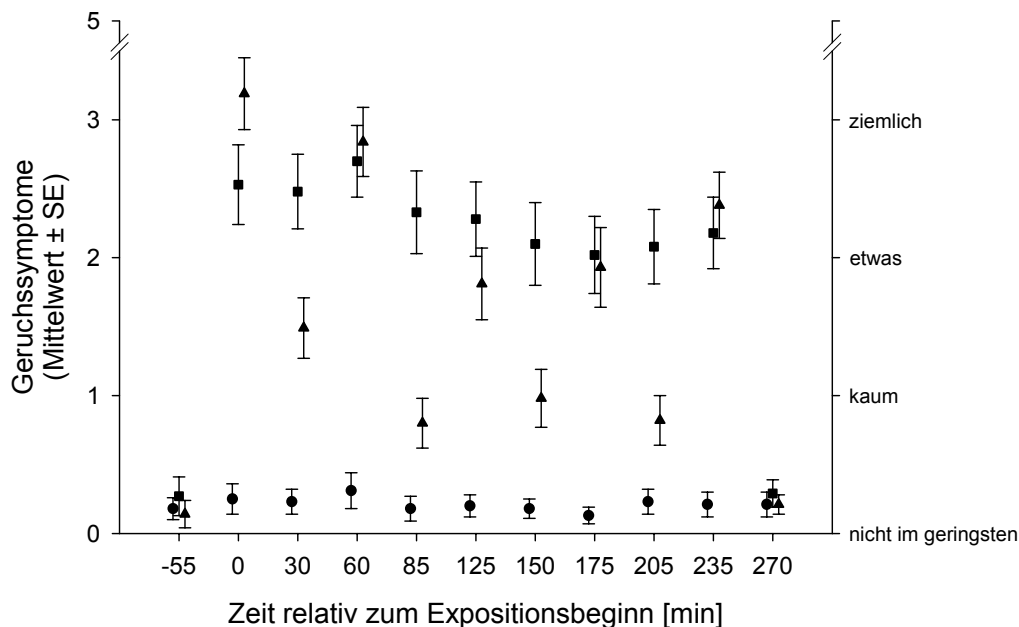


Abb. 16: Höhe und Verläufe der Geruchssymptome für die drei Ethylacetatexpositionen (\bullet : 2 ppm, \blacksquare : 400 ppm, \blacktriangle : 5-800 ppm), Mittelwerte \pm Standardfehler.

Die sensorischen Effekte im Erleben sind für Ethylacetat bei Expositionen im MAK-Wert Bereich fast ausschließlich über den N. Olfactorius vermittelt, wobei diese Stimulation nicht als ekelregend erlebt wird. Aus der olfaktorischen Wahrnehmung ergeben sich *mäßig* bis *starke* Angaben zur Lästigkeit und Geruchssymptomen. Die Wirkung über den N. Trigemini ist im Erleben nur sehr schwach.

Die beiden Parameter, die auf der physiologischen Ebene auswertbar waren, legen keine sensorischen, trigeminalen Effekte nahe. Tabelle 18 zeigt die entsprechenden Messwerte der Lidschlussfrequenz und der Rhinomanometrie. Bei der Rhinomanometrie werden die Differenzen der Messungen vor und nach der Exposition als Δ Flow in ml/s dargestellt.

Tabelle 18: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen.

	Lidschlussfrequenz [min^{-1}]	Δ Flow [ml/s]
Geruchskontrolle	17,1	-24
MAK (konstant)	19,3	-22
MAK(wechselnd)	17,6	-33

Die Lidschlussfrequenz ist zwar während der MAK (konstant) Bedingung leicht erhöht, dieser Effekt ist jedoch statistisch nicht bedeutsam. Übereinstimmend mit den Angaben zu Augenreizungen sind primäre Effekte an den Augen nicht zu beobachten. Der nasale Atemwiderstand nimmt in allen Bedingungen ab. Diese Abnahme

steht jedoch in keinem Bezug zur Konzentration von Ethylacetat in der Raumluft. An Strukturen der Nasenhaupthöhle finden möglicherweise Veränderungen statt, die mit den generellen Raumluftbedingungen im Labor (Temperatur, Feuchtigkeit etc.) zusammenhängen. Auch in anderen Laborexperimenten wurde dieser Effekt beobachtet. Auch hier stimmen die Ergebnisse der beiden Beobachtungsebenen Erleben und Physiologie gut überein.

Die Analysen des nasalen Fluids, das während der Lavage gewonnen wurde, zeigen teilweise dramatische interindividuelle Variation, die die Auswertung und Interpretation der Daten erschweren. Abbildung 17 zeigte die Ergebnisse der Analysen des biochemischen Effektmarkers Substanz P.

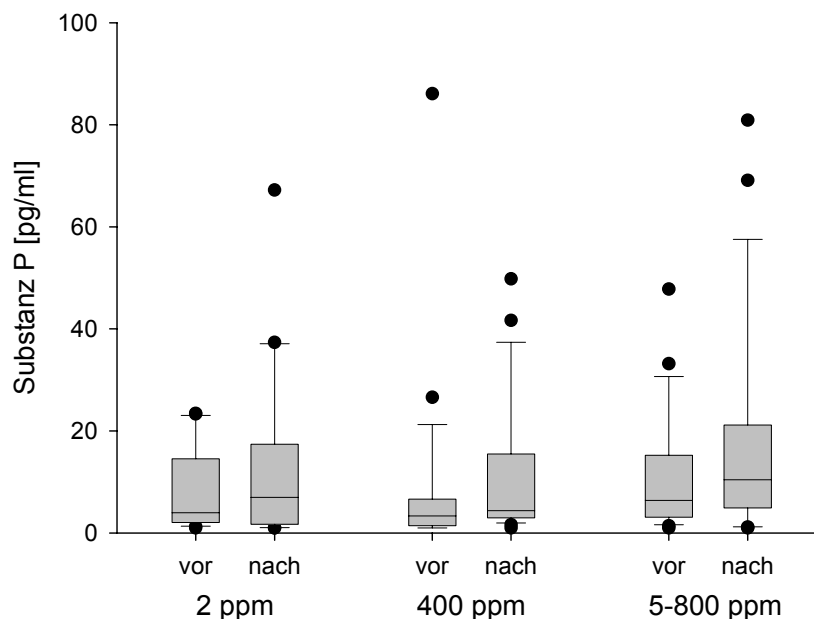


Abb. 17: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Ethylacetat.

In allen Bedingungen ist die Konzentration von Substanz P nach den Expositionen erhöht. Im Falle der 5-800 ppm Bedingung ist dieser Anstieg statistisch signifikant. Da sich dieser nominelle Anstieg nicht signifikant von den Veränderungen während der beiden anderen Bedingungen, auch der Geruchskontrollbedingung unterscheidet, kann nicht auf einen chemisch-irritativen Reizstoffeffekt geschlossen werden. Neurogene Entzündungsprozesse durch Ethylacetat sind somit eher unwahrscheinlich. Die Analyse der biochemischen Daten erwies sich als äußerst schwierig und soll in der abschließenden Bewertung der Methodik der 3. Projektphase näher diskutiert werden.

Die sensorischen Effekte von Ethylacetat beschränken sich also auf Geruchswirkungen, deren mögliche kognitive Effekte im Verhalten im nächsten Abschnitt dargestellt werden. Dabei werden die Testergebnisse zur Aufmerksamkeitskapazität und Reaktionsflexibilität betrachtet.

Die Reaktionsgeschwindigkeit und -genauigkeit in den Tests „Hemmung dominanter Funktionen“, „geteilte Aufmerksamkeit“ und „Reaktionswechsel“ war in allen drei Bedingungen vergleichbar. Kognitive Effekte auf der Verhaltensebene durch „ablenken-

de“ Geruchswahrnehmungen konnten für Expositionen im Bereich der aktuellen MAK-Werte nicht beobachtet werden.

Abbildung 18 verdeutlicht für den Test „Reaktionswechsel“, dass über die 4-stündige Expositionsphase eine Zunahme der Wechselkosten (ΔRT bzw. Δ Fehlerprozent) zu beobachten ist.

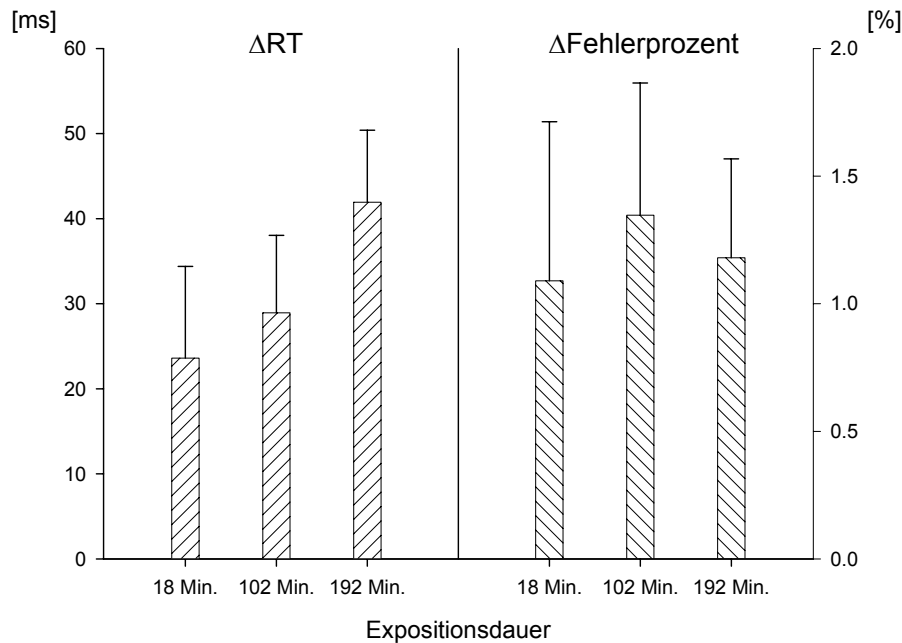


Abb. 18: Reaktionszeitdifferenzen (ΔRT) und relative Fehlerdifferenzen (Δ Fehlerprozent) im Test Reaktionswechsel über den Verlauf der 4-stündigen Expositionsphase des Ethylacetatexperiments, Mittelwert + Standardfehler.

Eine signifikante Interaktion mit den drei Expositionsbedingungen war nicht zu beobachten. Selbst wenn gegen Ende der Exposition die Reaktionsflexibilität durch andere Effekte beeinträchtigt ist, kann die zusätzliche chemosensorische Belästigung problemlos kompensiert werden. Eine Interferenz der olfaktorischen/ trigeminalen Stimulation mit der Reaktionsflexibilität erscheint daher auch trotz leicht suboptimaler Leistung eher unwahrscheinlich.

Die Konvergenz der bisherigen Ergebnisse auf den verschiedenen Ebenen legt die Vermutung nahe, dass auch in diesen Parametern keine konzentrationsabhängigen Effekte zu erwarten sind.

Zum jetzigen Zeitpunkt scheint der aktuelle MAK-Wert für die Prävention gesundheitsrelevanter, chemosensorischer Effekte ausreichend zu sein.

9.5 2. Experiment: Cyclohexylamin

Abbildung 19 zeigt das Profil der Empfindungen, die während der drei Cyclohexylaminexpositionen berichtet wurden.

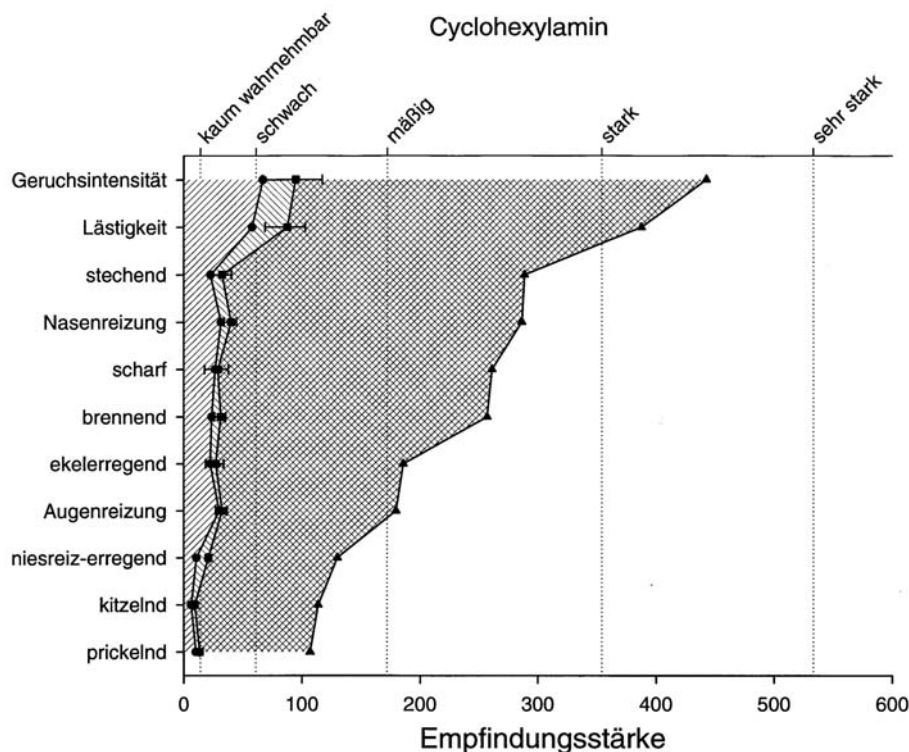


Abb. 19: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Cyclohexylaminexpositionen (●: 1 ppm, ■: 1-4 ppm, ▲: 10 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben (Streuungsbalken ■) während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.

Die Geruchskontrollbedingung und die MAK(wechselnde)-Bedingung unterscheiden sich kaum voneinander. Der nominelle Unterschied in der mittleren Raumluftkonzentration von ca. 1 ppm ist am stärksten in der Lästigkeit und der Geruchsintensität wiedergespiegelt. Der Einfluss der Expositionsspitzen ist bei der 1-4 ppm Bedingung relativ gering, im Durchschnitt erhöhen sich die Intensitätsangaben nur um 14%, so dass für einige Empfindungen (prickelnd, kitzelnd oder niesreiz-erregend) keine Streuungsbalken erkennbar sind. Abbildung 19 verdeutlicht bei 10 ppm starke bis sehr starke Lästigkeit und Geruchsintensität. Auch die trigeminalen Empfindungen *stechend*, *Nasenreizung*, *scharf* und *brennend* sind eher stark als mäßig. Im Gegensatz zu Ethylacetat wird die Wahrnehmung von Cyclohexylamin bei 10 ppm auch als *ekelerregend* beschrieben. Betrachtet man auch hier den zeitlichen Verlauf der trigeminalen Empfindungen über die 4-stündige Expositionsphase, so ergibt sich ein signifikanter Anstieg für *brennend*, *Nasen-* und *Augenreizungen*. Für die Geruchsintensität zeigt sich ein solcher Anstieg nicht und bei der olfaktorischen Empfindung *ekelerregend* ist eine kontinuierliche, allerdings nicht signifikante Abnahme zu beobachten.

Die Symptomangaben während der Geruchskontrollbedingung und der MAK(wechselnd) Bedingung unterscheiden sich nicht deutlich voneinander und die

Mittelwerte der Angaben liegen nahe Null. Der deutliche Unterschied zwischen der 10 ppm Bedingung und den anderen Expositionsszenarien zeigt sich in den Angaben zu den akuten Symptomen. Alle sieben Symptombereiche weisen in dieser Bedingung erhöhte Symptombereiche auf, wobei in vier Bereichen die Symptome stärker als kaum (Rating ≥ 1) eingeschätzt wurden. Abbildung 20 zeigt die zeitlichen Verläufe dieser Symptombereiche für die 10 ppm Bedingung.

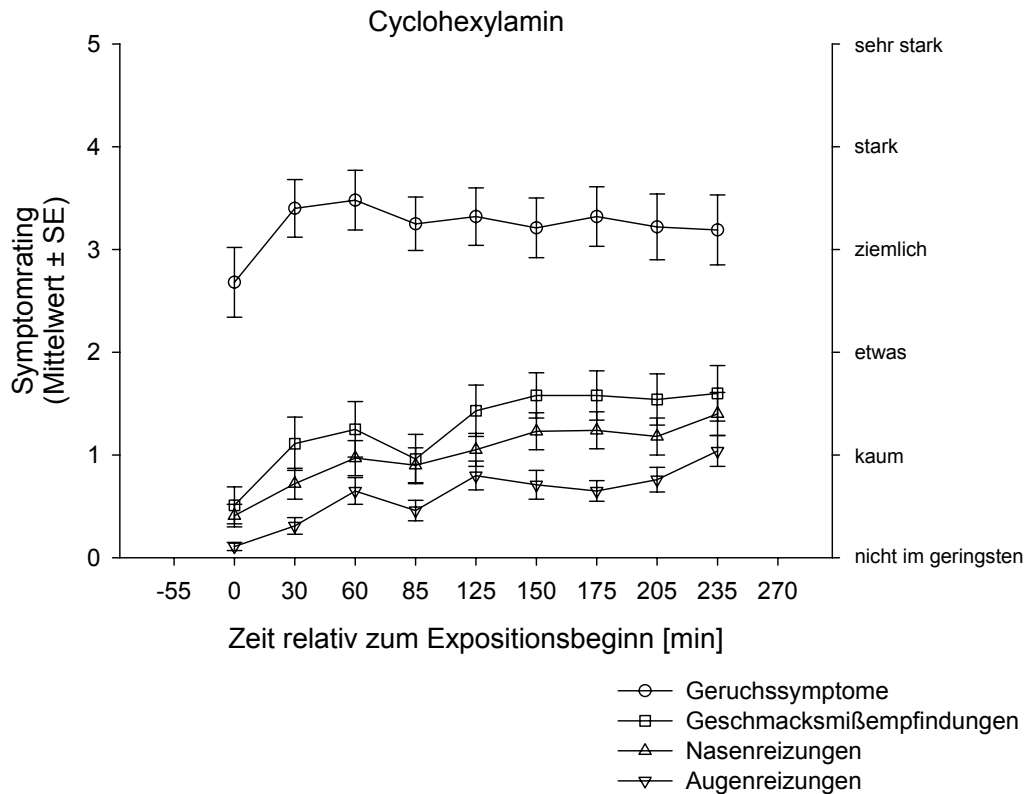


Abb. 20: Verlauf von vier Symptombereichen über die 4-stündige Expositionsphase bei 10 ppm Cyclohexylamin (konstant), Mittelwerte \pm Standardfehler.

Die Geruchssymptome steigen in der ersten halbe Stunde auf Werte zwischen *ziemlich* und *stark* und verbleiben für die restliche Expositionszeit annähernd auf diesem Niveau. Eine deutliche Adaptation ist nicht zu erkennen. In den anderen drei Symptombereichen ist ein nahezu kontinuierlicher Anstieg der Symptomratings zu erkennen, wobei das Niveau der Angaben deutlich unterhalb der Geruchssymptome liegt. Auf diesem insgesamt relativ niedrigen Niveau ist der Anstieg für die Augenreizungen am stärksten ausgeprägt.

Bei den sensorischen Effekten im Erleben ist ein nahezu sprunghafter Anstieg chemosensorischer Effekte bei Expositionen von 10 ppm zu beobachten. Diese Effekte sind von geruchsvermittelten Symptomen und starker Lästigkeit geprägt. Trigeminal vermittelte Effekte werden berichtet und es ist eine Zunahme der Symptome über die 4-stündige Expositionsdauer zu beobachten.

Die Effekte, die in den Parametern der physiologischen Variablen Lidschlussfrequenz und nasaler Atemwiderstand gefunden wurden, sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen (Cyclohexylamin).

	Lidschlussfrequenz [min^{-1}]	Δ Flow [ml/s]
Geruchskontrolle	18,6	62
MAK (wechselnd)	19,5	90
AGW (konstant)	21,2	178

In beiden Parametern ist eine konzentrationsabhängige Zunahme der Mittelwerte zu beobachten, die für den nasalen Atemwiderstand statistisch signifikant war. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ethylacetat nimmt der Flow zu, d.h. die nasale Atmung ist nach den Expositionen besser. Welche physiologischen Prozesse zu diesen konzentrationsabhängigen Veränderungen geführt haben, kann auf Basis der bisher erhobenen Daten nicht abschließend geklärt werden.

Die gemessenen Konzentrationen von Substanz P während des Cyclohexylamin Experiments sind in Abbildung 21 dargestellt.

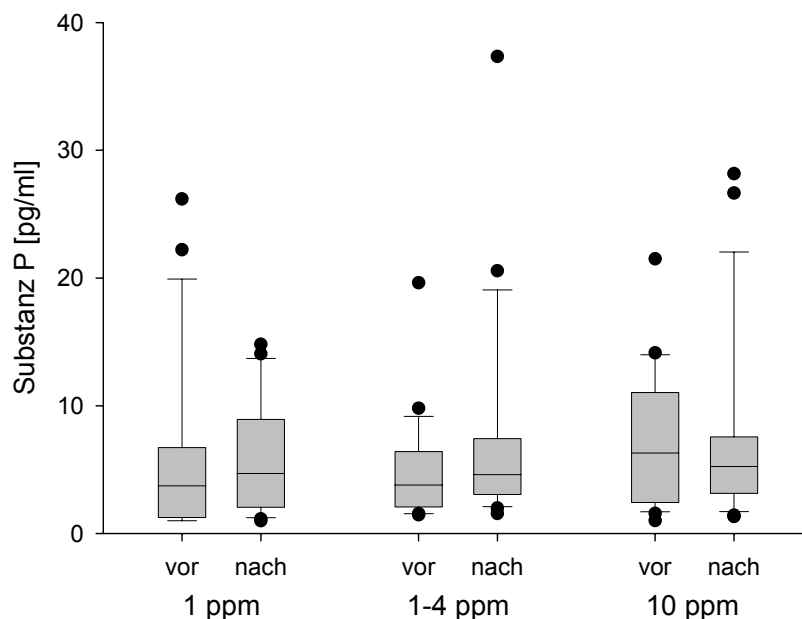


Abb. 21: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Cyclohexylamin

Wiederum zeigen sich erhebliche Streuungen, die die statistischen Analysen erschweren. Weder die Anstiege noch die Konzentrationsabnahme nach der 10 ppm Bedingung waren statistisch signifikant und müssen so als zufällige Schwankungen interpretiert werden. Die Ergebnisse deuten nicht auf entzündliche Prozesse in der Nasenhaupthöhle hin. Derartige Prozesse führen auch zu einer Schwellung der Nasenschleimhaut und sollten die nasalen Atemwiderstand erhöhen und nicht reduzieren, wie durch die Ergebnisse in Tabelle 19 dargestellt.

Da genügend Probenmaterial für weiterführende Analysen vorhanden ist, sollen weitere biochemische Analysen klären, welche Mechanismen diesem Effekt zugrunde liegen, der sich bei zunehmender Konzentration in den physiologischen Variablen zeigt.

Für die Lidschlussfrequenz wurde ein signifikanter Effekt der Expositionsdauer gefunden. Zum Ende der 4-stündigen Exposition war die Lidschlussfrequenz erhöht und gezielte Mittelwertvergleiche zeigten, dass diese Zunahme der Lidschlussfrequenz nur in der 10 ppm Bedingung signifikant war. Abbildung 22 verdeutlicht diese Veränderungen vom Beginn zum Ende der 4-stündigen Expositionen.

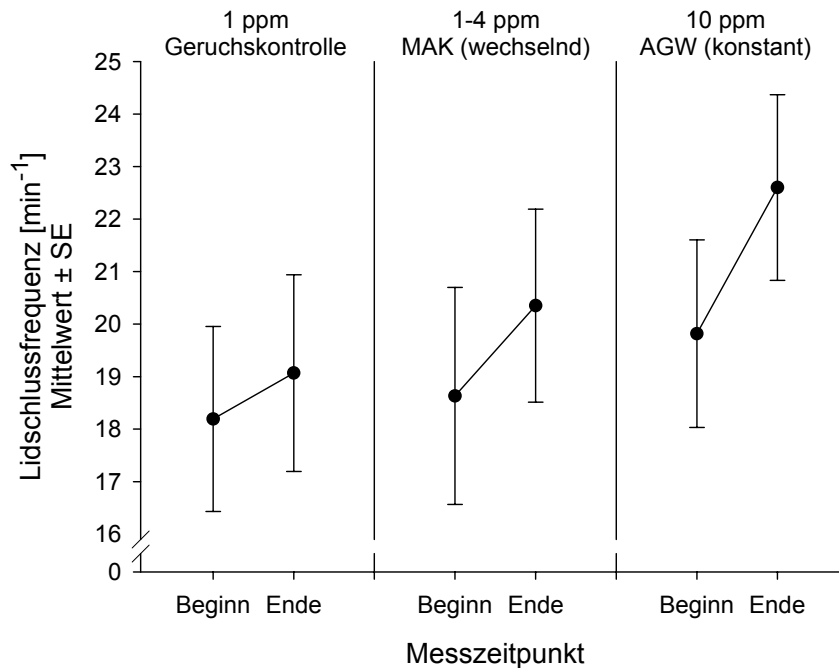


Abb. 22: Veränderung der Lidschlussfrequenz vom Beginn zum Ende der 4-stündigen Expositionsphase bei 10 ppm Cyclohexylamin (konstant).

Bei Expositionen von 10 ppm können primäre Effekte auf beiden Nachweisebenen gezeigt werden. Vor allem die Symptome aus dem Bereich der Augenreizungen (steigender Trend) und die signifikante Zunahme der Lidschlussfrequenz deuten eine Konvergenz der primären Effekte an. Die deutliche olfaktorische Wirkung von Cyclohexylamin wird in den Empfindungsprofilen und den Geruchssymptomen deutlich.

Ob diese deutliche chemosensorische Stimulation und die daraus resultierende Belästigung mit der kognitiven Leistung in den Verhaltenstests interferiert, ist für die Bewertung der Geruchseffekte von besonderer Bedeutung.

Wie schon für Ethylacetat sind die Leistungsindikatoren in drei Aufmerksamkeitstests nicht konzentrationsabhängig erhöht. Die Reaktionsgeschwindigkeit und -genauigkeit bei der Hemmung dominanter Reaktionen, der Reaktionsflexibilität und der Doppelaufgabe werden nicht durch die deutliche olfaktorische Stimulation der 10 ppm Bedingung erhöht. Es zeigt sich in Abbildung 23 - vergleichbar zu den Ergebnissen für Ethylacetat - lediglich ein Effekt der Expositionsdauer auf die Reaktionszeitzunahme und den Fehleranstieg durch den Prozess des Reaktionswechsels.

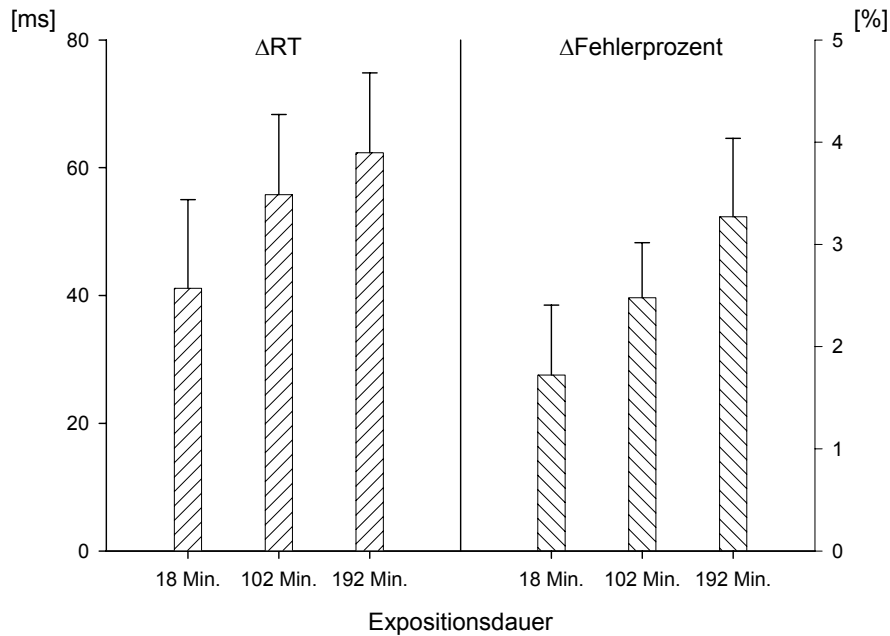


Abb. 23: Mittlere Reaktionszeitdifferenzen (ΔRT) und relative Fehlerdifferenzen (Δ Fehlerprozent) im Test Reaktionswechsel über den Verlauf der 4-stündigen Expositionsphase des Cyclohexylaminexperiments, Mittelwerte + Standardfehler.

Ebenso wie bei Ethylacetat scheint auch hier eine Interferenz der intensiveren olfaktorischen/ trigeminalen Stimulation mit dieser Aufmerksamkeitsfunktion auch trotz leicht suboptimaler Leistungen eher unwahrscheinlich. Eine abschließende Bewertung der sekundären Effekte von Cyclohexylamin kann erst nach der Auswertung der anderen neuropsychologischen Leistungsindikatoren erfolgen.

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt festgestellt werden, dass chemosensorische Effekte bei Expositionen im Bereich des aktuellen MAK-Wertes unwahrscheinlich sind. Bei Expositionen im Bereich des AGW der TRGS 900 treten deutliche Geruchswirkungen auf und es ergeben sich erste Hinweise auf trigeminal vermittelte, sensorische Effekte in den Nachweisebenen Erleben und Physiologie.

Basierend auf den Ergebnissen der Verhaltenstests sind kognitive Effekte eher unwahrscheinlich.

9.6 3. Experiment: Essigsäure

Das Empfindungsprofil für das Essigsäureexperiment ist in Abbildung 24 dargestellt.

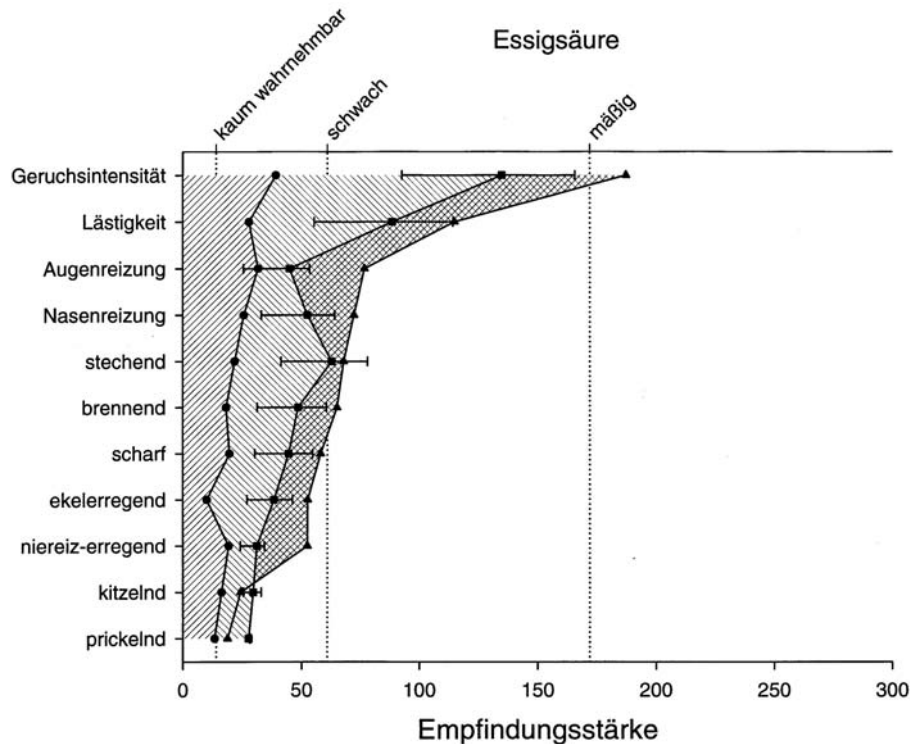


Abb. 24: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Essigsäureexpositionen (●: 0,6 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben (Streuungsbalken ■) während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.

Insgesamt liegen die Empfindungsangaben im Bereich von schwach bis mäßig, wobei eine konzentrationsabhängige Zunahme der Empfindungen für fast alle Ratings beobachtet wird. Lediglich die trigeminalen Indikatoren kitzelnd und stechend zeigen diese Abhängigkeit nicht. Auch bei Expositionen von 10 ppm werden die meisten chemosensorischen Empfindungen als schwach bewertet. Die Expositionsspitzen der wechselnden Bedingung erhöhen die Angaben nur unwesentlich. Nur die Empfindung stechend wird gerade bei wechselnden Expositionen etwas intensiver empfunden und in den Spitzen übertreffen die Ratings für diese trigeminale Empfindung die Werte der konstanten 10 ppm Bedingung.

Entsprechend niedrig sind die Angaben zu akuten Symptomen. Nur die Geruchssymptome zeigen eine Abhängigkeit von den Raumluftbedingungen. Abbildung 25 verdeutlicht, dass (a) die wechselnde Bedingung in den Symptomanangaben widerspiegelt wird und (b) vor allem in den ersten beiden Stunden eine deutliche Abnahme der Geruchssymptome zu beobachten ist.

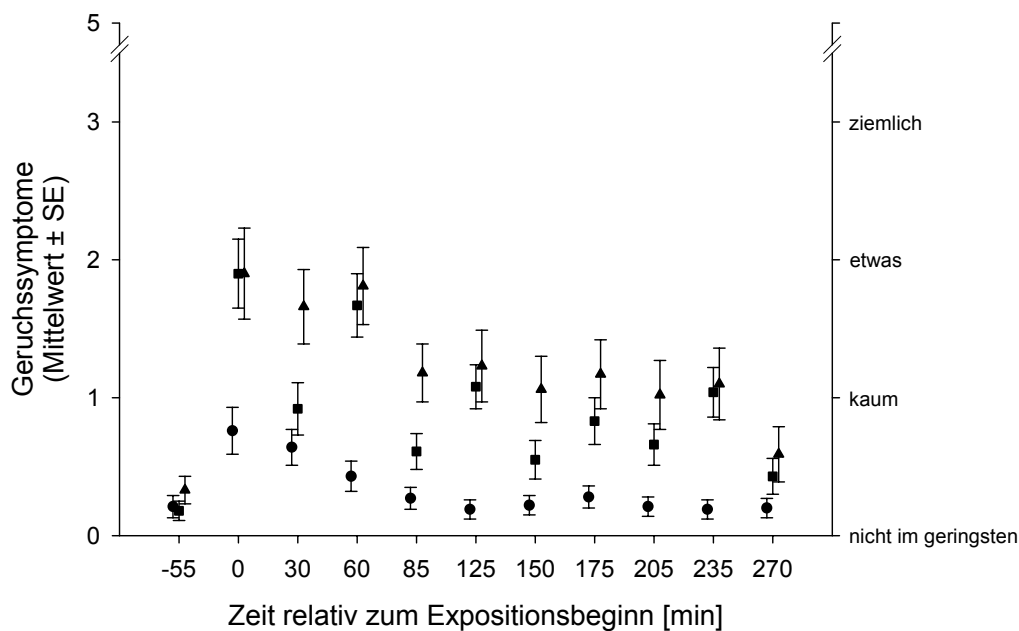


Abb. 25: Höhe und Verläufe der Geruchssymptome für die drei Essigsäureexpositionen (●: 0,6 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), Mittelwerte \pm Standardfehler.

Die sensorischen Effekte im Erleben beschränken sich auf schwache Angaben zu olfaktorisch vermittelten Symptomen und schwaches Lästigkeitserleben bei Expositionen von 10 ppm. Im Laufe der 4-stündigen Exposition nehmen diese subjektiven Effekte ab. Andere trigeminal vermittelte Empfindungen werden auch nur als schwach bewertet und Symptome von Nasen- und Augenreizungen berichten die Probanden fast nicht.

Die Ergebnisse der Rhinomanometrie (siehe Tabelle 20) zeigen eine generelle Erhöhung des nasalen Atemwiderstands, wobei die Konzentration keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß dieser Veränderung besitzt.

Tabelle 20: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen (Essigsäure).

	Lidschlussfrequenz [min^{-1}]	Δ Flow [ml/s]
Geruchskontrolle	20,5	-17
AGW (wechselnd)	20,6	-65
AGW (konstant)	19,9	-36

Wie schon beim Versuch mit Ethylacetat konnte die Analyse der Lidschlussfrequenz keine sensorische Effekte auf der physiologischen Ebene zeigen. Die Lidschlussfrequenz ist in den unterschiedlichen Konzentrationsbedingungen nahezu unverändert (siehe Tabelle 20).

Die Daten der biochemischen Analysen sind in Abbildung 26 dargestellt. Wie bei den vorherigen Analysen zeigen sich auch hier erhebliche inter-individuelle Streuungen.

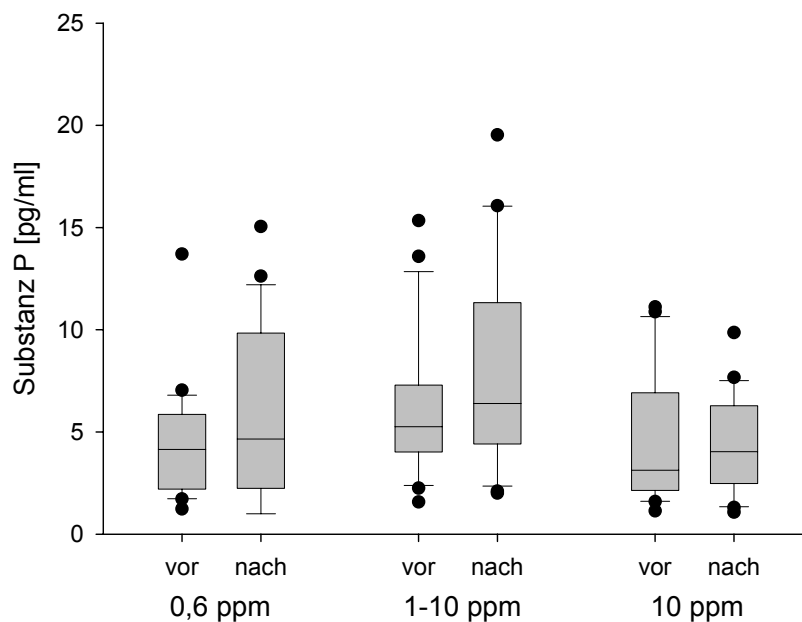


Abb. 26: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Essigsäure.

Für alle Bedingungen zeigen sich leicht erhöhte Konzentrationen der Substanz P nach der Exposition. Diese Zunahme ist allerdings für keine Bedingung signifikant. Die biochemischen Daten liefern somit keinen Hinweis auf pathophysiologische Prozesse, die im Sinne einer neurogenen Inflammation interpretiert werden könnten.

Insgesamt sind die Ergebnisse der physiologischen Variablen konsistent mit den Angaben der Probanden zu trigeminalen Empfindungen und Symptomangaben zu Reizungen der oberen Atemwege und der Augen.

Kognitive Effekte im Reaktionsverhalten konnten weder für den Test Hemmung dominanter Reaktionstendenzen noch bei der Doppelaufgabe (geteilte Aufmerksamkeit) beobachtet werden. Die Ergebnisse für den Reaktionswechsel ergaben wiederum eine Zunahme der Wechselkosten (Reaktionszeitdifferenzen) über die 4-stündige Expositionsphase. Dieser Effekt stand in keinem Zusammenhang zur Expositionsbedingung.

Beim Reaktionswechsel ergab sich ein signifikanter Effekt der Expositionsbedingungen auf die Wechselkosten (Reaktionszeitdifferenzen). Abbildung 27 verdeutlicht diesen Effekt.

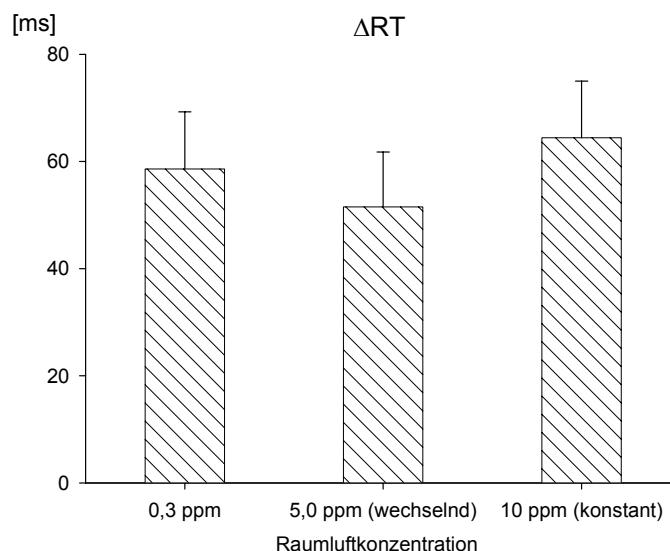


Abb. 27: Mittlere Reaktionszeitdifferenzen (ΔRT) im Test Reaktionswechsel für die drei Konzentrationsbedingungen des Essigsäureexperiments, Mittelwerte + Standardfehler.

Der in Abbildung 27 dargestellte Effekt kann nicht als ablenkender Effekt interpretiert werden, da die niedrigsten Wechselkosten während der wechselnden Expositionsbedingung (5 ppm, wechselnd) gefunden wurden. Diese Bedingung sollte gemäß der postulierten Hypothesen die stärkste Potenz zur Auslösung kognitiver Effekte besitzen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die primären Effekte durch Essigsäure bei Expositionen im Bereich des AGWs der TRGS 900 schwach ausfallen und größtenteils olfaktorisch vermittelt sind. Sensorische Effekte auf der Ebene von physiologischen Reaktionen waren nicht beobachtbar und im Reaktionsverhalten gibt es keine Hinweise auf ablenkende Effekte durch akute Essigsäureexpositionen von 10 ppm.

9.7 4. Experiment: Propionsäure

Die Empfindungsprofile der drei Expositionsbedingungen für Propionsäure sind in Abbildung 28 dargestellt.

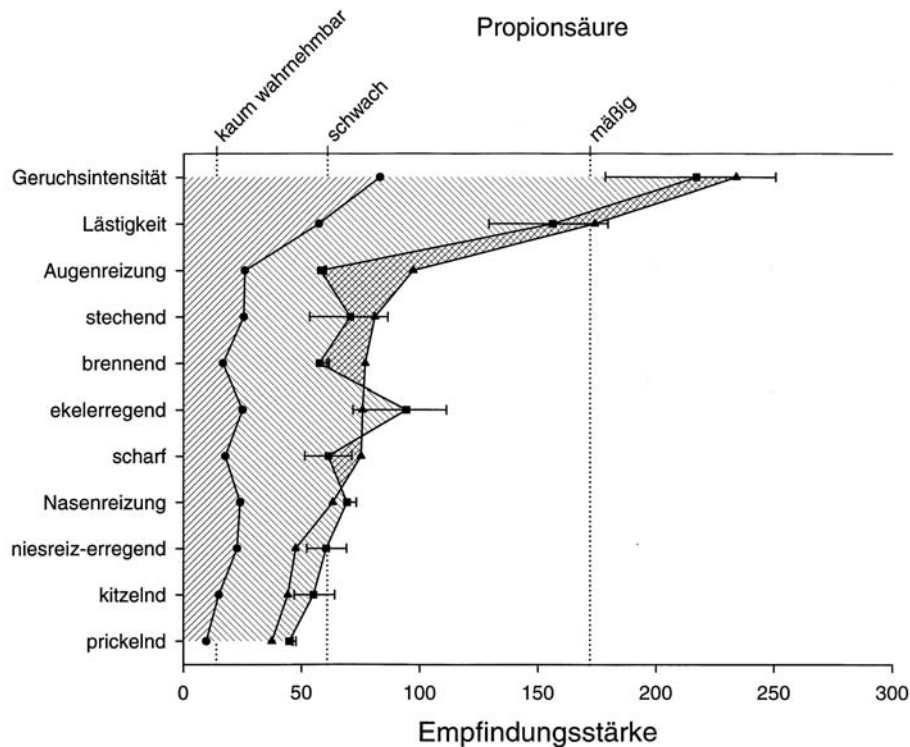


Abb. 28: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Propionsäureexpositionen (●: 0,3 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben (Streuungsbalken ■) während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.

Generell ist das Niveau der berichteten Empfindungen niedrig und auch die höchste Expositionsbedingung wird nur als mäßig belästigend beschrieben. Auffallend sind die Ergebnisse der wechselnden Bedingung (■: 1-10 ppm), die teilweise stärkere Empfindungen auslöst als die höhere konstante Expositionsbedingung von 10 ppm. Sowohl einige Indikatoren trigeminaler Wahrnehmungen wie prickelnd, kitzelnd, niesreiz-erregend und Nasenreizung, als auch die olfaktorische Empfindung ekelerregend zeigen diesen verstärkenden Effekt wechselnder Propionsäureexpositionen.

Sensorische Effekte im Bereich akuter Symptome werden, wie bei der Essigsäure, nur im Bereich der Geruchssymptome berichtet. Auch hier findet sich eine ausgeprägte Abnahme der Symptome in der ersten Stunde der Expositionsphase. Im Bereich der Geruchssymptome sind die Angaben während der wechselnden Expositionsbedingung erhöht. Abbildung 29 verdeutlicht diese Zeitverläufe.

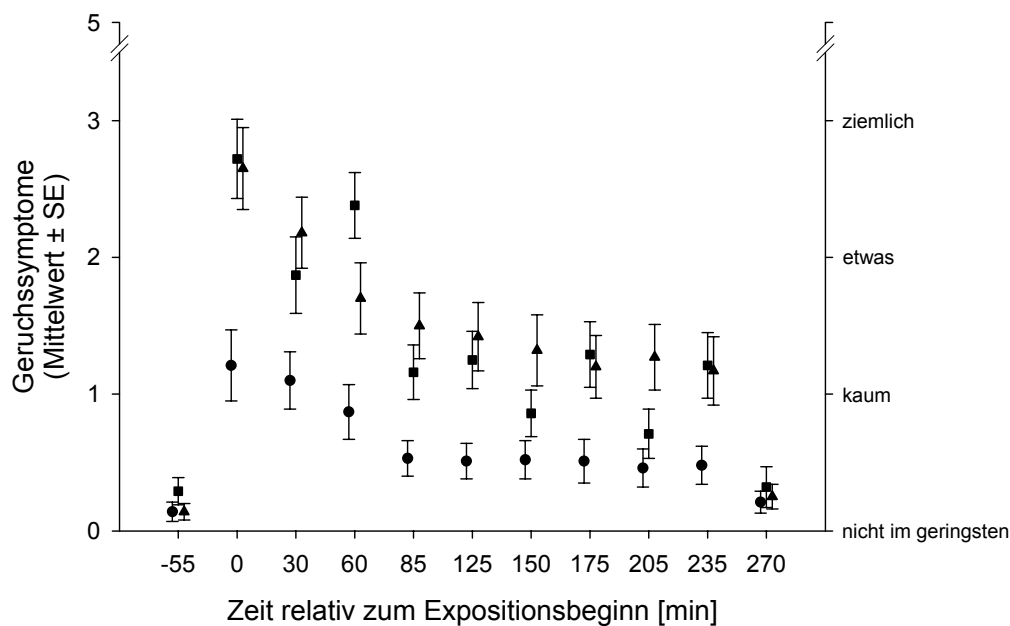


Abb. 29: Höhe und Verläufe der Geruchssymptome für die drei Propionsäureexpositionen (●: 0,3 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), Mittelwerte \pm Standardfehler.

Der adaptive Symptomverlauf zeigt sich in allen Expositionsbedingungen, wobei die stärksten Veränderungen in der ersten Stunde der Exposition zu verzeichnen sind.

Auf der physiologischen Ebene können keine signifikanten Effekte beobachtet werden. Für alle drei Bedingungen ist der nasale Atemwiderstand nach den Expositionen erhöht. Im Gegensatz zu den anderen drei Substanzen ist diese Veränderung jedoch nicht signifikant. Aus Tabelle 21 wird deutlich, dass die physiologischen Parameter keine konzentrationsabhängige Variation aufweisen.

Tabelle 21: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen (Propionsäure).

	Lidschlussfrequenz [min^{-1}]	Δ Flow [ml/s]
Geruchskontrolle	20,9	-32
AGW (wechselnd)	20,0	-8
AGW (konstant)	19,9	-36

Wie schon bei der Essigsäure liegen die Lidschlussfrequenzen für alle drei Konzentrationen bei ca. 20 und ein Hinweis auf chemisch-irritative Prozesse an den Augen kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der biochemischen Analysen untermauern diese Befundlage. Abbildung 30 zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen im Nasensekret.

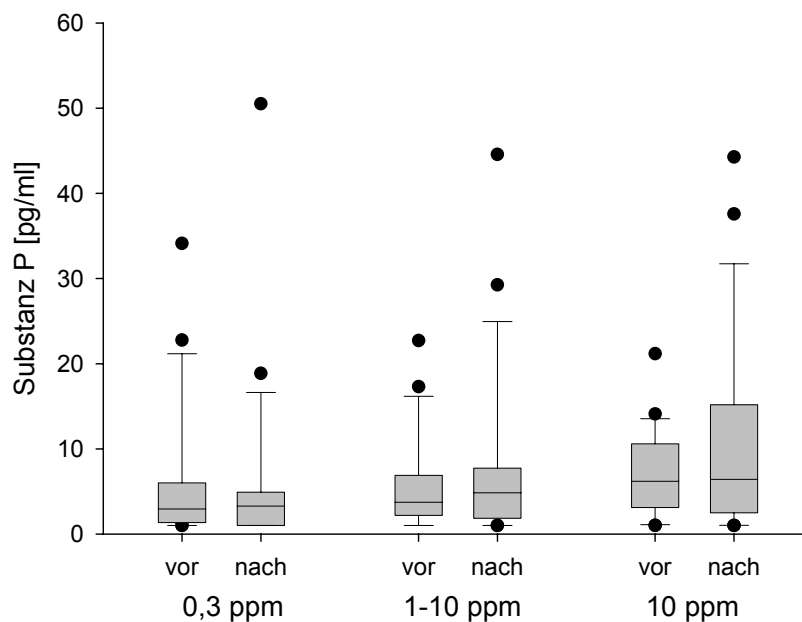


Abb. 30: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Propionsäure.

Wie schon bei der Essigsäure zeigt sich in alle Bedingungen eine leicht erhöhte Konzentration der Substanz P nach den Expositionen. Diese Zunahme ist allerdings für keine Bedingung signifikant. Die biochemischen Daten liefern somit keinen Hinweis auf pathophysiologische Prozesse, die im Sinne einer neurogenen Inflammation interpretiert werden könnten.

Im Reaktionsverhalten ergeben sich keine sekundären Effekte durch mögliche Ablenkungseffekte. In keinem der drei untersuchten Tests stehen die Reaktionsparameter mit der Raumluftkonzentration in einer Beziehung. Wie in den anderen Experimenten ergibt sich im Reaktionswechsel ein signifikanter Effekt der Versuchsdauer auf die Wechselkosten, die wiederum über die 4-stündigen Expositionen kontinuierlich zunehmen. Doch auch im Experiment mit Propionsäure zeigt diese Abnahme der Reaktionsflexibilität keine Interaktion mit den Expositionsbedingungen, so dass auch hier keine Interferenzen zwischen Chemosensorik und Aufmerksamkeitsleistungen beobachtbar sind.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse für Propionsäure, dass sich chemosensorische Effekte bei einem Arbeitsplatzgrenzwert von 10 ppm auf schwache, olfaktorische Effekte im Erleben beschränken, die mit der Zeit abnehmen.

Die Konsistenz der Ergebnisse auf den verschiedenen Effektebenen legt nahe, dass Reizwirkungen bei einem Grenzwert von 10 ppm vermieden werden.

9.8 Zusammenfassung der vier Experimente aus der 3. Phase

Für die vier Experimente der 3. Projektphase sind die Ergebnisse der jeweils höchsten Expositionsbedingung in Tabelle 22 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung sensorischer und kognitiver Effekte für die vier lokalen Reizstoffe, der 3. Projektphase des Verbundprojekts bei jeweils höchster Expositionsbedingung.

Substanz	sensorische Effekte		Physiologie	kognitive Effekte
	Erleben			Verhalten
Ethylacetat (400 ppm)	Belästigung	mäßig bis starke	-	-
	Trigeminale Empfindungen	schwach bis mäßig		
	Akute Symptome	Nur deutliche Geruchssymptome		
	Zeitverlauf	Adaptation		
Cyclohexylamin (10 ppm)	Belästigung	stark bis sehr stark	(a) erhöhte Lid-schlussfrequenz (b) Abnahme des nasalen Atemwiderstandes	-
	Trigeminale Empfindungen	mäßig bis stark		
	Akute Symptome	deutliche Geruchssymptome leichte Nasen- und Augenreizungen		
	Zeitverlauf	Geruch: keine Adaptation Reizung: Anstieg		
Essigsäure (10 ppm)	Belästigung	schwach bis mäßig	-	-
	Trigeminale Empfindungen	schwach bis mäßig		
	Akute Symptome	Schwache Geruchssymptome		
	Zeitverlauf	Adaptation		
Propionsäure (10 ppm)	Belästigung	schwach bis mäßig	-	-
	Trigeminale Empfindungen	schwach bis mäßig		
	Akute Symptome	Schwache Geruchssymptome		
	Zeitverlauf	Adaptation		

Tabelle 22 verdeutlicht, dass für Ethylacetat, Essigsäure und Propionsäure in den untersuchten, Arbeitsplatz-relevanten Konzentrationen nicht mit chemisch-irritativen Effekten als akute Folge einer beruflichen Exposition gerechnet werden muss. Vor allem die Konsistenz der Ergebnisse auf den verschiedenen Effektebenen unterstreicht die Zuverlässigkeit der Untersuchungsmethodik. Ohne Angaben zu Reizungen finden sich auch keine physiologischen Reizeffekte und bei relativ schwachen Geruchsbelästigungen ist auch nicht mit chemosensorischen Ablenkungsmechanismen zu rechnen, die die Aufmerksamkeitsleistungen beeinträchtigen.

Die Ergebnisse für Cyclohexylamin geben erste, relative schwache Hinweise auf chemisch-irritative Effekte im Bereich des AGWs von 10 ppm, wie er in der TRGS 900 festgelegt ist. Im Bereich des MAK-Werts von 2 ppm sind keine Geruchs- oder Reizeffekte zu erwarten. Vor allem dieses Ergebnis verdeutlicht die Notwendigkeit der substanzbezogenen Untersuchung von lokalen Reizstoffen.

Bei den verschiedenen „**Aminen**“, die an Arbeitsplätzen eingesetzt werden, handelt es sich zwar um eine sehr geruchsintensive Klasse von Arbeitsstoffen, aber nur durch die gezielte Untersuchung einzelner, relevanter Amine ist es möglich adäquate Grenzwerte festzulegen. Da in dieser Substanzklasse die Geruchseffekte dominieren werden (siehe Abb. 19), ist es notwendig, kognitive Ablenkungseffekte dezidiert zu erfassen. Die Ergebnisse zu Cyclohexylamin legen keine kognitiven Effekte durch die *sehr starken* Geruchsbelästigungen nahe, bei andern Aminen (z.B. Trimethylamin) oder geruchsintensiven Acrylaten (siehe Abb. 3) muss diese Möglichkeit geprüft werden.

9.9 Bewertung der Methodik der 3. Projektphase

Neben den konkreten Ergebnissen für die vier untersuchten Reizstoffe soll auf Basis der vorliegenden Ergebnisse die Untersuchungsmethodik bewertet werden.

9.9.1 Sensorische Effekte (subjektive Verfahren)

Zunächst ist anzumerken, dass beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse lieferten, wobei in der Empfindungsskalierung mittels LMS-Skala deutlich höhere Ratings abgegeben wurden als bei den chemosensorisch-vermittelten Symptomen des SPES Fragebogens. Dieser Unterschied liegt neben rein skalenbezogenen, also methodischen Differenzen (visuelle Analogskala vs. Kategorienskala), möglicherweise auch an implizierten Unterschieden in der Bewertung von Empfindungsstärken und Symptomausprägungen.

In einem perzeptuell-kognitiven Modell zu chemosensorischen Effekten subsumieren die Autoren (Dalton & Hummel 2000) verschiedene Einflussfaktoren, die sensorische und kognitive Reaktionen auf Chemikalien beeinflussen. Vor allem gesundheitsbezogene Aussagen unterliegen einem starken Einfluss nicht-sensorischer Variablen, wie Persönlichkeitsfaktoren, Erfahrungen mit Chemikalien oder Informationen über das Risiko durch Chemikalien. In bestimmten Konstellationen erhöhen diese Faktoren die subjektiven Angaben über die Effekte von chemischen Arbeitsstoffen erheblich. Auch im Zusammenhang mit anderen Symptomen wird dieser Zusammenhang berichtet (Seeber et al. 2000). Anders ausgedrückt: bevor eine Person ihr Symptomrating über Kopfschmerzen abgibt, bewertet und vergleicht sie die Stärke der Kopfschmerzen mit

Vorerfahrungen, anderen Beschwerden oder der Beeinträchtigung die sie augenblicklich durch die akuten Kopfschmerzen hat. Die Schmerzintensität, also der sensorische Auslöser, überhaupt über Kopfschmerzen zu klagen, wird durch diese Bewertungsprozesse moduliert. Fragt man nun getrennt nach der Schmerzintensität und der Stärke der Kopfschmerzen, so kann die Schmerzintensität deutlich höher liegen, da hier nur die sensorische Ursache bewertet wird und keine weiteren moderierenden Faktoren in das Rating eingehen. Vergleichbar ist es mit den Empfindungsskalierungen und den chemosensorisch-vermittelten Symptomen. Die Empfindungen sind enger an die Reizstärke gekoppelt, beziehen sich also stärker auf die sensorische Komponente der Wahrnehmung. Die Intensität der Symptomangaben ergibt sich aus der internen „*Verrechnung*“ der rein sensorischen Informationen mit anderen Prozessen und in den Experimenten der 3. Projektphase werden so die Angaben systematisch reduziert.

In zukünftigen Studien sollten wiederum beide Verfahren eingesetzt werden, um (a) durch die mögliche Konvergenz von zwei Ratingverfahren die Validität subjektiver Angaben wechselseitig abzusichern und (b) unterschiedliche Bewertungsaspekte betrachten zu können.

9.9.2 Sensorische Effekte (physiologische Verfahren)

Auch wenn die untersuchten Stoffe nur sehr eingeschränkt sensorische Effekte auf der physiologischen Ebene auslösten, so ist eine Bewertung der Methodik dennoch möglich.

Die Analysen der Substanz P erwiesen sich als sehr schwierig, da die Daten in allen Experimenten einer erheblichen Streuung unterlagen. Trotz erheblichen Analyseaufwandes, wie Doppelbestimmungen und gezielten Nachmessungen, konnte die Datenqualität nicht nachhaltig verbessert werden. Diese technischen Schwierigkeiten erschweren die Verwendung dieses Parameters in experimentellen Expositionsstudien. Darüber hinaus ist dieser biochemische Parameter sehr spezifisch für neurogene Inflammation, die nicht zwingend durch lokale Reizstoffe ausgelöst werden müssen (Shusterman et al. 2004). Auch andere Pathomechanismen, wie Mastzellaktivierung oder Störungen der nervalen Regulation der Nase, sind denkbar. Trotz dieser eher negativen Ergebnisse zur Substanz P stellt die Analyse der nasalen Lavage eine hervorragende, nicht-invasive Methode dar, die helfen kann, spezifische Pathomechanismen von lokalen Reizstoffen zu identifizieren und die gesundheitliche Relevanz der Reizeffekt zu bewerten. Diese Chance sollte auch in zukünftigen Experimenten genutzt werden. Auch in den weiteren Entwicklungen der Screeningverfahren, bei denen eine rein nasale Applikation der Reizstoffe erfolgt, kann diese Methode eingesetzt werden.

Die Lidschlussfrequenz hat sich als „Standardverfahren“ bewährt, auch wenn keine deutlichen Effekte durch die untersuchten Reizstoffe gezeigt werden konnte. Dieser Nachweis ist in vorherigen Experimenten gelungen (Kiesswetter et al. 2005) und wenn auf eine hinreichende Standardisierung der visuellen Reizumgebung geachtet wird, wie sie in der Literatur gefordert wird (Doty et al. 2004), sollte dieser Parameter auch weiterhin genutzt werden. Für Essigsäure zeigt eine schwedische Untersuchung bei vergleichbaren Expositionen ebenfalls keinen Effekt auf die Lidschlussfrequenz (Ernstgard et al. 2006), was als Bestätigung unserer Ergebnisse angesehen werden kann.

9.9.3 Kognitive Effekte

Kognitive Effekte als Konsequenz akuter Expositionen gegenüber Reizstoffen und der dadurch ausgelösten chemosensorischen Stimulation konnten in den bisherigen Experimenten, also bei den bisher untersuchten Reizstoffen und mit den eingesetzten Methoden nicht beobachtet werden.

Der Hauptgrund für das Ausbleiben kognitiver Effekte in den dargestellten Experimenten der 3. Projektphase liegt wahrscheinlich an den sehr schwachen Reizeffekten und der moderaten Geruchsbelästigung, die in fast allen Experimenten über die 4-stündige Expositionsdauer abnimmt. Doch auch bei Cyclohexylamin, dem Reizstoff mit der stärksten chemosensorischen Potenz, zeigten die Verhaltenstests keine kognitiven Effekte. Die deutliche Geruchsbelästigung interferiert in diesem experimentellen Setting nicht mit Aufmerksamkeitsleistung und könnte so als tolerierbar interpretiert werden.

Generell kann der Nachweis von Verhaltenseffekten mit neuropsychologischen Testverfahren als „objektiver“ Parameter einer erheblichen Belästigung durch lokale Reizstoffe interpretiert werden, da eine messbare Interferenz der chemischen Arbeitsumgebung mit kognitiven Leistungen (Aufmerksamkeitsfunktionen) vorliegt. Durch die weitere Verarbeitung der chemosensorischen Arbeitsstoffwahrnehmung im ZNS zeigen sich Verhaltenseffekte durch die chemosensorische Wahrnehmung der Exposition. Der Mensch bewertet die Wahrnehmung des Reizstoffes und muss ggf. sein Verhalten an die Expositionssituation anpassen. Im Fall der beruflichen oder experimentellen Exposition gegenüber lokalen Reizstoffen sind solche Verhaltenseffekte häufig unbewusst. Sie können jedoch durch Ablenkungs- oder Interferenzprozesse Leistungsparameter (Reaktionszeiten, Fehlerraten) in neuropsychologischen Funktionsprüfungen (Arbeitsgedächtnis, Multitasking, etc.) verändern.

Die Auswahl der Tests kann basierend auf Erkenntnissen der kognitiven Neurowissenschaften optimiert werden (Thesen et al. 2004). Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis (Baddeley 2001) oder andere exekutive Funktionen (Baddeley & Della Sala 1996, Coull 1998) erscheinen hier sinnvoll. Mit einer funktionsorientierten Betrachtung und Parametrisierung (z.B. Wechselkosten) können auch suboptimale Zustände untersucht werden, da Ermüdungseffekte oder andere Modulatoren dieser Funktionen, die in Expositionsversuchen normalerweise vorkommen (Ermüdung) oder gezielt integriert (z.B. Lenkung der Aufmerksamkeit auf die Konzentrationshöhe) werden können. Diese funktionsorientierte Betrachtung wurde schon in der 3. Projektphase genutzt und konnte zeigen, dass selbst bei suboptimalen Leistungen im Reaktionswechsel keine konzentrationsabhängigen Effekte auftraten. Diese Betrachtungsweise erhöht die Sicherheit mit der eine Aussage über die Beeinträchtigung einer Funktion gemacht werden kann.

In der 3. Projektphase wurde eine sehr leistungshomogene Gruppe untersucht, die in dieser Form nicht repräsentativ für die exponierten Arbeitnehmer war. Die Kompensationsmöglichkeiten junger Erwachsener, wie in der 3. Projektphase untersucht, sind höher als bei älteren Arbeitnehmern. Im Sinne des demographischen Wandels auch an Arbeitsplätzen mit Reizstoffexpositionen erscheint es notwendig auch diesen Aspekt bei der Untersuchung kognitiver Folgeeffekte bei akuten Reizstoffexpositionen zu betrachten.

10 Publikation und Verbreitung

Der HVBG und der Forschungsbegleitkreis des Verbundprojekts wurden regelmäßig über den Stand der Forschungsarbeiten durch Berichte informiert und in die laufenden Entscheidungsprozesse eingebunden.

Weiterhin wurden wesentliche Aspekte der beiden ersten Projektphasen in einer Übersichtsarbeit publiziert (van Thriel et al. 2006a).

Weitere Arbeiten zu unterschiedlichen Schwerpunkten wurden auf der 45. Jahrestagung der DGAUM in Bochum vorgestellt (Altmann et al. 2006a, Juran et al. 2006, Kleinbeck et al. 2006, van Thriel et al. 2006b), im Tagungsband des 13. Workshop ‚*Psychologie der Arbeitssicherheit*‘ publiziert (Juran et al. 2005, Kleinbeck et al. 2005) und auf der 46. Jahrestagung der DGAUM in Hannover (Altmann et al. 2006b; van Thriel et al. 2006c), auf der 47. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) in Mainz (Altmann et al. 2006c) und auf dem internationalen Kongress INA-10 (Schäper et al. 2005) vorgestellt.

Im Rahmen des Forums Gefahrstoffe wurden auf der 46. Jahrestagung der DGAUM wesentliche Aspekte des Verbundprojekts und Ausblicke auf den zukünftigen Forschungsbedarf in Bereich lokaler Reizstoffe dargestellt (Brüning und van Thriel, im Druck).

Ein weiteres Manuskript wurde bei der Zeitschrift *Chemical Senses* eingereicht (Kleinbeck et al. submitted).

Die Ergebnisse der Experimente zu Ethylacetat wurden auf dem 28th International Congress on Occupational Health (11.-16.6.2006, Mailand, Italien) zusammenfassend präsentiert um auch im internationalen Kontext die Fortschritte durch das Verbundprojekt zu dokumentieren.

Für die kommende Jahrestagung der DGAUM in Mainz sind verschiedene Beiträge geplant, die die Ergebnisse der 3. Projektphase zum Thema haben werden.

Weitere, internationale Publikationen der Ergebnisse, vor allem der 3. Projektphase, in peer-reviewten Fachzeitschriften, sollen national und international Daten für eine gesundheitsbasierte Grenzwertsetzung bereitstellen.

11 Publikationsliste

- Altmann L, Berresheim H, Krüll H, Fricke H, Merget R, Dahmann D, Brüning T: Untersuchungen zu Geruchs- und Irritationsschwellen von sechs Arbeitsstoffen. In: Brüning T, Harth V, Zaghaw M (Hrsg.): Dialog zwischen betrieblicher Praxis und arbeitsmedizinischer Wissenschaft. Dokumentation der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 45. Jahrestagung, 6.-9. April 2005 in Bochum (593-594). Lübeck: DGAUM, 2005 (2006a)
- Altmann L, Berresheim H, Krüll H, Fricke J, van Thriel C, Schäper M, Merget R, Brüning T: Olfaktorische und irritative Wirkungen von Ammoniak bei Kurzzeitexposition. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 41: 150 (2006b)
- Altmann, L, Berresheim H, Krüll H, Fricke H, van Thriel C, Schäper M, Merget T, Brüning T: Odor and Sensory Irritation of ammonia measured in humans. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 372 (Suppl. 1) p99 (2006c)
- Brüning T, van Thriel C: Lokal reizende Stoffe zwischen Belästigung und adversen Effekten. *Forum Gefahrstoffe*. In: Dokumentation der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 46. Jahrestagung, 22.-25. März in Hannover . Lübeck: DGAUM, 2006 (im Druck)
- Kleinbeck S, Juran SA, Schäper M, Kiesswetter E, van Thriel C: Belästigung durch chemische Arbeitsstoffe – psychophysische Funktionen trigeminaler und olfaktorischer Empfindungen. In: Packebusch L, Weber B, Laumen S (Hrsg.): Psychologie der Arbeitssicherheit und Gesundheit. Prävention und Nachhaltigkeit. 13. Workshop 2005 (S 335-338). Kröning: Asanger (2005)
- Kleinbeck S, Schäper M, Juran S, Blaszkewicz M, Kiesswetter E, van Thriel C: Cyklohexylamin – ein geruchsintensiver Arbeitsstoff. In: Brüning T, Harth V, Zaghaw M (Hrsg.): Dialog zwischen betrieblicher Praxis und arbeitsmedizinischer Wissenschaft. Dokumentation der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 45. Jahrestagung, 6.-9. April 2005 in Bochum (S 632-633). Lübeck: DGAUM, 2005 (2006)
- Juran S, Kleinbeck S, Schäper M, Kiesswetter E, van Thriel C: Belästigung durch chemische Arbeitsstoffe – chemosensorische Basisdaten zur Prävention. In: Packebusch L, Weber B, Laumen S (Hrsg.): Psychologie der Arbeitssicherheit und Gesundheit. Prävention und Nachhaltigkeit. 13. Workshop 2005 (S 343-346). Kröning: Asanger (2005)
- Juran S, Kleinbeck S, Schäper M, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, van Thriel C: Chemosensorische Schwelle in der arbeitsmedizinischen Prävention. In: Brüning T, Harth V, Zaghaw M (Hrsg.): Dialog zwischen betrieblicher Praxis und arbeitsmedizinischer Wissenschaft. Dokumentation der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 45. Jahrestagung, 6.-9. April 2005 in Bochum (S 637-639). Lübeck: DGAUM, 2005 (2006)
- Schäper M, Kiesswetter E, van Thriel C: Breathing changes – a physiological measure of annoyance from airborne chemicals. In: The 10th Meeting of the International Neurotoxicology Association, 26 June – 1 July 2005. Book of abstracts (p 88). Haikko, Finland: Finnish Institute of Occupational Health, (2005)
- van Thriel C, Schaper 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* 79: 308-321 (2006a)
- van Thriel C, Schäper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, Seeber A, Berresheim H, Altmann L, Brüning T: Chemosensorische Arbeitsstoffef-

- fekte – ein kritischer Effekt für die Grenzwertsetzung. In: Brüning T, Harth V, Zaghaw M (Hrsg.): Dialog zwischen betrieblicher Praxis und arbeitsmedizinischer Wissenschaft. Dokumentation der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 45. Jahrestagung, 6.-9. April 2005 in Bochum (S 333-337). Lübeck: DGAUM, 2005 (2006b)
- van Thriel C, Blaszkewicz M, Juran S, Kiesswetter E, Schäper M, Altmann L, Berresheim H, Brüning T: Chemosensorische Eigenschaften und Effekte des lokalen Reizstoffs Ethylacetat – ein integrativer Ansatz zur Bewertung von Reizstoffen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 41: 116-117 (2006c)

12 Chemische Analysen der Screeningverfahren

Im Kontext gesundheitsbasierter Grenzwerte ist es notwendig konzentrationsbezogene Aussagen machen zu können. Vor allem für die beiden Screeningverfahren ist die qualitätsgesicherte Analytik der Applikationssysteme „Riechflächen“ und „Tedlar-Beutel“ von besonderer Bedeutung. In den folgenden Kapiteln sollen diese Aspekte des Verbundprojekts beschrieben werden.

12.1 Stoffkonzentrationen in den „Riechflaschen“

12.1.1 Analytik des IGF für die 6 im BGFA untersuchten Stoffe

Die Analytik der gasförmigen Arbeitsstoffproben, die bei der Schwellenbestimmung verwendet wurden, erfolgte (mit Ausnahme des Salzsäuregases) mittels Photoionisationsdetektor (PID) sowie teilweise zusätzlich mit Infrarotspektroskopie (IR) und Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor (GC/FID). Während die Analytik im Konzentrationsbereich um die Irritationsschwellen in der Regel problemlos möglich war, ergaben sich für den Konzentrationsbereich um die Geruchsschwellen in einigen Fällen Probleme mit den Nachweisgrenzen der eingesetzten Analysesysteme, so dass die Werte in den unteren Konzentrationsbereichen extrapoliert werden mussten. Die Analytik der höchsten Konzentrationen des Salzsäuregases erfolgte durch Absorption in Natriumcarbonatlösung mit nachfolgender Chloridbestimmung mittels Ionenchromatographie.

Bei der Salzsäuregasbestimmung wurden je 150 ml Gasraum von bis zu 3 Flaschen gleichen Konzentrationsniveaus in 1ml Natriumcarbonatlösung zur Chloridanalyse durch IC angereichert. Die Werte der drei höchsten Konzentrationen entsprachen den theoretisch erwarteten. Da die Gaskonzentrationen exponentiell zur Konzentration in der vorgelegten wässrigen Phase abnehmen, konnten für den Bereich Irritations- bis Geruchsschwelle nur die aus Dampfdrucktabellen entnommenen Werte extrapoliert werden. Eine Kontrollmessung benutzter Riechflaschen war hier somit nicht durchführbar.

12.1.1.1 Methodik für die Riechflaschen

Die Flüssigkeitsvolumina der „Riechflaschen“ für Trimethylamin in wässriger Lösung wurden durch stöchiometrische Zugabe von Trimethylammoniumchloridlösung zu Natronlauge hergestellt. Die Natronlauge wurde in leichtem Überschuss zugegeben, um einen pH-Wert von ca. 8 zu erreichen, da sich herausstellte, dass ansonsten beim Riechen durch Nachströmen von Kohlendioxid-belasteter Umgebungsluft (incl. anderer saurer Komponenten) eine Bindung von Trimethylamin durch Salzbildung in den Flaschen mit niedrigen Konzentrationen erfolgt. Die beiden anderen Arbeitsstoffe, Cyclohexanon und Cyclohexanol wurden in geruchsneutralem Mineralöl gelöst.

12.1.1.2 Probenahme

Die Probenahme erfolgte bevorzugt mit direktanzeigenden Messgeräten aus den Riechflaschen, um eine schnelle Kontrolle eventueller Konzentrationsabnahmen in benutzten Riechflaschen im Rahmen der Qualitätssicherung durchführen zu können. Da ein sehr weiter Konzentrationsbereich abgedeckt werden musste, erfolgten Ana-

lysen insbesondere hoher Gas- bzw. Dampfkonzentrationen mittels Gaschromatographie.

Die Probenahmen sollten - wo möglich – durch Entnahme geringer Probenahmevolumina erfolgen, um keine Konzentrationsverfälschungen durch nachströmende Luft zu erhalten. Dies ist bei Verwendung eines Photoionisationsdetektors (PID, hnu PI 101) mit einem Volumenstrom von 0,2 l/min und typischen Messzeiten von 5 -10 s gewährleistet, ebenso bei der Probenentnahme von 200 µl Gas mittels einer gasdichten Spritze für die gaschromatographische (GC) - Analyse.

Bei der Bestimmung der Trimethylaminkonzentrationen wurde neben den beiden genannten Verfahren ein Photoakustik-Infrarotdetektor (PIR, Bruel u. Kjaer 1302) als direktanzeigendes Gerät eingesetzt, da dieses empfindlicher als der PID ist. Nachteilig ist der Durchsatz von ca. 330 ml zur Probenentnahme. Die dabei erfolgende Verdünnung wurde durch gaschromatographische Vergleichsmessungen ermittelt und bei den Rückmessungen der Flaschen korrigiert. Bei den Trimethylaminbestimmungen mittels PID (Sonde 9,5 eV) wurde das Gas zur Trocknung über NaOH-Pellets geleitet (Eliminierung des Wasserdampfeinflusses auf das PID-Signal).

Die Messungen der Dampfkonzentrationen von Cyclohexanon und Cyclohexanol im Bereich bis ca. 250 ppm erfolgten mit dem PID (Sonde 10,2 eV) und in einem höheren Bereich mittels GC. Bei den PID-Messungen mussten die Kopfräume der Flaschen mit trockenem Stickstoff gefüllt sein und dieser drucklos nachströmen (die Kalibrierung erfolgte mit Stickstoff 5.0 als Verdünnungsgas, da Wasserdampf das PID-Signal dieser Komponenten beeinflusst).

12.1.1.3 Kalibrierung

Die Kalibrierungen des PID erfolgten für Cyclohexanon und Cyclohexanol nach der Sättigungsdampfdruckmethode und nachfolgender Verdünnung mittels einer DIMIKUR-Gasmischvorrichtung (Typ PL, Fa. Wösthoff, Bochum). Die Verdünnung erfolgt hierbei durch periodische Injektion mittels Drehküken kombiniert mit Verdünnung durch Gasmischpumpen gemäß VDI 3490 Bl.6/Bl.7. Als Grundgas wurde Reinststickstoff 5.0 eingesetzt. Die gesättigten Dämpfe wurden bei 15°C generiert, die Sättigungskonzentrationen betragen bei dieser Temperatur für Cyclohexanon 13470 mg/m³, für Cyclohexanol 3945 mg/m³. Bedingt durch in der Gasmischvorrichtung eingebaute Aktivkohlefilter für die Absorption von Öldämpfen aus den Gasförderpumpen und der Verwendung von Stickstoff 5.0 ist das Kalibriergas trocken. Die verwendete Späneinstellung für Cyclohexanon betrug 1,0, für Cyclohexanol 0,12. Als Sonde wurde die Lampe 10,2 eV eingesetzt.

12.1.1.4 Extrapolation für Trimethylamin

Für TMA Konzentrationen unter 0,8 ppm kann mittels PIR-Analyse kein Messwert erhalten werden. Daher mussten die Konzentrationen teilweise extrapoliert werden. Tabelle 23 zeigt exemplarisch die so ermittelten Konzentrationen.

Tabelle 23: TMA Konzentrationen in der Gasphase [ppm], ermittelt durch PIR-Analysen und Extrapolation.

Flaschen Nr.	mg TMA in 10 ml H ₂ O	Konzentration in Gasphase ppm	Flaschen Nr.	mg TMA in 10 ml H ₂ O	Konzentration in Gasphase ppm
1	0,005	0,10	11	0,7	20
2	0,007	0,15	12	1,4	120
3	0,014	0,28	13	2,8	243
4	0,028	0,53	14	4,6	396
5	0,036	0,64	15	7,1	635
6	0,046	0,78	16	14,2	1352
7	0,071	1,09	17	28,5	2976
8	0,142	1,63	18	45,5	5128
9	0,285	2,17	19	71,2	8372
10	0,455	4,54	20	142,3	12466

Anmerkungen. Flaschen Nr. 1-6 extrapoliert.

12.1.1.5 Veränderungen der Messungen über einen Versuchstag

Eine wichtige Frage bei der Bestimmung der Geruchs- und Lateralisierungsschwellen ist die Stabilität der Konzentrationen in den Riechflaschen nach mehreren Anwendungen.

Um diese Stabilität zu ermitteln, wurden die Flaschen **nach den Riechversuchen** mit den beschriebenen Methoden gemessen und die prozentuale Abweichung der mittleren Konzentration benutzter Flaschen zur Ursprungskonzentration (unbenutzter Referenzflaschensatz) bestimmt. In Tabelle 24 sind die Abweichungen im Bereich der bestimmten Geruchs-(GS) und Irritationsschwellen (IS) dargestellt.

Tabelle 24: Abweichungen der Konzentrationen in der Gasphase nach Flaschenbenutzung.

Anzahl benutzter Fla- schensätze	Komponente	Konzentration ursprünglich ppm	Flaschen Nr.	Abweichung (%)	Schwel- le
2	TMA	635	15	-36	IS
		1352	16	-22	
5	Cyclohexa- non	0,73	4	-25	GS
		1,12	5	4	
5	Cyclohexa- non	420	15	-18	IS
		523	16	-9	
4	Cyclohexanol	0,10	4	87	GS
		0,28	5	73	
4	Cyclohexanol	307	16	-26	IS
		365	17	-16	

Erwartungsgemäß sind die größten Abweichungen bei den gasförmigen Stoffen (TMA) und bei niedrigen Konzentrationen zu beobachten. Für TMA wurden daher im Bereich der Geruchsschwellenwerte im Experiment mehrere Flaschen gleicher Kon-

zentration benutzt. Setzt man die Ergebnisse der Rückmessungen in Bezug zu den inter-individuellen Schwankungen in den relevanten Konzentrationsbereichen der Geruchs- und Irritationsschwellen, so zeigt sich eine ausreichende Stabilität der verwendeten Flaschenkonzentrationen über den Versuchsablauf.

12.1.2 Analytik im *IfADo*

Die Analytik der Stoffkonzentrationen im Gasraum der Riechflaschen wurde für acht der neun untersuchten Stoffe mittels Gaschromatografie (GC) durchgeführt. Hierbei kamen zwei unterschiedliche GC-Systeme mit verschiedenen GC-Säulen zum Einsatz. Zum Nachweis der Stoffe wurde ein Flammenionisationsdetektor (FID) verwendet. Aus allen Riechflaschen wurden Gasproben entnommen, von denen Aliquote dem GC-FID-System zugeführt wurden. Die Quantifizierung der Konzentrationen des jeweiligen Analyten erfolgte nach Kalibrierung mit definierten Gasprobenstandards.

Für alle Stoffe wurden unterschiedliche Verdünnungsreihen hergestellt, so dass Konzentrationen vorlagen, die sowohl die Geruchsschwelle als auch die Irritationsschwelle einschlossen. Für die gaschromatografische Bestimmung ergibt sich daraus, dass ein enorm großer Konzentrationsbereich analytisch zu erfassen ist. Der engste Bereich liegt bei der Ameisensäure vor mit einem Faktor von 100 zwischen der Flasche 1 und der Flasche 20. Der maximale Bereich ist beim Ethylacetat gegeben. Hier beträgt der Faktor zwischen 1. und 20. Flasche 750.000. Aus diesen Vorgaben und den Gerätekonfigurationen lassen sich die absoluten Minimalmengen berechnen, die aus der 1. Riechflasche mit der niedrigsten Konzentration dem GC-System zur Verfügung stehen (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Übersicht über Konzentrationen und Mengen in der analytischen Bestimmung mittels Gaschromatographie.

Stoff	Flaschennummer	ppm	Faktoren zwischen den Konzentrationen der Flasche 1 und 20	nachzuweisende Mengen in ng (10^{-9} g) im GC-System
Ameisensäure	1	1,14	100	4,34
Essigsäure	1	0,08	2.000	0,41
Propionsäure	1	0,16	2.000	0,99
Acrylsäure	1	0,05	2.000	0,30
Cyclohexylamin	1	1,20	1.500	2,50
Dimethylamin	1	0,10	55.000	0,095
Ethylformiat	1	1,31	55.000	8,05
Ethylacetat	1	0,018	750.000	0,13
1-Methylcyclohexan-2-on	1	0,032	65.000	0,30

Die Minimalmengen liegen im Mittel bei einigen Hundert Picogramm (10^{-12} g). Dies hat zur Folge, dass die Konzentrationen der Säuren und der Amine für die ersten Riechflaschen unterhalb der Nachweisgrenze des Detektors liegen, so dass hier kein gemessener Konzentrationswert für den Stoff in der Gasphase angegeben werden kann.

Alle Stoffe zeigen in der Kalibration und damit auch in den Riechflaschen eine lineare Abhängigkeit zwischen den Stoffkonzentrationen in der flüssigen Phase und der Gasphase. Diese Gesetzmäßigkeit erlaubt daher eine Extrapolation des linearen Zusammenhangs in den Konzentrationsbereich, der jenseits der Nachweisgrenzen liegt. Mit diesem Verfahren wurden die Konzentrationen für die Riechflaschen ermittelt, für die experimentell keine Stoffkonzentration in der Gasphase bestimmbar war. Der lineare Zusammenhang zwischen der Stoffkonzentration in der flüssigen Phase und der Gasphase in den Riechflaschen ist für die Essigsäure in Abbildung 31 (siehe Linie experimentell) dargestellt.

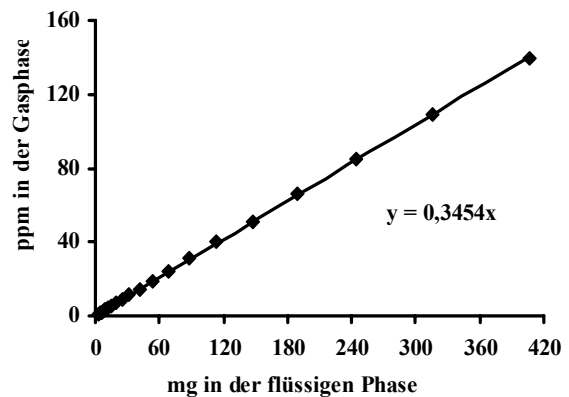


Abb. 31: Essigsäure – Vergleich experimenteller und theoretischer Daten.

Eine Ausnahme in all diesen Betrachtungen ist die Ameisensäure. Aufgrund ihrer Molekülstruktur (HCOOH) zeigt sie auch bei höheren Konzentrationen praktisch kein Signal am FID. Dies führt dazu, dass für sie keine Messwerte ihrer Konzentration in der Gasphase der Riechflaschen experimentell gemessen werden konnten.

12.1.2.1 Theoretische Bestimmung der Ameisensäurekonzentration

Aus dem Raoult'schen und dem Henry'schen Gesetzen lässt sich der Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes in der flüssigen Phase und der sich daraus im Gleichgewichtszustand ergebenden Konzentration des Stoffes in der Gasphase ableiten. Dabei ist das Verhältnis der Konzentration in der Gasphase und der Konzentration in der flüssigen Phase konstant. Dieser Luft-Wasser-Verteilungskoeffizient (K_{AW}) eines Stoffes wird auch Henry-Konstante genannt.

$$\frac{C_A^L}{C_A^W} = K_{AW} \quad \begin{array}{l} C_A^L: \text{Konzentration von A in Luft} \\ C_A^W: \text{Konzentration von A in Wasser} \end{array}$$

Da für die Ameisensäure keine Messwerte ermittelt werden konnten, wurden die Stoffkonzentrationen in der Gasphase mittels der aus der Literatur entnommenen Henry-Konstanten theoretisch berechnet. Wie bei allen anderen Stoffen wurden Riechflaschen hergestellt, die definierte Mengen Ameisensäure in einer bestimmten Menge Wasser (flüssige Phase) enthielten. Mit diesen Angaben und der Henry-Konstanten für Ameisensäure ($\log K_{AW} = -5,17$) wurde der in Abbildung 32 dargestellte Zusammenhang berechnet. Daraus konnten dann die Kopfraumkonzentrationen der Ameisensäure abgeleitet werden.

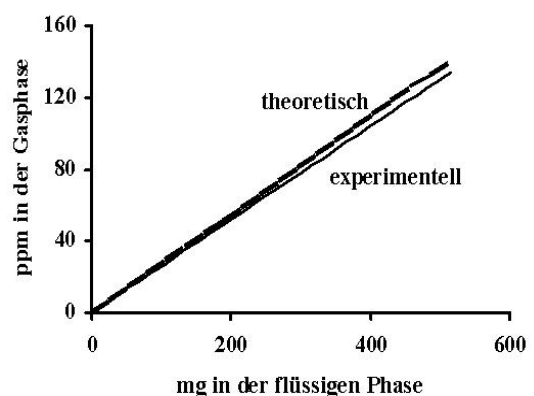


Abb. 32: Berechnung der Konzentration in der Gasphase mittels Henry-Konstante.

Vergleicht man die theoretisch berechneten mit den experimentell ermittelten Konzentrationen in der Gasphase für Essigsäure (siehe Abbildung 28, gestrichelte Linie), so kann man eine hinreichende Übereinstimmung der Daten feststellen. Dies kann als empirischer Hinweis darauf gewertet werden, für die Ameisensäure die theoretisch berechneten Daten zu verwenden.

12.2 Stoffkonzentrationen für die dynamische Olfaktometrie

12.2.1 Herstellung der Gaskonzentrationen in Kunststoffbeuteln

Wie im zweiten Abschnitt beschrieben, wurden in der 2. Phase der Verbundprojekts die Arbeitsstoffe Ethylformiat, Ethylacetat, Cyclohexylamin, Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure verwendet. Um die Versuchspersonen mit entsprechenden Geruchsproben zu versorgen auf denen die Intensitätsskalierungen beruhen (siehe Abb. 6), wurden definierte Stoffkonzentrationen in speziellen Kunststoffbeuteln aus Tedlar (Polyvinylfluorid-Folie, 10 oder 25 Liter) hergestellt. Zu diesem Zweck wurden mit gasdichten Spritzen entsprechende Lösemittelvolumina in die Beutel eingefüllt und auf einer Drehapparatur zur Ausbildung der Gaskonzentration 30 min konditioniert. Dieses Verfahren wurde standardisiert, um für die Herstellung der Lösemittelkonzentrationen gleiche Bedingungen zu gewährleisten.

Aufgrund von nicht berechenbaren zeitabhängigen Oberflächeneffekten mit dem Beutelmateriale - hier wurden besonders Langzeiteffekte berücksichtigt - wurde die Standzeit auf 2 Stunden limitiert. Tabelle 26 zeigt die Präzisionen bei der Herstellung der Gaskonzentrationen in den Gasbeuteln. Die Variationskoeffizienten (VK) bewegen sich zwischen 0,2 und 4, 5 % bei einer ausreichenden Wiederholungszahl und sind hinreichend für eine gute Beurteilung dieses Teil der Gesamtmethode.

Tabelle 26: Präzisionen bei der Herstellung der Stoffkonzentrationen in den Gasbeuteln.

Stoff	VK in %	Anzahl n
Ethylformiat	0,2	20
Ethylacetat	1,0	5
Cyclohexylamin	4,5	14
Ameisensäure	2,1	17
Essigsäure	4,0	17
Propionsäure	1,4	16

Diese „Gasbeutel“ wurden an das Olfaktometer angeschlossen und dienten als Stammgas, aus dem durch das Olfaktometer Verdünnungsreihen erzeugt wurden. Jede Konzentration in den Verdünnungsreihen wurde den Probanden fünfmal zur Beurteilung von Geruch oder Irritation angeboten. Die Reihen sind in der Abbildung 33 dargestellt. Hierbei überschreiten die Konzentrationswerte ca. vier Größenordnungen, so dass Geruchs- und Irritationschwellen tangiert bzw. eingeschlossen waren. Für die Ameisensäure zeigte sich dabei eine deutliche Ausnahme. Die Schwellenwerte liegen im Vergleich sehr eng zusammen (enger chemosensorischer Wirkbereich), so dass nur ein kleiner Konzentrationsbereich getestet werden musste.

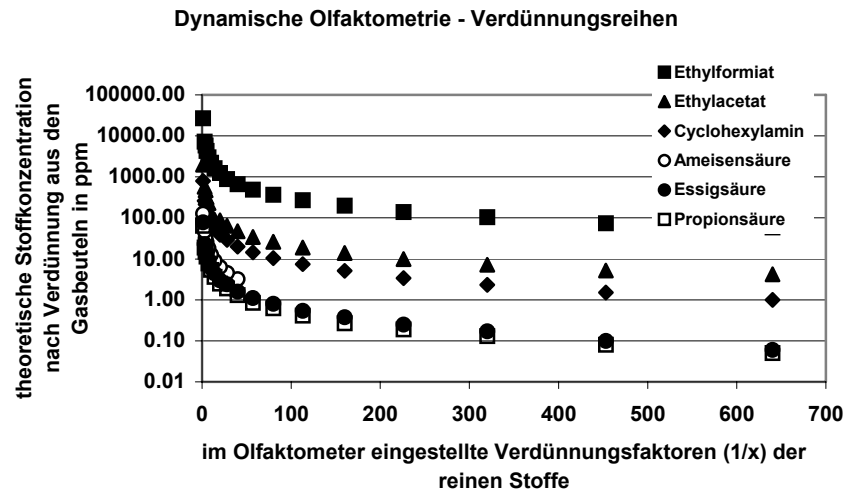


Abb. 33: Verdünnungsreihen in der dynamischen Olfaktometrie.

12.2.2 Olfaktometermessungen und Qualitätsbetrachtungen

Da die Olfaktometermessungen in mehreren Durchgängen erfolgten, war es wichtig, die Reproduzierbarkeit der Konzentrationsherstellung zu betrachten. Dazu wurde das Olfaktometer mit den Gasbeuteln bestückt, die Verdünnungsreihen wurden durchfahren und die so erzeugten Konzentrationen der Stoffe in der Gasphase instrumentell analytisch gemessen.

Als Messmethoden kamen die Fotoakustik-Infrarot-Spektroskopie und die Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor zum Einsatz. In den Tabellen 27 und 28 sind die Präzisionen in der Serie und von Tag zu Tag dargestellt.

Tabelle 27: Präzision in der Serie, Wiederfindung, Kalibration.

Stoff	Konzentrationsbereich in ppm	Verdünnungsreihe mit n Konzentrationen	in der Serie: mittlerer VK in %	Messungen pro Konzentration	Konzentrationen: experimentell vs. theoretisch	Regressionskoeffizient
Ethylformiat	60 – 27000	18	1,2	4 - 6	$y = 0,89x$	0,993
Ethylacetat	4,2 – 2000	18	1,3	3 - 5	$y = 0,86x$	0,995
Cyclohexylamin	1 – 800	18	2,5	4 - 8	$y = 1,08x$	0,999
Ameisensäure	2 – 100	10	1,5	3 - 6	$y = 0,74x$	0,997
Essigsäure	0,06 – 80	18	3,1	3 - 5	$y = 0,90x$	0,995
Propionsäure	0,05 – 65	18	5,3	4 - 5	$y = 0,77x$	0,998

Tabelle 28: Präzision von Tag zu Tag.

Stoff	Konzentrationsbereich in ppm	Verdünnungsreihe mit n Konzentrationen	mittlerer VK in % über alle Messungen	mittlere Anzahl der Messungen pro Konzentration	Messtage
Ethylformiat	60 – 27000	18	4,5	29	8
Ethylacetat	4,2 – 2000	18	5,1	16	4
Cyclohexylamin	1 – 800	18	7,9	13	5
Ameisensäure	2 – 10	10	4,0	13	3
Essigsäure	0,06 – 80	18	5,6	17	4
Propionsäure	0,05 – 65	18	6,1	19	5

Auffällig ist, dass die experimentell bestimmten Stoffkonzentrationen in der Gasphase bei fünf der sechs untersuchten Stoffe um 10 bis 25 % niedriger sind als theoretisch vorausgerechnet. Nur beim Cyclohexylamin findet man praktisch 7% mehr als berechnet.

Diese Effekte sind sicherlich auf die Stoffeigenschaften und die Materialeigenschaften der Gasbeutel zurückzuführen. Obwohl das Material als inert beschrieben wird, muss man davon ausgehen, dass an der Phasengrenze zwischen Gas und fester Kunststoffhaut Absorptionen, Migrationen und in geringerem Maße auch Permeationen stattfinden. So ist die Unterschätzung der tatsächlichen Konzentration, die für fünf Arbeitsstoffe beobachtet wurde, zu erklären. Weiterhin konnte nicht für jede Wiederholung ein neuer Beutel genommen werden, so dass auch Memory-Effekte nicht auszuschließen sind. Derartige Effekte können die höhere Konzentration von Cyclohexylamin erklären. Dies alles führt zu den festgestellten systematischen Abweichungen von der Theorie, die jedoch messbar sind und somit bei der Erfüllung der Zielvorgaben berücksichtigt werden können. Das bedeutet, dass die Berechnung der psychophysischen Funktionen (siehe Abb. 7 bis 11) auf den tatsächlichen Messungen der Gasproben beruhte, deren Zuverlässigkeit abgesichert werden konnte.

Betrachtet man die Regressionskoeffizienten, die berechnet sind aus der Auftragung von theoretisch und experimentell bestimmten Konzentrationen, erkennt man für alle Stoffe einen strengen linearen Zusammenhang. Dies ist die Voraussetzung für Interpolationen über den gesamten Messbereich. Die Präzision in der Serie zeigt Standardabweichungen zwischen 1,2 und 5,3 %, was man als gut und hinreichend charakterisieren kann. Aufgrund der Vielzahl der Wiederholungen, die für die Serienpräzision bei über 500 Einzelmessungen liegt, kann die Reproduzierbarkeit der Methode in der Serie in den genannten Grenzen als sicher angesehen werden.

Die Variationskoeffizienten, d.h. die relativen Standardabweichungen für die Präzision von Tag zu Tag von 4,0 bis 7,9 % liegen naturgemäß höher als die Serienwerte. Sie sind in Anbetracht der komplizierten Methode sehr gut. Auch für die Berechnung der Präzisionen der sechs Stoffe wurden wiederum sehr viele Messungen durchgeführt (n = ca. 1800).

12.2.3 Richtigkeit durch Methodenvergleich

Um die Richtigkeit einer Methode zu prüfen, kann ein unabhängiges Messverfahren für die Bestimmung der Stoffkonzentrationen in der Gasphase eingesetzt werden. Die meisten Messungen, deren Qualitätsdaten vorgestellt wurden, sind mit dem Fotoakustik-IR-Spektrometer durchgeführt worden. Eine andere hier geeignete Metho-

de ist die Gaschromatographie (GC). Exemplarisch wurden Richtigkeitsprüfungen für zwei Stoffe, Essigsäure und Cyclohexylamin, mit beiden Methoden vorgenommen. Die Abbildung 34 zeigt die Ergebnisse durch Auftragen der Messwerte (GC und Fotoakustik-IR) gegeneinander und Bestimmung des Korrelationskoeffizienten für den Messwertzusammenhang. Die Abhängigkeit ist streng linear und zeigt für die GC-Methode beim Cyclohexylamin eine 8 %ige und bei der Essigsäure eine 2 %ige Überbestimmung. Diese Werte können als hinreichend niedrig angesehen werden, um die Richtigkeit der Fotoakustik-IR-Methode zu bestätigen.

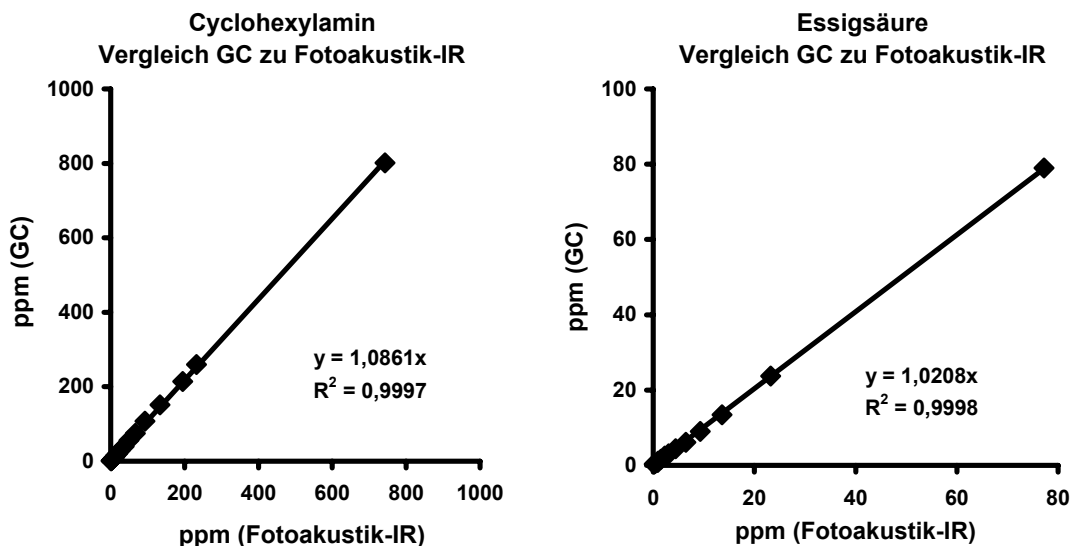


Abb. 34: Richtigkeitsprüfung der Fotoakustik-IR-Methode.

Insgesamt zeigen alle Qualitätskriterien gute Kennzahlen, so dass man die Konzentrationsmessung als gut reproduzierbar, robust und richtig bezeichnen kann. Die verwendeten Methoden haben sich bewährt, sie sind einsetzbar im gewünschten Konzentrationsbereich und somit geeignet für weiterführende Untersuchungen.

Die Ergebnisse der Schwellenmessungen sind reproduzierbar und liefern auch bei wiederholter Messung nur sehr gering abweichende Resultate. Für ein Substanzscreening, das im Verbundprojekt entwickelt und etabliert werden sollte, sind die Eigenschaften der psychometrischen Verfahren sehr gut. Weitere methodische Verbesserungen sind jedoch wünschenswert und könnten in einem Anschlussprojekt bearbeitet werden.

Die chemisch-analytischen Messwerte, die im *IfADo* ermittelt wurden, sind reliabel und valide. Sie genügen allen gängigen Zuverlässigkeitskriterien in der analytischen Chemie und bilden somit eine solide Grundlage für die Berechnung chemosensorischer Schwellen und psychophysischer Funktionen.

13 Literatur

- Baddeley A, Della Sala S (1996) Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1397-403; discussion 1403-4
- Baddeley AD (2001) Is working memory still working? *Am Psychol* 56:851-64
- Borg G, 1982. A category scale with ratio properties for intermodal and interindividual comparisons. In Geissler, H-G. and Petzold, P. (eds.), *Psychophysical judgement an the process of perception*. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, pp. 25-34.
- Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH (1998) Nasal pungency and odor of homologous aldehydes and carboxylic acids. *Exp Brain Res* 118:180-8
- Coull JT (1998) Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol* 55:343-61
- Dalton P, Hummel T (2000) Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occup Med* 15:539-56
- Dalton PH, Dilks DD, Banton MI (2000) Evaluation of odor and sensory irritation thresholds for methyl isobutyl ketone in humans. *Aihaj* 61:340-50
- Dalton PH, Dilks DD, Banton MI, 2000. Evaluation of odor and sensory irritation thresholds for isobutyl ketone in humans. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 61:340-350.
- Devos M, Patte F, Rouault J, Laffort P, Van Gemert LJ. *Standarsized Human Olfactory Thresholds*. Oxfort: IRL Press,1990
- DFG. List of MAK and BAT Values 2005. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH,2005
- Doty RL, Cometto-Muniz JE, Jalowayski AA, Dalton P, Kendal-Reed M, Hodgson M (2004) Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Crit Rev Toxicol* 34:85-142
- Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P (1995) A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses* 20:645-56
- Ernstgard L, Iregren A, Sjogren B, Johanson G (2006) Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. *Toxicol Lett* 165:22-30
- Feron VJ, Arts JH, Kuper CF, Slootweg PJ, Woutersen RA (2001) Health risks associated with inhaled nasal toxicants. *Crit Rev Toxicol* 31:313-47
- Green BG, Dalton P, Cowart B, Shaffer G, Rankin K, Higgins J, 1996. Evaluating the 'Labeled Magnitude Scale' for measuring sensations of taste and smell. *Chem Senses* 21: 323-334.
- Hellman TM, Small FH (1974) Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J Air Pollut Control Assoc* 24:979-82
- Hummel T (2000) Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 36:147-55
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22:39-52

- Kiesswetter E, Thriel Cv, Schaper M, Blaszkewicz M, Seeber A (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 19:531-541
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T, 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 257: 205-211.
- Kobal G, van Toller S, Hummel T, 1989. Is there directional smelling? *Experientia* 45:130-132
- Laska M, 2001. Perception of trigeminal chemosensory qualities in the elderly. *Chem Senses* 26: 681-689.
- Laska M, Distel H, Hudson R, 1997. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem Senses* 22:447-456
- Patte F, Etcheto M, Laffort P, 1975. Selected and standardized values of suprathreshold odor intensities for 110 substances. *Chem Senses and Flavor* 1: 283-305.
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47:A142-51
- Schneider RA, Schmidt CE, 1967. Dependency of olfactory localization on non-olfactory cues. *Physiol Behav* 2: 305-309.
- Seeber A, Demes P, Golka K, Kiesswetter E, Schaper M, van Thriel C, Zupanic M (2000) Subjective symptoms due to solvent mixtures, dioxin, and toluene: impact of exposure versus personality factors. *Neurotoxicology* 21:677-84
- Seeber A, van Thriel C, Haumann K, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K (2002) Psychological reactions related to chemosensory irritation. *Int Arch Occup Environ Health* 75:314-25
- Shusterman D, Balmes J, Murphy MA, Tai CF, Baraniuk J (2004) Chlorine inhalation produces nasal airflow limitation in allergic rhinitic subjects without evidence of neuropeptide release. *Neuropeptides* 38:351-8
- Stevens SS (1960) The psychophysics of sensory functions. *Am Scientist* 48: 226--253
- Thesen T, Vibell JF, Calvert GA, Österbauer RA (2004) Neuroimaging of multisensory processing in vision, audition, touch, and olfaction. *Cognitive Processing* 5:84
- Von Skramlik E, 1925. Über die Lokalisation der Empfindungen bei den niederen Sinnen. *Z Sinnesphysiol* 56: 69-140.
- Wysocki CJ, Cowart BJ, Radil T, 2003. Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Percept Psychophys.* 65: 115-122.

14 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Psychophysische Funktionen gemäß Stevensschem Gesetz ($\Psi=k \times \Phi^\beta$) für eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung (links) und eine nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung (rechts).	14
Abb. 2: Versuchsaufbau für die statische Olfaktometrie	18
Abb. 3: Grafische Darstellung des chemosensorischen Wirkungsbereiches für die 15 Arbeitsstoffe der 1. Phase in Relation zu den jeweiligen Grenzwerten	22
Abb. 4: Streubereiche der Wiederholungsmessungen (T1, T2) für Geruchs- und Irritationsschwellen von Essigsäure in „parts per million“ (ppm); Mediane, 5-tes -, 25-tes -, 75-tes -, 95-tes Perzentil, Extremwerte.....	27
Abb. 5: LMS in der PocketPC™ Version des <i>IfADo</i>	29
Abb. 6: Flow-Olfaktometer TO7 (ECOMA GmbH)	30
Abb. 7: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung <i>Geruchsintensität</i> dargestellt für die sechs im <i>IfADo</i> untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).	34
Abb. 8: Geruchsintensitäten für PEA (oben) und Essigsäure (unter); <i>Green et al. 1996</i>	34
Abb. 9: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung <i>Lästigkeit</i> dargestellt für die sechs im <i>IfADo</i> untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).....	35
Abb. 10: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung <i>ekelerregend</i> , dargestellt für die sechs im <i>IfADo</i> untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).....	36
Abb. 11: Mediane der Intensitätsangaben und psychophysische Funktionen für die Empfindung <i>stechend</i> , dargestellt für die sechs im <i>IfADo</i> untersuchten Substanzen (beide Achsen logarithmisiert).....	37
Abb. 12: Wirkmodell lokaler Reizstoffe bei realitätsnaher Simulation von Expositionen am Arbeitsplatz (Schichtsimulation).	42
Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Konzentration der unterschiedlichen Expositionsbedingungen für die vier Experimente der 3. Phase.	47
Abb. 14: Schematische Darstellung der Testaufgabe zur Erfassung der Hemmung dominanter Funktionen. SOA: Stimulus-Onset-Intervall; RT: Reaktionszeit; RSI: Response-Stimulus-Intervall.....	51
Abb. 15: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Ethylacetatexpositionen (●: 2 ppm, ■: 400 ppm, ▲: 5-800 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.	53
Abb. 16: Höhe und Verläufe der Geruchssymptome für die drei Ethylacetatexpositionen (●: 2 ppm, ■: 400 ppm, ▲: 5-800 ppm), Mittelwerte \pm Standardfehler.....	54
Abb. 17: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Ethylacetat.....	55
Abb. 18: Reaktionszeitdifferenzen (ΔRT) und relative Fehlerdifferenzen (Δ Fehlerprozent) im Test Reaktionswechsel über den Verlauf der 4-stündigen Expositionsphase des Ethylacetatexperiments, Mittelwert + Standardfehler.....	56

Abb. 19: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Cyclohexylaminexpositionen (●: 1 ppm, ■: 1-4 ppm, ▲: 10 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben (Streuungsbalken ■) während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.	57
Abb. 20: Verlauf von vier Symptombereichen über die 4-stündige Expositionsphase bei 10 ppm Cyclohexylamin (konstant), Mittelwerte ± Standardfehler.	58
Abb. 21: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Cyclohexylamin	59
Abb. 22: Veränderung der Lidschlussfrequenz vom Beginn zum Ende der 4-stündigen Expositionsphase bei 10 ppm Cyclohexylamin (konstant).	60
Abb. 23: Mittlere Reaktionszeitdifferenzen (ΔRT) und relative Fehlerdifferenzen (Δ Fehlerprozent) im Test Reaktionswechsel über den Verlauf der 4-stündigen Expositionsphase des Cyclohexylaminexperiments, Mittelwerte + Standardfehler.	61
Abb. 24: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Essigsäureexpositionen (●: 0,6 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben (Streuungsbalken ■) während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.	62
Abb. 25: Höhe und Verläufe der Geruchssymptome für die drei Essigsäureexpositionen (●: 0,6 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), Mittelwerte ± Standardfehler.	63
Abb. 26: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Essigsäure.	64
Abb. 27: Mittlere Reaktionszeitdifferenzen (ΔRT) im Test Reaktionswechsel für die drei Konzentrationsbedingungen des Essigsäureexperiments, Mittelwerte + Standardfehler.	65
Abb. 28: Profil der mittleren Intensität der 11 chemosensorischen Empfindungsstärken für die drei Propionsäureexpositionen (●: 0,3 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), zusätzlich die mittleren Angaben (Streuungsbalken ■) während der Expositionsminima und -maxima der wechselnden Expositionsbedingung.	66
Abb. 29: Höhe und Verläufe der Geruchssymptome für die drei Propionsäureexpositionen (●: 0,3 ppm, ■: 1-10 ppm, ▲: 10 ppm), Mittelwerte ± Standardfehler.	67
Abb. 30: Box-Plot der Konzentrationen des biochemischen Markers für neurogene Entzündungsprozesse (Substanz P) in der nasalen Lavage vor und nach kontrollierten Expositionen gegenüber Propionsäure.	68
Abb. 31: Essigsäure – Vergleich experimenteller und theoretischer Daten.	80
Abb. 32: Berechnung der Konzentration in der Gasphase mittels Henry-Konstante.	80
Abb. 33: Verdünnungsreihen in der dynamischen Olfaktometrie.	82
Abb. 34: Richtigkeitsprüfung der Fotoakustik-IR-Methode.	84

15 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsstruktur der Ausgangsstichproben für die 1. Phase des Verbundprojekts.....	16
Tabelle 2: Verteilung der ausgefallenen Versuchspersonen am <i>IfADo</i> - getrennt nach Teilstichproben und Durchgängen.	17
Tabelle 3: Ergebnisse der Geruchsprüfung mit den Sniffin' Sticks für die 65 im <i>IfADo</i> durchgängig untersuchten Probanden, getrennt nach Teilstichproben.	21
Tabelle 4: Ergebnisse der Geruchsprüfung mit den Sniffin' Sticks für die 72 Probanden aus dem BGFA, getrennt nach Teilstichproben.....	21
Tabelle 5: Grenzwert, Median, unteres und oberes Quartil der Geruchs- und Irritationsschwellen [ppm] der 15 untersuchten Arbeitsstoffe der 1. Phase.....	23
Tabelle 6: Mittelwerte der Geruchsschwellen [ppm] der 12 untersuchten Arbeitsstoffe der Durchgänge 1 bis 4 getrennt nach den Teilstichproben sowie die Ergebnisse der varianzanalytischen Überprüfung von Alter- und Geschlechtseffekten und deren Interaktion (A×G).	25
Tabelle 7: Mittelwerte der Irritationsschwellen [ppm] der 12 untersuchten Arbeitsstoffe der Durchgänge 1 bis 4 getrennt nach den Teilstichproben sowie die Ergebnisse der varianzanalytischen Überprüfung von Alter- und Geschlechtseffekten und deren Interaktion (A×G).	26
Tabelle 8: Alters- und Geschlechtsstruktur sowie Geruchsfunktionen der Ausgangsstichprobe für die 2. Phase des Verbundprojekts im <i>IfADo</i>	28
Tabelle 9: Verbale Deskriptoren trigeminaler Empfindungen.	30
Tabelle 10: Chemosensorische Wirkungsbereiche und Konzentrationsbereiche [ppm] der 6 Stoffe, die während der 2. Phase mittels dynamischer Olfaktometrie untersucht wurden.	31
Tabelle 11: Parameter k und β der psychophysischen Funktionen ($\Psi=k \times \Phi^\beta$) sowie die Anpassungsgüte dieser Funktionen für die Empfindungen Lästigkeit und brennend/ stechend für die sechs am <i>IfADo</i> untersuchten Arbeitsstoffe.	38
Tabelle 12: Demographische Stichprobenbeschreibung der vier Expositionsversuche im <i>IfADo</i>	44
Tabelle 13: Übersicht über die Untersuchungsmethodik zur Erfassung sensorischer und kognitiver Effekte in der 3. Projektphase (experimentelle Expositionen, <i>IfADo</i>).	45
Tabelle 14: Versuchsbedingungen der 3. Phase des Verbundprojekts.	46
Tabelle 15: Ergebnisse der Messungen der Raumluftkonzentrationen (alle Angaben in ppm) der verschiedenen Bedingungen der vier Expositionsversuche.	47
Tabelle 16: Ablaufplan für die Expositionsversuche der 3. Projektphase.	48
Tabelle 17: Effektmatrix für die Versuche der 3. Projektphase.	52
Tabelle 18: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen.	54

Tabelle 19: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen (Cyclohexylamin).	59
Tabelle 20: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen (Essigsäure).....	63
Tabelle 21: Mittelwerte der Lidschlussfrequenz während und Veränderung des Atemwiderstandes (Δ Flow) über die drei Expositionsbedingungen (Propionsäure).	67
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung sensorischer und kognitiver Effekte für die vier lokalen Reizstoffe, der 3. Projektphase des Verbundprojekts bei jeweils höchster Expositionsbedingung.....	69
Tabelle 23: TMA Konzentrationen in der Gasphase [ppm], ermittelt durch PIR-Analysen und Extrapolation.	78
Tabelle 24: Abweichungen der Konzentrationen in der Gasphase nach Flaschenbenutzung.	78
Tabelle 25: Übersicht über Konzentrationen und Mengen in der analytischen Bestimmung mittels Gaschromatographie.	79
Tabelle 26: Präzisionen bei der Herstellung der Stoffkonzentrationen in den Gasbeuteln.	81
Tabelle 27: Präzision in der Serie, Wiederfindung, Kalibration.....	82
Tabelle 28: Präzision von Tag zu Tag.	83