TEXTE
02/2022

Erstellung eines Risikobewertungskonzepts für lokal reizende Stoffe in der Innenraumluft auf der Grundlage von Nagetierstudien

Für Mensch & Umwelt

Umwelt Bundesamt

TEXTE 02/2022

Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt,
Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz

Forschungskennzahl 3717 61 204 0
UBA-FB 002732

Erstellung eines Risikobewertungskonzepts für lokal reizende Stoffe in der Innenraumluft auf der Grundlage von Nagetierstudien

von

Inge Mangelsdorf
Toxikologische Beratungen, Hamburg

Am Inselpark 10, 21109 Hamburg

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Oktober 2018

Impressum

Herausgeber:
Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
buergerservice@uba.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

/umweltbundesamt.de
/umweltbundesamt

Durchführung der Studie:
Toxikologische Beratungen Hamburg
Am Inselpark 10
21109 Hamburg

Abschlussdatum:
Oktober 2018 // Aktualisierung einer Referenz im Quellenverzeichnis (Voss J-U (2018)), Juni 2023

Redaktion:
Fachgebiet IV 2.2 - Arzneimittel
Dr. Malgorzata Debiak

Publikationen als pdf:
http://www.umweltbundesamt.de/publikationen

ISSN 1862-4804

Dessau-Roßlau, März 2023

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Kurzbeschreibung

Augenreizungen und Reizungen der oberen Atemwege sind häufig Anlass für Beschwerden über die Qualität von Innenraumluft, und sie sind auch häufig der kritische Effekt, wenn Richtwerte für die Innenraumluft vom Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) abgeleitet werden.

Um eine besserer Bewertungsgrundlage für die Arbeit des AIR zu haben, wurde in diesem Gutachten die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Reizwirkung in verschiedenen Spezies analysiert und überprüft, ob spezifische Extrapolationsfaktoren für Reizwirkungen im Vergleich zu systemischen Effekten notwendig sind.

Allgemein werden zwei Arten der Reizwirkung unterschieden: lokale Effekte im oberen Atemtrakt in Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen (zytotoxische Reizwirkung) und sensorische Reizwirkung, die in Humanstudien mit kontrollierter Exposition, Humanstudien zu Lateralisierungsschwellen oder im Alarie Test mit Mäusen festgestellt werden können. Die sensorische Reizwirkung wird durch die Bindung der Substanzen an spezifische Rezeptoren in den Nervenendigungen des N. trigeminus vermittelt. Die daraus entstehende neurogene Entzündung kann auch zu zytotoxischen Reizwirkungen führen, die in histopathologischen Untersuchungen des Atemtrakts von Versuchstieren nachweisbar ist.

Sowohl für NOAECs in Ratteninhalationsstudien als auch für RD_{50} x 0,03 aus dem Alarie Test mit Mäusen wurde eine gute Korrelation mit NOAECs aus Studien mit kontrollierter Kurzzeit-Humanexposition gefunden. Auf Basis der Analysen in diesem und einem vorausgegangen Projekt, wurden die folgenden Extrapolationsfaktoren abgeleitet: Extrapolation von chronischen Ratteninhalationsstudien auf Kurzzeitexposition des Menschen: Faktor3 ; Extrapolation von RD50 x 0,03 auf Kurzzeitexposition des Menschen: Faktor 2; zur Berücksichtigung von interindividuellen Unterschieden insbesondere auch für Personen mit multipler Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS) und Kinder: Faktor 20, Extrapolation von subchronischer auf chronische Dauer im Tierversuch: Faktor 2.

Abstract

Irritation of the eyes or the upper respiratory tract is often a cause of complaints about quality of indoor air and irritation is also often the critical effect, when guide values for indoor air are derived by the German Committee for Indoor Guide Values (AIR).

To support the work of AIR, in this report the anatomic and physiologic basis of irritation effects in different species was analysed and it was assessed, whether specific extrapolation factors are necessary for risk assessment of irritating effects, compared to systemic effects.

Generally two types of irritation are distinguished: local effects in the upper respiratory tract in inhalation studies with rats and mice (cytotoxic irritation) and sensory irritation that can be detected either in controlled human exposure studies, studies in humans on thresholds of irritation, or in the Alarie test with mice. Sensory irritation is mediated by binding of chemicals to specific receptors in the nerve endings of or the N. trigeminus. The resulting neurogenic inflammation may also progress to more severe findings reflected in histopathology in animal studies.

A good correlation was found for both, NOAECs from rat inhalation studies and RD50 values x 0.03 in the Alarie Test with mice with NOAECs in controlled human exposure studies. According to the analyses in this project and a previous project on behalf of the UBA, the following extrapolation factors were derived: extrapolation from rat chronic inhalation studies to human short term exposure: factor 3, extrapolation from Alarie Test to human short term exposure: factor 2, interindividual differences, taking into account also persons with multiple chemical sensitivity (MCS) and children: factor 20, extrapolation from subchronic to chronic duration in animal studies, factor 3.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 10
Tabellenverzeichnis 11
Abkürzungsverzeichnis 13
Zusammenfassung 14
Summary 23
1 Einführung 31
1.1 Bedeutung der Reizwirkung 31
1.2 Regulatorischer Hintergrund 31
1.3 Probleme bei der Bewertung 31
2 Vorgehensweise 33
2.1 Auswahlkriterien für Studien 33
2.1.1 Humanstudien 33
2.1.1.1 Studientypen 33
2.1.1.2 Relevante Endpunkte 33
2.1.1.3 Relevante Studienbedingungen 34
2.1.1.4 Untersuchte Substanzen 34
2.1.2 Tierversuche 34
2.2 Literaturrecherchen 35
2.2.1 Humanstudien mit kontrollierter Exposition 35
2.2.2 Tierversuche 35
2.3 Auswertungen 36
3 Allgemeine Grundlagen und Mechanismus der Reizwirkungen 37
3.1 Verteilung im Atemtrakt 37
3.2 Gewebe und Zelltypen, die für die Reizwirkung relevant sind 37
3.2.1 Oberer Atemtrakt 37
3.2.2 Auge 37
3.3 Direkte Gewebsschädigung 37
3.3.1 Nase 37
3.3.2 Lunge 38
3.3.3 Auge 38
3.4 Sensorische Reizwirkung 38
3.5 Speziesunterschiede 40
3.6 Zusammenhang von Gewebsschädigung und sensorischer Reizung 41

4 Untersuchungen zu Reizwirkungen 43
4.1 Humanstudien mit kontrollierter Exposition („Kammerversuche“) 43
4.1.1 Studiendesign 43
4.1.2 Probanden 43
4.1.3 Expositionsbedingungen zum Vermeiden des Einflusses von Geruch 43
4.1.4 Endpunkte 44
4.1.4.1 Geruchswahrnehmung 44
4.1.4.2 Subjektive Reizwirkung 44
4.1.4.3 Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms 46
4.1.4.4 Lidschlagfrequenz 47
4.1.4.5 Aktive anteriore Rhinomanometrie 47
4.1.4.6 Akustische Rhinometrie 47
4.1.4.7 Nasale mukoziliäre Transportzeit 48
4.1.4.8 Augenrötung 48
4.1.4.9 Mediatoren 48
4.1.5 Wichtige Befunde 48
4.1.5.1 Einfluss von Geruch auf subjektive Wahrnehmung der Reizwirkung und Eignung der subjektiven Befunde für die Risikobewertung 48
4.1.5.2 Augenreizung versus Nasenreizung 50
4.1.5.3 Nasenreizung versus Lungenfunktion 50
4.1.5.4 Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Ableitung von NOAECs oder LOAECs 50
4.2 Bestimmung der Reizschwelle und Kurzzeituntersuchungen am Menschen 51
4.2.1 Versuchsdurchführung 51
4.2.2 Reizschwellen und Geruch 52
4.2.3 Reizschwellen für Nasen und Augenreizung 52
4.2.4 Struktur-Wirkungs-Beziehungen 52
4.2.5 Kombinationswirkungen 53
4.3 Sensorische Potentiale 54
4.3.1 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) 54
4.3.2 Schleimhautpotentiale 54
4.3.3 Korrelation von sensorischen Potentialen mit Reizschwellen in Anosmikern 54
4.4 Inhalationsstudien mit Ratten 54
4.5 Alarie-Test 55
4.5.1 Prinzip 55
4.5.2 Durchführung 55
4.5.3 Wichtige Befunde 55

4.5.4 Korrelationen ... 56
4.5.4.1 Mit Reizschwellen 56
4.5.4.2 Mit Daten zur sensorischen Reizwirkung 56
4.5.4.3 Mit Arbeitsplatzgrenzwerten 57
4.5.5 Regulatorische Anwendung ... 57
5 Korrelationen und Ableitung von Extrapolationsfaktoren ... 58
5.1 Inhalationsstudien an Ratten → sensorische Reizwirkungen beim Menschen ... 58
5.1.1 Datensammlung ... 58
5.1.2 EF ... 64
5.1.3 Vergleich mit den Untersuchungen von Brüning et al. (2014) ... 64
5.1.4 Korrelationen ... 66
5.1.5 Statistische Auswertung ... 67
5.1.6 Bewertung ... 68
5.2 RD50-Werte bei Mäusen → sensorische Reizwirkung beim Menschen ... 69
5.2.1 Korrelation ... 69
5.2.2 EF ... 70
5.2.3 Vergleich der Maus-RD_{50}-Werte x 0,03 mit Ratten-Inhalationsstudien ... 73
5.2.4 Bewertung ... 73
5.3 Interindividuelle Unterschiede ... 74
5.3.1 Geschlecht ... 74
5.3.2 Alte Personen ... 74
5.3.3 Kinder ... 76
5.3.4 Rauchgewohnheiten ... 77
5.3.5 Allergische Erkrankungen ... 77
5.3.6 Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien ... 79
5.3.6.1 Grundlagen 79
5.3.6.2 Ermittlung von Personen mit CI, MCS oder generalisierter Geruchsempfindlichkeit 80
5.3.6.3 Auswertung der Untersuchungen 81
5.3.7 Affektlage ... 83
5.3.8 Bewertung ... 84
5.4 Studiendauer ... 84
5.4.1 Tierversuche ... 84
5.4.2 Humanuntersuchungen ... 86
5.4.2.1 Einfluss Expositionsdauer pro Tag 86
5.4.2.2 Einfluss Expositionshäufigkeit 86

5.4.2.3 Vorherige Exposition am Arbeitsplatz 88
5.4.2.4 Reversibilität der Effekte 88
5.4.3 Bewertung ... 88
5.5 Zeitliche Anpassung des Ausgangspunktes ... 90
5.5.1 Haber´sche Regel ... 90
5.5.2 Humanstudien ... 91
5.5.3 Tierversuche ... 91
5.5.4 Humanstudien mit variablen Expositionskonzentrationen ... 91
5.5.5 Bewertung ... 92
5.6 Oral → Inhalation ... 92
6 Vorschlag für die Richtwertableitung für Stoffe mit sensorischer Reizwirkung ... 93
6.1 Auswahl der Ausgangsstudien ... 93
6.2 Qualität der Ausgangsstudien ... 93
6.3 Ausgangspunkt für die Richtwertableitung ... 94
6.4 Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration ... 94
6.5 Studiendauer ... 94
6.6 Interspezies-Unterschiede ... 95
6.7 Intraspezies-Unterschiede ... 95
6.8 Kombinationswirkungen ... 96
6.9 Vergleich mit dem Basisschema und Vorschlägen aus der Literatur ... 96
7 Überprüfung des Konzepts zur Richtwertableitung anhand ausgewählter Stoffe des AIR ... 99
7.1 Essigsäure ... 99
7.2 Propionsäure ... 99
7.3 2-Ethylhexanol ... 100
7.4 Acetaldehyd ... 101
7.5 Naphthalin ... 101
7.6 Ethylacetat ... 102
7.7 Schlussfolgerung ... 103
8 Forschungsbedarf ... 105
8.1 Konzentrationsabhängigkeit und Einfluss von Expositionsdauer ... 105
8.2 MCS ... 105
8.3 Neuer Parameter: Herzratenvariabilität ... 105
8.4 Alarie Test ... 106
8.5 Reizschwellen ... 106
8.6 Effekte auf die Lunge ... 106

8.7 Richtwertableitung sensorische Reizung und Geruchsleitwerte 106
8.8 Kombinationswirkungen 107
8.9 Prioritätensetzung für künftige Bewertungen des AIR 107
9 Tabellen 108
9.1 Humanstudien 108
9.2 Tierversuche 142
10 Quellenverzeichnis 151

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelation NOAEC Humanstudien mit kontrollierter Exposition mit NOAEC Inhalationsstudien mit Ratten (mit Zeitextrapolation) 67

Abbildung 2: Korrelation Reizwirkung in Humanstudien mit kontrollierter Exposition mit RD_{50} x 0,03 im Alarietest (Alarie 2016)..... 70

Abbildung 3: Korrelation der NOAECs in Inhalationsstudien mit Ratten (nach Zeitextrapolation) mit RD_{50} x 0,03 im Alarie-Test mit Mäusen 72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sichere und unsichere Extrapolationsfaktoren 36

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Mensch und Ratte in Anatomie und Physiologie des oberen Atemtraktes 40

Tabelle 3: In Studien mit kontrollierter Humanexposition untersuchte Mediatoren und Entzündungsmarker (aus Tabelle 32) 49

Tabelle 4: Verbindungen innerhalb von homologen Reihen, ab denen keine Reizwirkungen in Lateralisierungsversuchen auftreten (Cometto-Muniz und Abraham 2008) 52

Tabelle 5: Vergleich der Schwelle für Geruch, Nasenreizung und Augenreizung von Einzelsubstanzen und Gemischen (Cometto-Muniz et al. 1997) 53

Tabelle 6: Übersicht über Effekte an der Nase im Tierversuch am LOAEC aus Tabelle 33 55

Tabelle 7: Vergleich der NOAEC in Humanstudien mit kontrollierter Exposition und in Inhalationsstudien mit Ratten 59

Tabelle 8: Vergleich der EF in diesem Projekt mit Brüning et al. (2014) 65

Tabelle 9: Statistische Kennzahlen für den Extrapolationsfaktor Ratte Inhalation → Mensch 68

Tabelle 10: Ableitung eines Extrapolationsfaktors von RD_{50} x 0,03 Maus → Mensch 70

Tabelle 11: Statistische Kennzahlen für den Extrapolationsfaktor RD_{50} Maus x 0,03 → Mensch 72

Tabelle 12: Vergleich der EFs für Ratten-Inhalationsstudien mit Zeitextrapolation und RD_{50} x 0,03 bei der Maus 73

Tabelle 13: Einfluss des Geschlechts auf die sensorische Reizwirkung in Humanstudien 75

Tabelle 14: Einfluss des Alters auf die Reizwirkung in Humanstudien 76

Tabelle 15: Atemrate in Abhängigkeit vom Alter 77

Tabelle 16: Einfluss von allergischen Erkrankungen auf die sensorische Reizwirkung in Humanstudien 78

Tabelle 17: Kontrollierte Expositionsstudien zur Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien 82

Tabelle 18: Einfluss der Affektlage auf die Reizwirkung in Humanstudien 84

Tabelle 19: Zeitextrapolationsfaktoren für lokale und systemische Effekte im Tierversuch (Schröder et al. 2015) 85

Tabelle 20: Einfluss der Expositionsdauer pro Tag auf die Reizwirkung in Humanstudien 87

Tabelle 21: Einfluss einer vorherigen Exposition am Arbeitsplatz auf die sensorische Reizwirkung in Humanstudien 89

Tabelle 22: Extrapolationsfaktoren für Pfad zu Pfad Extrapolation im Tierversuch (Schröder et al. 2016) 92

Tabelle 23: Vorschlag für Ausgangspunkte für die Ableitung von RW II und RW I 94

Tabelle 24: Extrapolationsfaktoren für Zeitextrapolation für lokale Effekte entsprechend Basisschema des AIR (Ad-hoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte 2012a) bzw. UBA Forschungsprojekt (Schröder et al. 2015) 95

Tabelle 25: Vergleich der hier vorgeschlagenen Richtwertableitung und Extrapolationsfaktoren mit dem Basisschema, Nielsen et al. (2007) und Brüning et al. (2014) 97

Tabelle 26: Ableitung von RWII für Essigsäure im Vergleich mit Voss (2018) 99

Tabelle 27: Ableitung von RWII für Propionsäure im Vergleich mit Voss (2018) 100

Tabelle 28: Ableitung von RWII für 2-Ethylhexanol im Vergleich mit AIR (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2013b) 100

Tabelle 29: Ableitung von RWII für Acetaldehyd im Vergleich mit AIR (Adhoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte 2013a) 101

Tabelle 30: Ableitung von RWII für Naphthalin im Vergleich mit AIR (Ad-hoc-AG Innenraumrichtwerte 2013c) 102

Tabelle 31: Ableitung von RWII für Ethylacetat im Vergleich mit AIR (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2014) 102

Tabelle 32: Reizwirkungen in Humanstudien mit kontrollierter Exposition..... 109

Tabelle 33: Reizwirkungen im Atemtrakt in Inhalationsstudien mit Ratten 142

Abkürzungsverzeichnis

AIR	Ausschuss für Innenraumrichtwerte
BMD	„Benchmark Dose“
BMDL	Unteres Konfidenzintervall der BMD
CI	„Chemical Intolerance“ = Unverträglichkeit von Chemikalien
ECHA	European Chemicals Agency
EF	Extrapolationsfaktor
EKP	Ereignis-korreliertes Potential
ERP	„Event related potential“
Fraunhofer ITEM	Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
GSH	Reduziertes Glutathion
IfADo	Institut für Arbeitsmedizin Dortmund
IL	Interleukin
LMS	Labelled Magnitude Scale
LOAEC	“Lowest Adverse Effect Concentration”
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MMP	Matrixmetalloprotease
MCS	Multiple Chemical Sensitivity = Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit
NMP	“Negative Mucosal Potential”
NOAEC	“No Observed Adverse Effect Concentration” = Konzentration ohne adversen Effekt
PANAS	“Positive And Negative Affect Schedule”
RD	„Respiratory Dose“
RW	Richtwert
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
SPES	Swedish Performance Evaluation System
TRPV	„Transient Receptor Potential Vanilloid“
TRPA	„Transient Receptor Potential Ankyrin“
VAS	Visuelle Analogskala

Zusammenfassung

Einführung

Reizwirkungen am Auge oder im oberen Atemtrakt sind häufig der Anlass für Beschwerden über die Qualität von Innenraumluft, und sind auch häufig der kritische Effekt, wenn der Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) Richtwerte für die Innenraumlauft ableitet. Der AIR unterscheidet zwei Arten von Richtwerten: Richtwert (RW) II und RW I. RW II stellt die Effektschwelle für Belastungen in Innenräumen dar, dagegen werden bei Einhaltung von RW I keine nachteiligen Effekte erwartet.

Die Vorgehensweise des AIR bei der Richtwertableitung ist im sogenannten „Basisschema" beschrieben. Um den RW II abzuleiten, wird vom NOAEC der relevantesten Inhalationsstudie ausgegangen. Da dieser meist unter Versuchsbedingungen mit intermittierender Exposition bestimmt wird, die der Situation an Arbeitsplätzen entspricht, muss auf kontinuierliche Exposition in Innenräumen umgerechnet werden. Der erhaltene Wert wird dann durch einen Faktor von 2,5 zur Berücksichtigung von Speziesunterschieden in der Toxikodynamik geteilt, einen Faktor von 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Versuchsdauer, einen Faktor von 10 für interindividuelle Unterschiede, und einen Faktor von 2, um die spezielle Empfindlichkeit von Kindern zu berücksichtigen. Mit Ausnahme des sogenannten Kinderfaktors entspricht diese Vorgehensweise derjenigen der Europäischen Chemikalienbehörde ECHA. Bei reizenden Substanzen besteht nach dem sogenannten Basisschema des AIR die Möglichkeit, auf die Korrektur der Ausgangskonzentration zu verzichten. Der Faktor zur Zeitextrapolation kann reduziert, und der Faktor für interindividuelle Unterschiede von 10 auf 5 verringert werden. Der Richtwert I wird analog auf Basis des NOAEC abgeleitet.

Üblicherweise beruhen die Richtwerte auf Inhalationsstudien mit Ratten oder Mäusen, manchmal auch auf Kurzzeit Studien unter kontrollierter Exposition mit freiwilligen Probanden. Es bestehen Unsicherheiten, ob die oben genannten Extrapolationsfaktoren, oder die Anpassungen, die für die reizenden Substanzen beschrieben wurden, angemessen sind. Deshalb war der Zweck dieses Forschungsprojekts, die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Reizwirkung in verschiedenen Spezies zu analysieren, systematisch Extrapolationsfaktoren für reizende Substanzen abzuleiten und ein Gesamtkonzept für die Richtwertableitungen von reizenden Substanzen in Innenräumen zu entwickeln.

Vorgehensweise

Mittels einer Literaturrecherche in PubMed und LIVIVO wurden Humanstudien mit kontrollierter Exposition ermittelt. Die Studien mussten die folgenden Kriterien erfüllen: Untersuchung der Reizwirkung (d.h. subjektive Symptome oder objektive Parameter), mindesten eine Konzentration der Prüfsubstanz und eine Kontrolle untersucht, Mindestexpositionsdauer eine Stunde. Untersuchungen mit Mischungen und Partikeln wurden nicht berücksichtigt. Für die geeigneten Humanuntersuchungen wurden die Versuchsbedingungen, NOAECs, LOAECS und Wirkungen am LOAEC erfasst. Für die jeweiligen Chemikalien wurden dann Inhalationsstudien mit Ratten mit Versuchsdauern von mindestens 90 Tagen gesammelt, und diese wurden dann analog wie die Humanstudien beschrieben. Außerdem wurden für die Substanzen mit Humandaten RD_{50} –Werte mit Mäusen (die Konzentration die eine 50%ige Absenkung der Atemrate im Alarietest an Mäusen bewirkt) aus einer aktuellen Sammlung von Alarietests ermittelt.

Anhand dieser Daten wurde geprüft, wie gut die NOAECs aus den Humanuntersuchungen mit den NOAECs aus den Ratteninhalationsstudien, sowie mit RD_{50} x 0.03 aus dem Alarietest (dieser Wert entspricht dem NOAEC) korrelieren. Außerdem wurden Extrapolationsfaktoren (EF) von den NOAECs in den Rattenstudien und von RD_{50} x 0.03 auf die Humanstudien abgeleitet, wofür Mediane, geometrische Mittelwerte, und verschiedene Perzentile angegeben werden.

Wirkungsweise der Reizwirkung

Vor allem Substanzen, die gut wasserlöslich und reaktiv sind, z.B. Formaldehyd führen zu Reizwirkungen in den Augen und den oberen Atemwegen. Dabei werden 2 Arten von Reizwirkung unterschieden: zytotoxische Reizwirkung. und sensorische Reizwirkung, Die sensorische Reizwirkung wird entweder in Humanstudien mit kontrollierter Exposition, oder im Alarietest mit Mäusen nachgewiesen.

Die zytotoxische Reizwirkung am Auge zeigt sich als Rötung der Konjunktiven, Ödeme und Nekrosen. In Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen reagieren vor allem das respiratorische und olfaktorische Epithel in der Nase besonders empfindlich auf Reizwirkungen. Beide exprimieren Cytochrom P450-Enzyme, wobei die Aktivitäten im olfaktorischen Epithel höher sind. Schädigungen können sowohl von der reaktiven Ausgangssubstanz, aber auch von reaktiven Metaboliten verursacht sein. In histopathologischen Untersuchungen werden z.B. Zellproliferation, Metaplasien, Nekrosen, aber auch Tumoren gefunden.

Die sensorische Reizwirkung wird durch freie Nervenendigungen der N. trigeminus vermittelt, die sich bis in die Epithelien des oberen Atemtrakts und der Augen erstrecken. Eine wesentliche Rolle spielt dabei der TRPA1-Rezeptor, an dessen Bindungsstellen viele verschiedene Substanzen oder deren Metaboliten binden können, z.B. Akrolein, Formaldehyd, Wasserstoffperoxid. Durch die Bindung an den Rezeptor werden Mediatoren wie Substanz P freigesetzt, was z.B. zu Gefäßerweiterung, Leukozyteninfiltration oder Degranulation der Mastzellen führt, was als „neurogene Entzündung“ bezeichnet wird. Die sensorische Reizwirkung kann auch durch Gewebsschäden hervorgerufen werden, wie sie in den histopathologischen Untersuchungen in den Tierversuchen gefunden werden. Eine Aktivierung der freien Nervenenden des N. trigeminus ruft spezifische Empfindung hervor, wie Stechen, Kitzeln, Jucken, die in den Fragebogen in den kotrollierten Humanstudien erfasst werden. Außerdem treten physiologische Antworten auf wie Tränen, Augenschluss, verringerte Atemfrequenz, oder eine verringerter Nasendurchfluss. Die verringerte Atemrate ist die Grundlage des Alarie-Tests.

Es gibt Speziesunterschiede in Anatomie, Physiologie und in Atemmustern. In Hinblick auf die Anatomie sind Unterschiede in den Anteilen der verschiedenen Epithelien in der Nase wichtig. Ratten haben einen höheren Anteil (50%) des empfindlichen olfaktorischen Epithels als Menschen (3 %). Wegen der vielen andern Einflussfaktoren kann jedoch nicht grundsätzlich gefolgert werden, dass Menschen weniger empfindlich sind als Ratten. Stattdessen ist eine Einzelfallentscheidung nötig, die die Verteilung einer Substanz im Atemtrakt, Aktivitäten der metabolisierenden Enzyme und Mechanismen der Giftung und Entgiftung in den verschiedenen Epithelien berücksichtigt.

Test Systeme

Humanstudien mit kontrollierter Exposition

Das Studiendesign, das von den meisten Autoren verwendet wurde, ist ein sogenanntes „cross over design“. Gesunde, nicht rauchende Probanden wurden sowohl gegenüber den Kontrollbedingungen als auch der Prüfsubstanz in verschiedenen Konzentrationen ausgesetzt. Die Kontrollbedingung war entweder Reinluft, die Prüfsubstanz in sehr niedriger Konzentration gerade über der der Geruchsschwelle, oder die Substanze, die zur Maskierung des Geruchs der Prüfsubstanz eingesetzt worden war. Die verschiedenen Expositionen lagen meist mehrere Tage bis über eine Woche auseinander, wobei die Reihenfolge der Expositionsbedingungen zufällig war. Die Exposition dauerte meist zwei bis vier Stunden und die Expositionskonzentration war entweder konstant oder variabel

mit mehreren Expositionsspitzen. Die höchste Expositionskonzentration war üblicherweise der MAK-Wert. In den meisten Studien wurde nur eine oder zwei Expositionskonzentrationen untersucht, was die Analyse der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung schwierig macht. Es gab nur wenige Studien mit Exposition über mehrere Tage.

In fast allen Studien wurden Symptome für Nasen- und Augenreizung mit spezifischen Fragebögen erhoben. Außerdem wurden objektive Parameter wie Tränenfilmabrisszeit, Lidschlagfrequenz, aktive anteriore Rhinomanometrie, akustische Rhinometrie, Transportgeschwindigkeit der Nasenzilien und Augenrötung untersucht. Schließlich wurden in verschiedenen Studien Mediatoren wie Substanz P oder verschiedene Interleukine in der Nasenspülflüssigkeit oder auch im Plasma bestimmt.

Allgemein wird befürchtet, dass die Geruchswahrnehmung die Bewertung der Reizwirkung beeinflusst. Allerding zeigen verschiedene Befunde, dass Geruchswahrnehmung und Reizwirkung von den Probanden unterschieden wird. Für einige Substanzen wurde der Geruch als stark bewertet und trotzdem keine Symptome zur Reizwirkung angegeben. In einigen Studien bestätigten Veränderungen objektiver Parameter wie der Lidschlusshäufigkeit die subjektiven Befunde. Schließlich wurde ein unterschiedlicher zeitlicher Verlauf für Geruchswahrnehmung und Wahrnehmung der Reizwirkung beobachtet. Die Geruchswahrnehmung nahm während der Untersuchungsdauer ab, während die Reizwirkung über ein bis zwei Stunden zunahm und dann meist ein Plateau erreichte. Wenn nur die Augen mittels geeigneter Brillen gegenüber der reizenden Substanz exponiert waren, wurde trotz fehlender Geruchswahrnehmung Reizwirkungen berichtet. Im Allgemeinen waren Augen und Nase ähnlich empfindlich für die Reizwirkung, während Lungenfunktionsparameter weniger empfindlich waren.

Reizschwellen

Zusätzlich gibt es auch noch zahlreiche Studien, in denen die Reizschwelle für Nasen- oder Augenreizung beim Menschen bestimmt wurde. Um den Einfluss von Geruch auszuschließen, wurden entweder Personen mit Anosmie untersucht, oder die „Lateralisierungsmethode“ wurde verwendet. Diese beruht darauf, dass die sensorische Reizwirkung über die freien Nervenenden des N. trigeminus vermittelt werden, und die Nasenseite, auf der die Reizwirkung auftritt „lateralisiert“ werden kann. Daher wird auch häufig der Begriff einer „Lateralisierungsschwelle“ verwendet. Für Geruch kann dagegen nicht bestimmt werden, über welches Nasenloch er aufgenommen wird. Üblicherweise waren Reizschwellen mindestens um den Faktor 10 höher als Geruchsschwellen, während die Schwellen für Nasen- und Augenreizung nahezu identisch waren.

Die Reizschwellen werden bei Expositionsdauern von wenigen Sekunden ermittelt, und die Reizschwellen sind deutlicher höher als die NOAECs in Studien mit kontrollierte Exposition. Sie wurden daher nicht dazu verwendet, Extrapolationsfaktoren vom Tierversuch zum Menschen abzuleiten. Die Untersuchungen liefern aber einige nützliche mechanistische Informationen. So wurde gezeigt, dass innerhalb von homologen Substanzgruppen (z.B. aliphatischen Alkoholen, Aldehyden, Säuren, Alkylbenzolen und Ketonen)die Stärke der Reizwirkung mit der Kettenlänger oder dem Molekulargewicht ansteigt. Bei einer Kettenlänge von etwa 7 C-Atomen (je nach Substanzgruppe) wurde keine Reizwirkung mehr gefunden („cut-off point“), was möglicherweise damit zusammenhängt, dass die Substanzen nicht mehr an den Rezeptor binden können. Ein anderer wichtiger Befund aus diesen Studien ist, dass verschiedenen Substanzen synergistisch wirken, d.h. wenn die Versuchspersonen gegenüber der gleichen Konzentration einer Chemikalie entweder allein oder als Gemisch mit anderen Chemikalien exponiert wurden, war die Reizschwelle für die Substanz im Gemisch geringer.

Ereignis-korrelierte Potentiale (EKP) und negative Schleimhautpotentiale (NMP)

EKP und NMP sind elektrophysiologische Messungen der Reizleitung im Gehirn bzw. den Rezeptoren des N. trigeminus in der Nase. In Messungen der EKP wurden die gleichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen gefunden, wie bei Untersuchungen zu den Reizschwellen und bestätigen somit die Bedeutung des N. trigeminus für die sensorischer Reizwirkung.

Inhalationsstudien

Die Richtwertableitungen des AIR beruhen häufig auf Inhalationsstudien mit Ratten oder Mäusen. Für diese gibt es spezifische OECD Testrichtlinien, durch die im Gegensatz zu den Humanstudien sichergestellt wird, dass die Studien vergleichbar sind. Bei der Auswertung der Inhalationsstudien, die im Rahmen dieses Projekts gesammelt wurden, fanden sich Effekte in olfaktorischen und im respiratorischen Epithel, in einigen Fällen auch im Plattenepithel. Bei den Effekten handelte es sich um Vakuolenbildung, eosinophile Ablagerungen, Kernvergrößerung, Entzündung, Degeneration und Nekrose der Zellen und Metaplasien. Häufig betroffene Zellen waren die Riechneurone, Basalzellen, Becherzellen und Bowman´sche Drüsen.

Alarie Test

Der Alarie-Test, der 1981 von Ives Alarie eingeführt wurde, ist ein tierexperimentelles Testsystem für sensorische Reizwirkung. In Mäusen wird die Abnahme der Atemfrequenz gemessen, die als Antwort auf die Exposition gegenüber einer Substanz mit sensorischer Reizwirkung auftritt. Anhand von Messungen mit mehreren Konzentrationen der zu untersuchenden Substanz im Körperplethysmographen wird die RD_{50} ermittelt, d.h. die Konzentration, die die Atemfrequenz um 50 % senkt. Diese dient als Maß, um die Reizwirkung verschiedener Substanzen zu vergleichen. Gemäß verschiedenen Veröffentlichungen korrelierte der RD50 x 0,03 gut mit Reizschwellen, Grenzwerten am Arbeitsplatz und Humanstudien zur sensorischen Reizwirkung. Die Ergebnisse des Alarie-Tests werden auch im regulatorischen Kontext verwendet, z.B. in den Ableitungen von Arbeitsplatzrichtwerten des „Scientific Committee on Exposure Limits“ (SCOEL).

Korrelationsanalysen und Ableitung von Extrapolationsfaktoren

Ratte→Mensch

Im Rahmen dieses Projekts wurden 25 Chemikalien mit geeigneten Humanstudien mit kontrollierter Exposition und mit Ratteninhalationsstudien ermittelt. Eine Analyse der Korrelation der NOAECs von Ratten- und Humanstudien ergab für das Bestimmtheitsmaß für die Korrelation (R^2) einen Wert von 0,75. Damit war die Korrelation erstaunlich gut, wenn man berücksichtigt, dass die NOAECs aus den Humanstudien wenig zuverlässig sind. Um außerdem einen Spezies-EF von der Ratte auf den Menschen zu erhalten, wurden die Datenpaare in zwei Gruppen unterschieden: diejenigen mit verlässlichem NOAEC (9 Chemikalien) und diejenigen mit wenig verlässlichem NOAEC (16 Chemikalien). Der NOAEC aus den Ratteninhalationsstudien wurde nach Extrapolation auf chronische Exposition- durch den NOAEC der Humanstudien mit kontrollierter Exposition für die gleiche Substanz dividiert. Für die Chemikalien mit zuverlässigem NOAEC wurde ein geometrischer Mittelwert von 2,6 für den EF erhalten, das 95. Perzentil war 9,5. Wie erwartet, waren die entsprechenden Maßzahlen für die Gruppe der Chemikalien mit größerer Unsicherheit höher. Daraus lässt sich folgern, dass Studien mit kontrollierter Humanexposition zur sensorischen Reizwirkung mit Expositionsdauern von bis zu 4 Stunden niedrigere NOAECs für reizende Substanzen liefern, als Ratteninhalationsstudien mit chronischer Exposition.

Alarie-Test Maus→Mensch

Insgesamt wurden 19 Chemikalien mit Alarie-Test und geeigneten Humanstudien identifiziert. Die Korrelationsanalyse ergab ein R^2 von 0,83 und lag damit in einem ähnlichen Bereich wie in früheren Untersuchungen und etwas besser als die Korrelationen mit den Ratteninhalationsstudien. Um einen EF zu erhalten wurde analog zu den Rattenstudien verfahren und zwischen Stoffen mit mehr(n=10) und weniger verlässlichen NOAECs (n= 9) unterschieden. Für die Stoffe mit verlässlichem NOAEC wurde ein geometrischer Mittelwert von 1,3 und 95. Perzentil von 5,4 erhalten. Im Gegensatz zum EF für Ratten-Inhalationsstudien bestand nur ein geringer Unterschied zwischen Substanzen mit verlässlichem und wenig verlässlichem NOAEC. Schließlich wurden die NOAECs in den Ratteninhalationsstudien noch direkt mit RD_{50} x 0,03 korreliert. Wie aus der Ergebnissen oben erwartet werden kann, korrelierten die beiden Endpunkte mit einem R^2 von 0,78.

Insgesamt lässt sich folgern, dass auch der Alarie-Test mit Mäusen gut geeignet ist um die sensorische Reizwirkung beim Menschen vorherzusagen, und daher auch für die Ableitung von Richtwerten durch den AIR berücksichtigt werden könnte.

Interindividuelle Unterschiede

Humanstudien mit kontrollierter Exposition und Studien zu Reizschwellen wurden zur Ermittlung von Personengruppen, die besonders empfindlich auf Reizwirkungen reagieren, ausgewertet. Falls möglich, wurde ein EF für interindividuelle Unterschiede für eine empfindliche Personengruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe abgeleitet.

Auf Basis der vorliegenden Daten, konnte keine spezifische Empfindlichkeit für alte Personen, Raucher, Personen mit negativer Voreinstellung, oder Personen mit Allergien gefunden werden.

Für Kinder können mangels Daten nur allgemeine Überlegungen angestellt werden. Aufgrund ihrer höheren Atemfrequenz ist die Exposition des Nasenepithels etwa doppelt so hoch wie bei Erwachsenen. Bis zum Alter von etwa einem Jahr ist außerdem das Cytochrom P450-System noch nicht vollständig ausgebildet. Daher wird allgemein angenommen, dass insbesondere kleine Kinder empfindlicher auf reizende Substanzen reagieren als ältere Kinder oder Erwachsene.

Einige Studien zeigen, dass Frauen etwas empfindlicher reagierten als Männer, insbesondere bei niedrigen Konzentration der reizenden Substanzen. Untersuchungen zu Ereignis-korrelierten Potentialen nach Stimulierung mit Kohlendioxid weisen darauf hin, dass es geschlechtsbedingte Unterschiede in der Verarbeitung der Reizwirkungen gibt.

Schließlich gibt es noch Personen mit Chemikalienunverträglichkeiten (CI). Sie reagieren auf reizende Substanzen bei Konzentrationen, die von den meisten Menschen als unproblematisch bewertet werden, und sie haben wiederkehrende, häufig unspezifische Symptome. Die multiple Chemikalienunverträglichkeit (MCS) stellt eine besonders schwere Form der Chemikalienunverträglichkeit dar. Während CIs bei etwa 25 -35 % der Menschen vorkommt, beträgt die Häufigkeit von MCS 9 bis 16 %. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

In kontrollierten Expositionsstudien reagierten Personen mit Chemikalienüberempfindlichkeit oder MCS empfindlicher als Kontrollen. Insbesondere die subjektiven Befunde zur Reizwirkung waren erhöht, zum Teil bereits vor Expositionsbeginn, aber auch objektive Befunde wie Nasenfluss, Herzratenvariabilität oder Pulsfrequenz waren in einigen Studien verändert. Die höhere Reaktivität bei diesen Personen hing von der jeweils untersuchten Chemikalie ab. Wenn der Geruch einer reizenden Substanz mit einer anderen stark riechenden, nicht reizenden Substanz überdeckt wurde, regierten die Personen nur auf die reizende Substanz.

Aus einigen dieser Studien konnten Faktoren als Basis für einen EF abgeleitet werden. Insgesamt ist ein EF von 20 - wie er aktuell von AIR verwendet wird - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den Studien zur interindividuellen Empfindlichkeit.

Expositionsdauer

In einem vorausgegangenen, vom UBA geförderten Forschungsprojekt waren bereits Extrapolationsfaktoren für die Expositionsdauer für Reizwirkungen in Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen abgeleitet worden. Mit Hilfe der RepDose®-Datenbank des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fraunhofer ITEM), wurden Chemikalien gesucht, zu denen es Inhalationsstudien mit subakuter und subchronischer bzw. subchronischer und chronischer Dauer gab. 10 Substanzen mit Effekten in den Augen oder dem oberen Atemtrakt wurden für eine Extrapolation von subakut→subchronisch gefunden, 40 Substanzen für eine entsprechende Extrapolation von subchronisch→ chronisch. Als Extrapolationsfaktoren (geometrische Mittelwerte) wurden 2,9 (95% Konfidenz-Interfall 1,2 - 6,3) und 1,9 (1,1 - 2,69) erhalten. Sie waren höher als die entsprechenden Extrapolationsfaktoren für systemische Effekte am LOAEC, die 1,9 (1,8 – 3,9) und 1,6 (1,0 – 2,0) betrugen.

Zum Einfluss der Expositionsdauer auf die Reizwirkung beim Menschen sind nur beschränkte Aussagen möglich. Während der Exposition stieg die Intensität der subjektiven Reizsymptome in Augen und Nase üblicherweise an, ebenso wie die Lidschlagfrequenz als objektiver Parameter. Der Anstieg war steiler bei höheren Konzentrationen als bei niedrigeren Konzentrationen. Üblicherweise wurde dann nach 1 bis 2 Stunden ein Plateau erreicht, manchmal nahm die Intensität der Symptome dann auch wieder ab.

Was wiederholte Expositionen betrifft, sind die Ergebnisse widersprüchlich, wahrscheinlich abhängig von der Substanz oder der Konzentration. 5tägige Exposition gegenüber Ammoniak oder Naphthalin führte zu einer Zunahme der Symptome, während 5tägige Exposition gegenüber Ethylacrylat zu einer Abnahme der Symptome führte, was als Hinweis auf eine Gewöhnung gewertet werden kann. Auch eine 3wöchige Exposition gegenüber Essigsäure führte zu einer verringerten Reizschwelle für Essigsäure, was ebenfalls auf eine Gewöhnung hinweist. Um auch Effekte von längerdauernder Exposition zu analysieren, wurden Personen, die gegenüber bestimmten Substanzen am Arbeitsplatz ausgesetzt waren, zusätzlich unter kontrollierten Bedingungen exponiert und mit Kontrollen verglichen. Für Naphthalin, Toluol und Ammoniak wurden stärkere Reizwirkungssymptome als bei den Kontrollen gefunden, während sie nach Exposition gegenüber Aceton niedriger waren. Nach Exposition gegenüber Aceton oder 2-Propanol war die Reizschwelle erhöht, was für diese beiden Substanzen auf eine Gewöhnung hinweist.

Auf Basis der Auswertungen mit RepDose® wird ein EF von 3 für die Extrapolation von subakut auf chronisch im Tierversuch vorgeschlagen. Der gleiche Faktor wird auch für Kurzzeitstudien mit kontrollierter Exposition empfohlen. Falls eine subchronische Inhalationsstudie vorliegt, wird ein EF von 2 als ausreichend angesehen.

Korrektur des Ausgangspunktes der Risikobewertung

Nach dem Basisschema des AIR wird die Ausgangskonzentration für RWII (üblicherweise der LOAEC einer toxikologischen Untersuchung) auf die Situation in Innenräumen mit kontinuierlicher Exposition von 24 Stunden am Tag, an 7 Tagen pro Woche angepasst. Bei den üblichen Expositionsbedingungen von 6 h am Tag an 5 Tagen pro Woche wird dann ein Faktor von 5,6 (24/6 x 7/5) verwendet, durch die der LOAEC oder die „Benchmark Dose“ erniedrigt wird. Gemäß Basisschema kann für reizende Substanzen dieser Faktor entfallen, wenn es Hinweise darauf gibt, dass die Expositionskonzentration wichtiger ist als die Expositionsdauer. Es wurde daher geprüft, ob es Daten gibt, die diese Option allgemein unterstützen oder ihr eher widersprechen.

Studien mit Acrolein, Ethylacrylat, 2-Ethylhexanol, Formaldehyd oder Toluol zeigten alle, dass bei Expositionsbedingungen mit zwischenzeitlichen Expositionsspitzen, die doppelt so hoch waren wie die durchschnittliche Expositionskonzentration, zu höheren subjektiven Symptomen und objektiven Befunden führten wie die die gleiche Durchschnittskonzentration bei kontinuierlichen Bedingungen.

Zusammen mit den oben berichteten Befunden zur Zeitabhängigkeit unterstützt dies die Einschätzung, dass die Expositionskonzentration wichtiger ist als die Expositionsdauer. Der Effekt der Expositionsdauer wird möglicherweise bereits ausreichend durch den Faktor 3 abgedeckt, der oben abgeschätzt wurde.

Pfad zu Pfad Extrapolation

Zur Analyse der Möglichkeit einer Pfad zu Pfad Extrapolation wurden Daten aus einem weiteren Forschungsprojekt am Fraunhofer ITEM mit der RepDose® Datenbank herangezogen. In diesem Projekt war ein EFs von 4,2 für Reizwirkungen (95 % Konfidenz-Intervall: 2 – 8,6) und für systemische Effekte von 1,9 (1,2 – 3,1) abgeleitet worden, der nach Umrechnung der oralen Dosis auf eine systemische Dosis bei Annahme von 100 % oraler Absorption noch zusätzlich erforderlich ist.

Obwohl immer geeignete Inhalationsstudien die Basis für die die Richtwertableitung liefern sollten, kann eine Pfad zu Pfad Extrapolation das Vertrauen in die vorhanden Daten erhöhen und außerdem Information über systemische Effekte und NOAECs liefern, insbesondere in Fällen, wenn für eine Substanz nur ein Alarie-Test und/oder Humanstudien mit kontrollierter Exposition vorliegen.

Vorschlag für die Richtwertableitung für Stoffe, die den Atemtrakt reizen

Richtwerte können auf Humanstudien mit kontrollierter Exposition beruhen, auf Inhalationsstudien mit Ratten oder Mäusen, oder dem Alarie-Test. Außerdem kann auch eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation mit berücksichtigt werden. Es wird ein Vorgehen empfohlen, bei dem nicht nur eine Schlüsselstudie berücksichtigt wird, sondern mehrere geeignete Studien gegeneinander abgewogen werden. Prinzipiell sollte die Qualität der Studien möglichst hoch sein, und die Exposition sollte im jeweiligen Testsystem gut charakterisiert sein.

RWII wird auf Basis des LOAEC für Effekte im oberen Atemtrakt in Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen, dem LOAEC für objektive Befunde und/oder subjektive Befunde in Humanstudien mit kontrollierter Exposition, die „etwas“, „schwach“, oder „kaum“ überschreiten, oder dem RD50 x 0,1 im Alarie-Test. RWI basiert auf dem NOAEC in einer Inhalationsstudie mit Ratten oder Mäusen, der Konzentration in Humanstudien mit kontrollierter Exposition, die zu geringeren Reizsymptomen als „etwas“, „schwach“, oder „kaum“ führt.

In der folgenden Tabelle sind die Extrapolationsfaktoren, die im Rahmen dieses Projekts abgeleitet wurden, mit den von AIR im Basisschema vorgeschlagenen Extrapolationsfaktoren verglichen.

Aufgrund der unspezifischen Bindung von Substanzen mit sensorischer Reizwirkung an TRP-Kanäle und aufgrund von Erkenntnissen aus Untersuchungen zu Reizschwellen, ist es wahrscheinlich dass sich Effekte von verschiedenen Substanzen addieren. Um Kombinationswirkungen zu berücksichtigen, wird daher das Konzept der Gefährdungsindexe vorgeschlagen. Der Gefährdungsindex ist die Summe der Verhältnisse aus Expositionskonzentration und Richtwert für jede Substanz mit Reizwirkung in der Innenraumluft. Wenn der Wert kleiner als 1 ist, ist das Risiko für Kombinationswirkungen annehmbar.

Tabelle: Extrapolationsfaktoren aus diesem Projekt im Vergleich mit Faktoren aus dem Basisschema des Air

Faktor	Dieses Projekt	AIR
Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration	1 Effekte für verschiedene Stoffe stärker abhängig von der Konzentration als von der Expositionsdauer	1 Wenn es für den jeweiligen Stoff Hinweise gibt, dass die Effekte eher von der Konzentration als von der Expositionsdauer abhängen.
Studiendauer Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen	3 Subakut → chronisch 2 Subchronisch → chronisch Faktoren aus einem voraus-gegangenen Forschungsprojekt mit Fraunhofer RepDose®	6 Subakut → chronisch 2 Subchronisch → chronisch
Spezies Extrapolation	3 chronisch Ratte/Maus → Humanstudien mit kontrollierter Exposition (einmalige Exposition, max. 4 h/Tag) aus diesem Projekt	2.5 pharmakodynamische Unterschiede Ratte/Maus→Mensch Kann bei ausreichender Datenlage und Untersuchungen an mehreren Spezies entfallen
Alarie Test Maus	2 RD_{50} x 0.03 → Humanstudien mit kontrollierter Exposition	Nicht angegeben
Interindividuelle Unterschiede	20 Allgemeine Bevölkerung, Kinder eingeschlossen, Abschätzung aus diesem Projekt	5 Allgemeine Bevölkerung für Substanzen mit Reizwirkung 2 Besondere Empfindlichkeit von Kindern
Pfad zu Pfad Extrapolation	5 Faktor aus Forschungsprojekt mit Fraunhofer RepDose®	Nur für systemische Wirkungen

Überprüfung des Vorschlags zur Richtwertableitung mit Chemikalien, die zuvor von AIR bewertet wurden

Der Vorschlag zur Richtwertableitung wurde mit Essigsäure, Propionsäure, 2-Ethylhexanol, Acetaldehyd, Naphthalin und Ethylacetat, für die von Air Richtwerte für die Innenraumluft auf der Basis von Reizwirkungen abgeleitet worden waren, überprüft.

Es wurde gezeigt, dass das Vertrauen in die Richtwertableitung durch Berücksichtigung mehrerer-Tests statt nur einer Schlüsselstudie erhöht werden kann. Eine besondere Rolle kam dabei dem Alarie-Test zu, der bisher von AIR nicht bei der Richtwertableitung berücksichtigt wurde. Für Essigsäure und Propionsäure lag zwar keine Inhalationsstudie mit Ratten oder Mäusen vor, der Alarie-Test in Kombination mit Humanstudien erlaubte aber dennoch eine Richtwertableitung.

Die Richtwerte, die mit den Extrapolationsfaktoren aus diesem Projekt abgeleitet wurden, waren meist etwas höher als die Richtwerte von AIR. Der wesentliche Unterschied kommt durch die fehlende zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration (meist Faktor 5,6) nach dem Vorschlag aufgrund der Projektdaten zustande. Obwohl das Weglassen der zeitlichen Anpassung auch im Basisschema als Möglichkeit angegeben ist, erfolgte dies bei in den Beispielen, die hier analysiert wurden, nur bei

Ethylhexanol. Bei anderen Substanzen wurde sie – möglicherweise um auf der sicheren Seite zu bleiben – beibehalten. Auf der anderen Seite wurde aufgrund der Resultate dieses Projekts ein Speziesextrapolationsfaktor von 3 für Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen und von 2 für RD_{50} x 0,03 vom Alarie-Test verwendet. Der im Basisschema prinzipiell vorgesehene Faktor von 2,5 für pharmakodynamische Unterschiede wurde in den Ableitungen des AIR nicht berücksichtigt.

Forschungsbedarf

Es gibt zu wenige Humanstudien mit kontrollierter Exposition, in denen mehr als eine Konzentration geprüft wurde, und mit Exposition an mehr als an einem Tag. Es sollten Forschungsprojekte initiiert werden, die darauf einen Schwerpunkt legen.

Das Phänomen der MCS ist immer noch nicht ausreichend verstanden. Da es wichtig für die Richtwertableitung des AIR ist, wird vorgeschlagen, eine systematische Literaturrecherche dazu durchzuführen, und die Datenlage zu bewerten. Außerdem sind weitere Studien nötig, in denen die Auswahl der Probanden verbessert wird, und verstärkt objektive Parameter untersucht werden.

Ein interessanter objektiver Parameter, ist die Herzratenvariabilität. Sie könnte künftig in Humanstudien mit kontrollierter Exposition gemessen werden, an Personen mit Beschwerden durch Belastungen in Innenräumen, aber auch in Tierversuchen.

Der Alarie Test wurde in diesem Projekt als nützlich zur Unterstützung der Richtwertableitung bewertet. Seine Anwendung könnte noch verbessert werden, wenn auch die Information zur Steilheit der Dosis-Wirkungs-Beziehung und zum zeitlichen Verlauf berücksichtigt werden würden. Außerdem könnten mit diesem Test auch noch sensorische Reizwirkungen von Effekten auf die Lunge unterschieden werden.

Es gibt zahlreiche Werte für Irritationsschwellen. Sie können für Risikobewertung nicht verwendet werden, weil die Schwellen in diesen Experimenten mit Expositionsdauer von Sekunden höher sind als die Effektkonzentrationen in Humanstudien mit kontrollierter Exposition. Man könnte aber überprüfen, ob die beiden Größen korrelieren und somit die Datenbasis für die Richtwertableitung erhöhen.

Es besteht die Möglichkeit, dass es Kombinationswirkungen bei Exposition gegenüber mehreren Substanzen in der Innenraumluft gibt. Die Literatur zu Kombinationswirkungen sollte geprüft werden, und die Ergebnisse in ein Risikobewertungskonzept für Innenraumluft einfließen. Außerdem sollten Forschungsprojekte angestoßen werden, die dieser Fragestellung nachgehen.

Schließlich könnte die Datensammlung im Rahmen dieses Projekts noch dazu genützt werden, Chemikalien zu ermitteln, für die noch von AIR Richtwerte für die Innenraumluft abgeleitet werden könnten.

Summary

Introduction

Irritation of the eyes or the upper respiratory tract are often the cause of complaints about quality of indoor air and are often the critical effect, when the German Committee for Indoor Air Guide Values (Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) derives guide values for indoor air. The AIR distinguishes "Richtwert" II (RW II) and RW I. RW II represents the threshold for effects for chemicals in indoor air, while at or below RW I no adverse effects are expected.

The approach of AIR for deriving Guide values is described in a specific guide document ("Basisschema"). For deriving the RWII, the LOAEC of the critical inhalation study is taken as point of departure and adjusted to continuous exposure. The resulting value is subdivided by a factor of 2.5 to account for toxikodynamic differences between humans and animals, a factor of 2 for extrapolating from subchronic to chronic duration, a factor of 10 for interindividual differences and a factor of 2 for accounting for the special sensitivity of children. With the exception of the factor for special sensitivity of children, this procedure is the same as proposed by the European Chemicals Agency (ECHA). In the case of (sensory) irritation, the correction of the point of departure may be omitted. Factors for extrapolation of exposure duration may be adjusted and the factor for interindividual variability may be lowered to 5 instead of 10. RW I is derived accordingly based on the NOAEC of the critical study.

Usually, the guide values are based on inhalation studies with rats or mice, but sometimes also on human short term controlled exposure studies. There are, however, uncertainties, whether the extrapolation factors described above, or the deviations, described for irritating substances, are justified. Therefore the purpose of this research project was, to analyse the anatomic and physiologic basis of irritation effects in different species and to assess systematically, which extrapolation factors should be applied for irritating substances, and to develop an overall concept for deriving guide values for irritating chemical in indoor air.

Method

Controlled human exposure studies were searched in PubMed and LIVIVO. Suitable studies were selected according to the following criteria: investigation of irritation (i.e. subjective symptoms or objective parameters), at least one test concentration and a control, at least 5 persons exposed, duration of exposure at least one hour. Investigations with mixtures and with particles were excluded. For suitable human studies, experimental details, NOAECs, LOAECs and effects at the LOAEC were recorded. For chemicals with controlled human exposure studies inhalation studies with rats with durations of at least 90 days were collected and described similar to the human studies. RD_{50} values with mice (the concentration that caused a 50 % depression in the respiratory rate of mice) were obtained from a recent compilation of Alarie tests.

The quality of the correlation of NOAECs in controlled human exposure studies with NOAECs from rat studies and with RD50 x 0.03 of the Alarie test was determined. This value can be taken as a substitute for the NOAEC as proposed by Alarie. In addition, extrapolation factors (EF) from NOAECs of rat studies (adjusted to chronic exposure) and from RD50 x 0.03 to NOAECs from controlled human studies were derived, providing medians, geometric means and different percentiles.

Mechanisms of Irritation

Mainly, substances that are highly water soluble and reactive cause irritation of the eyes and the upper respiratory tract. Generally two types of irritation are distinguished: cytotoxic irritation and sensory irritation.
Cytotoxic irritation of the eye is characterized by redness of the conjunctivae, oedema and necrosis. In inhalation studies with rats and mice the respiratory and the olfactory epithelium in the nose are especially sensitive to cytotoxic irritation. Both epithelia express cytochrome P450 enzymes, with

higher activities in the olfactory epithelium. As a consequence damage may be caused both, by the original substance and by metabolites. Changes observed in histopathological examinations involve e.g. cell proliferation, metaplasia, necrosis and tumours.

Sensory irritation is mediated by free nerve endings of the trigeminal nerve, which extend to the epithelia of the upper respiratory tract and the eye. A wide variety of chemicals or their metabolites can bind to the TRPA1 receptor in these nerve endings, e.g. acrolein, formaldehyde, hydrogen peroxide. Binding causes release of mediators such as substance P, which initiates e.g. vasodilation, leukocyte infiltration or mast cell degranulation, called “neurogenic inflammation”. Sensory irritation can also be initiated by tissue damage, as observed in histopathological examinations in animal studies. Activation of the nerve cells leads to pungent, tingling, itching sensations, which can be assessed in questionnaires in controlled human exposure studies. In addition physiological responses are observed such as lacrimation, eye blinking, reduced respiratory rate, as well as reduced nasal flow. The reduced respiratory rate forms the basis for the Alarie-Test.

There are species differences in anatomy, physiology, and breathing patterns. With respect to anatomy, differences in proportions of different epithelia in the nose are important. Rats have a higher proportion (50 %) of sensitive olfactory epithelium than humans (3 %). Due to the many other influencing factors, it is, however, not possible to conclude, that generally humans are less sensitive than rats. It rather deserves a decision on a case by case basis, which takes into consideration also the distribution of a chemical in the respiratory tract, activities of metabolizing enzymes, mechanisms of toxification and detoxification in the different epithelia.

Test Systems

Controlled Human Exposure Studies

The study design used by most authors is a “crossover design”. Healthy non-smoking subjects were exposed at different time points either to the control condition or the test substance at different concentrations. As control served either air, the test substance at a concentration just above the level of odour detection or the substance that was used for masking the odour of the test substance. The exposure sessions were separated by several days, usually at least one week. The sequence of exposure conditions were permuted randomly. Exposure lasted usually two to four hours. Either constant or variable concentrations were applied. The highest exposure concentration usually corresponded to the MAK value. In most controlled exposure studies only one or two exposure concentrations were tested, which rendered assessing dose-response difficult. Only few studies were available, where exposure lasted for more than one day.

In almost all studies symptoms of irritation of the nose and eyes were assessed by specific questionnaires. In addition, objective parameters were investigated, such as tear film breakup time, eye blinking frequency, active anterior rhinomanometry, acoustic rhinometry, nasal mucociliar transport time, and redness of the eye. Furthermore, in several studies mediators of inflammation such as Substance P, or different interleukins were measured in nasal lavage or plasma.

There is concern, that perception of odour might influence rating of symptoms of irritation. However, several findings indicate, that odour and irritation can be distinguished. For some chemicals odour was rated high, nevertheless, no irritation symptoms were reported. In several studies, objective measurements such as eye blink frequency confirmed the subjective findings. Finally, a different time course was observed: odour perception decreased during the exposure duration, while the perception of irritation rather increased during one to two hours and then reached a plateau. When only the eyes were exposed with specific goggles, irritation was still detectable. Generally eye and nose were equally sensitive to irritation, while lung function parameters were less sensitive.

Studies on thresholds of irritation

There are also numerous studies, where the threshold of irritation was determined in humans in the eyes or nose. For ruling out the influence of odour, either anosmics were tested or the "lateralization method" was used. The latter relies on the fact that sensory irritation is mediated by the free nerve endings of the trigeminal nerve in the nose, and thus, can be localized to one side of the nose, while for odour, this is not possible. Usually thresholds for sensory irritation were at least tenfold higher than thresholds for odour detection. Thresholds for irritation of the nose or the eyes were nearly identical.

This study design involves exposure duration of only seconds, and thresholds of irritation are much higher than NOAECs in controlled exposure studies with much longer duration. Therefore, they were not used for deriving an EF from animal studies to humans. The investigations provide, however, some useful mechanistic information. It was shown that within homologous groups of chemicals (e.g. aliphatic alcohols, aldehydes, acids, alkyl benzenes, and ketones) the irritating potency increases with chain length or molecular weight. At a chain length of at least 7 carbon atoms there is a cut-off point, above which no irritation is observed any more, possibly due to absence of receptor binding. Another important finding from these studies is, that different chemicals act synergistically, i.e. when the same concentration of a chemical is applied either alone or in a mixture with other chemicals, the threshold of irritation was lower, if the chemical was in a mixture.

Event Related Potentials (ERP) and Negative Mucosal Potential (NMP)

ERP and NMP are electrophysiological measurements of processing chemosensory stimulants of the N. trigeminus either in the brain or in the nociceptors in the nose, respectively. The same structure-activity-relationship was found as for the irritation thresholds described above, thus confirming the role of the N. trigeminus in sensory irritation.

Inhalation studies

Inhalation studies with rats and mice are used frequently by AIR for deriving guide values. Specific testing guidelines from OECD are available, that – in contrast to the human studies – ensure comparability between different studies. When evaluating the inhalation studies that were collected in this project, it was found that mainly, the olfactory, respiratory and to a lesser degree the squamous epithelium in the nose were affected. Effects involved formation of vacuoles, eosinophilic debris, enlargement of nuclei, inflammation, degeneration and necrosis of cells and metaplasia. Affected cells were olfactory neurons, basal cells, goblet cells and Bowman´s glands.

Alarie Test

The Alarie test, introduced 1981 by Ives Alarie is an animal test on sensory irritation. In mice decreased respiration rate as a response to sensory irritants is measured with several dose levels of the test substance in a body plethysmograph The RD_{50}, the concentration that decreases the respiration rate by 50 % serves as measure to compare the irritating potency of different chemicals. According to several publications, RD_{50} values x 0.03 correlate with irritation thresholds, threshold limit values for work places and human studies on sensory irritation. Results of the Alarie-Test are used for regulatory purposes, e.g. for establishing exposure limits for workplaces by the Scientific Committee On Exposure Limits (SCOEL).

Correlations and Derivation of Extrapolation Factors

Rats → Humans

In this project, overall 25 studies were identified with both, suitable human studies with controlled exposure and rat inhalation studies. A correlation was found for the NOAECs in the rat studies with the NOAECs in the controlled human exposure studies with $R^2 = 0.75$. In view of the many uncertainties in the human studies, this was considered as rather good.

For obtaining a species EF from rats to humans, the data pairs were subdivided into two groups: those with rather reliable NOAEC (9 chemicals), and those with much uncertainty (16 chemicals). The NOAEC from the rat inhalation studies –after extrapolation to chronic duration – was divided by the NOAEC of the human controlled exposure studies. For the chemicals with reliable NOAEC a geometric mean of 2.6 was obtained as EF. The 95th percentile was 9.5. As can be expected, for the chemicals with high uncertainty the corresponding figures were much higher. Based on these analyses, it can be concluded that controlled human exposure studies with exposure durations up to 4 hours with the endpoint sensory irritation provide lower NOAECS for irritating chemicals than findings in histopathology in rat studies.

Alarie-Test with Mice → Human NOAEC

Overall 19 chemicals were identified with both, human studies and Alarie tests in mice. A correlation was found for RD_{50} x 0.03 and the NOAEC in human studies with $R^2 = 0.83$, which was similar to the one observed by other authors with different studies and better than the correlation of rat inhalation studies with human studies.

For obtaining a species EF from mice tested in the Alarie test to humans, chemicals with reliable NOAEC in controlled human exposure studies (10 chemicals) were distinguished from those with a high degree of uncertainty (9 chemicals). For the chemicals with reliable NOAEC a geometric mean of 1.3 was obtained as EF, the 95th percentile was 5.4. In contrast to the rat inhalation studies there was only a small difference between chemicals with low and high uncertainty. Finally, for 15 chemicals with both, rat inhalation studies and Alarie Tests, the NOAECs from the rat inhalation studies and the RD_{50} x 0.3 values from the Alarie Test with mice were subjected to a correlation analysis. As can be expected from the results before, there was an acceptable correlation with an $R^2 = 0.78$.

In conclusion, the Alarie Test with mice is suitable for predicting sensory irritation in humans and should be used for deriving guide values by AIR.

Interindividual Differences

Controlled human exposure studies as well as studies on irritation thresholds were examined, whether they provide information on subgroups that may be especially sensitive to irritating chemicals. If possible, an EF accounting for differences of a sensitive subgroup compared to a control group was derived.

Based on the available data, no special sensitivity could be identified for old people, smokers, persons with negative affectivity, or persons with allergies.

For infants, due to lack of data, only some general considerations can be made. Infants receive an up to 2fold higher dose per surface area of the nasal epithelia due to their higher respiratory rate. In addition the cytochrome P450 system up is not fully developed until the age of about one year. Therefore, it is generally assumed that infants are more susceptible to irritant chemicals than children of older age or adults.

Several studies show that women may be somewhat more susceptible than men, especially at low concentrations of the irritating chemicals. There seem to be differences between sexes in processing of irritant stimuli as assessed by event related potentials during exposure to carbon dioxide stimuli.

In addition, there are persons with chemical intolerance (CI) or multiple chemical sensitivity (MCS). They are especially sensitive to irritant chemicals at concentrations that most people regard as unproblematic and experience a complex array of recurrent unspecific symptoms. MCS reflects a severe form of CI. While CI occurs in different countries in 25 to 33 % of the people, the prevalence for MCS ranges from 9 to 16 %. Women are more frequently affected than men.

In controlled exposure studies, persons with CI or MCS reacted more sensitive to exposure with irritant chemicals than controls without chemical intolerance. Subjective symptoms of irritation were increased (sometimes already before start of exposure), but also objective symptoms such as nasal flow, heart rate variability or pulse rate were changed in some studies. The higher reactivity was chemical dependent. When odour of an irritating substance was masked, persons with chemical intolerance reacted only to the irritating but not to the odorous substance.

From some of these studies, factors accounting for special sensitivity of these persons could be derived. Overall, an EF of 20 - as actually used by AIR - is consistent with the results of studies addressing interindividual differences.

Exposure Duration

Based on inhalation studies with rats and mice, assessment factors for exposure duration for irritating effects had already been derived in a previous research project. By using the database RepDose® established at the Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (Fraunhofer ITEM), chemicals were searched with either, subacute and subchronic, or subchronic and chronic inhalation studies in rats or mice. 10 chemicals were identified with effects in the eyes or the respiratory tract at the LOAEC for subacute→subchronic extrapolation, and 40 chemicals for subchronic→chronic extrapolation. The extrapolation factors (geometric means) obtained based on these study pairs were 2.9 (95% confidence interval 1.2 – 6.3) and 1.9 (1.1 – 2.6), respectively. They were higher than the corresponding extrapolation factors from studies with systemic effects at the LOAEC, which were 1.9 (1.8 – 3.9) and 1.6 (1.0 – 2.0), respectively.

For humans, only limited information is available on the influence of exposure duration. During an exposure session usually the intensity of the subjective symptoms for irritation of eye and nose increased and also objective parameters like blinking frequency increased. The increase was steeper for higher exposure concentrations, compared to lower exposure concentrations. Usually, after 1 to 2 hours a plateau was reached, sometimes the intensity of ratings afterwards even decreased.

Concerning repeated exposures, the results were contradictory, possibly depending on type of chemical and concentration of the chemical. 5 days exposure to ammonia or naphthalene resulted in an increase of symptom ratings, while during 5 days of exposure to ethyl acrylate, symptom ratings decreased indicating adaptation. 3 week exposure to acetic acid led to a decreased threshold for sensory irritation also indicating adaptation. To assess effects of longer exposure durations, chamber studies with persons with previous exposure at workplaces were performed, which were compared to unexposed controls. For naphthalene, toluene and ammonia higher symptom ratings or objective findings, were found in persons with previous exposure at workplaces, while they were lower after exposure to acetone. The threshold of sensory irritation was increased for acetone and 2-propanol indicating adaptation as well.

Based on the analyses with RepDose® an EF of 3 is proposed to adjust for chronic exposure conditions, if a subacute study is available. The same factor is also suggested for controlled human short term exposure studies. In case of subchronic studies an EF of 2 is considered as sufficient.

Correction of Point of Departure (POD)

According to the Guide Document of AIR, the POD (usually the LOAEC of a toxicological study) is adjusted to the indoor situation with continuous exposure of 24 h per day and 7 days per week. By taking into account the usual exposure condition of the experimental studies with 6 h per day, 5 days per week, usually a factor of 5.6 (24/6 x 7/5) is used, by which the LOAEC or Benchmark dose are lowered. For irritating chemicals, this factor may be omitted according to the Guidance document, if there are indications that the exposure concentration is more important than the exposure duration. Therefore it was evaluated, whether there are data are available that support or contradict this option in general.

Studies with acrolein, ethyl acrylate, 2-ethylhexanol, formaldehyde, or toluene, all showed that for the same time weighted average concentration, exposure conditions with intermittent peaks of double the TWA lead to higher subjective symptoms of irritation as well as objective findings than the same TWA concentration under continuous exposure.

This – together with the results reported above – supports the view that exposure concentration is more important than exposure duration. The effect of exposure duration may already be sufficiently covered by the factor of 3 as described above.

Route-to-Route Extrapolation

To analyse also the possibility of route-to-route extrapolation, data from a research project at Fraunhofer ITEM with the RepDose® Database were taken into account. The EF derived for irritation of the eyes and respiratory tract was 4.2 (95 % confidence interval: 2 – 8.6) and for systemic effects 1.9 (1.2 – 3.1). This factor is to be applied after calculating the systemic dose after oral uptake, assuming 100 % absorption.

Although it is always preferable to have adequate inhalation studies, route-to-route extrapolation may improve confidence in the available data and may also provide information on systemic effects and NOAECs, if for a chemical only an Alarie-Test and/or a controlled human exposure studies are available.

Proposal for Derivation of Guide Values for Respiratory Irritants

Guide values may be based on human studies with controlled exposure, inhalation studies with rats or mice, or the Alarie Test. In addition route-to-route extrapolation from the oral route may be considered. In general, a weight of evidence approach is recommended, that takes into consideration not only one key study, but several suitable studies. Generally, the quality of the studies used, should be as high as possible, the exposure in the studies used should be well characterized.

RWII is based on the LOAEC for effects in the upper respiratory tract in an inhalation study with rats or mice, the LOAEC for objective findings and/or subjective symptoms higher than “somewhat”, “weak” or “hardly at all” in controlled human exposure studies, or RD50 x 0.1 in the Alarie Test. RWI is based on the NOAEC of an inhalation study, absence of objective findings and/or subjective symptoms up to “somewhat”, “weak” or “hardly at all”, or RD50 x 0.03 in the Alarie Test.

In the following Table, extrapolation factors that were assessed in this project are compiled and are compared with those currently applied by AIR.

Table: Extrapolation factors from this project in comparison to the guidance document of AIR

Factor	This project	AIR
Correction of POD	1 Effects of different chemicals are rather concentration dependent than dependent on exposure duration	1 If effects are rather concentration dependent than dependent on exposure duration. Otherwise correction.
Study duration inhalation studies with rats and mice	3 Subacute → chronic 2 Subchronic → chronic Factors from previous research project with Fraunhofer RepDose®	6 Subacute → chronic 2 Subchronic → chronic
Species extrapolation Inhalation studies with rats and mice	3 Chronic rat/mouse → controlled human exposure (single exposure, max 4 h/day) from this project	2.5 Pharmacodynamic differences rat/mouse→human not necessary in case of sufficient data and more than one species investigated
Alarie Test Mice	2 RD_{50} x 0.03 → human controlled exposure studies	Not specified
Interindividual differences	20 General population, combined estimate from this project	5 General population, for irritating substances 2 Special sensitivity of children
Route-to-route extrapolation	5 Factor from previous research project with Fraunhofer RepDose®	Only in case of systemic effects

Due to the mechanism of action of sensory irritants by binding to TRP-channels in a non-specific manner, and based on studies on thresholds of irritation, additivity of effects is probable. Therefore, for assessing risks of combined exposures, it is proposed to follow the hazard index approach. The hazard index is the sum of the ratios between exposure concentration and the guide value for each irritant chemical observed in indoor air. When the value is less than 1, the combined risk is considered acceptable.

Evaluation of the Approach with Chemicals formerly Evaluated by AIR

The approach proposed above was evaluated with acetic acid, propionic acid, 2-ethylhexanol, acetaldehyde, naphthalene, and ethyl acetate, for which previously guide values had been derived by AIR based on sensory irritation.

It was shown, that by taking all types of studies into account in a weight of evidence approach, the confidence in the guide value derived can be increased. Especially, the Alarie Text, that up to now had not been used for deriving guide values by air, proved to be useful. Although for acetic acid and propionic acid, no inhalation study was available with rats or mice, the Alarie Test in combination with human studies allowed derivation of a guide value.

Guide values, derived according to the extrapolation factors proposed in this report, are in most cases somewhat higher than those, derived by AIR. The major discrepancy comes from the correction of the POD (factor 5.6). As also proposed in the guidance document of AIR, and according to the results of

this project, no correction of the POD, was performed. In the examples analysed, the correction of the POD was omitted only for 2-ethylhexanol by AIR. For the other chemicals it was applied, obviously for precautionary reasons. On the other side, according to the results of this project, a species extrapolation factor of 3 was used for inhalation studies with rats and of 2 for the RD_{50} x 0.03 from the Alarie Test with mice. The factor of 2.5 for pharmakodynamic differences as proposed in the guidance document of AIR, was not applied in the evaluations of AIR.

Research Needs

There is a lack of controlled human exposure studies with more than one concentration and with longer exposure than for one day. Research projects should be initiated that focus on these aspects.

Multiple chemical sensitivity is still not well understood. As it is important for derivation of guide values, it is proposed to perform a systematic literature search and to evaluate the existing knowledge. In addition, further studies are necessary with improved selection of volunteers and assessment also of objective parameters.

An interesting objective parameter which could be included in future studies, could be the heart rate variability, which can be assessed under controlled exposure situations but also in persons with health problems due to chemicals in indoor air and also in laboratory animals.

The Alarie Test was useful for deriving guide values in this project. Its use may even be improved by investigating dose-response or time dependency of effects. In addition, distinguishing sensory irritation and effects on the lung may be possible in this test.

There are numerous irritation thresholds available. They cannot be used for risk assessment, because the thresholds in these experiments with exposure of only seconds are much higher than effect levels in controlled human exposure studies. It may, however, be investigated, if there is a correlation between both types of experiments, in order to increase the data basis for deriving guide values.

Combined effects of chemicals in indoor air may be possible, based on mechanistic considerations and experiments on irritation thresholds. The literature on combined effects should be evaluated, and then results should be integrated in the risk assessment concept on irritating substances. In addition research projects should be initiated that address this question specifically.

Finally, based on the compilations in this research project, chemicals may be identified, for which guide values for indoor air can be derived by AIR.

1 Einführung

1.1 Bedeutung der Reizwirkung

Reizwirkungen sind häufig der Anlass für Beschwerden in Innenräumen. So zeigt eine neuere Studie in 8 europäischen Ländern bei Büroangestellten eine Prävalenz von 22 % für brennende oder gereizte Augen, 22 % für tränende oder juckende Augen und 23 % für Halsreizungen (Bluyssen et al. 2016). Reizwirkungen im Atemtrakt bilden auch häufig die Basis für Arbeitsplatzgrenzwerte. So waren Reizwirkungen der kritische Effekt in 40 % der 141 Arbeitsplatzgrenzwerte in Schweden in der Zeit von 1999-1998 (Nielsen et al. 2007) und bei 40% der MAK-Werte (Brüning et al. 2014). Auch bei den Richtwertfestlegungen des AIR stehen häufig Reizwirkungen im Vordergrund, z.B. bei den in letzter Zeit abgeleiteten Richtwerten zu Ethylacetat, Acetaldehyd, 2-Ethylhexanol und Naphthalin (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2013a, b, c; 2014).

1.2 Regulatorischer Hintergrund

Die aktuelle Vorgehensweise zur Richtwertableitung des AIR schließt auch die Richtwertableitung für reizende Substanzen ein und ist in der ersten Fortschreibung des Basisschemas beschrieben (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012a). Im Idealfall werden die Richtwerte aus geeigneten Humandaten abgeleitet. Meist dienen aber tierexperimentelle Studien (chronisch, subchronisch, subakut) als Basis für die Richtwertableitung. In diesem Fall muss vom Tierversuch auf den Menschen extrapoliert werden.

Ausgangspunkt für eine Richtwertableitung des AIR ist der LOAEC. Zunächst erfolgt eine zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration. Bei tierexperimentellen Inhalationsstudien beträgt die Expositionsdauer meist 6 Stunden pro Tag über 5 Tage pro Woche. Zur Übertragung auf die Expositionsbedingungen des Menschen in Innenräumen an 24 Stunden pro Tag und 7 Tagen pro Woche wird dann der LOAEC mit einem Faktor von 5,6 korrigiert. Die Ausgangskonzentration wird dann durch geeignete Extrapolationsfaktoren dividiert. Bei Extrapolation von subchronischer bzw. subakuter auf chronische Exposition, werden im Allgemeinen die Faktoren 2 bzw. 6 verwendet. Zudem wird zur Berücksichtigung von toxikodynamischen Speziesunterschiede mit dem Faktor 2,5 von der Ratte bzw. Maus auf den Menschen extrapoliert. Darüber hinaus müssen beim Menschen empfindliche Personengruppen (Intraspeziesunterschiede) berücksichtigt werden. Hierfür verwendet der Ausschuss üblicherweise einen Faktor von 10. Die von AIR verwendeten Extrapolationsfaktoren stimmen weitgehend mit denen der Europäischen Chemikalienbehörde (ECHA 2012) überein. Allerdings wird zusätzlich – abweichend von der ECHA – ein Faktor von 2 eingesetzt zur Berücksichtigung der besonderen Empfindlichkeit von Kindern.

Wenn die sensorische Reizwirkung im Vordergrund steht, kann laut Basisschema auf die zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration verzichtet werden. Für die Zeitextrapolation ist bei Studien zur sensorischen Irritation zu prüfen, ob ein Extrapolationsfaktor für die Studiendauer angemessen ist. Zudem kann im Fall von Nasenreizung der Faktor für die interindividuelle Variabilität von 10 auf 5 gesenkt werden.

1.3 Probleme bei der Bewertung

Bei vielen dieser Grenzwerte herrscht eine gewisse Unsicherheit, da entweder nur Daten aus Tierversuchen vorliegen, in Studien an Arbeitsplätzen häufig Unklarheiten über Expositions- und Effektmessungen herrschen, oder in experimentellen Expositionen mit Freiwilligen nur kleine Stichproben untersucht wurden.

Im Tierversuch und beim Menschen werden unterschiedliche Parameter untersucht bzw. unterschiedliche Effekte gefunden: Reizende Substanzen verursachen in Inhalationsstudien mit Ratten und Mäusen morphologische Veränderung im Atemtrakt, die histopathologisch nachweisbar sind.

Demgegenüber lassen sich sensorische Reizungen mit dem sogenannten Alarietest mit Mäusen (Alarie et al. 1998) quantifizieren. Hier wird diejenige Konzentration einer Substanz ermittelt, die zu einer 50%igen Reduktion der Atemfrequenz führt. Beim Menschen hingegen werden subjektive Daten mittels Fragebogen erhoben (z. B. Reizungen der Augen oder der oberen Atemwege) oder physiologische Parameter gemessen (z. B. Veränderungen der Lidschlagfrequenz, der Nasendurchlässigkeit oder Marker-Konzentrationen in der Nasenspülflüssigkeit). Es stellt sich nun die Frage, inwieweit sich anhand der beobachteten Effektkonzentration in Tierversuchen Effektkonzentration beim Menschen vorhersagen lassen, bzw. wie L/NOAECs auf den Menschen zu extrapolieren sind.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Richtwertableitung sind interindividuelle Unterschiede. Für die Richtwertableitung des AIR ist es wichtig, auch mögliche empfindliche Gruppen wie Kinder oder ältere Menschen zu berücksichtigen. Dabei stellt sich die Frage, ob bei lokal wirksamen Substanzen ein ähnlich hoher Faktor nötig ist wie bei systemisch wirksamen, da ja durch die lokale Wirkung das Wirkungsspektrum eingeschränkt ist, und somit auch geringere Unterschiede im Stoffwechsel der Reizstoffe bestehen. Im Basisschema wurde daher aufgrund eines Vorschlags von Nielsen et al. (2007) die Möglichkeit eingeräumt, den Faktor für interindividuelle Unterschiede auf 5 zu reduzieren.

Schließlich stellt sich die Frage, wie der zeitliche Verlauf dieser Effekte ist, und ob die im Basisschema vorgegebenen Zeit-Extrapolationsfaktoren auch für reizende Stoffe anwendbar sind. In einem Forschungsvorhaben mit der Fraunhofer Datenbank RepDose® konnte für Inhalationsversuche an Nagern gezeigt werden, dass die morphologischen Veränderungen im Atemtrakt mit der Studiendauer ansteigen und es konnten auch Extrapolationsfaktoren von subakuter auf subchronische bzw. subchronischer auf chronische Dauer abgeleitet werden (Schröder et al., 2015). Im Fall von sensorischen Reizwirkungen ist laut Basisschema (Umweltbundesamt 2012) im Einzelfall zu prüfen, ob ein Extrapolationsfaktor für die Studiendauer angemessen ist, da angenommen wird, dass die Effekte eher von der Konzentration als von der Gesamtdosis abhängen.

In diesem Gutachten werden nun die oben beschriebenen Extrapolationsfaktoren für den Endpunkt Reizwirkung systematisch überprüft. Dazu wurden Kurzzeithumanstudien mit kontrollierter Exposition zum Endpunkt Reizwirkung ausgewertet und mit Effektkonzentrationen aus Inhalationsstudien an Ratten bzw. mit Ergebnissen aus dem Alarie-Test mit Mäusen verglichen. Zudem wurden interindividuelle Unterschiede mittels verschiedener Humanstudien analysiert.

Aus den daraus abgeleiteten Erkenntnissen sowie Erkenntnissen aus früheren Projekten am Fraunhofer ITEM wird dann ein Risikobewertungskonzept für Stoffe mit sensorischer Reizwirkung vorgeschlagen.

2 Vorgehensweise

2.1 Auswahlkriterien für Studien

2.1.1 Humanstudien

Eine Schlüsselrolle für die Fragestellungen in diesem Projekt kommt Kurzzeit-Humanstudien mit kontrollierter Exposition zu. Zur Auswahl geeigneter Studien wurden anhand der Erfahrung aus einem früheren Projekt (Pohlenz-Michel et al. 2007) sowie anhand von Übersichtsartikeln (Brüning et al. 2014; Doty et al. 2004b; Nielsen et al. 2007) Kriterien für die Auswahl von relevanten Humanstudien entwickelt.

2.1.1.1 Studientypen

Studien an Arbeitsplätzen
Studien an Arbeitsplätzen wurden mit wenigen Ausnahmen ausgeschlossen. Es besteht immer die Möglichkeit einer Mischexposition. Zudem ist die Erfassung der Exposition meist Raum- und nicht personenbezogen, womit die individuelle Exposition nicht ausreichend genau ermittelt werden kann. Anders als in Innenräumen können– abhängig von bestimmten Arbeitsprozessen - Expositionsspitzen auftreten, die eine Vergleichbarkeit erschweren.

Studien zur Bestimmung der Reizschwelle (Lateralisierungsversuche)
Diese beinhalten nur eine sehr kurzfristige Exposition von Sekunden bis Minuten, die somit nicht mit der Belastung in Innenräumen vergleichbar ist. Die Reizschwellen liegen erheblich höher als Effektkonzentrationen in Studien mit kontrollierte Exposition in Expositionskammern (Nielsen und Wolkoff 2017; Pohlenz-Michel et al. 2007; van Thriel et al. 2006). Lateralisierungsversuche wurden daher nicht für den Vergleich mit Tierversuchen herangezogen. Sie wurden aber berücksichtigt zur Analyse von interindividuellen Unterschieden und mechanistischen Fragestellungen.

Untersuchungen mit Probanden mit kontrollierter Exposition
In diesem Projekt wurden nur Untersuchungen mit Probanden mit kontrollierter Exposition ausgewertet, die den „Goldstandard“ darstellen (Nielsen und Wolkoff 2017).

2.1.1.2 Relevante Endpunkte

Geeignete Studien wurden nach den folgenden Kriterien ausgewählt:

- Reizwirkung untersucht
  Dies schließt mindestens einen der folgenden Parameter ein (zur Erläuterung siehe 4.1.4)
- Erfassung der subjektiven Reizwirkung in Augen, Nase, Hals
- Lidschlagfrequenz
- Tränenfilmabrisszeit,
- Rötung/Epithelschäden von Cornea/Konjunktiva
- Nasenfluss
- Parameter in Nasenspülflüssigkeit
- Rhinomanometrie

Eine Messung der Lungenfunktion wurde nicht als ausreichend angesehen, weil sich dieser Parameter gegenüber der Reizwirkung an Auge und Nase als weniger empfindlich erwiesen hat und zudem relevanter in Hinblick auf Auslösung von Asthma als von Reizwirkungen ist. Da es sich bei Asthma um einen anderen Wirkungsmechanismus (allergische Entzündung) handelt, wurden Studien, die die Auslösung von Asthma untersuchen, nicht eingeschlossen. Im Rahmen der Analyse der interindividuellen Empfindlichkeit wurde allerdings geprüft, ob bei Asthmatikern stärkere Reizwirkungen auftreten als bei gesunden Probanden.

2.1.1.3 Relevante Studienbedingungen

- Kontrollen
  Hier wurden sowohl Studien mit nicht exponierten Kontrollen, also auch solche mit Kontrollen mit einer minimalen Exposition des jeweiligen Schadstoffs oder einer anderen Substanz zur Reduzierung des Einflusses des Geruchs auf die Wahrnehmung der Reizwirkung berücksichtigt.
- Probandenzahl
  Hier wurde als Minimum eine Zahl von 5 Probanden pro Dosisgruppe gesehen. Diese Zahl ist pragmatisch gewählt, um möglichst viele Studien berücksichtigen zu können.
- Expositionskonzentrationen
  Wünschenswert wären Untersuchungen mit mindestens 3 Expositionskonzentrationen, um für die Effekte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten zu können. Da entsprechende Studien kaum vorliegen, wurden auch Studien mit nur einer Expositionskonzentration berücksichtigt, und akzeptiert, dass sie nur eine relativ unsichere Schätzung der NOAECs erlauben.
- Expositionsdauer
  Die Exposition sollte mindestens 1 Stunde betragen. Wünschenswert wäre eine möglichst lange Exposition an mehreren Tagen pro Woche. Um die Datenlage nicht zu klein zu halten (die Mehrheit der Studien beinhaltet eine Exposition von 2-4 Stunden), wurden Studien ab einer Dauer von 1Stunde berücksichtigt.
- Konzentrationsverlauf
  Relativ konstante Konzentration dürften der üblichen Exposition in Innenräumen für die meisten Stoffe entsprechen. Studien mit konstanter Exposition wurde daher der Vorzug gegeben. Studien mit wechselnden Konzentrationen/Expositionsspitzen wurden aber für die Diskussion von Fragen zum Mechanismus berücksichtigt.

2.1.1.4 Untersuchte Substanzen

- Keine Gemische
  Kombinationswirkungen sind zwar relevant für die Bewertung von reizenden Substanzen, wurden aber für den Vergleich mit Tierversuchen nicht herangezogen, weil nicht sichergestellt werden kann, dass identische Gemische untersucht wurden und zudem Mensch und Tier unterschiedlich auf die verschiedenen Inhaltsstoffe reagieren. Diese weitere Unsicherheit sollte vermieden werden.
  Für die Analyse von interindividuellen Unterschieden und die Zeitextrapolation wurden bei Bedarf jedoch auch Studien mit Gemischen berücksichtigt.
- Keine Partikel
  Partikel können zwar ebenfalls Reizwirkungen hervorrufen, aber die Wirkungsmechanismen sind anders. Sie wurden daher im Rahmen dieses Projekts nicht berücksichtigt.
- Vorliegen von geeigneten Tierversuchen zur jeweiligen Substanz (für Speziesvergleich)

2.1.2 Tierversuche

Für die Auswahl geeigneter Tierversuche wurden folgende Kriterien angewendet:

- Inhalationsstudien mit Ratten
  Um einen möglichst homogenen Datensatz für die Tierversuche zu haben, wurden nur Daten mit Ratten ausgewertet.
- Dauer mindestens 28 Tage
- Histopathologische Untersuchung des Respirationstrakts

- Nach OECD Guidelines oder Guidelines des US National Toxicology Program durchgeführt (vorzugsweise)
- Mit GLP (vorzugsweise)
- Je Substanz die Studie mit der längsten Expositionsdauer und/oder die Studie mit niedrigstem NOAEL/LOAEL für lokale Reizwirkungen

2.2 Literaturrecherchen

Die Literaturrecherche wurde in PubMed und LIVIVO, einer neuen Metadatenbank der medizinischen Zentralbibliothek in Köln, durchgeführt (letzte Recherche am 1.2.2018). Weitere Veröffentlichungen wurden aus den Literaturverzeichnissen der erhaltenen Literatur ermittelt. Darüber hinaus wurde anhand von Autorennamen gezielt nach Veröffentlichungen aus bestimmten Arbeitsgruppen gesucht. Für die verschiedenen Fragestellungen wurde wie folgt vorgegangen.

2.2.1 Humanstudien mit kontrollierter Exposition

Basis für die Ableitung eines Extrapolationsfaktors vom Tier auf den Menschen bildete die Publikation von Brüning et al. (2014). Für die dort angegebenen Stoffe wurden die MAK-Werte-Begründungen ausgewertet. Darüber hinaus wurde recherchiert, ob neuere Probandenstudien oder geeignete Tierversuche vorliegen. Zur Ermittlung von weiteren Stoffen wurde in PubMed und LIVIVO nach Humanstudien mit kontrollierter Exposition gesucht (Suchbegriffe „controlled human exposure“, „chamber“), bei denen Reizwirkungen untersucht wurden. Weitere Suchbegriffe waren „nasal lavage“, „rhinometry“, „(sensory) irritation“, „eye blink frequency“, „lung function“.

Zur Erfassung von Studien, in denen interindividuelle Unterschiede geprüft wurden, wurde noch eine zusätzliche Recherche durchgeführt, die auf geschlechtsspezifische Unterschiede, Altersabhängigkeit, Einfluss von Vorerkrankungen abzielte. Dabei wurden auch andere Studien als solche mit kontrollierter inhalativer Exposition berücksichtigt, z.B. Lateralisierungsversuche oder epidemiologische Untersuchungen (Pohlenz-Michel et al. 2007). Es wurde mit den folgenden Suchbegriffen recherchiert: „sensitivity“,“ interindividual“, „intraspecies“, „sex“, „asthma“, „rhinitis“, „vulnerable“, „children“ in Kombination mit „sensory irritation“.

Nach der Auswertung dieser Recherchen wurde auch nach Autoren aus Arbeitsgruppen gesucht, die sich mit dem Thema sensorische Reizwirkung beschäftigen, dazu gehörten: „Cometto-Muniz“, „Dalton“, „Ernstgard“, „Muttray“, „Nording“, „Hummel“, Triebig“, „van Thriel“, „Wolkoff“

Ab etwa 1995 wurde sensorische Reizwirkung beim Menschen eingehender untersucht, so dass kaum ältere Studien vorliegen. Der Recherchezeitraum wurde daher nicht begrenzt.

2.2.2 Tierversuche

Für die Suche nach geeigneten Tierversuchen für den Vergleich von Mensch und Versuchstier wurden für die Stoffe, zu denen es Humanstudien mit kontrollierter Exposition gibt, MAK-Werte-Begründungen, ATSDR-Berichte, sowie die ECHA-Datenbank der Registrationsdossiers verwendet.

Da in allen Fällen Untersuchungen an Ratten vorlagen, wurde die weitere Auswertung auf Ratten beschränkt.

Für die Bewertung von RD50-Werten wurden Reviews (Alarie 1981b; Bos et al. 1991; Bos et al. 2002; Nielsen et al. 2007; Schaper 1993) ausgewertet, die im Rahmen der Recherchen zur sensorischen Reizwirkung gefunden wurden. Relevante Originalarbeiten wurden mit Hilfe der Reviews identifiziert. Zudem wurden noch Veröffentlichungen von Alarie und Nielsen gesucht, von denen viele konzeptionelle Arbeiten stammen. Eine Sammlung von RD_{50}-Werten (Alarie 2016) ist im Internet frei verfügbar.

Da z.T. auch ältere Studien wichtige Information liefern, wurde der Recherchezeitraum nicht eingegrenzt.

2.3 Auswertungen

Zunächst wurden gemäß den oben genannten Kriterien geeignete Humanstudien ermittelt (Tabelle 32). Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen, wurden für die Studien neben den Probandeninformationen, Versuchsbedingungen und Effekten auch angegeben, welche Parameter zur Reizwirkung untersucht wurden. Anhand der Untersuchungsergebnisse wurde –soweit möglich – ein NOAEC oder ein LOAEC oder beides abgeleitet. Um für andere Aspekte dieses Gutachtens, z.B. interindividuelle Unterschiede, genauere Studienbeschreibungen zu haben, wurden entsprechende Studien ebenfalls mit in die Tabelle aufgenommen.

Die Tierversuche, die für die Ableitung eines Spezies-Extrapolationsfaktors ausgewertet wurden, finden sich mit NOAECs und LOAECs in Tabelle 33. Wenn es sich nicht um Studien nach OECD-Guidelines bzw. Guideline-ähnlichen Studien handelte, wurde dies im Kommentarfeld vermerkt.

Zum Teil war es schwierig, zwischen NOAECs und LOAECs zu unterscheiden. Für die Humanstudien wurden dazu eigene Kriterien (siehe 4.1.5.4) etabliert.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Microsoft EXCEL. Zur Überprüfung des Zusammenhangs von Humanstudien mit den Inhalationsstudien an Ratten und RD_{50}-Werten an Mäusen wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Dabei flossen jeweils die NOAECs von Human- und Tierstudien in die Korrelation ein; für die Rattenstudien einmal mit und einmal ohne Zeitextrapolation auf chronische Dauer.

Für die Extrapolationsfaktoren wurden Mittelwerte, Mediane, geometrische Mittelwert, 95. und 99. Perzentile ermittelt. Bei der Beurteilung der Zuverlässigkeit der EFs wurden die in Tabelle 1 gezeigten Fälle unterschieden. Nur die EFs aus Studien, die sowohl NOAEC als auch LOAEC im Tierversuch und beim Menschen aufwiesen, wurden als sicher angesehen.

Tabelle 1: Sichere und unsichere Extrapolationsfaktoren

Mensch LOAEC	NOAEC	Tier LOAEC	NOAEC	EF $NOAEC_{Tierversuch}/NOAEC_{Mensch}$
+	+	+	+	EF = X Sicher
+	+	-	+	EF ≥ X
–	+	+	+	EF ≤ X
-	+	-	+	EF >< X
+	+	+	-	EF < X
+	–	+	+	EF > X

Für die Analyse der interindividuellen Unterschiede war wegen der Heterogenität der Daten keine statistische Auswertung möglich.

3 Allgemeine Grundlagen und Mechanismus der Reizwirkungen

3.1 Verteilung im Atemtrakt

Der Verteilung von Substanzen in den Atemwegen hängt von verschiedenen Faktoren ab wie Wasserlöslichkeit, Partikelgröße, Reaktivität der Ausgangssubstanz oder ihrer Metaboliten, Substanzkonzentration, Expositionsdauer, körperlicher Aktivität (Bascom et al. 1997; Shusterman 2003). Gut wasserlösliche reaktive gasförmige Verbindungen wie z.B. Formaldehyd schädigen die Nase, weniger wasserlösliche und reaktive führen eher zu Effekten in den Bronchien oder den Alveolen.

3.2 Gewebe und Zelltypen, die für die Reizwirkung relevant sind

3.2.1 Oberer Atemtrakt

In mehreren Übersichtsartikeln (Brüning et al. 2014; Chamanza und Wright 2015; Chamanza et al. 2016; Gaskell 1990; Harkema 1990; Harkema et al. 2006; Monticello et al. 1990; Renne et al. 2009; Renne et al. 2007; Reznik 1990) wurde die Anatomie, Physiologie, Histologie und Pathologie des oberen Atemtraktes bei Ratten, Mäusen, Hunden, Affen und Menschen beschrieben.

Der Nasentrakt wird bei diesen Spezies von verschiedenen Epithelien ausgekleidet: Am Naseneingang findet sich mehrschichtiges (stratifiziertes) Plattenepithel. Darauf folgt das respiratorische Epithel, das zunächst aus kuboidalen Epithelzellen ohne Zilien und Drüsenzellen besteht. In tieferen Regionen in der Nase findet sich dann pseudostratifiziertes Säulenepithel mit unterschiedlich langen Zilien und Drüsenzellen. Im respiratorischen Epithel liegen auch die Nervenendigungen des N. trigeminus, die die sensorische Reizwirkung vermitteln (siehe 3.4). Das olfaktorische Epithel kleidet schließlich den hinteren/oberen Teil der Nase aus. Dieses Epithel enthält Riechneuronen, unterstützende Zellen und Drüsenzellen. Entlang des Hauptwegs des Luftstromes durch die gesamte Nasenhöhle gibt es außerdem noch chemosensorische Zellen. Die Anordnung dieser Epithelien und ihre Anteile sind bei verschiedenen Spezies unterschiedlich (Harkema 1990). Die meisten Zelltypen kommen bei allen Säugerspezies vor, wobei die Anteile und die Schichtdicken in den Epithelien aber unterschiedlich sind. Sowohl respiratorisches als auch olfaktorisches Epithel haben metabolische Kapazität und produzieren Enzyme, wie z.B. Cytochrom P450 oder Esterasen (Brüning et al. 2014).

3.2.2 Auge

Den zentralen Teil des Auges bildet die Cornea, die von den Skleren umgeben ist. Das Corneaepithel besteht aus 5-6 Reihen nicht verhornenden Plattenepithels, dessen oberste Schicht Microvilli ausbildet, die den Tränenfilm „festhalten“. Die Stabilität dieses Tränenfilms ist essentiell, um das Auge vor reizenden Substanzen zu schützen. In der Epithelschicht finden sich auch die Nervenendigungen des N. trigeminus, die sensorische Reizwirkungen im Auge vermitteln (siehe 3.4).

3.3 Direkte Gewebsschädigung

Im Allgemeinen werden 2 Typen von Reizwirkungen unterschieden: die direkte Gewebeschädigung und die sensorische Reizwirkung. Die direkte Gewebeschädigung wird mit geeigneten Tierversuchen ermittelt, d.h. Inhalationsstudien an Ratten oder Mäusen mit subchronischer (OECD-Richtlinien Nr. 413) oder chronischer Dauer (OECD Richtlinien Nr. 451, 452, 453). Lokale Effekte finden sich in erster Linie in der Nase aber auch der Lunge und sind folgendermaßen charakterisiert.

3.3.1 Nase

Das Plattenepithel und das Übergangsepithel wird nur selten von Chemikalien angegriffen, während das respiratorische und das olfaktorische Epithel häufig von reizenden Substanzen geschädigt werden. Im Plattenepithel zeigen sich Ulzerationen und Nekrosen. Typische Effekte im Übergangsepithel sind Entzündung mit Influx von Neutrophilen in das Nasenlumen, gefolgt von hyperplastischen und oder

metaplastischen Veränderungen bei längerer Exposition Typische Effekte im respiratorischen Epithel sind Verringerung der Zahl der Flimmerhärchen oder Abnahme oder auch Zunahme der Zahl der Becherzellen, Zellproliferation, Plattenepithel-Metaplasie und auch Tumoren. Im Übergangsepithel kommt es häufig zu Drüsenzellmetaplasien. Im olfaktorischen Epithel zeigen sich Entzündung, Degeneration, Regeneration, Zellproliferation. Häufig sind die Bowmanschen Drüsen oder die olfaktorischen Sinneszellen betroffen. Auch hier werden Metaplasien (Plattenepithel, oder respiratorische Metaplasie) gefunden. Chemikalien, die über ihre Metaboliten wirksam sind, schädigen eher das olfaktorische als das respiratorische Epithel, weil hier die Aktivität von Cytochrom P450 höher ist (Chamanza und Wright 2015; Gaskell 1990; Maronpot 1990; Monticello et al. 1990; Zissu 1995).

3.3.2 Lunge

In der Lunge werden primär die Typ I Alveolarepithelzellen geschädigt, die 95 % der Lungenoberfläche bedecken. Wenn sie geschädigt sind, proliferieren die Typ II-Zellen, die sich dann in Typ I Zellen umwandeln und den Schaden ersetzen (Witschi 1990).

3.3.3 Auge

Akute Schädigung der Augen wird in toxikologischen Untersuchungen mit dem Draize Test am Kaninchen untersucht. Dabei geht man davon aus, dass das Kaninchenauge empfindlicher bzw. reagiert als das menschliche Auge (Brüning et al. 2014). Es werden Rötungen der Konjunktiven, Ödeme und Nekrosen als Zeichen einer akuten Reizwirkung beobachtet. Aus Tierschutzgründen wird dieser Test heute durch in vitro Tests (OECD TG 437, 438, 491 und 492) ersetzt.

3.4 Sensorische Reizwirkung

Von der direkten Gewebsschädigung wird die sensorische Reizwirkung unterschieden (Brüning et al. 2014; Doty et al. 2004a). Bei der sensorischen Reizwirkung werden Nervenendigungen des N. trigeminus gereizt. Zwei der drei Zweige des N. trigeminus sind dabei relevant. Der N. ophthalmicus innerviert die Schleimhäute des Auges und den vorderen Teil der Nase, während der N. maxillaris den hinteren Teil der Nase innerviert. Die Nervenendigungen finden sich in der Lamina propria und dringen bis zu den „Tight Junctions“ der Epithelzellen vor, ragen aber nicht in den Luftraum hinein bzw. befinden sich im Auge in den oberen Epithelschichten. Damit Chemikalien diese Nervenendigungen stimulieren können, müssen sie durch den Schleim und durch die Membranen der Epithelien bzw. die „Tight Junctions“ hindurch gelangen. Lipophile Substanzen erreichen wahrscheinlich direkt die freien Nervenendigungen, während die Reizwirkung hydrophiler Substanzen durch einzelne Chemorezeptor-Zellen vermittelt wird (Silver und Finger 2009). Binden Chemikalien an diese Nervenfasern, kommt es zur Wahrnehmung von Stechen, Schärfe, Brennen, Kribbeln, Frische, Prickeln, Reizung, Jucken. Außerdem werden Schutzreflexe ausgelöst wie Augentränen, Lidschlag, erhöhte Nasenschleimsekretion, verringerte Atemrate, Verengung der Nasenwege.

Die sensorischen Reizwirkung wird durch Rezeptoren auf zwei Typen von Nervenfasern vermittelt, den C-Fasern und den Aδ-Fasern. Beide Fasertypen sind Axone bipolarer Neurone. Die Aδ-Fasern sind myelinisiert und daher schnellleitend. Sie vermitteln einen scharf stechenden Eindruck, welcher sofort nach Expositionsbeginn wahrgenommen wird. Modellsubstanz für den Test dieser Fasern ist Kohlendioxid (Hummel et al. 2003b). Die C-Fasern sind unmyelinisiert, also marklos und deshalb langsam leitend. Der durch sie weitergeleitete Stimulus erzeugt einen dumpfen, brennenden Eindruck und einen dumpfen Schmerz, welcher verzögert wahrgenommen wird und länger anhält (Hummel 2000; Hummel et al. 2003b).

Bei den Rezeptoren auf den Nerven handelt es sich um sog. TRP-Kanäle. Diese wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht und in verschiedenen Übersichtsarbeiten beschrieben (Bautista et al. 2013;

Benemei et al. 2015; Bessac und Jordt 2008, 2010; ScottRamsey et al. 2006; Zheng 2013). Sie sind im gesamten Körper maßgeblich an der Schmerzwahrnehmung beteiligt (Benemei et al. 2015). TRP-Kanäle vermitteln die Aufnahme von Ca^{2+} und Na^{+} Ionen in die Nervenzellen (ScottRamsey et al. 2006; Zheng 2013).

1997 wurde der „Transient Receptor Potential Vanilloid" (TRPV1) - auch Capsaizin-Rezeptor nach dem „Modellliganden" bezeichnet - kloniert und seitdem intensiv untersucht. Er befindet sich u.a. in den sensorischen Fasern der Trachea, Bronchien und Alveolen und in der Nasenschleimhaut (Bessac und Jordt 2008). Die Bindung von Capsaizin (der scharfe Bestandteil von Chilischoten) an diesen Rezeptor löst Niesen, Husten, Schleimsekretion und Schmerzen hervor. An diesen Rezeptor können aber auch andere Moleküle binden, z.B. Cyklohexanon und entsprechende Empfindungen hervorrufen (Saunders et al. 2013; Silver et al. 2006). Die Bindung an den Rezeptor erfolgt über hydrophobe Wechselwirkungen an einer spezifischen Bindungsstelle (Zheng 2013). Der Rezeptor vermittelt anscheinend eine gewisse Empfindlichkeit gegenüber Chemikalien, da Personen mit respiratorischer Überempfindlichkeit im Vergleich zu Kontrollen mit vermehrtem Husten auf Provokation mit Capsaizin reagieren (Ternesten-Hasseus et al. 2002).

Für reizende Substanzen in Innenräumen ist wahrscheinlich der „Transient Receptor Potential Ankyrin 1"-Kanal (TRPA1 –Kanal) besonders wichtig. An ihn binden neben den Naturstoffen Allylisothiocyanat (in Senföl) und Allicin (in Knoblauch) auch Acrolein, Formaldehyd, Wasserstoffperoxid oder Ozon (Bautista et al. 2006; Bessac und Jordt 2008; ScottRamsey et al. 2006; Taylor-Clark 2015). Die Moleküle binden kovalent am Rezeptor an Zystein-Moleküle in den Ankyrin-Sequenzen. Elektrophile Substanzen mit sehr unterschiedlichen Strukturen können binden (Bessac und Jordt 2008), d.h. entweder die Ausgangssubstanz oder ein Zwischenprodukt, das beim Metabolismus im Respirationstrakt gebildet wird, ist elektrophil (Lanosa et al. 2010). Die Bedeutung von TRPA1 für die sensorische Reizwirkung wurde in Versuchen an Mäusen gezeigt, die gegenüber Aerosolen von Wasserstoffperoxid oder Natriumhypochlorit ausgesetzt wurden. Mäuse mit TRPA1 reagierten mit einer deutlicher verringerten Atemrate auf die Exposition, während TRPA1-Knock out Mäuse kaum reagierten (Bessac et al. 2008).

Darüber hinaus gibt es noch sogenannte „acid sensitive ion channels". Alle Kanäle können sich auf einer Nervenzelle befinden (Bautista et al. 2005; Bessac und Jordt 2010) und sie beeinflussen sich wechselseitig. Hinzu kommen noch Wechselwirkungen mit G Protein-gekoppelten Rezeptoren (Bautista et al. 2013; Lehmann et al. 2016).

Die Rezeptor-vermittelte Stimulation der C-Fasern führt zur Freisetzung von Substanz P, „Calcitonin-gene related peptide" und von Neurokinin A (Bascom et al. 1997; Bessac und Jordt 2008, 2010; Beuerman und Stern 2005; Meggs 1993). Diese Neuropeptide können durch neutrale Endopeptidase inaktiviert werden, die in der Schleimhaut oder an der Zelloberfläche der Effektorzellen vorkommt (Barnes et al. 1991a; Meggs 1993). Sie können aber auch an Rezeptoren binden, die in Epithelien, Drüsen, glatten Muskeln oder Blutgefäßen vorhanden sind oder direkt bzw. indirekt über die Freisetzung sekundärer Mediatoren (z.B. Histamin aus Mastzellen) eine neurogene Entzündung mit Gefäßerweiterung, erhöhter Gefäßdurchlässigkeit und Verengung oder Verlegung der Nasenwege auslösen (Barnes et al. 1991a; Barnes et al. 1991b; Bessac und Jordt 2008, 2010; Herbert und Holzer 2002; Meggs 1993). Aδ-Fasern setzen unter normalen Bedingungen keine Neuropeptide frei. Bei Krankheit oder toxischen Schäden verändern sie jedoch ihren Phänotyp und exprimieren Neuropeptide (Naclerio et al. 2010).

Eine Exposition gegenüber reizenden Substanzen kann auch parasympathische und sympathische Nerven stimulieren. Neurotransmitterbeispiele für den Parasympathikus sind Acetylcholin, oder das „vasoactive intestinal peptide" und für den Sympathikus Noradrenalin oder Neuropeptid Y. Cholinerge Fasern stimulieren die Drüsensekretion in Nasen, Augen und Speicheldrüsen und führen zu einer

Erweiterung von Gefäßen in der Nase, während adrenerge Fasen der Gefäßtonus verändern (Bascom et al. 1997).

3.5 Speziesunterschiede

Unterschiede in Anatomie und Physiologie des oberen Atemtrakts bei Mensch und Ratte sind in Tabelle2 zusammengestellt. Die meisten Parameter sind relevant für den Endpunkt direkte Gewebeschädigung. Hier ergeben sich Unterschiede durch unterschiedliche Anteile und Anordnung von Plattenepithel, Übergangsepithel, respiratorischen und olfaktorischem Epithel bei verschiedenen Spezies und damit unterschiedlicher Toxizität, da diese Epithelien unterschiedlich empfindlich sind (siehe 3.3). Beispielsweise haben Ratten etwa 50 % olfaktorisches Epithel in der Nase, während der Anteil beim Menschen nur etwa 3 % beträgt. Darüber hinaus gibt es eine unterschiedliche Ausstattung bzw. Aktivität von metabolisierenden Enzymen in den Geweben. So kann bei einer Substanz die Metabolisierung zur Entgiftung führen, während bei anderen Substanzen durch die Bildung von reaktiven Metaboliten die Toxizität erhöht wird. Neben Unterschieden zwischen Ratte und Mensch, gibt es auch Unterschiede zwischen Ratte und Maus (der anderen Spezies, die häufig die Basis von Richtwerten bildet), die im Rahmen dieses Gutachtens aber nicht weiter untersucht wurden.

Zu Speziesunterschieden bei der sensorischen Reizwirkung ist weit weniger bekannt. Da Unterschiede zwischen verschiedenen Tierspezies bestehen, kann man vermuten, dass auch Unterschiede zwischen Labornagern und Menschen bestehen (Bessac und Jordt 2008; Morris et al. 2003b; Zheng 2013).

Welche der verschiedenen Parameter die Toxizität letztendlich bestimmen, ist schwierig zu entscheiden, und es ist nicht möglich, generell eine geringere Empfindlichkeit des Menschen aufgrund des niedrigeren Anteils an olfaktorischem Epithelium anzunehmen. In toxikokinetischen Modellen zur Ableitung von Grenzwerten am Arbeitsplatz werden meist mehrere Parameter berücksichtigt, unter Anderem der Fluss über verschiedenen Epithelien, die Verteilung der verschiedenen Epithelien, die Aufnahme in die Zellen oder die metabolisierende Kapazität verschiedener Zelltypen (Gloede et al. 2011; Medinsky et al. 1993; Schroeter et al. 2006; 2008; Sweeney et al. 2004). Häufig werden Speziesunterschiede auch mittels Effektmarkern modelliert, z.B. anhand von Konzentrationen kritischer Metaboliten im Blut, Hämoglobin- oder DNS-Addukten oder Erschöpfung der GSH-Kapazitäten (Csanady und Filser 2007; Teeguarden et al. 2008).

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Mensch und Ratte in Anatomie und Physiologie des oberen Atemtraktes

Struktur/Funktion	Mensch	Ratte
Atmung allgemein		
Art der Atmung	Nasen und Mundatmer	Obligater Nasenatmer
Atemvolumen	7.5l/min	0,2 l/min (260 g Ratte)
Atemfluss über dem Olfaktorischen Epithel	7 %	15 %
Anatomie		
Nasenmuschel (Anzahl)	3	mehrere
Nasenmuschel (Struktur)	Relativ einfach	Gefaltet und verzweigt
Nase (inneres Volumen)	25 cm^3	0,4 cm^3
Nase (innere Oberfläche)	1340 mm^2	18100 mm^2
Nase (Oberfläche/Volumen)	820 mm^2/cm^3	3350 mm^2/cm^3
Vomeronasal-Organ	Nicht vorhanden	Vorhanden
Tonsillen im Nasopharynx	Vorhanden	Nicht vorhanden

Struktur/Funktion	Mensch	Ratte
Verzweigung des Bronchialbaums	Symmetrisch	Unsymmetrisch
Histologie		
Zelltypen in den verschiedenen Epithelien		Unterschiedliche Anteile, unterschiedlicher Gehalt an sekretorischen Granuli
Übergangsepithel Anteil (besonders empfindlich)	Höherer Anteil	Geringerer Anteil
Olfaktorisches Epithel in der Nase	Niedrigerer Anteil (3 %)	Höherer Anteil (50 %)
Zusammensetzung des respiratorischen Epithels in der Nase		Zusätzlich Bürsten-Zellen (mit neurologischer und sensorischer Funktion)
Vorkommen von respiratorischen Bronchiolen	Vorhanden	Nicht vorhanden
Physiologie		
Deposition von Schadstoffen im Nasengewebe	Niedrigerer Anteil	Höherer Anteil (substanzabhängig)
Mukoziliäre „Clearance“	3-25 mm/min Längerer Weg Durchquerungszeit: 12-15 min	1.1-5.9 mm/min Kürzerer Weg
Metabolisierende Enzyme in olfaktorischem und respiratorischem Epithel: Cytochrom P450, Carboxylesterasen, Epoxidhydrolasen, Azetaldehyd Dehydrogenase	Geringere Aktivität	Höhere Aktivität
Bindungsspezifität verschiedener TRP-Kanäle in sensorischen C-Fasern	–	Unterschiede zwischen Meerschweinchen, Mäusen und Ratten
Freisetzung verschiedener Neuropeptide und Reaktion darauf	–	Unterschiede zwischen Ratten und Mäusen: Ratten Gefäßerweiterung, Mäuse Obstruktion
Lokalisation von Schäden in der Nase durch unterschiedliche Anteile an neutralen und sauren Substanzen im Nasenschleim	Stärkere Schädigung im distalen Nasopharynx	Stärkere Schädigung im proximalen Nasopharynx

Die Angaben stammen aus mehreren Übersichtsarbeiten (Alimohammadi und Silver 2015; Bessac und Jordt 2008; Brüning et al. 2014; Chamanza und Wright 2015; Feron et al. 2001b; Harkema 1990, 1991; Harkema et al. 2006; Morris et al. 2003a; Reznik 1990)

3.6 Zusammenhang von Gewebsschädigung und sensorischer Reizung

Wenn im Tierversuch Effekte auf die Nase auftreten, ist zu vermuten, dass die entsprechende Substanz auch beim Menschen die Nase als Zielorgan hat. Von Brüning et al. (2014) wurde ein konzeptionelles Modell entwickelt, das sensorische Reizwirkungen und Reizung des Gewebes verknüpft. Bei anhaltender Einwirkung einer Noxe werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, die schließlich zu einer Gewebsschädigung führen können. Auf dem zweiten Weg führt die Noxe selbst zur

Gewebsschädigung. Aber auch hier können Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle spielen. In diesem konzeptionellen Modell wird davon ausgegangen, dass der LOAEC für die direkte Gewebsschädigung höher liegt als für die sensorische Reizwirkung.

Ein wichtiger Mediator zwischen neurogener Entzündung und Gewebsschaden könnte dabei z.B. Substanz P sein, die von den Rezeptorzellen des N. trigeminus ausgeschüttet wird.

4 Untersuchungen zu Reizwirkungen

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die verschiedenen Untersuchungstypen zur sensorischen Reizwirkung gegeben, und Erkenntnisse berichtet, die für die Richtwertableitung im AIR wichtig sein könnten.

4.1 Humanstudien mit kontrollierter Exposition („Kammerversuche“)

Da Studien mit kontrollierter Humanexposition eine wesentliche Grundlage dieses Gutachtens darstellen, werden die Studien hier zunächst allgemein beschrieben. Dabei wird unterschieden zwischen Kammerversuchen mit mehr als einer Stunde Exposition und Kurzzeitversuchen zur Bestimmung der Reizschwelle (siehe Abschnitt 4.2). Die Ergebnisse der Kammerversuche, die in diesem Projekt ausgewertet wurden, finden sich in Tabelle 32.

4.1.1 Studiendesign

In Untersuchungen mit kontrollierter Exposition wurden Probanden in Prüfkammern gegenüber der zu untersuchenden Substanz exponiert. Meist wurde das gleiche Kollektiv einmal gegenüber dem Kontrollmedium (z.B. Luft) und dann gegenüber den Substanzen, ggf. in verschiedenen Konzentrationen ausgesetzt („Crossover design“). Zwischen den jeweiligen Expositionstagen lagen i.A. mehrere Tage, meist eine Woche. Die Reihenfolge der unterschiedlichen Expositionskonzentrationen war zufällig und die Probanden wussten nicht, welcher Konzentration sie ausgesetzt waren. Daher ist in Tabelle 32 bei der Zahl der Probanden meist die Gesamtzahl angegeben und es wird nicht zwischen Exponierten und Kontrollen unterschieden. Zum Teil wurden mit dem gleichen Probandenkollektiv auch mehrere Substanzen untersucht. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass jede Versuchsperson ihre eigene Kontrolle ist, und somit der Einfluss von hohen interindividuellen Unterschieden auf das Versuchsergebnis vermieden wird.

In einer Untersuchung wurden die Probanden gegenüber ansteigenden Konzentrationen der Versuchssubstanz an direkt aufeinander folgenden Tagen exponiert (Lang et al. 2008).

4.1.2 Probanden

Je nach Studie wurden etwa 10 bis über 40 Probanden rekrutiert. Häufig handelte es sich um junge Männer, etwa 25 Jahre alt, zum Teil auch Frauen. Voraussetzung war meist, dass die Probanden nicht rauchen und keine Medikamente einnehmen. Vor der Exposition fand eine ausführliche Untersuchung statt um zu überprüfen, ob sie auch wirklich gesund sind. Diese Untersuchungen beinhalteten klassische Laborparameter. Zudem wurde meist das Riechvermögen mit Standard-Testsubstanzen geprüft.

Zur Ermittlung von besonders empfindlichen Personengruppen wurden andere Kollektive untersucht (Abschnitt 5.1.5).

4.1.3 Expositionsbedingungen zum Vermeiden des Einflusses von Geruch

Bei Untersuchungen, bei denen das subjektive Reizempfinden der Probanden abgefragt wurde, wurde mit verschiedenen Untersuchungsanordnungen versucht, einen möglichen Einfluss von Geruch auf die Versuchsergebnisse zu minimieren.

In manchen Untersuchungen wurde versucht, den Geruch der Testsubstanz mit anderen Gerüchen zu maskieren. Beispielsweise wurde 1-Methoxy-2-propanol mit Diethylether (Emmen et al. 2003), Formaldehyd mit Ethylacetat (Lang et al. 2008), Acrolein mit Heptan (Claeson und Lind 2016; Claeson und Andersson 2017) oder Ethylacetat (Dwivedi et al. 2015) maskiert.

Häufig ist es problematisch, den spezifischen Geruch einer Substanz zu überdecken. Zudem kann nie ausgeschlossen werden, dass die Maskierungssubstanz nicht doch einen Effekt hat, oder dass Kombinationswirkungen auftreten. Stattdessen, wurde daher häufig ein anderes Versuchsdesign

gewählt: auch bei der Kontrollexposition wurden die Probanden gegenüber der zu untersuchenden Substanz exponiert, und zwar in Konzentrationen, die knapp über der Geruchsschwelle lagen aber weit unter der (angenommenen) Reizwirkung (Blaszkewicz et al. 2016; Hoffmeyer et al. 2016; Kiesswetter et al. 2005; van Thriel et al. 2003b). Damit gab es dann zwar keine echte Negativkontrolle, die Probanden können aber bei dem üblichen zeitlichen Abstand zwischen den Expositionen die Expositionsbedingungen nicht so genau unterscheiden und es kann festgestellt werden, ob die berichteten Reizwirkungen durch den Geruch beeinflusst wurden.

Schließlich gibt es Untersuchungen, in denen ausschließlich die Augenreizung untersucht wurde, indem die Prüfsubstanz über eine dicht abschließende Augenmaske appliziert wurde (Cain et al. 2010; Hempel-Jorgensen et al. 1999). Somit kann der Einfluss des Geruchs auf die Reizwirkung ausgeschlossen werden.

4.1.4 Endpunkte

Im Folgenden werden die wichtigsten Endpunkte in Untersuchungen zur sensorischen Reizwirkung beschrieben. Diese Endpunkte decken unterschiedliche Aspekte der Reizwirkung ab und ergänzen sich gegenseitig. Der Untersuchungsumfang, der Zeitpunkt (vor, während oder nach der Exposition) und die Häufigkeit der Messungen hing vom untersuchenden Labor ab. Eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Untersuchungsmethoden findet sich im Übersichtsartikel von Doty et al. (2004a).

4.1.4.1 Geruchswahrnehmung

Die Geruchswahrnehmung wurde in allen Studien per Fragebogen/Computereingabe in regelmäßigen Abständen erfasst, z.T. mussten die Probanden Angaben darüber machen, wie hoch die aktuelle Exposition gegenüber der Exposition am vorausgegangenen Versuchstag war. Zum Teil wurde auch vor der Untersuchung das Riechvermögen der Probanden untersucht.

4.1.4.2 Subjektive Reizwirkung

Die subjektive Reizwirkung wurde in fast allen Studien erfasst, während andere Endpunkte je nach untersuchendem Labor variierten. Sie kann somit eine Art Bezugspunkt bilden, um Studien verschiedener Autoren zu vergleichen. Allerdings sind auch hier Unterschiede zu berücksichtigen, die nachfolgend dargelegt werden.

Ermittlung der Symptome

Die Reizwirkungen und sonstige subjektiv wahrgenommenen Effekte wurden mittels Fragebogen (z.T. computergestützt) erhoben und mittels sog. Scores (Intensitätsskala) oder visuellen Analogskalen quantifiziert. Die Scores lagen je nach Autor bzw. Arbeitsgruppe auf Ordinalskalen von 0 - 5, 1 - 7, 1 - 10 oder einer visuellen Analogskala von 1 – 100 oder 1-1000. Dabei reichte die empfundene Intensität des Symptoms immer von nicht vorhanden bis maximal, wobei die Bezeichnungen je nach Autor variierten.

Für ein besseres Verständnis der Ergebnisse in Tabelle 32 werden die Bewertungssysteme nachfolgend etwas ausführlicher beschrieben.

In zahlreichen kontrollierten Expositionsstudien wurden Symptome mit dem „Swedish Performance Evaluation System“ (SPES) ermittelt, das von Iregren et al. (1996) entwickelt wurde. Es handelt sich um eine Liste mit Symptomen zu Geruch, Reizwirkung und zentralnervösen Effekten. Diese wurde von Seeber et al. (2002) um weitere Symptome zu Geruch und Reizwirkung ergänzt, die eine differenziertere Bewertung erlauben.

Folgende Symptome werden im SPES nach Seeber et al. (2002) erfasst:

- **Augen**: Reizung, Tränen, Verschwommener Blick, Jucken, Brennen, Trockenheit, Rötung
- **Nase**: Reizung, laufende Nase, Jucken, Brennen, Trockenheit

- **Hals**: Reizung

Bei der Auswertung wurden die einzelnen Symptome meist zu Symptomkomplexen zusammengefasst und u.a. zwischen Augen-, Nase- und Halsreizung unterschieden, oder auch alle Symptome zur Reizwirkung zusammengefasst. Darüber hinaus wurden auch einige allgemeine Symptome erfasst.

Am Institut für Arbeitsmedizin in Dortmund (IfADo) wurde zusätzlich zum SPES auch häufig der „Labelled Magnitude Scale“ (LMS) eingesetzt (Kleinbeck et al. 2017).

Hier werden die folgenden Merkmale zur Ermittlung der Reizung verwendet:

- **Augen**: Reizung, Brennen, Kribbeln,
- **Nase**: Reizung, Niesen, Prickeln, Beißen, Stechen

In den Untersuchungen von Ernstgard et al. wurden folgende Parameter erfasst:

- **Augen**: Brennen, Reizung, tränende Augen
- **Nase**: Brennen, Reizung, laufende Nase
- Missbehagen im Hals oder den Atemwegen
- Schwierigkeit, zu atmen

Die Stärke der Reizwirkungen wurde unterschiedlich erfasst. Im Folgenden finden sich einige Bespiele. Die Originalbezeichnungen aus den englischen Veröffentlichungen wurden beibehalten.

Die Skala im SPES ist üblicherweise

- 0 Not at all
- 1 Slight
- 2 Somewhat,
- 3 Quite
- 4 Strong
- 5 Very strong

Eine andere numerische Skala (von 1 bis 100) ist die Borg CR-100 Skala (Claeson und Lind 2016) . Hier lauten die Beschreibungen folgendermaßen

- 0 Nothing at all
- 2 Minimal
- 3 Extremely weak
- 5 Very weak
- 13 Weak
- 25 Moderate
- 37 Fairly strong
- 50 Strong
- 70 Very strong
- 90 Extremely strong

Die Bezeichnungen in der visuellen Analogskala VAS (Ernstgard et al. 2002) sind ähnlich wie beim SPES, aber am obersten Ende der Skala gibt es noch „almost unbearable“. Es handelt sich hier um eine Linie, auf der von 0 bis 100 mm angestrichen werden muss, wie hoch die Reizwirkung ist. Die unten genannten Bezeichnungen sind die jeweilige Beschriftung zur Hilfestellung bei der Einordnung der Symptome.

- 0 mm: Not at all
- 6 mm: Hardly at all

- 26 mm: Somewhat
- 49 mm: Rather
- 72 mm: Quite
- 90 mm: Very
- 100 mm: Almost unbearable

Im Gegensatz zur Erfassung auf einer linearen Skala wurden chemosensorische Empfindungsstärken beim „labelled magnitude scale“ (LMS) nach (Green et al. 1996) am IfADo auf einer logarithmischen Skala von 1 bis 1000 erfasst mit etwa folgender Einteilung (Blaszkewicz et al. 2010; 2016):

- 10 Kaum wahrnehmbar
- 60 Schwach
- 180 Mäßig
- 360 Stark
- 530 Sehr stark
- 1000 Stärkst vorstellbar

Ernstgard und Bottai (2012) fanden in ihrer vergleichenden Auswertung eigener Untersuchungen mit mehreren Substanzen, dass sich die Angaben bei den Skalenbezeichnungen bündeln. Mueller et al. (2013) verwendeten einen VAS ohne verbale Bezeichnungen der Zwischenstufen.

Statistische Auswertung

Die Befunde wurden von den verschiedenen Autoren statistisch ausgewertet. Ein großes Problem bei den Auswertungen war die hohe interindividuelle Variabilität, weshalb die Befunde auch häufig nicht statistisch signifikant waren. Zum Teil wurden Box-Whisker-Plots mit verschiedenen Perzentilen angegeben. Da die Probanden häufig bereits ohne Exposition leichte Reizwirkungen angaben, gibt es auch Darstellungen, in denen die Werte zu Expositionsbeginn von den Werten während der Exposition abgezogen werden.

Auswertung der Befunde

In Tabelle 32 ist der Fragebogen bzw. die Bewertungsmethode (z.B. SPES, LMS, VAS) genannt. Wenn sie vom Standard abweichen, wird auch der Bereich für die Scores bzw. die Skala angegeben. Falls vorhanden, wird der Mittelwert aus den Untersuchungen angegeben. Zum Teil musste die Stärke der Reizwirkung anhand von Abbildungen abgeschätzt werden.

Trotz der unterschiedlichen Fragebögen und Bewertungsstrategien lässt sich für die einzelnen Stoffe eine semiquantitative Aussage über die Reizwirkung treffen. Das wird dann offensichtlich, wenn mehrere kontrollierte Expositionsstudien von verschiedenen Institutionen zu einem Stoff vorliegen, und sich die Resultate ergänzen, z.B. bei Ammoniak, Formaldehyd und 2-Propanol (Tabelle 32). Bemerkenswert ist auch, dass die Untersuchungsergebnisse im SPES und LMS zumindest innerhalb eines Labors für eine Substanz aber mit verschiedene Probanden erstaunlich gut reproduziert werden konnten ‚sowohl bei Erfassung der Symptome im LMS als auch im SPES (Blaszkewicz et al. 2016). Darüber hinaus waren in den Untersuchungen gelegentlich auch objektive Parameter verändert, insbesondere bei höheren Expositionskonzentrationen. Insgesamt weisen diese Befunde darauf hin, dass subjektive Befunde für die Bewertung von sensorischen Reizwirkung ausreichend valide sind.

4.1.4.3 Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms

Die Zeit vom letzten vollständigen Augenblinzeln bis zum Erscheinen von trockenen Flecken auf der Augenoberfläche ist die Tränenfilmabrisszeit (Englisch: „tear film breakup time“). Mit Hilfe dieses Parameters wird untersucht, ob die Exposition gegenüber einer Substanz einen Einfluss auf die

Zusammensetzung/ Eigenschaften/Menge des Tränenfilms hat. Als normale Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms gilt mindestens 10 Sekunden (Emmen et al. 2003).

Für die Untersuchung des Tränenfilms wurde Fluoreszein in die Augen geträufelt und der Abriss des Tränenfilms dann unter der Spaltlampe beobachtet (Emmen et al. 2003), oder der Tränenfilm wurde mit speziellen Mikroskopen beobachtet (Ernstgard et al. 2010b)

Alternativ wurden Probanden aufgefordert, einen Punkt auf der gegenüberliegenden Wand zu fixieren und dann die Augen so lange wie möglich offen zu halten. Die Zeit bis zum Schließen der Augenlider ist dann die Zeit, von der angenommen wird, dass der Tränenfilm abreißt, und das Auge deswegen neu benetzt werden muss (Ernstgard et al. 2010b; Mueller et al. 2013). Beide Methoden sollen gut korrelieren (Mueller et al. 2013). Schließlich besteht auch die Möglichkeit zu testen, wie viele der Probanden eine Minute die Augen ohne Lidschlag offen halten können (Hoffmann et al. 2004).

Zu beachten ist, dass die Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms nicht nur bei Exposition gegenüber Chemikalien, sondern auch bei trockener Luft verkürzt sein kann (Alex et al. 2013).

4.1.4.4 Lidschlagfrequenz

Die Lidschlagfrequenz ist die Häufigkeit der Lidschlüsse pro Zeiteinheit. Sie hängt von der Trockenheit des Auges ab und korreliert mit der Tränenfilmabrisszeit. Häufigere Lidschlüsse werden aber auch durch die Wahrnehmung von Stechen oder Brennen auf der Augenoberfläche ausgelöst und über die sensorischen Aδ- und C-Fasern des N. trigeminus vermittelt (Kiesswetter et al. 2005). Normal sind 12-20 Lidschlüsse pro Minute (Brüning et al. 2014).

Zur Bestimmung der Lidschlagfrequenz wurden die Augen mit einem Videorekorder oder digitalen Camcorder aufgenommen und dann die Lidschlagfrequenz innerhalb eines bestimmten Zeitraums gezählt, z.B. von zwei Personen, die nicht über die Expositionsbedingungen informiert waren (Emmen et al. 2003; Johanson et al. 1995; Mueller et al. 2013).

In anderen Untersuchungen wurden Elektroden am Auge befestigt und die Lidschlagfrequenz mit elektrophysiologischen Techniken (Elektromyographie) kontinuierlich gemessen (Dwivedi et al. 2015; Ernstgard et al. 2010b; Kiesswetter et al. 2005).

Auch die Lidschlagfrequenz ist bei trockener Luft erhöht (Alex et al. 2013).

4.1.4.5 Aktive anteriore Rhinomanometrie

Die Rhinomanometrie ist eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Atemwegswiderstands als Folge einer Schwellung der Nasenschleimhaut (Lang et al. 2008; Wiesmüller et al. 2002). Bei der aktiven anterioren Rhinomanometrie wird eine Nasenöffnung mit einer Messsonde verschlossen (Druckmessung), während der Patient durch die andere Nasenöffnung über eine Gesichtsmaske selbständig atmet. Dabei werden gleichzeitig der nasale Atemstrom (Flussmenge, „flow“) auf der einen Seite und die Druckdifferenz zwischen Nasopharynx und Außenluft auf der anderen Nasenseite gemessen und daraus der Volumenstrom bestimmt, der beim Atmen durch die Nasenhaupthöhle fließt. Die Messergebnisse werden in ml/s (Luftstrom/Zeit = Flow) angegeben.

4.1.4.6 Akustische Rhinometrie

Bei der akustischen Rhinometrie wird ein akustisches Signal in die Nase geschickt, und die Reflektion bestimmt und daraus die Nasenoberfläche bestimmt. Die akustischen Rhinometrie dient somit zur Vermessung der Nasenoberfläche in bestimmten Nasenabschnitten und erfasst die Schleimhautreaktionen (Schwellung) in der Nase (Wiesmüller et al. 2002). Nach Kesavanathan et al. (1996) ergänzen sich aktive anteriore Rhinomanometrie und akustische Rhinometrie, die Rhinomanometrie misst die Funktion, während die akustische Rhinometrie die Abmessungen bestimmt.

4.1.4.7 Nasale mukoziliäre Transportzeit

Die nasale mukoziliäre Transportzeit ist ein Parameter zur Prüfung der Zilien in der Nasenschleimhaut. Hierzu wurde ein Zuckerkristall an eine definierte Stelle in der unteren Nasenmuschel gegeben und dann die Zeit bestimmt, bis ein süßer Geschmack wahrgenommen wird (Muttray et al. 2002).

4.1.4.8 Augenrötung

Augenrötung wird durch eine Erweiterung der Gefäße im Auge bedingt und es wird angenommen, dass sie u. A. durch eine Störung des Tränenfilms verursacht wird (Smeets et al. 2002).

Zum Nachweis wurden die Augen (Bindehäute) zu bestimmten Zeitpunkten fotografiert. Die Fotos wurden dann ohne Kenntnis, ob die betreffenden Personen exponiert waren, ausgewertet (Lang et al. 2008).

4.1.4.9 Mediatoren

In den Untersuchungen mit kontrollierter Humanexposition wurden verschiedene Entzündungsmarker in Nasenspülflüssigkeit, Nasensekret, Nasenbiopsien und Plasma bestimmt (Tabelle 3).

Substanz P wird von Nervenzellen und Leukozyten gebildet und ist ein Marker für die neurogene Entzündung. Sie kann in der Nasenspülflüssigkeit nachgewiesen werden (van Thriel et al. 2003b) und war z.B. bei Exposition gegenüber 2-Ethylhexanol und Ethylacrylat (Blaszkewicz et al. 2010) erhöht. Andere Marker waren noch seltener verändert (Tabelle 32).

4.1.5 Wichtige Befunde

Die Humanstudien mit kontrollierter Exposition, die in diesem Gutachten verwendet wurden, sind in Tabelle 32 zusammengefasst. Im Folgenden werden einige wesentliche Erkenntnisse aus den Untersuchungen dargestellt, die dann auch für die Ableitung eines Extrapolationsfaktors vom Tierversuch auf den Menschen und für die Analyse von interindividuellen Unterschieden wichtig sind.

4.1.5.1 Eignung subjektiver Befunde für die Risikobewertung

Für die meisten Stoffe ist die Geruchsschwelle mehr als 10fach niedriger als die Schwelle für sensorische Reizwirkungen (Arts et al. 2006; Cometto-Muniz und Cain 1995). Gegen die Verwendung von Humanuntersuchungen zur sensorischen Reizwirkung wird daher häufig ins Feld geführt, dass sie auf subjektiven Wahrnehmungen beruhen, die durch die Wahrnehmung des Geruchs beeinflusst wird (ECETOC 2003).

Tatsächlich zeigten verschieden Untersuchungen z.B. mit Ammoniak (Sundblad et al. 2004), Ethylhexanol (Ernstgard et al. 2002; 2010b) jedoch nur eine geringe Korrelation von Geruch und Reizwirkung, oder trotz Geruch trat keine Reizwirkung auf, z.B. bei Dioxan (Ernstgard et al. 2006a), Essigsäure (Ernstgard et al. 2006b) oder bei niedrigen Formaldehyd-Konzentrationen (Mueller et al. 2013).

Typisch ist auch, dass die Intensität der Wahrnehmung des Geruchs im Verlauf der Expositionsdauer abnahm, während die Intensität der Wahrnehmung der Reizwirkung während ein bis zwei Stunden allmählich zunahm (Arts et al. 2006; Hudnell et al. 1992; Sundblad et al. 2004; van Thriel et al. 2005). Dies spricht auch dafür, dass Geruch und Reizwirkung nicht oder nur wenig aneinander gekoppelt sind.

Weiterhin korrelierten z.B. in Untersuchungen mit 2-Ethylhexanol subjektive Befunde zur Reizwirkung mit objektiven Befunden, z.B. der Lidschlagfrequenz und Substanz P in der Nasenspülflüssigkeit (Kiesswetter et al. 2005; van Thriel et al. 2005; 2007b). Bei Formaldehyd fanden sich bei höheren Konzentrationen zusätzlich zur Reizwirkung eine Erhöhung der Lidschlagfrequenz

und eine mäßige Augenrötung (Lang et al. 2008). Auch bei Exposition gegenüber Ethylacetat wurden sowohl subjektive als auch objektive Befunden erhoben (Kleinbeck et al. 2017).

Zudem wurden in einigen Untersuchungen nur die Augen exponiert. Hier spielt der Geruch keine Rolle, aber dennoch wurden dosisabhängige subjektive Reizwirkungen berichtet (Claeson und Lind 2016; Hempel-Jorgensen et al. 1999; Kjaergaard et al. 1992; Millqvist et al. 1999).

Tabelle 3: In Studien mit kontrollierter Humanexposition untersuchte Mediatoren und Entzündungsmarker (aus Tabelle 32)

Substanz	Abkürzung	Messort
Albumin	–	Nasenspülflüssigkeit
Calcitonin Gene related Peptide	CGRP	Nasensekret
Clara-Cell-Protein 16	CC16	Nasenspülflüssigkeit, Induziertes Sputum
C-reaktives Protein	CRP	Plasma
Cyclooxigenase 1, 2 (mRNA)	COX 1, COX-2	Nasenbiopsie
D-Dimer	–	Plasma
Eosinophilic cationic protein	ECP	Nasenspülflüssigkeit
Fibrinogen	–	Plasma
Granulozyt-makrophagen colony stimulating factor (mRNA)	GM-CSF	Nasenbiopsie
15-Hydroxy-Eikosatetraensäure	15-HETE	Nasenspülflüssigkeit
High mobility group box 1	HMGB-1	Nasenspülflüssigkeit
Interleukin 1ß	IL-1ß	Nasensekret
Interleukin 1ß (mRNA)	IL-1ß	Nasenbiopsie
Interleukin 6	IL-6	Nasensekret, induziertes Sputum
Interleukin 6 (mRNA)	IL-6	Nasenbiopsie
Interleukin 8	IL-8	Nasensekret, induziertes Sputum
Interleukin 8 (mRNA)	IL-8	Nasenbiopsie
Leukozytensubpopulationen	–	Induziertes Sputum
Lysozym	–	Nasenspülflüssigkeit
Matrixmetalloprotease 9	MMP-9	Nasenspülflüssigkeit, induziertes Sputum
Myeloperoxidase	MPO	Nasenspülflüssigkeit
Nerve growth factor	NGF	Nasenspülflüssigkeit
Neurokinin A	NKA	Nasensekret
Prostaglandin E2	PGE2	Nasensekret
Serum Amyloid A Protein	SAP	Plasma
Substanz P	SP	Nasenspülflüssigkeit
Tissue Inhibitors of Metalloproteinases	TIMP-1	Nasenspülflüssigkeit, induziertes Sputum
Tumor Nekrosefaktor α	TNFα (mRNA)	Nasenbiopsie
Von Willebrand Faktor	–	Plasma

Insgesamt dürfte der Geruch zwar eine Störgröße bei der Erfassung der subjektiven Reizwirkung insbesondere in der Nase sein. Durch geeignete Versuchsanordnungen sowie ausreichend lange Exposition lässt sich aber der Einfluss des Geruchs auf die subjektive Wahrnehmung der Reizwirkung kontrollieren.

4.1.5.2 Augenreizung versus Nasenreizung

In zahlreichen Untersuchungen waren Augen und Nase ähnlich empfindlich für die Reizwirkungen (Emmen et al. 2003; Pacharra et al. 2017; Sundblad et al. 2004). In einigen Untersuchungen war die Augenreizung stärker ausgeprägt als die Nasenreizung (Dwivedi et al. 2015; Ernstgard et al. 2010b; van Thriel et al. 2005; 2007b), wobei die Unterschiede aber nicht sehr groß waren.

4.1.5.3 Nasenreizung versus Lungenfunktion

In einigen der Studien mit kontrollierte Exposition wurden auch Effekte auf verschiedene Parameter der Lungenfunktion untersucht wie totale Lungenkapazität ,Vitalkapazität, Einsekundenkapazität, Spitzenfluss, forcierte Vitalkapazität und forcierter exspiratorischer Fluss bei 25 und 75 % des Lungenvolumens (Andersen et al. 1983; Dwivedi et al. 2015; Ernstgard et al. 2002; 2006a, b; 2006c; 2010b; 2012; Hoffmann et al. 2004; Ihrig et al. 2006; Lang et al. 2008; Rotman et al. 1983; Sundblad et al. 2004). In den meisten Untersuchungen war die Lungenfunktion weniger empfindlich als die subjektiven Befunde zur sensorischen Reizwirkung (Tabelle 32). Eine Ausnahme bildete Chlorgas, bei dem deutliche Effekte in den Lungenfunktionsparametern gefunden wurden (Rotman et al. 1983).

4.1.5.4 Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Ableitung von NOAECs oder LOAECs

Ein großer Nachteil der meisten vorliegenden Humanstudien ist, dass nur wenige Konzentrationen untersucht wurden, d.h. oft nur 2 Dosierungen: die Geruchskontrolle und die zu untersuchende Konzentration. Diese wurde häufig in der Höhe des MAK-Wertes gewählt, um zu überprüfen, ob die Höhe des MAK-Werts angemessen ist. In vielen Fällen wurden dann keine Effekte gefunden, so dass der echte NOAEC in diesen Untersuchungen wahrscheinlich höher liegt.

Eine Untersuchung, in der ansteigende Dosierungen geprüft wurden (Österberg et al. 2003) zeigte, dass die subjektive Reizwirkung beim Erhöhen der Konzentration alle 30 Minuten (bis zum 16fachen der Ausgangskonzentration, insgesamt 2 Stunden Expositionsdauer) etwa linear anstieg, und zwar für beide untersuchte Stoffe: Toluol und 1-Butylacetat.

Mit 2-Ethylhexanol wurden 3 Konzentrationen untersucht (1,5; 10; 20 ppm, (Kiesswetter et al. 2005; van Thriel et al. 2003b; 2005; 2007b). Auf Basis dieser Untersuchungen leitete die MAK-Kommission für den Parameter Erhöhung der Lidschlagfrequenz eine BMDL von 15 ppm ab. Für das „benchmark risk“ wählten sie eine Erhöhung der Lidschlagfrequenz um eine Standardabweichung.

Meist waren die subjektiven Reizwirkungen der empfindlichste Effekt und daher relevant für die Ableitung des NOAEC. Dabei stellt sich die Frage, welcher Score als advers bewertet werden soll. Wegen der hohen interindividuellen Variabilität macht eine Auswertung allein anhand der statistischen Signifikanz für den Vergleich von Exponierten mit Kontrollen wenig Sinn. Die Autoren selbst machen kaum eine Aussage zur Bewertung der Adversität, zu NOAECs oder LOAECs.

Vergleicht man die Scores, die einen Effekt darstellten, bei den verschiedenen Autoren, Substanzen und Auswertemethoden könnte ein LOAEC oberhalb von folgenden Bewertungen sein, der NOAEC würde dann entsprechend darunter liegen.

- 1 = etwas/ein wenig, engl. „somewhat“) im SPES (0-5)
- 70 = schwach, engl. „weak“) im LMS (1-1000).
- 7 = kaum, engl. „hardly at all“ im VAS (1-100)

In den Untersuchungen mit Formaldehyd wurde beispielsweise von den Autoren ein Mittelwert von etwa 1,3 im SPES für Augen- und ein Mittelwert von etwa 2 für Nasenreizung als relevant für Ableitung einer NOAEC angesehen, nicht dagegen ein Mittelwert von 0,6 bzw. 1 für die beiden Endpunkte (Lang et al. 2008). Idealerweise gibt es Messungen vor Expositionsbeginn, die dann als interne Kontrolle gewertet werden können z.B. bei Sundblad et al. (2004). In der Studie von Sundblad mit Ammoniak kann man beispielsweise 5 ppm als LOEC und 25 ppm als LOAEC werten, da die Scores bei 5 ppm kaum „hardly at all“ erreichten.

Alternativ könnte man die Reizwirkung mit objektiven Parametern standardisieren. Dafür bietet sich die Lidschlagfrequenz an, die in einigen Studien untersucht wurde. Derjenige Score, der mit einer statistisch signifikanten Zunahme der Lidschlagfrequenz einhergeht, könnte als advers gewertet werden. Betrachtet man Untersuchungen, in denen keine Veränderungen in objektiven Parametern gefunden wurden, wie z.B. mit Ethylacetat (Kleinbeck et al. 2008), 2-Propanol (van Thriel et al. 2003a; 2003b), n-Methyl-2-pyrrolidon (van Thriel et al. 2007a) lagen die Scores für die Reizwirkung unter 1 im SPES und 120 im LMS.

Dann stellt sich die Frage, welche statistische Maßzahl verwendet wird: Mittelwert, Median, bestimmte Perzentile oder Bereiche. Unglücklicherweise sind in den Veröffentlichungen unterschiedliche Maßzahlen in Tabellen oder Abbildungen gezeigt, die den Vergleich erschweren. In den nachfolgenden Tabellen finden sich meist Mittelwerte oder Mediane, weil diese am häufigsten in den Publikationen angegeben sind.

4.2 Bestimmung der Reizschwelle und Kurzzeituntersuchungen am Menschen

4.2.1 Versuchsdurchführung

Zur Ermittlung der Reizschwelle wird eine Versuchsperson gegenüber ansteigenden Konzentrationen einer Prüfsubstanz mittels einer das Aerosol enthaltenden Riechflasche mit speziellen Nasenadaptern exponiert und dann ermittelt ab welcher Konzentration erste Zeichen einer über den N. trigeminus vermittelten sensorischen Reizwirkung (Abschnitt 3.4) d.h. Prickeln, Stechen oder ähnliches wahrgenommen wird. Zur Bestimmung der Augenreizung erfolgt die Exposition der Augen über spezifische Brillen.

Die Reizschwelle wurde früher bevorzugt mit Anosmikern bestimmt, um den Einfluss des Geruchs auf die subjektive Wahrnehmung der Reizschwelle auszuschließen (Cometto-Muniz und Cain 1992, 1995). In späteren Untersuchungen wurde die Reizschwelle von den gleichen Autoren dann in sog. Lateralisierungsversuchen bestimmt (Cometto-Muniz und Cain 1998; Cometto-Muniz et al. 2005). Dazu erhalten normal riechende Probanden Reinluft in ein Nasenloch und Luft mit einer definierten Konzentration des zu untersuchenden Stoffs in das andere Nasenloch. Bei niedrigen Konzentration oberhalb der Geruchsschwelle nehmen die Probanden den Geruch wahr, können aber nicht erkennen, über welches Nasenloch. Bei höheren (reizenden) Konzentrationen können sie das betroffene Nasenloch erkennen. Daher der Begriff „Lateralisierung“. Die Autoren konnten zeigen, dass sich die Lateralisierungsschwellen nicht wesentlich von den Reizschwellen bei den Anosmikern unterscheiden (Cometto-Muniz und Cain 1998; Cometto-Muniz et al. 2005).

Die Exposition dauert in diesen Untersuchungen nur wenige Sekunden. In Kammerversuchen mit Exposition von üblicherweise bis zu 4 Stunden wurden Reizwirkungen dagegen bereits bei weit niedrigeren Konzentrationen wahrgenommen. Daher ist der Begriff Reizschwelle eigentlich irreführend. Obwohl sie somit für die Expositionssituation in Innenräumen wenig relevant sind, sind einige Erkenntnisse für die Bewertung von sensorischen Reizwirkungen wichtig, z.B. zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen (Abschnitt 4.2.3), Kombinations-Wirkungen (Abschnitt 4.2.5) und interindividuellen Unterschieden (Abschnitt 5.3).

In einigen Untersuchungen wurden die Probanden auch etwas länger, d.h. über einige Minuten gegenüber Prüfsubstanzen exponiert, die über einen Olfaktometer in die Nase appliziert wurden, und dann die Reizwirkungen bewertet wie in den Ganzkörperkammerexpositionen. Der Vorteil dieser Untersuchungen ist, dass verschiedene (ansteigende) Konzentrationen geprüft werden können, und somit auch Konzentrationsabhängigkeiten dargestellt werden.

4.2.2 Reizschwellen und Geruch

In einigen Untersuchungen wurden Geruchsschwellen und Reizschwellen systematisch miteinander verglichen. Fast alle Substanzen, die reizend in den oberen Atemwegen oder am Auge wirkten (z.B. Alkohole, Aldehyde, Alkyl-Benzole), wurden auch als Geruch wahrgenommen, wobei die Geruchsschwelle meist mindestens eine Größenordnung unter der Reizschwelle lag (Cometto-Muniz und Cain 1995).

4.2.3 Reizschwellen für Nasen und Augenreizung

Untersuchungen zu den Reizschwellen bestätigten die Befunde aus kontrollierten Humanstudien mit längerer Exposition: In Untersuchungen mit Anosmikern (Cometto-Muniz und Cain 1991; Doty et al. 2004a) war die Reizschwelle für Nasen-und Augenreizung nahezu identisch. In einer Untersuchung, in der jeweils nur die Augen bzw. die Nase gegenüber Ammoniak exponiert wurden, war die Reizschwelle für die Augen höher als für die Nasenreizung. Wenn sowohl Augen als auch Nase exponiert wurden, war die Reizschwelle niedriger, was auf eine gegenseitige Wirkungssteigerung von Augen- und Nasenreizung hinweisen könnte (Petrova et al. 2008).

4.2.4 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Untersuchungen zur Nasen- oder Augenreizung zeigten, dass die Reizschwelle von der Molekülgröße abhängt. Innerhalb von homologen Reihen nahm die Reizwirkung in Lateralisierungsversuchen (siehe 4.2.1) mit der Anzahl der C-Atome, d.h. mit der Lipophilie zu (Tabelle 4). Ab einer bestimmten Molekülgröße brach dieser Trend ab und es trat kein Effekt mehr auf, unabhängig davon, wie hoch die Expositionskonzentration war. Dieser Effekt wurde von den Entdeckern als „Cut-off“ bezeichnet (Cometto-Muniz und Abraham 2008). Der „Cut-off“ lag in den untersuchten homologen Reihen bei mindestens 7 C-Atomen.

Tabelle 4: Verbindungen innerhalb von homologen Reihen, ab denen keine Reizwirkungen in Lateralisierungsversuchen auftreten (Cometto-Muniz und Abraham 2008)

Substanzgruppe	Cut-off bei	Wirkort
n-Alkohole	1-Oktanol	Nase
	1-Undekanol	Auge
n-Alkylbenzole	Butylbenzol	Nase
	Heptylbenzol	Auge
n-Aldehyde	Oktanal	Nase
2-Ketone	2-Tridecanone	Nase
Säuren	Oktansäure	Nase
	Heptansäure	Auge
Ester (Acetate)	Dezylacetat	Nase
	Dezylacetat	Auge
Ester (Butyrate)	Hexylbutyrat	Nase

4.2.5 Kombinationswirkungen

Wichtig für eine Beurteilung von Schadstoffen in Innenräumen ist die Frage, ob sich Wirkungen aufaddieren. Dazu gibt es umfangreiche Untersuchungen mit Anosmikern sowie Lateralisierungsversuche, in denen die Reizschwelle einmal für die Substanz allein und dann in Kombination getestet wurde (Cometto-Muniz et al. 1997; Cometto-Muniz et al. 2004a, b). Wie Tabelle 5 zeigt, nahm nicht nur die Geruchsschwelle, sondern auch die Schwelle für Nasen- und Augenreizung zum Teil deutlich ab, bis zu einem Faktor von etwa 20 bei Gemischen aus 9 Substanzen, wobei die Konzentration der Einzelsubstanzen weit unter der jeweiligen Reizschwelle lagen.

Tabelle 5: Vergleich der Schwelle für Geruch, Nasenreizung und Augenreizung von Einzelsubstanzen und Gemischen (Cometto-Muniz et al. 1997)

Substanz	Gemisch	Geruch	Nasenreizung	Augenreizung
1-Propanol	ES	2.000	31.600	18.000
	3-S: LMW	560	20.000	16.000
	6-S : LMW	40	16.000	5.600
	9-S	80	8.000	1.300
1-Hexanol	ES	3,2	1.300	500
	3-S: HMW	0,1	160	63
	6-S : HMW	0,025	56	18
	9-S	0,013	32	8
Ethylacetat	ES	630	100.000	56.000
	3-S: LMW	400	50.000	32.000
	6-S : LMW	50	50.000	16.000
	9-S	50	25.000	5.000
Toluol	ES	160	40.000	32.000
	6-S : LMW	80	40.000	18.000
	9-S	12	10.000	2.500
Ethylbenzol	ES	6,3	16.000	6.300
	6-S : LMW	6,0	5.600	2.000
	9-S	0,5	1.600	250
Propylbenzol	ES	1,0	5.000	3.200
	6-S : HMW	0,4	1.000	320
	9-S	0,3	800	180

Tabelle angepasst aus Pohlenz-Michel et al. (2007). Die Zahlenwerte stammen aus Abbildungen in der Veröffentlichung von Cometto-Muniz et al. (1997) und sind daher nur ungefähr.
ES: Einzelsubstanz, 3-S, 6-S, 9-S: Substanz in gleicher Konzentration in Mischung mit 3, 6 oder 9 weiteren Substanzen, in Konzentrationsverhältnissen, die jeweils der Geruchsschwelle der Einzelsubstanzen entsprechen
LMW: low molecular weight, high-vapour-pressure chemicals;
HMW: high molecular weight, low-vapour-pressure chemicals

4.3 Sensorische Potentiale

4.3.1 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

EKP (englisch: „event related potentials“ (ERP)) sind Wellenformen im Elektroenzephalogramm, die durch kurze Stimuli wie Sinneswahrnehmungen bzw. Aktivität bestimmter Nerven ausgelöst werden, z.B. des N. trigeminus (Doerfler et al. 2006; Hummel 2000). Die Potentiale beschreiben die Verarbeitung der Signale des N. trigeminus im Cortex. Mit steigender Konzentration eines Stimulus z.B. Kohlendioxid verkürzt sich die Reaktionszeit und die Amplitude steigt konzentrationsabhängig.

EKP können sowohl im Tierversuch (Silver und Moulton 1982) als auch in Humanuntersuchungen gemessen werden (Hummel 2000) und stellen damit eine gute Möglichkeit für einen Speziesvergleich dar. Da mit EKP nur sehr kurze Stimuli im Bereich von Millisekunden bis Sekunden erfasst werden, ist der Nachweis von Effekten bei längerdauernden Expositionen mit EKP nicht möglich.

4.3.2 Schleimhautpotentiale

Während die EKPs im Gehirn ermittelt werden, besteht auch die Möglichkeit die Aktivität des N. trigeminus peripher in der Nase zu bestimmen. Sogenannte NMPs („negative mucosal potential“) werden an der Nasenoberfläche abgeleitet. Dabei geht man davon aus, dass diese die funktionalen Aspekte der Schmerzrezeptoren auf dem N. trigeminus wiederspiegeln. Bei Messung der Schleimhautpotentiale kann zwischen Geruchswahrnehmung und sensorischer Reizwirkung unterschieden werden, da eine Aktivierung nur bei Reizung aber nicht bei Geruch erfolgt (Hummel 2000). Ebenso wie EKPs sind auch NMPs nicht für längere Expositionsdauern geeignet.

4.3.3 Korrelation von sensorischen Potentialen mit Reizschwellen in Anosmikern

An Ratten wurden zahlreiche Untersuchungen zur Bestimmung von ERP als Antwort auf Reizstoffe durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit den Resultaten zur Reizschwelle bei Anosmikern verglichen und zeigten eine gute Übereinstimmung (Alimohammadi und Silver 2015; Cometto-Muniz und Cain 1992).

4.4 Inhalationsstudien mit Ratten

Die Richtwertableitungen des AIR beruhen häufig auf Inhalationsstudien mit Ratten oder Mäusen. Für die Durchführung dieser Studien gibt es spezifische OECD Testrichtlinien (OECD TG 412, 413, 452). Da die Untersuchungen meist nach diesen Richtlinien durchgeführt wurden, sind die Tierversuche in sich besser vergleichbar als die Humanstudien.

Die für die Ableitung eines Speziesextrapolationsfaktors relevanten Tierversuche sind in Tabelle 33 zusammengefasst. Bei der Auswertung der Daten ergibt sich für die untersuchten Substanzen ein relativ einheitliches Bild. Tabelle 6 zeigt, dass sich die Reizwirkung ausschließlich in der Nase, besonders häufig im olfaktorischen Epithel, gefolgt vom respiratorischen Epithel manifestiert. Wenn Effekte an der Nase auftreten, ist dies immer das empfindlichste Zielorgan. Auffällig ist, dass bei keiner der Substanzen in der Tabelle am LOAEC Effekte in der Lunge zu finden sind.

Sowohl im olfaktorischen als auch im respiratorischen Epithel traten Vakuolenbildung, eosinophile Ablagerungen, Kernvergrößerungen, Entzündung, Hyperplasien, Degeneration und Nekrosen auf. Außerdem wurden häufig Metaplasien beobachtet: im olfaktorischen Epithel ein Ersatz durch respiratorisches Epithel und im respiratorischen Epithel ein Ersatz durch Plattenepithel (Tabelle 33). Zu den üblicherweise geschädigten Zellen zählen Riechneurone, Basalzellen, Becherzellen und Bowman´sche Drüsen.

Tabelle 6: Übersicht über Effekte an der Nase im Tierversuch am LOAEC aus Tabelle 33

Geschädigtes Epithel in Nase am LOAEC	N	Substanzen
Keine Reizwirkung	10	1,1,1-Trichlorethan, 1,1,1-Trifluorethan, 1,1,1,3,3-Pentafluorpropan, 1-Methoxypropanol-2, 2-Ethylhexanol, Ethylbenzol, 2-Propanol, Methanol, 2-Butanon, Methylpyrrolidon, 2-Methoxy-2-methylpropan
Olfaktorisches Epithel	10	Acetaldehyd, Chlorgas, Dioxan, Ethylacetat, Ethylacrylat, Formaldehyd, Methylmethacrylat, 1-Butylacetat, Styrol, Toluol
Respiratorisches Epithel	7	2-Propanol, Acrolein, Chlorgas, 1,4-Dioxan, Formaldehyd, Methylmethacrylat, Naphthalin, Toluol
Plattenepithel	2	Chlorgas, Wasserstoffperoxid

Einige Stoffe schädigen sowohl olfaktorisches als auch respiratorisches Epithel (und Plattenepithel), daher z.T. mehrfach genannt

4.5 Alarie-Test

4.5.1 Prinzip

Bei Exposition gegenüber reizenden Substanzen beobachtet man im Tierversuch häufig eine verlangsamte Atemgeschwindigkeit (Morris et al. 2003b). Dies beruht auf einer Reizung des N. trigeminus und stellt somit ein Korrelat zu sensorischen Reizwirkungen beim Menschen dar. Die verlangsamte Atmung ist wahrscheinlich ebenso wie Augentränen ein Schutzreflex, um die Exposition gegenüber Schadstoffen zu reduzieren (Bos et al. 2002). Im Alarietest lassen sich mit einem Pneumotachographen auch Atemvolumenströme analysieren, und somit auch spezifischere Wirkungen feststellen: eine verlängerte Pause am Beginn der Ausatmung weist auf eine Reizung des N. trigeminus hin, eine lange Pause nach der Ausatmung auf Lungentoxizität, eine generell verlangsamte Ausatmung auf Bronchokonstriktion (Anderson und Anderson 1999).

4.5.2 Durchführung

Die Atemrate wird im nach dem Urheber benannten Alarietest (Alarie 1966) im Körperplethysmographen gemessen. Der Alarie-Test wird im Allgemeinen mit männlichen Swiss-Webster Mäusen, aber auch mit anderen Mäusestämmen oder Ratten durchgeführt. Die Atemrate vor Substanzexposition dient als Kontrolle und dann werden 4-6 Dosisgruppen werden getestet mit 4 Tieren pro Dosisgruppe. Es wird dann diejenige Konzentration bestimmt, die zu einer Abnahme der Atemrate um 50 % führt. Diese wird als RD_{50} bezeichnet. Normalerweise genügt eine Messung über 10 - 30 min, bis die Abnahme der Atemrate ein Plateau erreicht, es kann abhängig von der Substanz aber auch bis zu 4 Stunden dauern. Für zahlreiche Substanzen wurden bereits RD_{50}-Werte abgeleitet, und es gibt eine Standardvorschrift von der „American Society for Testing and Materials“. Sammlungen der Werte finden sich in verschiedenen Übersichtsarbeiten (Bos et al. 1991; Nielsen et al. 2007; Schaper 1993), eine aktuelle Tabelle mit 184 RD_{50}-Werten zu 102 Substanzen aus verschiedenen Laboren findet sich auf der Homepage der amerikanischen „Society of Toxikology“ (Alarie 2016).

4.5.3 Wichtige Befunde

Die Abnahme der Atemrate im Alarietest war abhängig von der Substanzkonzentration. Dabei war die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die meisten Substanzen ähnlich steil. Ausnahmen waren z.B. 2-Butoxyethanol, bei dem die Dosis-Wirkungs-Beziehung deutlich flacher als bei den anderen Stoffen war und Ethylacetat mit einer besonders steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung (Alarie 1981a, b).

Der zeitliche Verlauf war für die verschiedenen Substanzen unterschiedlich: Der Effekt trat meist schnell nach Expositionsbeginn auf und die Effektstärke erreichte häufig ein Plateau nach 10 Minuten. Sie konnte aber auch langsam über einen Zeitraum von 4 h ansteigen (z.B. bei Toluoldiisocyanat) oder auch wieder abnehmen. Sogar eine Zunahme der Atemrate wurde beobachtet. Der Verlauf für eine Substanz hing auch von den getesteten Konzentrationen ab (Bos et al. 1991; Nielsen et al. 2007).

Die Effektstärke nahm bei mehrmaliger Exposition in den meisten Fällen zu, sie konnte aber auch abnehmen, d.h. es entwickelte sich eine Toleranz (Barrow und Steinhagen 1982). Eine Abnahme wurde auch in einigen Untersuchungen beobachtet, in denen die Versuchstiere zuvor gegenüber anderen Substanzen exponiert wurden (Bos et al. 1991). Eine Erklärung für die Toleranz könnte sein, dass der Rezeptor durch die Toxizität (s.u.) so geschädigt wird, dass die Testsubstanzen nicht mehr binden, bzw. Effekte auslösen können (Jiang et al. 1983). Da der Alarietest mit recht hohen Konzentrationen durchgeführt wird, um einen starken Effekt auszulösen, könnte das durchaus plausibel sein. Daher sollte man vorsichtig sein, für die Risikobewertung aufgrund dieser Befunde im Alarietest beim Menschen die Möglichkeit einer Toleranz anzunehmen.

Bei Exposition gegenüber Gemischen wurde eine Wirkungsverstärkung beobachtet, wobei die Effekte weniger als additiv waren (Bos et al. 1991).

Unterschiede zwischen verschiedenen Mäusestämmen waren maximal 7fach und es gab kein einheitliches Muster, auch nicht in den zeitlichen Verläufen. Ratten waren tendenziell weniger empfindlich als Mäuse, maximal um den Faktor 10 (Bos et al. 1991; Schaper 1993). Außerdem gab es Unterschiede zwischen verschiedenen Versuchslabors sowohl in der RD_{50} als auch in den Zeitverläufen (Bos et al. 1991).

In mehreren Studien wurde für verschiedene Substanzen gezeigt, dass deutliche histopathologische Veränderungen am respiratorischen und olfaktorischen Epithel bei Expositionen in Höhe der jeweiligen RD_{50} auftreten (Bos et al. 1991; 2002). Dabei korrelierte die Stärke der histopathologischen Veränderung nicht mit der Höhe der Reizwirkung im Alarietest. Bos et al. ermittelten dennoch einen Faktor zwischen den Effekt-Konzentrationen (LOEC) und RD_{50} für 9 Stoffe und der Faktor lag zwischen 0,02 und 0,9. Bei einer späteren Analyse mit deutlich mehr Stoffen (n= 24) lag der Faktor zwischen 0,03 und 4 (Bos et al. 2002). Es wurde keine Korrelation mit kanzerogenen Effekten in der Nase gefunden (Bos et al. 1991). Die Autoren stellen daher in Frage, ob die RD_{50}-Werte tatsächlich nur sensorische Reizwirkung oder auch toxische Effekte erfassen.

4.5.4 Korrelationen

4.5.4.1 Mit Reizschwellen

Cometto-Muniz und Cain (1994) analysierten für 24 Substanzen (Alkohole, Acetate, Ketone, Alkylbenzole, Menthol und Chlorbenzol) den Zusammenhang zwischen RD_{50} und Reizschwellen. Die Korrelation war relativ schwach (keine Angabe zu R^2), sie wurde aber deutlich besser nach Weglassen der 3 Substanzen, Methyl-, Ethyl- und Propylacetat. Die Autoren erklären diese Ausreißer mit dem ungewöhnlichen Zeitverlauf der Effekte im Alarietest zumindest für Ethylacetat. Je nachdem, ob man eher am Anfang oder am Ende der Beobachtungszeit des Alarietests auswertet, ergaben sich sehr unterschiedliche Werte. Für Ethylacetat war auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung steiler als für andere Substanzen und die Korrelation des RD_{50} mit Grenzwerten am Arbeitsplatz schlecht (Alarie 1981b).

4.5.4.2 Mit Daten zur sensorischen Reizwirkung

Kuwabara et al. (2007) verglichen für 25 Substanzen die RD_{50}-Werte mit Humandaten zur sensorischen Reizwirkung und fanden eine gute Korrelation (Bestimmtheitsmaß R^2=0,80). Dabei fanden sie nur geringe Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob die RD_{50}-Werte aus Daten mit Swiss Webster Mäusen oder anderen Mäusestämmen stammten. Auch die Expositionsdauer in den

Humanstudien (≤10 Minuten, >10 Minuten, >60 Minuten) und im Alarie-Test (<10 Minuten, >10 Minuten) hatten einen geringen Einfluss auf die Korrelation.

4.5.4.3 Mit Arbeitsplatzgrenzwerten

In Untersuchungen von Alarie (1981b) korrelierte 0,03 x RD_{50} gut mit Arbeitsplatzgrenzwerten der „American Conference of Industrial Governmental Hygienists“ (Bestimmtheitsmaß R^2=0,89). Diese Korrelation wurde von Schaper (1993) mit einem größeren Datensatz bestätigt. Das Bestimmtheitsmaß R^2 für Untersuchungen mit 89 Substanzen an verschiedenen Mäusestämmen betrug 0,78, für 43 Substanzen mit dem Standard-Mäusestamm Swiss-Webster 0,9. In Polen wurden 17 Arbeitsplatzgrenzwerte mit RD_{50}-Werten verglichen. Das Verhältnis lag zwischen 0,01 und 0,09 x RD_{50}, für 7 Substanzen lag es bei 0,03 (Kupczewska-Dobecka et al. 2006). Eine weitere Korrelation mit 24 Stoffen aus der Studie von Kuwabara (vgl. 4.5.4.2) ergab ein R^2 von0,81. Bei 23 von diesen 24 Stoffen beruhten die Arbeitsplatzgrenzwerte nicht auf Tierversuchen, womit sie das Argument von Bos et al. (1991; 2002) entkräften, dass die Korrelationen nur deshalb so gut sind, weil die Arbeitsplatzgrenzwerte meist auf Tierversuchen beruhen.

4.5.5 Regulatorische Anwendung

In verschiedenen Veröffentlichungen werden Maßzahlen für die Beurteilung der Ergebnisse des Alarietests angegeben. Danach ist der NOEC = 0,01 x RD_{50}, der NOAEC liegt zwischen 0,01 und 0,1 x RD_{50}. Der Mittelwert daraus ist dann 0,03 x RD_{50} wie oben angewendet, und der LOAEC entspricht 0,1 x RD_{50}. (Alarie 1981a, b; Bos et al. 1991; Nielsen et al. 2007; Nielsen und Wolkoff 2017). Nielsen und Kollegen (Nielsen et al. 2007; Nielsen und Wolkoff 2017) schlugen die Verwendung des Alarie-Tests für die Ableitung von Richtwerten in Innenräumen vor. SCOEL berücksichtigt den Alarie-Test bei der Ableitung von Arbeitsplatzrichtwerten, z.B. bei Trimethylamin (SCOEL 2017a, b).

5 Korrelationen und Ableitung von Extrapolationsfaktoren

5.1 Inhalationsstudien an Ratten → sensorische Reizwirkungen beim Menschen

5.1.1 Datensammlung

Gemäß den in Abschnitt 2.1.1 genannten Kriterien wurden geeignete Humanstudien mit kontrollierter Exposition ermittelt und in Tabelle 32 beschrieben. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen, wurde für die Studien neben Informationen zu Probanden und Versuchsbedingungen auch angegeben, welche Parameter zur Reizwirkung untersucht wurden. Weil subjektive Reizwirkungen in fast allen Studien untersucht wurden, bietet dieser Parameter die Möglichkeit eines Vergleichs zwischen den Studien. Mögliche Kriterien zur Abgrenzung zwischen NOAEL und LOAEL sind in Abschnitt 4.1.4.2 beschrieben. Anhand der Untersuchungsergebnisse wurde – soweit möglich – ein NOAEC oder ein LOAEC oder beides abgeleitet und die Reizwirkungen am LOAEC spezifiziert.

Geeignete Tierversuche wurden dann entsprechend den Kriterien in Abschnitt 2.1.2 ermittelt. In Tabelle 33 finden sich die relevantesten Studien an Ratten mit NOAECs und LOAECs. Hier wurde im Gegensatz zu den Humanstudien der Untersuchungsumfang nicht angegeben, da fast alle Studien nach den entsprechenden Richtlinien für subchronische oder chronische Toxizität durchgeführt wurden. Bei Studien mit fraglicher Validität wurde dies im Kommentarfeld vermerkt. Wie bei den Humanstudien wurden die Effekte am LOAEC angegeben. Dabei wurde zwischen Effekten am Platten-, Übergangs-, respiratorischem und olfaktorischem Epithel unterschieden.

In Tabelle 7 sind – soweit aus den Studien ableitbar - die NOAECs und LOAECs für die Stoffe, die im Menschen und Tierversuch untersucht wurden, aus Tabelle 32 und Tabelle 33 aufgeführt. Bei mehreren geeigneten Studien, wurde ein Gesamt LOAEC und NOAEC abgeleitet. Die Daten in Tabelle 7 wurden für die Analyse der Korrelation zwischen Humanstudien und Tierversuchen (Abschnitt 5.1.2) und zur Bestimmung von Extrapolationsfaktoren vom Tierversuch auf den Menschen (Abschnitt 5.1.2) verwendet.

Tabelle 7: Vergleich der NOAEC in Humanstudien mit kontrollierter Exposition und in Inhalationsstudien mit Ratten

Substanz	Mensch Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	Ratte Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	EF Ohne	EF Mit	Kommentar
Acetaldehyd	Blaszkewicz et al. (2010), Muttray et al. (2009)	4h	–	≥50	Dorman et al. (2008a)	13W	150	50	≤1	≤0,5	
Acrolein	Dwivedi et al. (2015)	1h 2h	1	0,05	Dorman et al. (2008b)	13W	0,6	0,2	4-6	2-3	–
Ammoniak	Hoffmann et al. (2004), Ihrig et al. (2006)	4h/d 5d	50	20	Broderson et al. (1976)	35-49d	250	150	5-7,5	2,5-3,8	Rattenversuch fraglich valide. Humanstudie fragliche Augenrötung bei 50 ppm nicht von subjektiven Beschwerden begleitet
2-Butanon	Muttray et al. (2002), van Thriel et al. (2003c), Wiesmüller et al. (2002)	4h	–	≥190	Cavender et al. (1983)	90d	–	≥5000	><26	><13	Im Tierversuch systemische Wirkungen, aber keine Reizwirkungen
1-Butylacetat	Iregren et al. (1993)	4h	144	14	David et al. (2001)	13W	1500	500	10-36	5-18	–
ε-Caprolactam	Triebig et al. (2016), Ziegler et al. (2008)	6h	–	≥1,1	Reinhold et al. (1998)	13W	16,2	5,4	≤7,5	≤2,5	–

Substanz	Mensch Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	Ratte Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	EF Ohne	EF Mit	Kommentar
Chlorgas	Rotman et al. (1983), Schins et al. (2000)	6-8h	–	≥0,5	Wolf et al. (1995)	2J	0,4	–	<0,8	<0,8	Humanstudien fraglich, da Reizwirkungen Auge und Nase nicht spezifisch erfasst wurden
1,4-Dioxan	Ernstgard et al. (2006a)	2h	–	≥20	Kasai et al. (2009)	2J	50	–	<2,5	<2,5	–
Ethylacetat	Kleinbeck et al. (2008)	4h	–	400	ECHA (2018c)	13W	350	–	<0,9	<0,5	400 wird von Kleinbeck als NOAEC angesehen, bei geringer bis mäßiger Reizwirkung. Könnte auch LOAEC sein
Ethylacrylat	Blaszkewicz et al. (2010), Kleinbeck et al. (2017). Hoffmeyer et al. (2016)	4h 1d	5	2.5	Miller et al. (1985)	2J	25	5	2-5	2-5	–
Ethylbenzol	Van Thriel et al. (2003b; c); Wiesmüller et al. (2002)	4h	–	≥100	NTP (1999)	2J	–	≥750	><7,5	><7,5	–
2-Ethylhexanol	Kiesswetter et al. (2005), Van Thriel et al. (2005; 2007b)	4h	20	10	BASF 1992 in (MAK-Kommission 2000)	90d	–	≥120	≥12	≥6	Unklar, ob Nase histopathologisch untersucht wurde

Substanz	Mensch Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	Ratte Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	EF Ohne	EF Mit	Kommentar
Formaldehyd	Lang et al. (2008), Mueller et al. (2013)	4h 10x in 2W	1	0,5	Kerns et al. (1983), Monticello et al. (1996), Woutersen et al. (1989)	2J	2	1	2	2	NOAEC/LOAEC aus Kombination mehrerer Untersuchungen
Methanol	Mann et al. (2002)	4h	–	≥200	NEDO (1987) zitiert aus WHO (1997)	12M	–	1000	><5	><5	NEDO nur Sekundärzitat, unklar, ob Nase untersucht
2-Methoxy-2-methylpropan	Johanson et al. (1995), Nihlen et al. (1998)	2h	–	≥50	Lington et al. (1997)	13W	–	≥8000	><160	><80	Systemische Effekte im Tierversuch
1-Methoxy-propanol	Emmen et al. (2003), Muttray et al. (2013)	2,5h 4h	150	100	Spencer et al. (2002)	2J	–	≥3000	≤30	≤30	–
Methylmethacrylat	Muttray et al. (2015)	4h	–	≥50	Lomax et al. (1997)	2J	100	25	≤0,5	≤0,5	–
Methylpyrrolidon	van Thriel et al. (2007a)	4h	–	≥19,4	ECHA (2018a)	13W	250	125	≤6,4	≤3,2	Rote Krusten an Nase

Substanz	Mensch Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	Ratte Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	EF Ohne	EF Mit	Kommentar
Naphthalin	Blaszkewicz et al. (2016)	8h 5d/W	0,1	0,02	Dodd et al. (2012)	90d	1	0,1	5-10	2,5-5	Humanstudie Naphthalin am Arbeitsplatz
1,1,1,3,3-Pentafluorpropan	Ernstgard et al. (2010a)	2h	–	≥300	Rusch et al. (1999)	90d	–	≥50.000	><166	><88	–
2-Propanol	Ernstgard et al. (2002); van Thriel et al (2003a; b), Smeets et al. (2002)	2-4h	–	≥400	Burleigh-Flayer (1994); Burleigh-Flayer et al. (1997)	13 W 2J	500 ≤ 5000	100	><0,25	><0,25	Symptome Reizwirkung 13-W-Studie nicht in 2J-Studie. Dafür Befunde in Histopathologie Nase, nur höchste Konz. untersucht, daher keine Zeitextrapolation für 13-W-Studie
Styrol	Seeber et al. (2002), Stewart et al. (1968)	4h	375	20	Cruzan et al. (1998)	2J	50	–	0,13	0,13	EF: LOAEC Ratte durch LOAEC Mensch, nur minimale Effekte am LOAEC bei

Substanz	Mensch Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	Ratte Publikation	Dauer	LOAEC (ppm)	NOAEC (ppm)	EF Ohne	EF Mit	Kommentar
Toluol	Andersen et al. (1983), Baelum et al. (1990)	2-6h	–	100	Gibson und Hardisty (1983); Huff (2003), NTP (1990)	2J	600	300	3	3	100 beim Menschen sehr leichte Reizwirkung, echter NOAEC
1,1,1-Trichlorethan	Muttray et al. (1999)	4h	–	≥200	Quast et al. (1988)	2J	2000	1500	≤7,5	≤7,5	–
1,1,1-Trifluorethan	Gunnare et al. (2007)	2h	–	≥500	Brock et al. (1996)	90d	–	≥40.000	≤80	≤40	–
Wasserstoffperoxid	Ernstgard et al. (2012)	2h	2,2	0,5	Anonymous (2002), Anonymous (2014)	13W	23,5	7,08	11-14	6-7	Bei 2,2 sehr leichte Reizung nur bei Frauen, „Blockingindex“ ↑

*EF: NOAEC Ratte/NOAEC Mensch, EF ≤1: Ratte empfindlicher als Mensch, EF ≥ 1: Mensch empfindlicher als Ratte, ohne und mit Zeitextrapolation Faktor 2 von subchronisch auf chronisch,>< Ratte und Mensch NOAEC ohne LOAEC, d.h. Höhe des echten NOEC bei beiden Spezies unklar, für EF kann daher auch keine Ober- oder Untergrenze angeben werden

h: Stunden, d: Tage, W: Wochen

5.1.2 EF

Durch Division des NOAEC in den Inhalationsstudien mit Ratten durch den NOAEC in den Human-Kurzzeitstudien wurde der EF Ratte→Mensch ermittelt (Tabelle 7). Dabei wurde zwischen einigermaßen verlässlichen Extrapolationsfaktoren und solchen, für die es nur Minimal- oder Maximalwerte gibt, unterschieden. Dies ist durch die Verwendung der Symbole ≥ und ≤ zu erkennen und kommt z.B. dadurch zustande, dass in den Humanstudien nur eine Konzentration untersucht wurde. Wenn bei dieser Konzentration kein Effekt aufgetreten ist, kann nicht beurteilt werden, wie hoch der wahre NOAEC ist. In solchen Fällen kann daher nur ein maximaler EF angegeben werden. Der wahre EF kann ggf. deutlich niedriger sein. Die NOAECs im Tierversuch sind dagegen meist durch Effekte in höheren Konzentrationen als relativ genaue NOAECs abgesichert. Wenn beide NOAECs unsicher sind, kann weder Maximal- noch Minimalwert angegeben werden und es besteht eine Unsicherheit sowohl zur Über-als auch Unterschätzung, symbolisiert durch ><. Liegen sowohl NOAEC als auch LOAEC für Humanstudie und Tierversuch vor, wurde jeweils aus dem Paar $NOAEC_{Tierversuch}$ /$NOEC_{Humanstudie}$ und/oder $LOAEC_{Tierversuch}$ /$LOEC_{Humanstudie}$ der EF errechnet und der Bereich angegeben (z.B. bei Acrolein).

Weiterhin wurden in Tabelle 7 zwei Extrapolationsfaktoren berechnet: Einer, der vom NOAEC/LOAEC im Tierversuch ausgeht, und einer, der noch eine Zeitextrapolation auf chronische Dauer mit dem Faktor 2 beinhaltet, und somit die Versuchsdauer im Tierversuch standardisiert. Da die Korrelation bei Anwendung der Zeitextrapolation besser war, werden im Folgenden nur diese EFs weiter analysiert.

5.1.3 Vergleich mit den Untersuchungen von Brüning et al. (2014)

Tabelle 8 gibt einen Vergleich der EF in diesem Projekt mit denen von Brüning et al. (2014) wieder und ggf. Erläuterungen zu Abweichungen oder Übereinstimmungen.

Im Rahmen dieses Projekts, wurden NOAECs ohne LOAECs und LOAECs ohne NOAECs als unsicher angesehen: Daher wurden zahlreiche EFs nicht als Punktschätzer angegeben sondern es wurden Ober- bzw. Untergrenzen für den jeweiligen Wert angegeben. Brüning et al. (2014) geben dagegen entweder feste Zahlen an (für 3 Stoffe mit chronischen Studien), oder prüfen für Stoffe mit subchronischer Studie, ob ein Faktor von 3 als ausreichend angesehen wird. Dazu führen sie eine Zeitextrapolation mit dem Faktor 2 durch.

Für drei der Stoffe, für die es laut Brüning chronische Studien im Tierversuch gibt (Ethylacrylat, Formaldehyd und Methylmethacrylat) liegt der EF etwa bei 3 und es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen den Analysen von Brüning und meinen Analysen. Auch bei den anderen Stoffen besteht eine weitgehende Übereinstimmung, Diskrepanzen ergeben sich durch neuere Studien in diesem Projekt, unterschiedliche Beurteilung der Adversität, und die Verwendung von Studien am Arbeitsplatz bei Brüning, die für dieses Projekt ausgeschlossen wurden. Brüning folgern aus ihren Analysen, dass ein Faktor von 3 ausreichend ist.

In diesem Projekt wurden noch einige zusätzliche Stoffe gefunden, für die einigermaßen zuverlässige EFs abgeleitet werden können: Acrolein, Naphthalin, Styrol, Toluol und Wasserstoffperoxid, sowie einige andere Stoffe, die Information über die Größenordnung des EF geben.

Tabelle 8: Vergleich der EF in diesem Projekt mit Brüning et al. (2014)

Substanz	EF Mit*	Brüning et al. (2014)	Kommentar
Acetaldehyd	≤0,5	1	Bei Brüning keine Zeitextrapolation für Tierversuch, weil Effekte bereits nach 4 Tagen auftraten. Laut Aussagen im zugrundeliegenden Tierversuch (Dorman et al. 2008a) nimmt die Stärke der Effekte aber mit Studiendauer zu
Acrolein	**2-3**	–	–
Ammoniak	**2,5-3,8**	4	–
2-Butanon	><13	–	–
1-Butylacetat	**5-18**	3	Gleiche Humanstudie aber unterschiedliche Einschätzung des LOAEC/NOAEC, hier konservativer. Brüning folgt Einschätzung der Autoren. Beim Vergleich mit anderen Studien und wegen zusätzlicher objektiver Effekte ist hier der NOAEC ein LOAEC.
ε-Caprolactam	≤2,5	–	–
Chlorgas	≤0,8	–	–
1,4-Dioxan	<2,5	–	–
Ethylacetat	<0,5	–	–
Ethylacrylat	**2-5**	2	Substanz mit guter Datenbasis (**chronische Studie**) in Brüning
Ethylbenzol	><7,5	–	–
2-Ethylhexanol	≥6	4	NOAEC Tierversuch unsicher
Formaldehyd	**2**	3,3	Substanz mit guter Datenbasis (**chronische Studie**) in Brüning Gleiche Schlüsselstudie für Humanexposition, aber Ableitung des NOAEC bei Brüning konservativer (0,3 ppm) statt 0,5 ppm
Methanol	><5	–	–
2-Methoxy-2-methylpropan	><80	–	–
1-Methoxypropanol	≤30	–	–
Methylmethacrylat	≤0,5	0,6	Substanz mit guter Datenbasis (**chronische Studie**) in Brüning. Eine Erklärung für die geringere Empfindlichkeit des Menschen könnte laut Brüning die geringere Aktivität der Carboxylesterase in der Nasenschleimhaut des Menschen sein, wodurch der reaktive Metabolit Methacrylsäure langsamer gebildet wird
Methylpyrrolidon	≤3,2	–	–
Naphthalin	**2,5-5**	–	–
1,1,1,3,3- Penta-fluorpropan	><88	–	–
2-Propanol	><0,25	–	–

Substanz	EF Mit*	Brüning et al. (2014)	Kommentar
Schwefelwasserstoff		1	Humanstudie geprüft, keine Angaben zur Reizwirkung, kein EF möglich
Styrol	**0,13**	–	–
Toluol	**3**	–	–
1,1,1-Trichlorethan	≤7,5	–	–
1,1,1-Trifluorethan	≤40	–	–
Wasserstoffperoxid	**6-7**	–	–

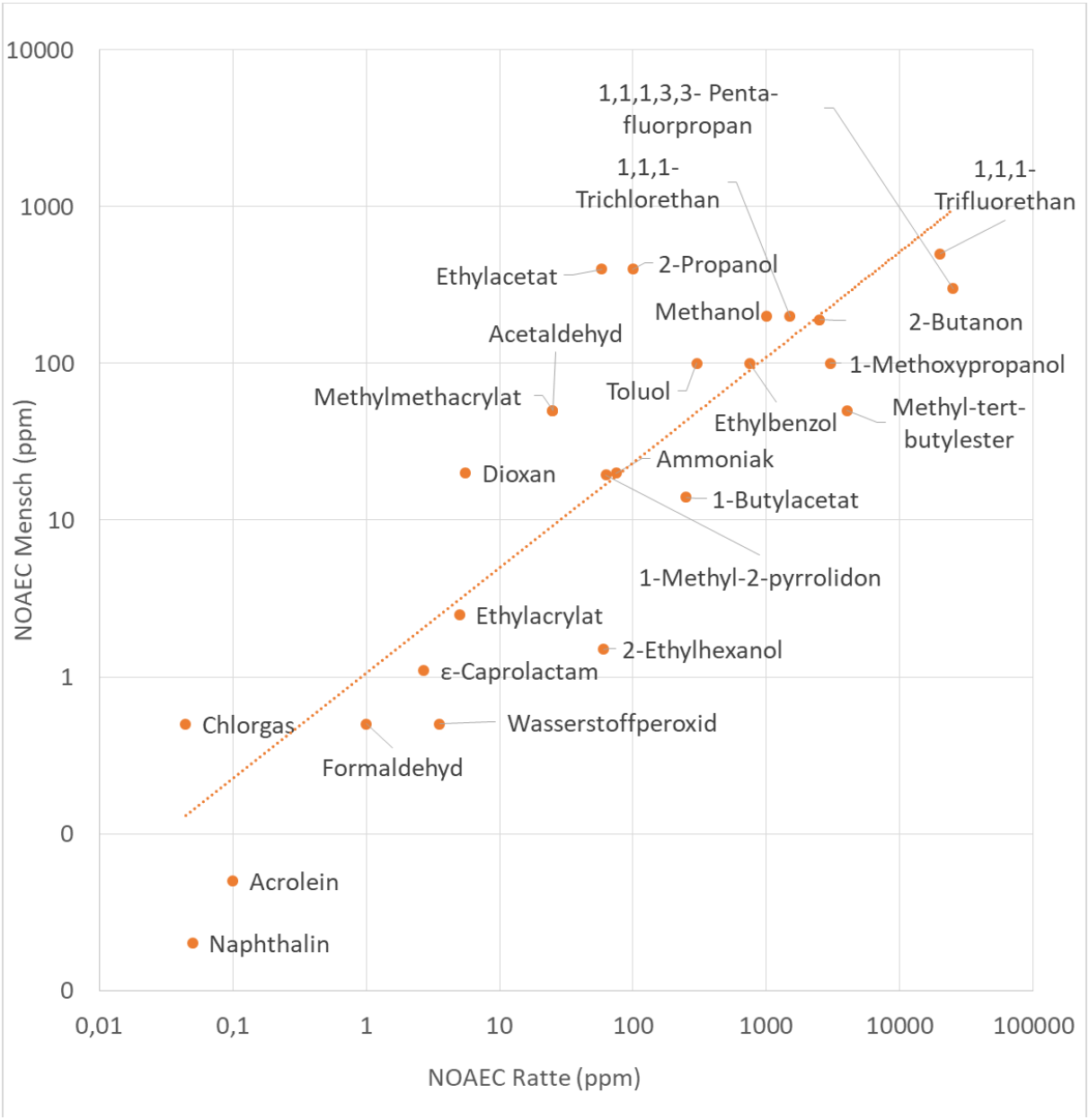
*mit Extrapolation von subchronischer auf chronische Studie, Faktor 2
*EF: NOAEC Ratte/NOAEC Mensch, EF < 1: Ratte empfindlicher als Mensch, EF > 1: Mensch empfindlicher als Ratte, >< Ratte und Mensch NOAEC ohne LOAEC, d.h. Höhe des echten NOEC bei beiden Spezies unklar, für EF kann daher auch keine Ober- oder Untergrenze angeben werden

5.1.4 Korrelationen

Zunächst wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen NOAECs und LOAECs in den Humanstudien und den Tierversuchen besteht. Dazu wurden die NOAECs aus den Ratteninhalationsstudien gegen die NOAECs aus den Humanstudien (beide in Tabelle 7) aufgetragen (Abbildung 1).

Falls bei der Ratte nur eine 90Tagesstudie vorlag, wurde mit dem Faktor 2 auf eine 2Jahresexpositon extrapoliert. Der Faktor 2 wird von der ECHA (ECHA 2012), dem AIR (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012a) und auch von (Brüning et al. 2014) angewendet. Im Forschungsprojekt zur Zeitextrapolation für Nagetierstudien (Schröder et al. 2015) wurde ein Faktor von 1,9 für reizende Substanzen abgeleitet, d.h. der Faktor von 2 für reizende Substanzen bestätigt (vgl. Abschnitt 5.4.1).

Abbildung 1: Korrelation NOAEC Humanstudien mit kontrollierter Exposition mit NOAEC Inhalationsstudien mit Ratten (mit Zeitextrapolation)



Gleichung für Korrelation: log (NOAEC Mensch)= -log 0,0246 + 0,672 x log (NOAEC Ratte)
R^2 = 0,75

Wie die Abbildung zeigt, ist die Korrelation mit einem R^2 von 0,75 erstaunlich gut, wenn man berücksichtigt, dass die NOAECs aus den Humanstudien meist nur grobe Schätzungen sind, da oft nur eine Konzentration untersucht wurde, die z.T. ohne Effekt war, außerdem eine Beurteilung, welche Konzentration ein NOAEC ist, aufgrund der unterschiedlichen Maßstäbe und statistischen Auswertungen schwierig war. Ohne Zeitextrapolation für die Ratteninhalationsstudien verschlechtert sich die Korrelation geringfügig (R^2=0,72).

5.1.5 Statistische Auswertung

In Tabelle 9 finden sich die statistischen Auswertungen für die EFs mit Zeitextrapolation aus Tabelle 7. Dabei wird unterschieden zwischen Stoffen mit relativ verlässlichen NOAEC und LOAECs und solchen,

die Aussagen über Bereiche erlauben. Für die Stoffe, die nur Aussagen über Bereiche erlauben, wurde der jeweils obere oder untere Wert für die Auswertung berücksichtigt.

Betrachtet man nur die Stoffe, für die verlässliche NOAECs und LOAECs abgeleitet werden können, ist bei 7 Stoffen der NOAEC für die sensorischer Reizwirkung beim Menschen niedriger empfindlicher als der NOAEC im Tierversuch. Bei 2 Stoffen ist es umgekehrt (Tabelle 9). Betrachtet man auch die unsicheren Stoffe, ist es auch hier denkbar, dass der Mensch empfindlicher ist, als die Ratte, es kann aber auch nur dadurch bedingt sein, dass beim Menschen vorsichtshalber niedrige Konzentrationen (weit) unterhalb des MAK-Wertes getestet wurden, der üblicherweise relativ nahe beim NOAEC aus dem Tierversuch liegt.

Tabelle 9: Statistische Kennzahlen für den Extrapolationsfaktor Ratte Inhalation → Mensch

Parameter	Stoffe mit verlässlichen NOAECs und LOAECs	Unsichere Stoffe	Alle Stoffe
Auswertete Stoffe (n)	19	16	25
Mensch empfindlicher als Ratte (n Stoffe)	7	11	18
Ratte empfindlicher als Mensch (n Stoffe)	2	5	7
EF Mittelwert	4,0	18,0	12,9
EF Median	3,2	6,2	3,5
EF geometrischer Mittelwert	2,6	4,8	3,7
EF 95. Perzentil	9,5	82,0	72,0
EF 99. Perzentil	11,1	86,8	86,1

Die Auswertungen mit den verlässlichen Stoffen bestätigen mit einem geometrischen Mittelwert von 2,3 und einem Median von 3,1 die Analysen von Brüning et al. (2014), wobei 3 von 9 Stoffen bei beiden Analysen verwendet wurden. Die unsicheren Stoffe ergeben höhere geometrische Mittelwerte und Mediane aber insbesondere auch 95. und 99. Perzentile, was zu erwarten war. Dennoch unterstützen sie die Gesamteinschätzung, dass bei Extrapolation von Effekten im Tierversuch auf sensorische Reizwirkung ein Extrapolationsfaktor anzuwenden ist, wobei der Faktor von 3 von Brüning et al. auch aufgrund von meiner Auswertung als plausibel erscheint. Allerdings ist selbst bei den Stoffen mit verlässlichem NOAECs und LOAECs noch eine Überschätzung des EF wegen des meist großen Abstandes zwischen NOAEC und LOAEC in den Humanuntersuchungen wahrscheinlich (z.B. bei 1-Butylacetat).

5.1.6 Bewertung

Beim Vergleich der Endpunkte Histopathologie des Respirationstrakts im Tierversuch mit sensorischer Reizwirkung beim Menschen ergaben sich erstaunlich ähnliche Werte für die LOAECs und NOAECs, obwohl es sich um unterschiedliche Endpunkte und Versuchsdauern handelt.

Das häufig verwendete Argument, dass der Mensch gegenüber Reizstoffen weniger empfindlich ist, weil er kein obligater Nasenatmer ist, wie die Labornager, ist somit nicht richtig. Vielmehr ist der Mensch „anders“ empfindlich. Für die Richtwertableitung wird auf Basis des oben durchgeführten Vergleichs ein Speziesextrapolationsfaktor von 3 vorgeschlagen.

Die oben durchgeführten Analysen beziehen sich auf Ratten, weil die Datenlage zu Ratten weit umfangreicher ist, als mit Mäusen. Da auch bei Mäusen in Inhalationsstudien die Nase häufig das Zielorgan ist, wird vorgeschlagen, den Faktor von 3 auch für die Maus anzuwenden.

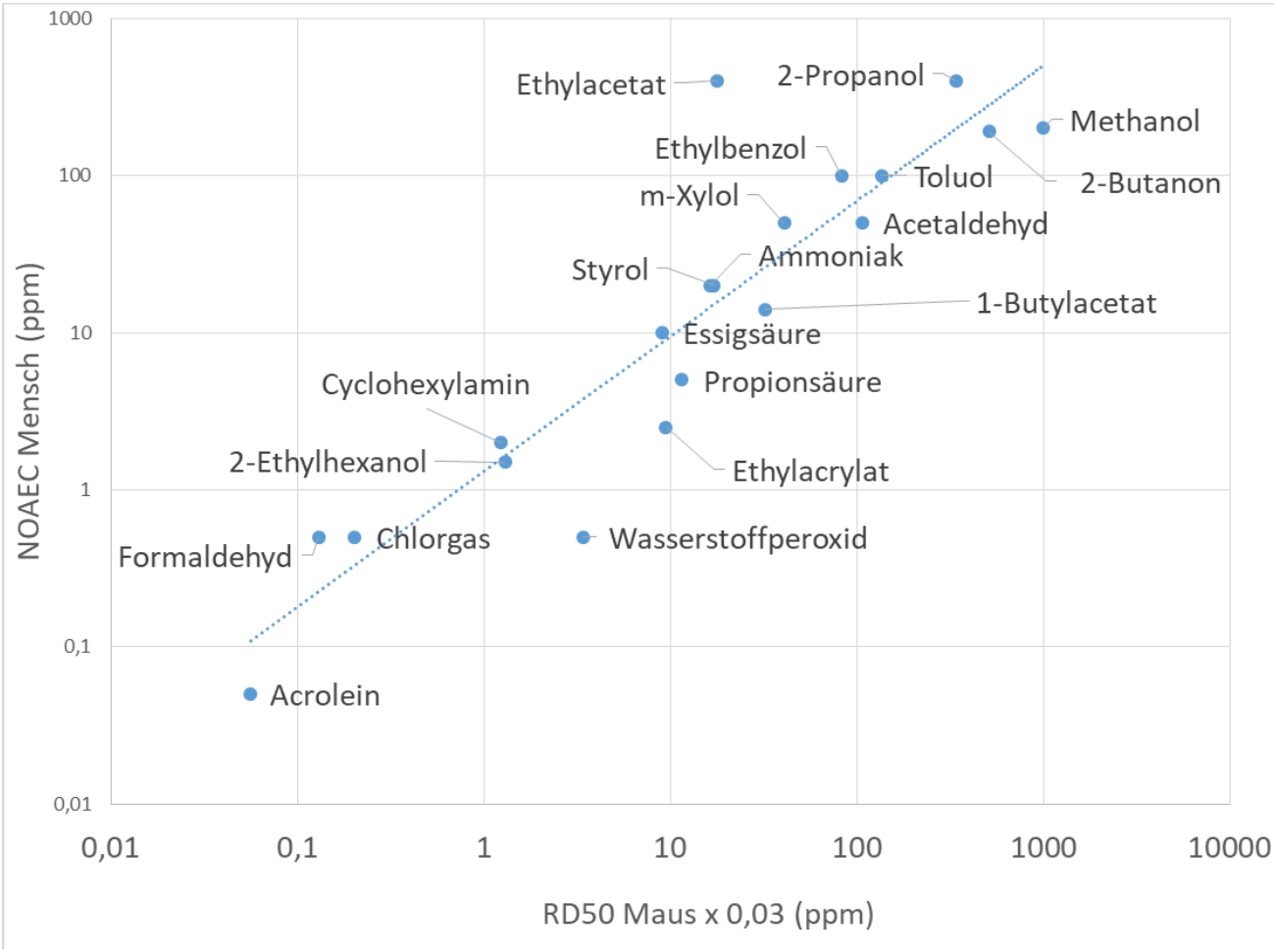
5.2 RD50-Werte bei Mäusen → sensorische Reizwirkung beim Menschen

5.2.1 Korrelation

In Abschnitt 4.5.4.3 wurde gezeigt, dass RD_{50} x 0,03 mit Arbeitsplatzgrenzwerten und Daten zur sensorischen Reizwirkung beim Menschen korreliert. Da inzwischen für fast 200 Substanzen RD_{50}-Werte vorliegen, könnten sie auch eine wichtige Grundlage für Richtwertableitungen des AIR bilden. Es wurde daher anhand der in diesem Projekt gesammelten Humanstudien zur sensorischen Reizwirkung geprüft, ob die guten Korrelationen aus der Literatur bestätigt werden können. Die verwendeten Daten sind in Tabelle 10 zusammengestellt. Die bereits mit dem Faktor 0,03 multiplizierten Werte zur RD_{50} sind aus Alarie (2016) entnommen. Bei den zugrunde liegenden RD_{50}-Werten handelt sich um Werte aus verschiedenen Laboren mit verschiedenen Mäusestämmen. Falls mehrere Untersuchungen zu einer Substanz vorlagen, wurden von Alarie die Mittelwerte berechnet.

Abbildung 2 zeigt eine gute Korrelation (R^2=0,83), die in der gleichen Größenordnung liegt wie die von anderen Autoren ermittelten Korrelationen mit Arbeitsplatzgrenzwerten (Alarie 1981b; Kuwabara et al. 2007; Schaper 1993) oder sensorischen Reizwirkungen (Kuwabara et al. 2007). Im Vergleich mit Kuwabara et al. (2007) wurden einige andere Stoffe und insbesondere neuere mehr standardisierte Untersuchungen zur Reizwirkung ausgewertet, so dass die hier durchgeführten Auswertungen ein gute Ergänzung zu Kuwabara sind. Stark abweichende Werte, z.B. Propionsäure, lassen sich durch große Unsicherheiten bei den Humanstudien mit kontrollierter Exposition erklären. Der wahre NOAEC liegt wahrscheinlich um den Faktor 10 höher, als die höchste getestete Konzentration in der Humanstudie (vgl. Tabelle 10 und Tabelle 32).

Abbildung 2: Korrelation Reizwirkung in Humanstudien mit kontrollierter Exposition mit RD_{50} x 0,03 im Alarietest (Alarie 2016)



Gleichung für Korrelation: log NOAEC Mensch = log 0,1151 + 0,8621 x log RD_{50} Maus
R^2 = 0,83

5.2.2 EF

Wie für die Ratten-Inhalationsstudien lässt sich auch ein Speziesextrapolationsfaktor für den Alarie-Test ableiten. Wie in den bisher vorliegenden Untersuchungen (Alarie 1981b; Kuwabara et al. 2007; Schaper 1993) wurde die Reizschwelle (RD_{50}-Werte x 0,03). Tabelle 10 zeigt die EFs für die Substanzen, für die es sowohl Humanstudien mit kontrollierter Exposition als auch RD_{50}-Werte gibt.

Tabelle 10: Ableitung eines Extrapolationsfaktors von RD_{50} x 0,03 Maus → Mensch

Substanz	Mensch Publikation	Dauer	LOAEC	NOAEC	RD50x0,03 Durchschnitt*	EF
Acetaldehyd	Blaszkewicz et al. (2010), Muttray et al. (2009)	4h	–	≥50	107	≤2,1
Acrolein	Dwivedi et al. (2015)	1h 2h	1	0,05	0,056	1,1

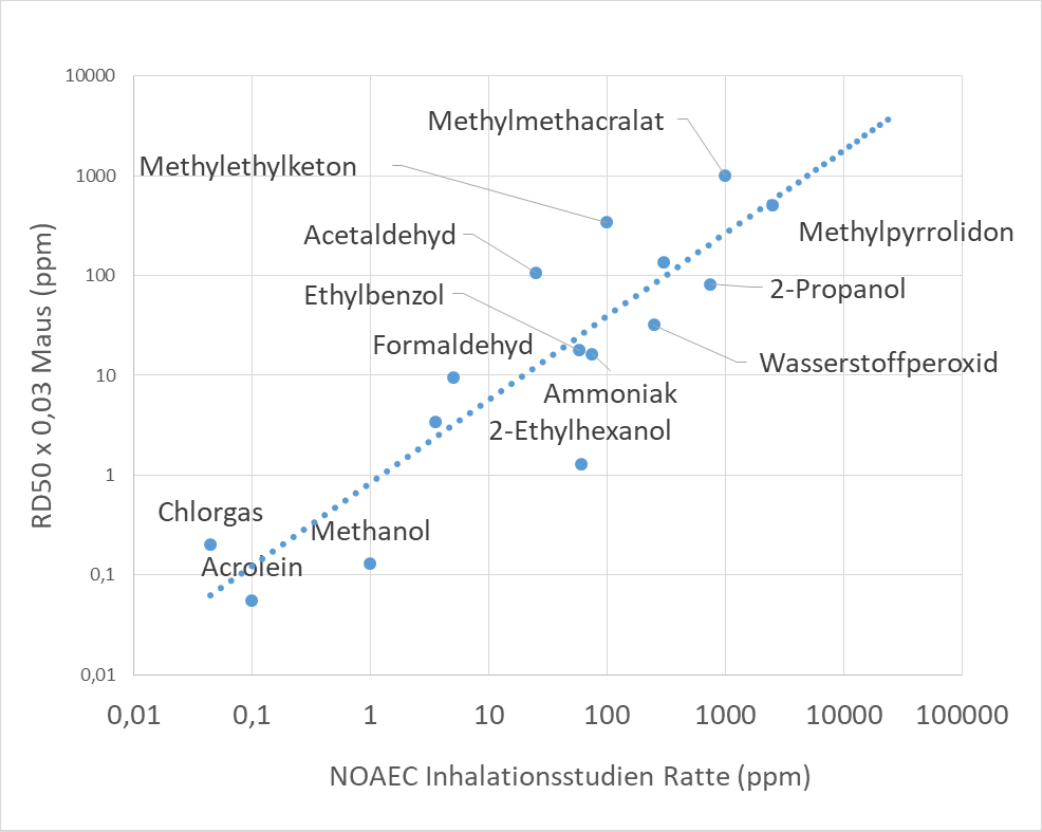
Substanz	Mensch Publikation	Dauer	LOAEC	NOAEC	RD50x0,03 Durchschnitt*	EF
Ammoniak	Hoffmann et al. (2004), Ihrig et al. (2006)	4h/d 5d	50	20	16,4	0,8
2-Butanon	Muttray et al. (2002), van Thriel et al. (2003c), Wiesmüller et al. (2002)	4h	–	≥190	512	≤2,7
1-Butylacetat	Iregren et al. (1993)	4h	145	15	32,2	2,3
Chlorgas	Rotman et al. (1983), Schins et al. (2000)	2x4h 2d	1	0,5	0,203	0,4
Cyclohexylamin	Blaszkewicz et al. (2006), Juran et al. (2012)	4h	10	2	1,24	0,6
Essigsäure	Blaszkewicz et al. (2006), Dalton et al. (2006), Ernstgard et al. (2006b)	2h bis 3W	30	10	9	0,9
Ethylacetat	Kleinbeck et al. (2008)	4h	–	400	17,9	0,4
Ethylacrylat	Blaszkewicz et al. (2010), Kleinbeck et al. (2017), Hoffmeyer et al. (2016)	4h 1d	5	2.5	9,45	3,8
Ethylbenzol	Van Thriel (2003b, c), Wiesmüller et al. (2002)	4h	–	≥100	82,4	≤0,8
Formaldehyd	Lang et al. (2008), Mueller et al. (2013)	4h 10x in 2W	1	0,5	0,13	0,3
Methanol	Mann et al. (2002)	4h	–	≥200	1001	≤5
2-Propanol	Ernstgard et al. (2002) Van Thriel (2003a; b), Smeets et al. (2002)	–	–	≥400	340	≤0,85
Propionsäure	Blaszkewicz et al. (2006), Hey et al. (2009)	4h	10	5	11,5	2,3
Styrol	Seeber et al. (2002), Stewart et al. (1968)	3h	375	20	17,1	0,9
Toluol	Andersen et al. (1983), Baelum et al. (1990)	7h	–	≥100	136	≤1,4
Wasserstoffperoxid	Ernstgard et al. (2012)	2h	2,2	0,5	3,39	6,8
m-Xylol	Ernstgard et al. (2002)	2h	–	≥50	40,8	≤0,82

*Werte aus Alarie (2016)
*EF: RD_{50} x 0,03/NOAEC Mensch, EF < 1: Maus empfindlicher als Mensch, EF > 1: Mensch empfindlicher als Maus
h: Stunden, d: Tage, W: Wochen

Die statistische Auswertung der Daten aus Tabelle 10 ist in Tabelle 11 gezeigt. Im Gegensatz zu den Auswertungen der Ratteninhalationsstudien liefern hier die Stoffe mit verlässlichem NOAEC und LOAEC in den Humanstudien ähnliche EFs als wie die unsicheren Stoffe. Der von Alarie vorgeschlagene

Faktor von 0,03 (Alarie 1981a), um von der RD_{50} auf einen Grenzwert am Arbeitsplatz zu kommen, wird durch diese Analyse prinzipiell bestätigt.

Abbildung 3: Korrelation der NOAECs in Inhalationsstudien mit Ratten (nach Zeitextrapolation) mit RD_{50} x 0,03 im Alarie-Test mit Mäusen



Log RD_{50}Maus =- log 0,0736 + 0,8321 log NOAEC Ratte
R^2 = 0,78

Tabelle 11: Statistische Kennzahlen für den Extrapolationsfaktor RD_{50} Maus x 0,03 → Mensch

Parameter	Stoffe mit verlässlichen NOAECs in Humanstudien	Unsichere Stoffe	Alle Stoffe
Auswertete Stoffe (n)	11	8	19
Mensch (NOAEC) empfindlicher als Maus (RD_{50} x 0,03, n Stoffe)	5	4	9
Maus (RD_{50} x 0,03) empfindlicher als Mensch (NOAEC, n Stoffe)	5	5	10
EF Mittelwert	1,8	1,8	3,7
EF Median	0,9	1,1	0,9
EF geometrischer Mittelwert	1,2	1,3	1,2
EF 95. Perzentil	5,3	4,2	5,2
EF 99. Perzentil	6,5	4,8	6,5

5.2.3 Vergleich der Maus-RD_{50}-Werte x 0,03 mit Ratten-Inhalationsstudien

Nachdem für beide – Ratten-Inhalationsstudien und RD_{50}-Werte x 0,03 - gute Korrelationen mit den Humanstudien gefunden wurden, liegt die Vermutung nahe, dass die beiden Untersuchungstypen auch untereinander gut korrelieren. Wie Abbildung 3 zeigt, besteht tatsächlich eine gute Korrelation.

In Tabelle 12 sind die EFs auf Basis von Ratteninhalationsstudien und Alarietests(RD_{50} x 0,03) für die 15 Stoffe mit Humanstudien, für die es sowohl Ratteninhalationsstudien als auch Alarietests gibt, verglichen. Es zeigt sich, dass beide Testsysteme die NOECs in Humanstudien sowohl unter- als auch überschätzen und dass es Sinn macht, bei der Ableitung von Richtwerten auch den Alarie Test zu berücksichtigen.

Tabelle 12: Vergleich der EFs für Ratten-Inhalationsstudien mit Zeitextrapolation und RD_{50} x 0,03 bei der Maus

Substanz	EF Inhalationsstudie Ratte	EF RD_{50}x0,03 Maus
Acetaldehyd	≤0,5	≤2,1
Acrolein	2-3	1,1
Ammoniak	2,5-3,8	0,8
2-Butanon	>< 13	≤2,7
1-Butylacetat	5-18	2,3
Chlorgas	<0,8	0,4
Ethylacetat	<0,5	≤0,4
Ethylacrylat	2-5	3,8
Ethylbenzol	>< 7,5	≤0,8
Formaldehyd	2	0,3
Methanol	>< 5	≤5
2-Propanol	0,3	≤0,9
Styrol	0,1	0,9
Toluol	3	1,4
Wasserstoffperoxid	6-7	6,8

*EF: NOAEC Ratte (Maus RD_{50}x0,03)/NOAEC Mensch, EF < 1: Ratte/Maus empfindlicher als Mensch, EF > 1: Mensch empfindlicher Ratte/Maus, NOAEC Ratte mit Zeitextrapolation Faktor 2 von subchronisch auf chronisch
>< Ratte/Maus und Mensch NOAEC ohne LOAEC, d.h. Höhe des echten NOEC bei beiden Spezies unklar, für EF kann daher auch keine Ober- oder Untergrenze angeben werden

5.2.4 Bewertung

Obwohl die Zahl und die Qualität der Humanstudien zur Analyse der sensorischen Reizwirkungen eingeschränkt ist, ergibt sich ein einheitliches Bild: Die Auswertungen in diesem Gutachten haben die Ergebnisse verschiedener anderer Autoren (vgl. 4.5.4) bestätigt, dass der RD_{50} Test sensorische Reizwirkungen beim Menschen qualitativ und quantitativ vorhersagen kann. Daher sollte der AIR künftig diese Datenquelle für seine Richtwertableitungen nützen. Da der geometrische Mittelwert der Extrapolationsfaktoren etwas über 1 liegt, wird vorgeschlagen, noch einen Faktor von 2 für die Speziesextrapolation für den Alarietest zu verwenden. Es wird empfohlen, in Berichten des AIR nicht nur den RD_{50} zu berichten, sondern auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Zeitabhängigkeit der Effekte.

5.3 Interindividuelle Unterschiede

Alle Studien zeigen große interindividuelle Unterschiede, und das, obwohl in den meisten Untersuchungen junge gesunde Männer zwischen etwa 25 und 35 Jahren (vgl. Tabelle 32) untersucht wurden. Im Folgenden wird geprüft, ob bestimmte empfindliche Personengruppen identifiziert werden können, und ob sich eine mögliche höhere Empfindlichkeit quantifizieren lässt.

5.3.1 Geschlecht

In einigen Untersuchungen mit kontrollierter Exposition wurde geprüft, ob es Geschlechtsunterschiede in der Empfindlichkeit gibt (Tabelle 13). Frauen reagierten in einem Teil der kontrollierten Untersuchungen in Hinblick auf subjektive Reizempfindungen empfindlicher als Männer (Ernstgard et al. 2002; 2012; Pacharra et al. 2016b; Shusterman et al. 2003). In allen diesen Untersuchungen waren die Expositionsbedingungen so, dass die Reizwirkungen nur schwach ausgeprägt waren. Auch ohne Exposition bewerteten die Frauen die Reizwirkung ebenso wie den Geruch und fast alle anderen untersuchten Parameter als stärker als die Männer (Ernstgard et al. 2002; 2012; Pacharra et al. 2016b).

In Untersuchungen zur Bestimmung der Reizschwelle wurden ebenfalls Geschlechtsunterschiede analysiert. Entweder waren Frauen etwas empfindlicher (Ohla und Lundstrom 2013; Shusterman et al. 2001) oder es gab keine Unterschiede (Blaszkewicz et al. 2006; Kjaergaard et al. 1992; Olofsson und Nordin 2004; van Thriel et al. 2006).

Untersuchungen elektrophysiologischer Potentiale zeigten, dass bei Stimulation mit Menthol und Linalol kein Unterschied zwischen jungen Frauen und Männern (Durchschnitt 25 Jahre) in NMPs besteht, ältere Frauen waren dagegen empfindlicher als ältere Männer (Durchschnitte 62 Jahre) (Frasnelli und Hummel 2003). In einer anderen Untersuchung fand sich dagegen nach Stimulation mit Kohlendioxid (vgl. 4.3.1) auch bei jungen Frauen eine höhere Empfindlichkeit als bei Männern d.h. höhere Amplituden und kürzere Latenzzeiten (Lundstrom et al. 2005).

Da Frauen oft bereits ohne Exposition eine Reizwirkung angeben, wird von einigen Autoren vermutet, dass die Unterschiede eher in der Bereitschaft, etwas wahrzunehmen liegen, als in echten physiologischen Effekten. Dies wird durch die Untersuchungen der elektrophysiologischen Potentiale bestätigt, die eine andere Verarbeitung im Cortex zeigen als bei Männern (Ohla und Lundstrom 2013).

5.3.2 Alte Personen

Zum Einfluss des Alters auf die Empfindlichkeit gegenüber reizenden Substanzen wurden keine Studien mit über einer Stunde Exposition gefunden. Ersatzweise wurden Ergebnisse aus Untersuchungen zur Reizschwelle und eine Studie mit 15minütiger Exposition ausgewertet (Tabelle 14). Danach könnten ältere Personen etwas weniger empfindlich als jüngere sein. Beispielswese steigt die Schwelle für Reizwirkungen durch Chlorgas mit dem Alter (Shusterman et al. 2003).

Tabelle 13: Einfluss des Geschlechts auf die sensorische Reizwirkung in Humanstudien

Substanz	Publikation	Parameter mit Effekt, Kommentar	Ergebnis
ε-Caprolactam	Ziegler et al. (2008)	Minimale subjektive Reizwirkung	M=F
Chlorgas	Shusterman et al. (2003)	Nasenwiederstand bei Kurzzeitexposition, Nicht bei Expositionsende, nur 15min nach Exposition 15 Min Exposition mit Nasen-Maske, nur Nasenwiderstand untersucht	F ↑
Essigsäure	Ernstgard et al. (2006b)	Subjektive Reizwirkung Auge, Nase „hardly at all"	M=F
Formaldehyd	Lang et al. (2008)	Augenrötung, Lidschlagfrequenz ↑, Augen- und Nasenreizung	M=F
1-Hexanal	Ernstgard et al. (2006c)	Subjektive Reizwirkung (Auge, Nase) , „hardly at all" bis „somewhat"	M=F
Kohlendioxid	Kjaergaard et al. (2004)	Provokationstest für 60 s	M=F
2-Propanol	Ernstgard et al. (2002)	Subjektiver Reizwirkung (Auge, Nase, Hals) „hardly at all" Nur eine Konzentration untersucht, schwache Reizwirkung, Unterschiede auch ohne Exposition	F ↑
Wasserstoffperoxid	Ernstgard et al. (2012)	Subjektive Reizwirkung, weniger als „hardly at all" Keine Konzentrationsabhängigkeit. Unterschiede auch ohne Exposition, hohe interindividuelle Variabilität	F ↑
m-Xylol	Ernstgard et al. (2002)	Subjektive Reizwirkung (Auge, Nase, Hals), „hardly at all" bis „somewhat", FVC, FEV_1/FVC, FEF_{75} Nur eine Konzentration untersucht, schwache Reizwirkung, Unterschiede auch ohne Exposition	F ↑
Diverse Stoffe	Pacharra et al. (2016b)	Reizwirkungen, Untersuchungen mit allen Substanzen zusammengefasst. Schwache Reizwirkungen. Unterschiede auch ohne Exposition	F ↑

↑: empfindlicher
Wenn nicht anders angegeben: kontrollierte Probandenstudie mit 1-4 h Expositionsdauer, genauere Angaben zu diesen Studien finden sich in Tabelle 32

Tabelle 14: Einfluss des Alters auf die Reizwirkung in Humanstudien

Altersgruppe	Substanz	Publikation	Effekt, Kommentar	Ergebnis*
18-35 J 35-52 J 52-69 J	Chlorgas	Shusterman et al. (2003)	Nasenwiderstand altersabhängig ↑, 3 Altersgruppen: 18-35, 35-52, 52-69 Jahre 15 Min Exposition mit Maske	↑
18-29 J 30-39 J 40-49 J 50-60 J	Kohlendioxid	Kjaergaard et al. (2004)	Reizschwelle für Kohlendioxid ↑ Reizintensität ↓ ab 50 Jahren, Untersuchung an 182 nicht allergischen, nichtrauchenden Dänen	↓
18-35 J ≥ 45 J	Essigsäure Cyclohexylamin 13 andere Stoffe	van Thriel et al. (2006)	Reizschwelle ↑ bei Personen über 45 J für Essigsäure und Cyclohexylamin Alle anderen Stoffe kein Alterseffekt	↓ –
	Benzaldehyd Eukalyptus	Hummel et al. (2003a)	Reizschwelle höher bei älteren Personen	↓
25 J 62 J	Menthol Linalol	Frasnelli und Hummel (2003)	Reizschwelle höher bei älteren Personen, bei den älteren Personen Frauen empfindlicher als Männer, Amplituden für NMPs niedriger bei älteren als bei Jungen	↓

*↓ weniger empfindlich als Personen mit geringerem Alter, ↑ stärker empfindlich

5.3.3 Kinder

Ebenso wie für ältere Personen, gibt es auch für Kinder keine Studien mit kontrollierter Exposition. Zur Beurteilung einer möglichen besonderen Empfindlichkeit von Kindern gegenüber reizenden Stoffen, wurden Reviews ausgewertet, die sich allgemein mit Risikobewertungen für Kinder beschäftigen (Daston et al. 2004; Dourson et al. 2002; Ginsberg et al. 2004a; 2004b; 2008; Hattis et al. 2003; Landrigan 2005; Scheuplein et al. 2002).

Bei Kindern ist die Atemrate bezogen auf das Körpergewicht höher als bei Erwachsenen (Arcus-Arth und Blaisdell 2007), Tabelle15). Bei Neugeborenen liegt sie etwa beim 3fachen des Erwachsenen und nimmt dann allmählich ab. Daraus resultiert auch eine höhere Dosis pro Einheit Nasenoberfläche. Häufig wird sie als 2fach höher angegeben (Daston et al. 2004; Ginsberg et al. 2004b). Eine Modellierung der Exposition für reaktive Gase kommt dagegen zu dem Schluss, dass Erwachsene und 3 Monate alte Kinder in etwa der gleichen Dosis ausgesetzt sind (Ginsberg et al. 2005). Eine andere Untersuchung kommt anhand von Modellierungen des Nasenflusses an Versuchspersonen auf einen maximalen Faktor von 1,6 für ein 7 und ein 8 Jahre altes Kind im Vergleich zu Erwachsenen (Garcia et al. 2009).

Wegen des unreifen Cytochrom P450 Systems bei Kleinkindern bis zu 2 Monaten liegt die Halbwertszeit und somit die interne Exposition i. A. höher als bei Erwachsenen (Ginsberg et al. 2004a; 2004b). Dies kann abhängig davon, ob durch eine Aktivierung im Stoffwechsel in der Nase reaktive Metaboliten entstehen, zu höherer oder auch niedrigerer Toxizität führen. Dieser Einfluss ist jedoch kaum quantifizierbar. Bis zum Alter von einem Jahr erreicht dann die Metabolismusleistung Werte wie bei Erwachsenen oder ist sogar besser (Scheuplein et al. 2002).

Tabelle 15: Atemrate in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Atemrate (m^3/Tag)	Atemrate (l/Tag Kg)
0-2 Monate	3,6	839
1 Jahr	8,8	752
5 Jahre	12,1	602
10 Jahre	15,4	438
18 Jahre	18,6	277
Erwachsener	20	286
Erwachsener leichte Arbeit	30	428

Angaben zu Atemraten (Mittelwerte) Kinder aus Arcus-Arth und Blaisdell (2007), Erwachsene aus ECHA (2012)[3]

Hummel et al. (2007) analysierten die Funktion des N. trigeminus an 344 Personen im Alter von 5 bis 54 Jahren mit Eukalyptusöl und Phenylethylalkohol (Rosenblüten). Nicht riechendes Propylenglykol war die Kontrolle. Die Probanden mussten für eine bestimmte Konzentration der jeweiligen Substanz korrekt bestimmen, auf welchem Nasenloch der Geruch wahrgenommen wird (Lateralisierungsversuch). Die Fähigkeit, das richtige Nasenloch für Eukalyptusgeruch zu erkennen, nahm mit steigendem Alter zu und erreichte ab etwa 11 Jahren das Niveau von Erwachsenen. Phenylethylalkohol wurde dagegen weder von Kindern, noch von Erwachsenen richtig lokalisiert. Daraus lässt sich folgern, dass Kinder zwischen 5 und 11 Jahren etwas weniger empfindlich für Reizwirkungen am N. trigeminus als Erwachsene sind.

5.3.4 Rauchgewohnheiten

Während keine kontrollierten Expositionsstudien mit Rauchern vorliegen, gibt es einige Untersuchungen zum Einfluss des Rauchens auf die Reizschwellen. Übereinstimmend ist in allen Untersuchungen mit verschiedenen Substanzen wie Kohlendioxid, Isoamylbutryrat oder Aceton bei Rauchern die Reizschwelle erhöht, d.h., sie sind weniger empfindlicher als Nichtraucher (Cometto-Muniz und Cain 1982; Doty et al. 2004a; Shusterman 2002; Wysocki et al. 1997). Es liegen keine Angaben vor, die eine Quantifizierung ermöglichen.

5.3.5 Allergische Erkrankungen

Mehrere Untersuchungen und Übersichtsartikel beschäftigen sich mit der Frage, ob reizende Substanzen Symptome bei Personen mit allergischen Atemwegserkrankungen verschlimmern.

Johansson et al. (2016) führten eine systematische Literaturauswertung zur Ableitung eines Extrapolationsfaktors für interindividuelle Unterschiede für Asthmatiker bei Exposition gegenüber Luftschadstoffen durch. Sie fanden bei 10 Stoffen eine höhere Empfindlichkeit von Asthmatikern mit einem Faktor von >1 bis 3. Bei ihrer Auswertung berücksichtigten sie vor allem Effekte auf die Lungenfunktion, die in den Analysen in diesem Gutachten (Tabelle 32) weniger empfindlich waren als die subjektiven Parameter.

Shusterman zeigte, dass Personen mit allergischer Rhinitis empfindlicher reagieren. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen wiesen sie eine niedrigere Lateralisierungsschwelle für die Reizung von n-Propan und Kohlendioxid auf (Shusterman et al. 2001), sowie eine höhere Nasenkongestion nach Chlorgas- (Shusterman et al. 1998) und Essigsäureexposition (Shusterman et al. 2005). Diese Ergebnisse werden durch elektrophysiologische Untersuchungen bestätigt, die zeigen dass Personen

mit allergischer Rhinitis nach Allergenprovokation mit kürzeren Latenzzeiten in EKP und höheren Amplituden auf nasale Stimulation mit Kohlendioxid reagierten (Doerfler et al. 2006).

Auf der anderen Seite gibt es einige Untersuchungen, die bei Personen mit Asthma keine oder nur minimale Unterschiede zu den Kontrollen bei Exposition gegenüber 2-Ethylhexanol (Ernstgard et al. 2010b), Ammoniak (Blaszkewicz et al. 2016; Hoffmann et al. 2004; Pacharra et al. 2017) und Formaldehyd (Green et al. 1987) zeigen (Tabelle 16).

Folgende Gründe können dafür nach Green et al. (1987) bestehen: Sowohl bei Personen mit Heuschnupfen als auch bei Personen mit Asthma wird in den Atemwegen vermehrt Schleim gebildet. Dieser könnte vor der Reizwirkung schützen, indem reaktive Substanzen gebunden bzw. inaktiviert werden oder auch für einen beschleunigten Abtransport sorgen. Bei Asthmatikern ist der Schleim visköser und enthält einen höheren Anteil an Protein, an das reaktive Substanzen binden können. Darüber hinaus sind Unterschiede in Hinblick auf Asthma wahrscheinlich substanzbedingt: bei normaler Nasenatmung erreichen hoch reaktive, wasserlösliche Substanzen nicht die Bronchien und somit kommt es auch nicht zur Bronchokonstriktion. Unterschiede können auch durch unterschiedliche Substanzkonzentrationen bedingt sein. In den Untersuchungen, in denen keine Unterschiede zwischen Asthmatiker und Kontrollen bestanden, waren die Konzentrationen immer sehr niedrig.

Tabelle 16: Einfluss von allergischen Erkrankungen auf die sensorische Reizwirkung in Humanstudien

Untersuchte Personengruppe	Substanz	Publikation	Effekt, Kommentar	Ergebnis
Personen mit Atopie (IgE ↑ für häufige Allergene in Schweden)	2-Ethyl-hexanol	Ernstgard et al. (2010b)	Kein Unterschied in subjektiver Bewertung der Augenreizung und zahlreichen anderen Parametern im Vergleich zur Kontrolle, Reizwirkung 6mm (1-100 mm) entspricht „kaum“	–
Personen mit Heuschnupfen (außerhalb der Saison)	Ammoniak	Blaszkewicz et al. (2016); Pacharra et al. (2017)	Lidschlagfrequenz(↑), Nasenfluss (↓) beides nicht signifikant Kein Unterschied zu Kontrollen bei Augen- und Nasenreizung	(↑)
Personen mit unspezifischer bronchialer Hyperreagibilität	Ammoniak	Hoffmann et al. (2004)	Atemwegswiderstand nimmt ab nach Provokation mit Acetylcholin, statt zu (d.h. positiver Effekt), etwas schwächer ausgeprägt auch bei den Kontrollen	↓
Asthmatiker (mäßig ausgeprägt)	Ammoniak	Petrova et al. (2008)	Kein Unterschied zu Kontrolle in Lateralisierungsschwellen, kein Unterschied in der Bewertung der Intensität der Reizwirkung, getrennte Exposition von Augen und Nase	–

Untersuchte Personengruppe	Substanz	Publikation	Effekt, Kommentar	Ergebnis
Personen mit Asthma (provozierbar mit Methacholin)	Formaldehyd	Green et al. (1987)	Kein Unterschied Symptomscores Reizwirkung, Lungenfunktion nur bei Kontrollen ↓, nach Angaben der Autoren auch bei anderen Studien mit kürzerer Exposition keine erhöhte Empfindlichkeit bei Asthmatikern Asthmatiker Fahrradergometer 30-40 l/min pro Minute, Kontrollen 60-70l/min Ergebnisse fraglich wegen unterschiedlicher Belastung Asthmatiker und Kontrollen	–
Personen mit allergischer Rhinitis	Chlorgas	Shusterman et al. (2003); Shusterman et al. (1998)	Nasenwiederstand in Rhinomanometrie, subjektive Reizwirkung 15 Minuten Exposition mit Nasenmaske	↑
Personen mit allergischer Rhinitis	Essigsäure	Shusterman et al. (2005)	Nasenwiederstand in Rhinomanometrie, subjektive Reizwirkung 15 Minuten Exposition mit Nasenmaske	↑
Personen mit allergischer Rhinitis	Kohlendioxid, 1-Propanol	Shusterman et al. (2001)	Lateralisierungsschwelle für beide Substanzen erniedrigt, d.h. höhere Empfindlichkeit als bei Kontrollen	↑

↓ weniger, ↑ mehr empfindlich als Kontrollen
Wenn nicht anders angegeben: kontrollierte Probandenstudie mit 1-4 h Expositionsdauer, genauere Angaben in Tabelle 32

5.3.6 Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien

5.3.6.1 Grundlagen

Eine Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien (Englisch: „chemical intolerance“, CI) bezeichnet einen Zustand, bei dem eine Person mit wiederkehrenden unspezifischen Symptomen auf Chemikalien in niedrigen Konzentrationen reagiert, die von den meisten Personen als unproblematisch angesehen werden (Dantoft et al. 2015a). Davon wird häufig eine schwere Überempfindlichkeit abgegrenzt (Englisch: „multiple chemical sensitivity“ MCS). Bei Vorliegen von MCS treten Symptome bei Exposition gegenüber sehr niedrigen Konzentrationen verschiedener Chemikalien in mehreren Organsystemen auf. Es bestehen erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Personen. Von einer schwedischen Arbeitsgruppe wurde noch ein weiterer Begriff eingeführt, die sensorische Hyperaktivität (Millqvist et al. 2005). Personen mit CI reagieren empfindlich auf Capsaizin Provokation (Ternesten-Hasseus et al. 2002).

Zu den zugrundeliegenden Mechanismen gibt es verschiedene Hypothesen, wonach auch die sensorische Reizwirkung eine wesentliche Rolle spielen könnte (Anderson und Anderson 1999; Bascom et al. 1997; Dantoft et al. 2015a; Ternesten-Hasseus et al. 2013). Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei Personen mit MCS einige Zytokine im Plasma verändert sind: Interleukin-1ß, -2, -4 und -6 und TNF-α sind erhöht, Interleukin-3 erniedrigt, was auf eine leichte systemische Entzündung

hinweist (Dantoft et al. 2014). Ein Vergleich der Genexpressionsprofile verschiedener Zytokine (u.a. auch IL-1ß und IL-6 wie oben) erbrachte jedoch keinen Unterschied zwischen MCS-Patienten und Kontrollen (Dantoft et al. 2017). Hummel et al. (1996) fanden bei Personen mit MCS, die vorher gegenüber 2-Propanol exponiert worden waren, Veränderungen in der Latenzzeit bei der Messung von EKP nach Kohlendioxid-Challenge. Diese Befunde werten die Autoren als ein verändertes Prozessieren der Reize in der Hirnrinde bei Personen mit MCS. In einer neueren Untersuchung wurde bei Personen mit MCS eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei bestimmten Stimuli gefunden, was ebenfalls auf eine veränderte Reizverarbeitung bei Personen mit MCS zurückgeführt wurde (Tran et al. 2013).

Die Prävalenz von CI in der Bevölkerung liegt in verschiedenen Ländern bei 25 bis 33 %, für MCS bei 9-16 % (Dantoft et al. 2015a). In Deutschland wurden für die Prävalenz von selbst festgestellter MCS (sMCS) 9 %, für ärztlich diagnostizierte MCS 0,5 % angegeben (Hausteiner et al. 2005). Diese Zahlen sind allerdings schwer vergleichbar, weil die Diagnosekriterien unterschiedlich sind. Beispielsweise wurden bei der Diagnose von MCS bei Hausteiner et al. (2005) keine Reizwirkungen erfasst. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer und es scheint eine gewisse Altersabhängigkeit zu geben: Teenager haben deutlich seltener MCS, und auch ab 60 nimmt die Prävalenz wieder ab (Dantoft et al. 2015a).

In Kammeruntersuchungen wurde geprüft, wie sich Personen mit CI bzw. MCS in Hinblick auf sensorische Reizwirkungen von Kontrollgruppen unterscheiden. Dabei wurden die empfindlichen Personen in den verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich identifiziert, wie im Folgenden beschrieben wird.

5.3.6.2 Ermittlung von Personen mit CI, MCS oder generalisierter Geruchsempfindlichkeit

CI wird im Allgemeinen mit geeigneten Fragebogen ermittelt (Dantoft et al. 2015a). In Untersuchungen am IfADo (Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund) wurde die sMCS „self reported Multiple Chemical Sensitivity“ ermittelt. Dazu füllten die Versuchspersonen (i.A. männliche Studenten) einen Fragebogen (CGES) aus, der 67 Aussagen enthält zu Reaktionen auf Chemikalien- und Umwelteinflüsse. Der Fragebogen umfasst:

- “General Environmental Sensitivity” (GES),
- “Sensitivity of the Respiratory Tract” (RS),
- “Trigeminal-Mediated Sensitivity” (TMS),
- “Olfactory-Mediated Sensitivity” (OMS)
- “Chemical Odor Sensitivity” (COSS).

Die Zustimmung zu den Aussagen wurde auf einer Skala von 0 bis 5 bestimmt (Pacharra et al. 2016b; van Thriel et al. 2002). Starke Effekte waren bei ≥4, Kontrollen bei ≤2 (van Thriel et al. 2002). Als positiv wurde gewertet: eine starke Zustimmung zu mindestens einer von 8 Aussagen zu starken physischen Reaktionen wie Übelkeit bei Exposition gegenüber Chemikalien, z.B. Lösemittel aus Farben oder Benzin (van Thriel et al. 2002; 2003a; 2005; 2007b; 2008; Wiesmüller et al. 2002). Beispiel: Wenn ich Farbe in einem Raum mit noch nassen Farben rieche, bin ich atemlos“ (van Thriel et al. 2008).

In anderen Untersuchungen aus dem IfADo (Blaszkewicz et al. 2016; Pacharra et al. 2016a) wurden Personen mit generalisierter Geruchsempfindlichkeit ermittelt. Dabei wurden mehrere Fragebögen eingesetzt. Zusätzlich zum Fragebogen zur chemischen und allgemeinen Umweltsensitivität (CGES, s.o.) wurden noch 2 weitere Fragebögen eingesetzt:

- der „negative Odour Awareness Scale2 (negOAS), der selbsteingeschätzte Aufmerksamkeitsablenkung durch Gerüche erfasst und

- der „Chemical Sensitivity Scale“ (CSS-SHR), der selbsteingeschätzte Empfindlichkeit für Gerüche und reizende Substanzen im Alltag misst.

Die Bezeichnung „generalisierte Geruchsempfindlichkeit“ ist evtl. etwas verwirrend, weil man annehmen könnte, dass das weniger umfasst als sMCS. Wie man aus der Auflistung der Fragebögen und ihrer Inhalte erkennen kann, beinhaltet „generalisierte Geruchsempfindlichkeit“ „sMCS“, und wird nur durch weitere Fragebögen erhärtet.

In Untersuchungen einer schwedischen Arbeitsgruppe (Andersson et al. 2016; Claeson und Lind 2016; Claeson und Andersson 2017) wurde zur Erfassung von CI der CSS (s.o.) und der „Perceived Stress Questionnaire” (PSQ), verwendet. Letzterer erfasst das Ausmaß an Stress in den letzten 4 Wochen.

Zur Ermittlung von MCS wurden noch Anteile des „SCL-90-Inventory“ berücksichtigt, die Ängstlichkeit, Depression und Somatisierung erfassen (Andersson et al. 2016).

In einigen Untersuchungen wurden empfindliche Personen auch in einem Provokationstest mit Kohlendioxid ermittelt (Kjaergaard et al. 2004; Mueller et al. 2013). Personen mit CI oder MCS reagieren auch verstärkt mit Husten bei Provokation mit Capsaizin (Andersson et al. 2009; Johansson et al. 2006; Millqvist et al. 1999; Ternesten-Hasseus et al. 2002; 2007; 2013). Eine verstärkte Empfindlichkeit im CSS korreliert zu 80 % mit einer erhöhten Capsaizin-Sensitivität (Johansson et al. 2006). Somit könnte eine Provokation mit Capsaizin ebenfalls geeignet sein, um Personen mit MCS zu identifizieren. Nach vergleichenden Untersuchungen von Andersson et al. (2009) besteht eine Korrelation zwischen EKPs nach Capsaizin oder Kohlendioxid-Provokation bei Personen mit sensorischer Hyperempfindlichkeit, was auf eine höhere Empfindlichkeit für die Wahrnehmung von Reizen bei Personen mit CI oder MCS hinweist.

5.3.6.3 Auswertung der Untersuchungen

Zu einer möglichen besonderen Empfindlichkeit von Personen mit CI, MCS oder sensorischer Überempfindlichkeit liegen zahlreiche kontrollierte Humanstudien vor. In Tabelle 17 sind Ergebnisse aus meist neueren Studien zusammengefasst, in denen Endpunkte zur sensorischen Reizwirkung untersucht wurden.

In den meisten Untersuchungen nahmen empfindliche Personen eine Reizwirkung bei niedrigeren Konzentrationen wahr als die Kontrollen, zum Teil auch bereits ohne Exposition (Andersson et al. 2016; Österberg et al. 2004). In der Wahrnehmung von Gerüchen gab es dagegen keinen Unterschied zwischen Personen mit MCS und den Kontrollen (Blaszkewicz et al. 2016; Claeson und Andersson 2017; Österberg et al. 2003). Neben subjektiven Symptomen zur Reizwirkung (Claeson und Andersson 2017; Österberg et al. 2003; van Thriel et al. 2002; 2003c; 2005; 2007b) waren auch objektive Symptome wie Nasenfluss (Wiesmüller et al. 2002), Herzratenvariabilität oder Pulsfrequenz (Andersson et al. 2016), verändert, die Lidschlagfrequenz, ein Parameter, der häufig verändert ist, dagegen nicht (Kiesswetter et al. 2005). Das ist allerdings auch nicht verwunderlich, weil die objektiven Parameter im Allgemeinen etwas weniger empfindlich reagieren, und in den Untersuchungen mit Personen mit MCS immer sehr niedrige Substanzkonzentrationen getestet wurden. Der Effekt war chemikalienabhängig, d.h. bei Geruchsmaskierung reagierten die Probanden nur auf die reizende Substanz, aber nicht auf den maskierenden Stoff (Claeson und Andersson 2017). Unterschiede zwischen Personen mit CI und Kontrollen werden mit höheren Expositionskonzentrationen deutlicher (Blaszkewicz et al. 2016).

Auch wenn die Ergebnisse in den verschiedenen Studien unterschiedlich sind, gibt es offensichtlich Personen, die empfindlich auf Chemikalien reagieren. Während die Unterschiede zu den Kontrollen in den meisten Studien eher gering sind (bis Faktor 2), wurden aber auch über 10fache Unterschiede zwischen empfindlichen Personen und Kontrollen beobachtet (Österberg et al. 2003; van Thriel et al. 2002; 2003b; Wiesmüller et al. 2002).

Tabelle 17: Kontrollierte Expositionsstudien zur Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien

Untersuchte Personengruppe	Substanz	Publikation	Effekt, Kommentar	Ergebnis
Personen empfindlich in Kohlendioxid-Challenge	Formaldehyd	Mueller et al. (2013)	Kein Unterschied Diverse Parameter zur subjektiven und objektiven Reizwirkung	1
Personen mit „Sick building syndrome“	Kohlendioxid	Kjaergaard et al. (1992)	48 % niedrigere Reizschwelle als Kontrollen, Je 2 min Exposition der Augen gegenüber ansteigenden Konzentrationen	↑
Personen mit CI	Acrolein	Claeson und Andersson (2017)	Wahrnehmung von Augen-, Nasen- und Halsreizung bei niedrigerer Konzentration als bei Kontrollen Vergleich mit LOEL in Untersuchung von (Dwivedi et al. 2015)	2
Personen mit MCS	1-Butanol	Andersson et al. (2016)	Gesamtsymptome ↑, Pulsfrequenz ↑, Herzratenvariabilität ↓ Symptome Reizwirkung nicht einzeln erfasst, Gesamtscore ↑, Reizwirkung kein Effekt, keine Effekte bei Kontrollen	↑
Personen mit MCS	1-Butanol	Dantoft et al. (2015b)	Kein Unterschied im Spektrum von 19 Zytokinen und Chemokinen in Nasensekret zu Beginn, während und nach Exposition Selbe Studie wie oben	1
Personen mit MCS	1-Butanol	Dantoft et al. (2017)	Kein Unterschied in der Genexpression für Zytokine im Blut Selbe Studie wie oben	1
Personen mit MCS	Toluol, 1-Butylacetat	Österberg et al. (2003)	Personen mit MCS bereits ohne Exposition höhere Reizscores, die dann weiter im Verlauf der Exposition ansteigen Stufenweises Erhöhen der Expositionskonzentration innerhalb von 90 Minuten	16 13
Personen mit sensorischer Überempfindlichkeit	Parfum	Millqvist et al. (1999)	Bei Augenexposition neben Augenreizung auch Atemnot und Husten, Symptome stärker als bei Nasenexposition 5 min Exposition entweder Augen oder Nase, keine Kontrollen	-s

Untersuchte Personengruppe	Substanz	Publikation	Effekt, Kommentar	Ergebnis
Personen mit sMCS	Diverse Chemikalien*	Pacharra et al. (2016b)	Kein Einfluss bei Männern. Frauen mit Überempfindlichkeit empfindlicher als Frauen ohne für Beißen und Brennen Gesamtauswertung für mehrere Stoffe	2
Personen mit sMCS	1-Octanol	van Thriel et al. (2003a)	Kein Einfluss auf subjektive Reizwirkung (Reizwirkung gering)	1
Personen mit sMCS	2-Ethyl-hexanol	Kiesswetter et al. (2005)	Unterschied in der Lidschlagfrequenz nur zu Expositionsbeginn	1
Personen mit sMCS	2-Ethyl-hexanol	van Thriel et al. (2005)	Höhere Scores bei sMCS für Nasen- und Augenreizung bei konstanter Exposition, nicht bei variabler Exposition	2-3
Personen mit sMCS	Ammoniak	Blaszkewicz et al. (2016); Pacharra et al. (2016a)	Verstärkte Wahrnehmung von „Stechen“ Ansteigende Ammoniakkonzentrationen untersucht. Keine Unterschiede bei zahlreichen weiteren (auch objektiven) Parametern	2
Personen mit sMCS	Ethylbenzol, 2-Butanon	van Thriel et al. (2002) (2003c)	Reizwirkung Auge und Nase Personen mit sMCS zeigen Effekte, dagegen keine Effekte bei den Kontrollen	>10 bzw 20
Personen mit sMCS	Ethylbenzol, 2-Butanon	Wiesmüller et al. (2002)	Verringerung des Nasenflusses in anteriorer aktiver Rhinomanometrie	>10 bzw 20

* Ethylacetat, Propionsäure, Cyclohexylamin, 2-Ethylhexanol, Essigsäure, Acetaldehyd, Ethylacrylat, Schwefelwasserstoff, Methylacrylat
CI: „chemical intolerance“, sMCS: selbst angegebene multiple Chemikalienüberempfindlichkeit
Wenn nicht anders angegeben: kontrollierte Probandenstudie mit 1-4 h Expositionsdauer, genauere Angaben in Tabelle 32

5.3.7 Affektlage

Der Einfluss von positiver oder negativer Affektlage wurde in mehreren Studien untersucht (Ihrig et al. 2006; Mueller et al. 2013; Nordin et al. 2017; Triebig et al. 2016; Ziegler et al. 2008),Tabelle 18. Dazu wurde der PANAS-Fragebogen („Positive And Negative Affect Schedule“) eingesetzt. Der Fragebogen enthält 20 Adjektive, von denen jeweils 10 positive und negative Affektivität charakterisieren. Der Score zur positiven Affektivität bezeichnet das Maß, in dem sich eine Person enthusiastisch, aktiv und wach fühlt, während negative Affektivität Gefühle wie Belastung, Ärger, Verachtung, Schuld, Angst kennzeichnet (Mueller et al. 2013).

In einer Untersuchung korrelierte eine positive Affektlage mit einem niedrigeren Symptomscore, eine negative mit einem höheren Symptomscore. Der Einfluss dieser persönlichen Faktoren nahm mit der Höhe der Exposition ab, d.h. ab einer bestimmten Expositionshöhe traten dann „echte“ Effekte auf (Ihrig et al. 2006). Ein unangenehmer Geruch führte zu stärkeren Symptomen (Nordin et al. 2017). In

weiteren Untersuchungen wurden dagegen keine Unterschiede festgestellt (Mueller et al. 2013; Triebig et al. 2016; Ziegler et al. 2008).

Tabelle 18: Einfluss der Affektlage auf die Reizwirkung in Humanstudien

Substanz	Publikation	Parameter mit Effekt, Kommentar	Faktor
Ammoniak	Ihrig et al. (2006)	Höhere Symptomscores bei negativer Affektlage	↑
Formaldehyd, Kohlendioxid	Mueller et al. (2013)	Kein Unterschied bei subjektiver Reizwirkung zu Personen mit positiver Affektlage	–
ε-Caprolactam	Ziegler et al. (2008), Triebig et al. (2016)	Keine Unterschiede in Scores zu Reizwirkung	–
Limonen, Pyridin	Nordin et al. (2017)	Vergleich der Reizwirkung von angenehmem (Limonen) und unangenehmem (Pyridin) Geruch. Intensität der Symptome höher bei unangenehmem Geruch	↑

5.3.8 Bewertung

Zur Beurteilung der interindividuellen Unterschiede ist die Datenlage unbefriedigend. Bei den meisten Studien war nur eine qualitative Aussage möglich. Falls in den Tabellen oben Zahlen für Faktoren angegeben sind, stellen diese nur grobe Schätzungen dar.

Es ist aber klar, dass die interindividuellen Unterschiede hoch sind. Bei den meisten Untersuchungen zeigt sich, dass eine Gruppe von Probanden gar nicht reagiert, während einige sehr empfindlich sind, obwohl meist eine relative homologe Personengruppe getestet wurde, nämlich männliche Personen etwa zwischen 20 und 35 Jahren. Berücksichtigt man, dass die Gesamtpopulation wesentlich heterogener ist, wird die Spanne in der Reaktivität sicher noch höher.

Betrachtet man die Untersuchungen, die sich spezifisch mit interindividuellen Unterschieden beschäftigt haben, ergibt sich, dass Frauen etwas empfindlicher sind als Männer, dagegen nimmt die Empfindlichkeit mit dem Alter ab. Für Personen mit allergischer Rhinitis und Asthma ist die Datenlage nicht eindeutig, lässt aber nicht auf deutlich erhöhte Empfindlichkeit schließen. Deutlich empfindlicher sind Personen mit CI oder MCS. Da die Prävalenz in der Bevölkerung mit mindestens 10 % hoch ist, sollte dies bei der Richtwertableitung für Substanzen in der Innenraumluft berücksichtigt werden. Demgegenüber ist eine mögliche besondere Empfindlichkeit von Kindern wahrscheinlich ein geringeres Problem. Ausgehend von den hier zusammengestellten Daten könnte ein Sicherheitsfaktor von 10 bis 20 angemessen sein.

5.4 Studiendauer

5.4.1 Tierversuche

Die Zeitextrapolation für Tierversuche (Ratten und Mäuse) wurde in einem früheren Forschungsprojekt des Umweltbundesamtes (Schröder et al. 2015) mit Hilfe der am Fraunhofer ITEM etablierten RepDose® Datenbank (Bitsch et al. 2006) analysiert. Dazu wurden für lokale Effekt im Atemtrakt sowie an den Augen Extrapolationsfaktoren für verschiedene Studiendauern abgeleitet. Die Extrapolationsfaktoren aus diesem Projekt finden sich in Tabelle 19. Der geometrische Mittelwert für den Extrapolationsfaktor von subakut auf chronisch beträgt 2,9 der entsprechende Faktor von subchronisch auf chronisch 1,9, gerundet also 3 und 2. Die Extrapolationsfaktoren für lokale Effekte sind höher als die entsprechenden systemischen Extrapolationsfaktoren. In den Richtlinien der Europäischen Chemikalienbehörde (ECHA 2012) werden die Faktoren 6 für subakut auf chronisch und 2 für subchronisch auf chronisch angegeben. Wie in unserem damaligen Bericht dargelegt, erklären sich die höheren Faktoren von subakut auf chronisch bei der ECHA dadurch, dass die damalige

Datenbasis für die Ableitung von Extrapolationsfaktoren in erster Linie Studien des „National Toxicology Program“ in den USA waren, bei denen die subakuten Studien nur 2 Wochen dauern und einen erheblich geringeren Untersuchungsumfang haben als subakute Inhalationsstudien nach OECD-Guideline 412. Ausgehend von 2-Wochen-Studien zeigen die neueren Auswertungen mit RepDose® ebenfalls höhere Extrapolationsfaktoren (Schröder et al. 2015). Bei einer subakuten Studie nach OECD-Guideline ist dagegen der niedrigere Faktor gemäß unseren Auswertungen gerechtfertigt.

Tabelle 19: Zeitextrapolationsfaktoren für lokale und systemische Effekte im Tierversuch (Schröder et al. 2015)

Kürzere Studien-dauer	Längere Studien-dauer	Datensatz	N	GM_e	Conf (-95)	Conf (+95)	Median	10^{th}	90^{th}	GM_f
Subakut 2 Wochen	Subakut	Lokal	9	9.0	4.2	19.2	8.8	1.9	40.0	9.6
		Systemisch	15	2.2	0.8	6.1	2.1	0.2	25.5	2.2
		Lokal oder systemisch	18	2.8	1.2	6.5	4.9	0.2	25.5	3.0
Subakut 2 Wochen	Subchronic	Lokal	22	3.7	1.4	10.3	4.0	0.5	20.0	3.8
		Systemisch	35	2.8	1.8	4.4	2.5	0.7	20.0	3.1
		Lokal oder systemisch	41	3.0	1.7	5.4	2.5	0.6	16.3	3.2
Subakut 2 Wochen	Chronisch	Lokal	16	4.6	1.6	12.8	2.4	0.3	97.1	4.7
		Systemisch	28	3.6	1.8	7.1	3.0	0.6	51.8	3.9
		Lokal oder systemisch	29	3.3	1.7	6.5	2.9	0.3	51.8	3.6
Subakut 4 Wochen	Subchronisch	Lokal	16	2.1	1.0	4.4	2.0	0.4	10.0	2.1
		Systemisch	34	1.6	0.9	2.7	1.7	0.1	9.7	1.6
		Lokal oder systemisch	44	1.7	1.1	2.8	1.5	0.4	10.0	1.8
Subakut 4 Wochen	Chronisch	Lokal	10	2.8	1.2	6.3	3.7	0.5	9.6	**2.9**
		Systemisch	18	1.8	0.8	3.9	2.8	0.1	18.7	1.9
		Lokal oder systemisch	23	1.8	0.9	3.5	3.2	0.2	13.4	1.9
Subchronisch 11 Wochen	Chronisch	Lokal	40	1.7	1.1	2.6	1.4	0.5	11.9	**1.9**
		Systemisch	59	1.4	1.0	2.0	1.0	0.3	9.8	1.6
		Lokal oder systemisch	71	1.5	1.1	2.0	1.5	0.4	9.8	1.7

Studien mit Ratten und Mäusen. Lokale Effekte im Respirationstrakt und an den Augen
Conf: Konfidenzintervall, GM_e experimentell bestimmter geometrischer Mittelwert, GM_f anhand der Datenverteilung berechneter geometrischer Mittelwert, fett: für Richtwertableitung relevanter Faktor

5.4.2 Humanuntersuchungen

Es stellt sich nun die Frage, ob sich auch anhand der Humanstudien Extrapolationsfaktoren ableiten lassen. Dazu soll anhand der vorliegenden Studien geprüft werden, ob

- sich Effekte im untersuchten Zeitraum verstärken
- eine mehrmalige Exposition zu stärkeren Effekten führt
- die Effekte reversibel sind

5.4.2.1 Einfluss Expositionsdauer pro Tag

Die subjektive Reizwirkung kann mehrmals während einer mehrstündigen Exposition ermittelt werden und ist somit gut geeignet, den Einfluss der Expositionsdauer zu analysieren. Auch die Lidschlagfrequenz kann gut mehrfach ermittelt werden. Wichtige Befunde sind in Tabelle 20 zusammengestellt.

In einigen Untersuchungen wurde ein Anstieg der Effektscores für Augen- und Nasenreizung mit steigender Expositionsdauer am Tag beobachtet (Ihrig et al. 2006; Kleinbeck et al. 2017; Pacharra et al. 2017; van Thriel et al. 2005). Dabei war der Anstieg umso steiler, je höher die Expositionskonzentration war (Claeson und Lind 2016; Dwivedi et al. 2015; Kleinbeck et al. 2017). Bei geringer Effektstärke wurde keine Zeitabhängigkeit gefunden (Ernstgard et al. 2006b; 2010b; Kleinbeck et al. 2017; Sundblad et al. 2004). Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass spätestens nach etwa 1 - 2 Stunden ein Plateau erreicht wird und sich die Reizwirkungen danach nicht verschlimmern (Cain et al. 2010; Claeson und Lind 2016; Dwivedi et al. 2015; Hempel-Jorgensen et al. 1999; Sundblad et al. 2004; van Thriel et al. 2002; 2005; 2007b) oder sogar abnehmen (Ernstgard et al. 2006c; Iregren et al. 1993).

Dabei bestanden Unterschiede zwischen den Endpunkten: während die Augenreizung in Untersuchungen mit 1-Hexanal, 2-Ethylhexanol und Ethylacrylat allmählich anstieg, war der Anstieg der Nasenreizung deutlich schneller, wobei die maximalen Scores im Verlauf der Exposition für die Reizwirkung in Auge und Nase ähnlich hoch waren (Ernstgard et al. 2006c; Kleinbeck et al. 2017; van Thriel et al. 2005). van Thriel et al. (2005) stellten die Hypothese auf, dass bei der Nasenreizung zunächst ein starker Geruchseffekt auftritt, der die Reizwirkung dominiert. Zu späteren Zeiten, d.h. wenn sich die Probanden an den Geruch gewöhnt haben, tritt dann – wie beim Auge – der trigeminale Reiz in den Vordergrund. Die Lidschlagfrequenz bei Exposition gegenüber Ethylacrylat, Methylisothiocyanat oder Ammoniak stieg parallel mit den Scores für die Augenreizung an (Cain et al. 2010; Kleinbeck et al. 2017; Pacharra et al. 2017).

5.4.2.2 Einfluss Expositionshäufigkeit

Es liegen nur wenige Studien vor, in denen die Probanden über mehr als einen Tag exponiert wurden.

In einer Studie wurden Probanden über 5 Tage für 4 h pro Tag gegenüber 0, 10, 20, 20 und 2 Spitzenexpositionen von 40 oder 50 ppm über 30 Minuten Ammoniak exponiert (Hoffmann et al. 2004; Ihrig et al. 2006). Die Autoren berichten, dass die Tagesmittelwerte für die irritativen Symptome im Lauf der Woche anstiegen. Dabei ist aber unklar, ob sich das auf alle Expositionskonzentrationen bezieht und es werden auch keine Angaben zur Höhe des Anstiegs gemacht. Insgesamt waren die Reizwirkungen gering. Der mediane Score für alle Reizwirkung lag bei etwa 0,8 von 5, wobei nicht angegeben ist, zu welchem Zeitpunkt er bestimmt wurde.

In einer weiteren Studie wurden Probanden für4 h an 5 aufeinanderfolgenden Tagen gegenüber 0 bis 10 ppm Ethylacrylat (TWA 5 ppm, 4 Expositionsspitzen) exponiert (Blaszkewicz et al. 2016). Die subjektive Augenreizung (mäßig im LMS) nahm von Tag zu Tag etwas ab. Ähnliche Verläufe wurden auch für andere subjektive Parameter in dieser Studie beschrieben.

Tabelle 20: Einfluss der Expositionsdauer pro Tag auf die Reizwirkung in Humanstudien

Substanz	Publikation	Konzentration Studien-dauer	Untersuchte Wirkung, Intensität	Effekt
Acrolein	Claeson und Lind (2016)	0, 0,15; 0,07; 0,03ppm 15, 30, 60min	Augenreizung (Augenmaske)	Zunahme mit Expositionsdauer, Steilheit konzentrations-abhängig
1-Butylacetat	Iregren et al. (1993)	14,5; 289,8 4h	Subjektive Reizwirkung Auge und Nase (Sore 1 von 10),	Schwacher Anstieg der Augen- und Nasenreizung bis 1 h dann leichte Abnahme
2-Ethylhexanol	Ernstgard et al. (2010b)	0,2ppm 2h	Subjektive Reizwirkung Augen „hardly at all“	Keine Zunahme
2-Ethylhexanol	van Thriel et al. (2005)	1,5; 10; 20ppm 4h	Subjektive Reizwirkung Augen und Nase (1,5: „weak“-„moderate“, 20 moderate, 25 moderate-strong)	Augenreizung Anstieg in der ersten h, dann relativ konstant, Steilheit konzentrations-abhängig, Nasenreizung schnellerer Anstieg
Essigsäure	Ernstgard et al. (2006b)	0, 5, 10ppm 2 h	Subjektive Reizwirkung Auge und Nase, „hardly at all“	konstant während Expositionszeit
Ethylacrylat	Kleinbeck et al. (2017)	0; 2,5; 5ppm 4h	Augenreizung, Nasenreizung, „weak“ – „moderate“, Augenreizung stärker als Nasenreizung	Augenreizung, Lidschlagfrquenz: Zunahme mit Expositionsdauer, Nasenreizung nicht eindeutig
Methylisothiocyanat	Cain et al. (2010)	0,22-3,3ppm 15min, 4, 8h	Augenreizung (Augenmaske) Lidschlagfrequenz	$BMDL_{10}$ bei 15 min: 0,8ppm, 4 h: 0,2ppm 8 h: 0,2ppm kein Effekt, BMD nicht berechenbar

Genauere Angaben zu diesen Studien in Tabelle 32

In einer weiteren Studie wurde die Exposition gegenüber Formaldehyd für 4h an 5 aufeinander folgenden Tagen untersucht (Mueller et al. 2013). Es werden keine Angaben zum Einfluss der Expositionshäufigkeit auf die verschiedenen untersuchten Parameter gemacht.

Schließlich gibt es noch eine Studie, in der Probanden über 3 Wochen gegenüber durchschnittlich 3,7 ppm Essigsäure in ihren Schlafzimmern exponiert wurden (Dalton et al. 2006). Anhand der

Berichte der Exponierten und auch einer weiteren Gruppe, die 20 Minuten unter kontrollierten Bedingungen gegenüber der gleichen Konzentration exponiert waren, kommt es bei dieser Konzentration zu schwachen Reizwirkungen. Der Verlauf der subjektiven Wahrnehmungen in den 3 Wochen wurde leider nicht bestimmt. Allerdings wurde geprüft, wie die Versuchspersonen auf zusätzliche Stimuli mit Essigsäure oder Aceton in 3 Konzentrationen in Untersuchungen zur Bestimmung der Lateralisierungsschwelle, elektrophysiologischen Messungen und Rhinometrie reagierten. Alle Untersuchungen zeigten, dass eine Gewöhnung an Essigsäure stattfindet. Die Gewöhnung war jedoch substanzspezifisch und trat nicht auf, wenn bei den gleichen Personen die Lateralisierungsschwelle für Aceton bestimmt wurde. Diese nahm nicht ab nach 3wöchiger Exposition gegenüber Essigsäure.

5.4.2.3 Vorherige Exposition am Arbeitsplatz

In einigen Untersuchungen wurden Personen, die am Arbeitsplatz exponiert waren, gegenüber der gleichen Substanz in Kammerversuchen geprüft oder die Lateralisierungsschwelle ermittelt und mit Kontrollen verglichen. Aus diesen Untersuchungen lassen sich Anhaltspunkte dafür gewinnen, inwieweit Langzeitexposition zu einer Verstärkung der Reizwirkung führt. Die Studien sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Einige Studien weisen auf eine Gewöhnung hin. Die subjektive Wahrnehmung der Reizwirkung war nach Vorexposition mit Aceton oder Ammoniak erniedrigt (Dalton et al. 1997; Hoffmann et al. 2004; Ihrig et al. 2006) und die Lateralisierungsschwelle nach Vorexposition mit Aceton oder 2-Propanol erhöht (Smeets et al. 2002; Wysocki et al. 1997).

Dagegen wurde in anderen Studien eine Wirkungsverstärkung beobachtet. Bei Personen mit toxischer Enzephalitis durch Lösemittelexposition am Arbeitsplatz wurde eine höhere subjektive Reizwirkung durch Toluol als bei Kontrollen gefunden, nicht dagegen bei Exposition gegenüber 1-Butylacetat (Orbaek et al. 1998) .

Weiterhin war in einer Studie mit Vorexposition gegenüber Ammoniak die Augenöffnungsdauer (d.h. die maximale Zeit bis zum nächsten Lidschlag) bei Gewöhnten verringert. Dieser Effekt trat auch ohne Exposition auf, wurde durch die Exposition aber verschlimmert. Dieser Befund könnte als ein langfristiger Effekt der Ammoniakexposition auf die Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit interpretiert werden. Gleichzeit war der Gesamtscore im SPES aber erniedrigt (s.o.).

Schließlich gibt es noch eine Studie mit Naphthalinexposition am Arbeitsplatz in der Schleifmittelherstellung (Blaszkewicz et al. 2016). Der kurzen Studienbeschreibung zufolge nahmen hier die Reizwirkungen im Lauf einer Arbeitswoche zu, es trat also keine Gewöhnung auf.

5.4.2.4 Reversibilität der Effekte

In einigen Untersuchungen wurde die Reizwirkung auch noch zu bestimmten Zeitpunkten nach Expositionsende bestimmt, so dass auch Aussagen über die Reversibilität der Befunde möglich sind. Zumindest bei den niedrigen Konzentrationen, die in den Kammerversuchen getestet wurden, wurde immer ein schnelles Abklingen der Reizwirkung festgestellt (Claeson und Lind 2016; Ernstgard et al. 2006c; 2010b).

5.4.3 Bewertung

Die Analysen mit der RepDose®-Datenbank (Tierversuche) haben eine Zunahme der zytotoxischen Reizwirkung mit steigender Expositionsdauer gezeigt. Im Tierversuch treten am LOAEC bereits Gewebeschäden auf, so dass hier eine Wirkungsverstärkung mit der Zeit plausibel ist. Hinzu kommt bei den Tierversuchen, dass allein schon durch die gemäß Guidelines geforderte größere Tierzahl pro Konzentration bei den Studien mit längerer Dauer die Empfindlichkeit statistisch erhöht wird. Ich schlage daher vor, für die Tierversuche die mittels RepDose® abgeleiteten Extrapolationsfaktoren für

die Reizwirkungen zu verwenden, falls eine subakute (Faktor 3) oder subchronische Studie (Faktor 2) Ausgangspunkt für eine Richtwertableitung ist.

Tabelle 21: Einfluss einer vorherigen Exposition am Arbeitsplatz auf die sensorische Reizwirkung in Humanstudien

Untersuchte Personengruppe	Substanz	Publikation	Kommentar	Ergebnis
Personen mit Exposition gegenüber Ammoniak bei der Produktion von Harnstoff (Gewöhnte)	Ammoniak	Hoffmann et al. (2004), Ihrig et al. (2006)	4 h Exposition: Gesamtscore SPES: Gewöhnte reagieren bei 50 ppm so stark wie Personen ohne Vorexposition bei 20 ppm Augenöffnungszeit stärker reduziert bei Gewöhnten, bereits ohne Ammoniakexposition im Versuch schlechter.	↓ 2,5 ↑
Personen mit Exposition gegenüber Naphthalin in der Schleifmittelherstellung	Naphthalin	Blaszkewicz et al. (2016)	4 h Exposition: Subjektive Reizwirkung. Keine Gewöhnung. Signifikanter Anstieg klinisch nachweisbarer irritativer Effekte auf die Nasenschleimhaut im Verlauf einer Arbeitswoche	↑
Personen mit Exposition gegenüber Aceton am Arbeitsplatz	Aceton Phenylethyl alkohol	Dalton et al. (1997)	Subjektive Reizwirkungen im LMS bei 20 Min Exposition „weak“ bis „moderate“ niedriger als bei Kontrollen, nur minimal niedriger bei Exposition gegenüber Phenylethylalkohol	↓
Personen mit toxischer Enzephalitis (TE) durch Lösemittelexposition am Arbeitsplatz	1-Butylacetat Toluol	Orbaek et al. (1998)	Exposition 10 bis 20 min gegenüber ansteigenden Substanzkonzentrationen. Regressionskoeffizient für Zusammenhang Expositionskonzentration und Reizung höher bei TE als bei Kontrollen. Unterschied stat. signifikant für Toluol. Auch ohne Exposition höhere Werte.	↑
Personen mit Exposition gegenüber 2-Propanol am Arbeitsplatz	2-Propanol 1-Butanol Phenylethyl -alkohol	Smeets und Dalton (2002)	Lateralisierungsschwelle für 2-Propanol verdoppelt, nicht für die beiden anderen Substanzen	↓ 2-Propanol
Personen mit Exposition gegenüber Aceton am Arbeitsplatz	Aceton Butanol	Wysocki et al. (1997)	Lateralisierungsschwelle bei Vorexposition für Aceton ↑ (Konzentration verdoppelt), nicht für Butanol (d.h. Reizwirkung ↓) bei Lateralisierungsschwelle „strong“	↓ Aceton

↓ weniger, ↑ stärker empfindlich als Kontrollen. Wenn nicht anders angegeben: kontrollierte Probandenstudie mit 1-4 h Expositionsdauer, genauere Angaben zu diesen Studien finden sich in Tabelle 32, LMS und SPES Scoring Systeme für subjektive Reizwirkungen (vgl. Abschnitt 4.1.4.2)

Einige Kurzzeit-Humanuntersuchungen bzw. Kammeruntersuchungen oder Untersuchungen zur Lateralisierungsschwelle mit Personen, die gegenüber der gleichen Substanz am Arbeitsplatz exponiert waren, deuten auch darauf hin, dass eine Wirkungsverstärkung mit steigender Expositionsdauer möglich ist. Es wird aber auch der Effekt einer Gewöhnung gefunden, der möglicherweise dann auftritt, wenn die Exposition gering genug ist, dass sich keine langfristigen Schäden entwickeln. Da bisher nur wenige Humanstudien vorliegen, würde ich bei einer Kurzzeit-Humanstudie ebenfalls einen Faktor zur Zeitextrapolation vorschlagen. Dies könnte ein Faktor von 3 sein, der von den Tierversuchen übernommen wird und gleichzeitig auch ein Faktor für die Unsicherheit der Datenlage ist.

5.5 Zeitliche Anpassung des Ausgangspunktes

Laut Basisschema (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012a) passt der AIR normalerweise die Ausgangskonzentration (Englisch: „Point of Departure“, POD) entsprechend den vorgefunden Studienbedingungen der Zielvorstellung einer kontinuierlichen Exposition von 24 Stunden über 7 Tage an, indem der LOAEC, der die Basis für den RWII bildet, im Falle eines Tierversuchs mit 6 h Exposition am Tag und 5 Tagen Exposition pro Woche durch 5,6 (24/6x7/5) geteilt wird. Für Reizwirkungen besteht aber auch die Möglichkeit, diese Korrektur zu unterlassen, wenn es Hinweise darauf gibt, dass für die Reizwirkungen die Konzentration wichtiger ist als die Expositionsdauer. Im Folgenden wird geprüft, ob die Daten ein solches Vorgehen unterstützen.

5.5.1 Haber´sche Regel

Die Korrektur des POD beruht auf der sogenannten Haber´schen Regel. Sie entstand zu Beginn des 20. Jahrhunderts aufgrund von Beobachtungen in Untersuchungen zur akuten Toxizität mit Katzen, die gegenüber Kampfgasen exponiert worden waren (Flury 1934; Witschi 1999). Später wurde die Haber´sche Regel dann allgemeiner für die Zeitextrapolation in der Toxikologie angewendet.

Sie besagt, dass für einen bestimmten Effekt das Produkt aus Zeit und Konzentration konstant ist, dass also eine Verdopplung der Expositionszeit bei gleicher Konzentration den gleichen Effekt hat wie eine Verdopplung der Konzentration bei gleicher Dauer, d.h. es gilt die Gleichung

$c \times t = k$

dabei ist c= Konzentration, t = Zeit, k = Effekt(stärke)

Die Haber´sche Regel konnte für bestimmte Fälle bestätigt werden:

- Große Halbwertszeit der Chemikalien, z.B. Heptachlordibenzodioxin (Rozman 1999), Tetrachlordibenzodioxin (Saghir et al. 2005)
- Irreversibler Effekt, z.B. einige kanzerogene Stoffe wie Dimethylaminobenzol (Druckrey und Küpfmüller 1948), Benzol (Belkebir et al. 2011)
- Sehr hohe Konzentrationen

In vielen Fällen überschätzt sie aber die Bedeutung der Expositionsdauer auf den Effekt (Belkebir et al. 2011)

- Bei niedrigen Konzentrationen z.B. von NO_2 und Ozon (Atherley 1985; Gelzleichter et al. 1991) oder Ethylacrylat (Kleinbeck et al. 2017)
- Bei geringen Halbwertszeiten (Atherley 1985)
- Bei lokalen Effekten (Belkebir et al. 2011)

Im Folgenden werden in Ergänzung zu Abschnitt 5.4 Untersuchungen bzw. Analysen beschrieben, die sich speziell mit der Frage beschäftigen, ob eher die Konzentration oder eher die Expositionsdauer die Effektstärke bedingt.

5.5.2 Humanstudien

Für den Endpunkt sensorische Reizwirkung beim Menschen analysierten Shusterman et al. (2006) Untersuchungen mit Ammoniak, Chlorgas, Formaldehyd, 1-Okten und alkalische Stäuben. Insgesamt konnten nur 7 Studien identifiziert werden, in denen verschiedene Expositionskonzentrationen und Expositionsdauern untersucht wurden. Die Expositionsdauer in den verschiedenen Studien war sehr unterschiedlich, es gab Studien mit Expositionen im Sekunden-, Minuten- und Stundenbereich. Zielorgane waren Nase, Augen und Rachen. Für die organischen Verbindungen war die Wirkung stärker durch die Expositionskonzentration als die Dauer bestimmt. Bei längerer Expositionsdauer fanden sich keine höheren Effekte oder die Effektstärke nahm sogar ab. Bei dem anorganischen Staub wurde dagegen c x t bestätigt. Dies ist wahrscheinlich durch die andere Toxikokinetik bei dem Staub bedingt, bzw. der Effekt könnte irreversibel sein. Betrachtet man den Einfluss der Expositionsdauer, wie im Abschnitt 5.4.2.1 beschrieben, ist einleuchtend, dass bei Variation der Expositionsdauer im Sekunden- oder Minutenbereich noch ein Effekt der Expositionsdauer gefunden wird, nicht aber nach Stunden.

In einer neueren Untersuchung zur sensorischen Reizwirkung wurde die Anwendbarkeit von c x t mit Ethylacrylat analysiert (Kleinbeck et al. 2017). Für die beiden höheren Konzentrationen (5 ppm und 0 - 10 ppm, TWA 10 ppm) zeigte sich bei 4stündiger Exposition eine Verstärkung der Augenreizung und der Lidschlagfrequenz mit der Expositionsdauer, nicht aber bei der niedrigeren Konzentration von 2,5 ppm bzw. 0 - 5 ppm (TWA 2,5 ppm). Nach Durchführung eines Aufmerksamkeitstests (Mackworth Uhr, bei dem die Probanden mit den Augen Punkte verfolgen müssen) nach 60 bzw. 240 Minuten stieg die Augenreizung und die Lidschlagfrequenz jeweils an, was darauf hinweist, dass Anstrengung die Sensibilität der Augen erhöht.

5.5.3 Tierversuche

Swenberg et al. (1983) fanden in Untersuchungen mit Formaldehyd (Exposition 12 ppm über 3 Stunden, 6 ppm über 6 Stunden und 3 ppm über 12 Stunden), dass die Zellproliferation im Nasenepithel von der Konzentration und nicht von der Expositionsdauer abhängt.

In Inhalationsversuchen mit Formaldehyd, in denen Ratten entweder konstant für 8 Stunden oder wechselnd 30 Minuten mit und ohne Formaldehyd für 28 bzw. 90 Tage exponiert wurden erwiesen sich die wechselnden Expositionen bei gleichem c x t als toxischer für die Nasenschleimhaut als konstante Expositionen bei gleichem c x t (Wilmer et al. 1987; 1989).

5.5.4 Humanstudien mit variablen Expositionskonzentrationen

In Ergänzung zu den Auswertungen zur Zeitextrapolation (5.4.2) und den Analysen von (Shusterman et al. 2006) (5.5.3) lässt sich die Bedeutung von Expositionskonzentration versus Zeit auch aus Untersuchungen ableiten, in denen konstante Expositionskonzentrationen mit wechselnden Expositionskonzentrationen verglichen wurden.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen mit verschiedenen Substanzen (Acrolein, Ethylacrylat, 2-Ethylhexanol, Formaldehyd, Toluol), dass bei gleichem zeitlich gewichtetem Mittelwert (TWA) im Rahmen von 1 - 6,5stündiger Exposition kurzzeitige Spitzenbelastungen als stärker reizend wahrgenommen werden, als konstante Konzentrationen mit gleichem TWA (Baelum et al. 1990; Claeson und Lind 2016; Kiesswetter et al. 2005; Kleinbeck et al. 2017; Lang et al. 2008; van Thriel et al. 2003b; 2005; 2007b). Somit spielt die Expositionskonzentration eine wichtigere Rolle als die Expositionsdauer.

5.5.5 Bewertung

Die zeitliche Korrektur der Ausgangskonzentration stellt eine konservative Vorgehensweise dar, um sicherzustellen, dass auch dann keine Wirkungen auftreten, wenn sich Effekte aufsummieren. Es spricht einiges dafür, dass für den Endpunkt sensorische Reizwirkung eine Korrektur nicht nötig ist, weil die Effekte ab etwa 1-2 Stunden mit steigender Expositionsdauer zumindest bei niedrigen Konzentrationen nicht ansteigen, mehrmalige Exposition eher nicht zu einer Wirkungsverstärkung führt und Expositionsspitzen deutlich stärker wirksam sind als konstante Expositionen bei gleichem TWA. Untersuchungen mit verschiedenen Substanzen ergeben ähnliche Ergebnisse. Einschränkend ist allerdings festzuhalten, dass diese Schlussfolgerungen nur von wenigen Untersuchungen mit wenigen Stoffen stammen.

5.6 Oral → Inhalation

Bei fehlenden Inhalationsstudien wird häufig eine Pfad-zu-Pfad Extrapolation von oral → Inhalation durchgeführt, wenn man davon ausgeht, dass nur systemische Wirkungen auftreten (ECHA 2012). Auch das Basisschema (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012a) sieht eine solche Möglichkeit vor.

Nach ECHA (2012) erfolgt die Umrechnung für die Ratte folgendermaßen:

$NOAEC_{Ratte}$ = $NOAEL_{Ratte}$ /4 (Scaling-Faktor) x 70 kg KG /Atemvolumen (20 m^3/Person

Es wird eine 100%ige Absorption bei oraler Applikation angenommen.

Ein neueres Forschungsprojekt am Fraunhofer ITEM zeigt nun, dass eine Pfad-zu-Pfad Extrapolation nicht nur für systemisch wirksame Stoffe, sondern auch für solche mit lokaler Wirkung angewendet werden kann, um zumindest eine Größenordnung für den NOAEC für Reizwirkung zu erhalten (Schröder et al. 2016). Der geometrische Mittelwert der abgeleiteten Extrapolationsfaktoren für Reizwirkungen lag bei 4,2 (Tabelle 22) und das 95 % Konfidenzintervall reichte bis 8,6. Dass die Unterschiede nicht so groß sind, lässt sich auch dadurch erklären, dass selbst wenn eine Substanz lokal wirksam ist, häufig gleichzeitig oder bei höheren Dosierungen systemische Wirkungen auftreten, die ebenso in oralen Studien gefunden werden.

Orale Studien könnten dann 2 Zwecken dienen:

a) Abschätzung eines NOAEC für lokale Reizwirkungen in Ergänzung zu anderen Daten
b) Abschätzen eines NOAEC für systemische Wirkungen, um beim Fehlen eines Inhalationsversuchs an Nagern, aber Vorliegen von Humanstudien zur Reizwirkung oder Alarietest auch systemische Wirkungen zu berücksichtigen

Der AIR könnte daher prüfen, ob er auch für Stoffe, für die es keine Inhalationsstudien im Tierversuch gibt, Richtwerte ableitet, insbesondere dann, wenn Humanstudien oder ein Alarietest vorliegen, die Aussagen über mögliche lokale Reizwirkungen machen.

Tabelle 22: Extrapolationsfaktoren für Pfad zu Pfad Extrapolation im Tierversuch (Schröder et al. 2016)

EF Oral→Inhalation	GM_f	95 % Konfidenzintervall
Lokale Effekte	4,2	2,0 – 8,6
Systemische Effekte	1,9	1,2-3,1

6 Vorschlag für die Richtwertableitung für Stoffe mit sensorischer Reizwirkung

Aus den in Abschnitt 5 beschriebenen Auswertungen wurde ein Vorschlag für ein Konzept zur Richtwertableitung für Stoffe mit sensorischer Reizwirkung entwickelt, das im Folgenden dargestellt wird. Die vorgeschlagenen Extrapolationsfaktoren weichen zum Teil von der bisherigen Praxis der Risikobewertung im AIR ab. Sie gelten **nur** für den Endpunkt sensorische Reizwirkung.

6.1 Auswahl der Ausgangsstudien

Auf Basis der durchgeführten Korrelationsanalysen und Ableitung von Extrapolationsfaktoren können folgende Studientypen für die Ableitung eines Richtwerts für den Endpunkt sensorische Reizwirkung herangezogen werden:

- Studie mit kontrollierter Humanexposition von mindestens 2 Stunden, Nasen oder Augenreizung
- Subakute, subchronische oder chronische Inhalationsstudien mit Ratten oder Mäusen mit Effekten auf die Nase als empfindlichstem Endpunkt
- Alarietest mit RD_{50}-Werten und Angabe von Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen.
- Ergänzend können die Ergebnisse aus einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation mit oralen Studien berücksichtigt werden

6.2 Qualität der Ausgangsstudien

Für die Inhalationsstudien an Ratten oder Mäusen gilt – wie im Basisschema angegeben - (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012a), dass die Studien eine möglichst hohe Qualität aufweisen sollen, d.h. sie entsprechend Klimisch-Kriterien verlässlich sind (Kategorie 1 oder 2).

Kriterien für die Analyse der Studienqualität von Humanstudien und Alarietest finden sich in Nielsen und Wolkoff (2017). Für Humanstudien werden die folgenden Punkte angegeben:

- Ist die Exposition gut charakterisiert?
- Ist die Zahl der exponierten Personen ausreichend für eine Generalisierung?
- Ist das Alter, Rauchverhalten und Geschlecht relevant für eine Generalisierung?
- Ist die Expositionsdauer ausreichend für eine Bewertung des Einflusses der Zeit auf die Wirkung?
- Sind die Effekte zur sensorischen Reizwirkung stabil, nehmen sie zu oder ab mit der Expositionsdauer?
- Ist der Geruch eine Störgröße?
- Wurde der Geruch maskiert in der Studie?
- Gibt es objektive Untersuchungen, die die subjektiven Befunde unterstützen?
- Wurden auch empfindliche Gruppen untersucht?
- Ist die Expositions-Wirkungs-Beziehung signifikant oder zuverlässig?

Zur Bewertung des Alarie-Tests werden folgende Kriterien genannt:

- Sind Expositionssystem und Expositionskonzentrationen gut beschrieben und verlässlich?
- Wurde die Studie mit Swiss-Webster Mäusen oder einem Mäusestamm mit ähnlicher Empfindlichkeit durchgeführt?
- Wurden mindestens vier Mäuse pro Konzentration eingesetzt?
- Ist die Anzahl der getesteten Konzentrationen ausreichend, um eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung abzuleiten?

- Ist die Expositionsdauer ausreichend, um eine Beschreibung des Einflusses der Zeit auf die Wirkung zu beschreiben?

Idealerweise liegen Informationen zu verschiedenen Endpunkten vor, die dann im Rahmen eines „weight of evidence“ Vorgehens verknüpft werden können.

6.3 Ausgangspunkt für die Richtwertableitung

Basis für die Ableitung von RWII bildet entsprechend Basisschema (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012b) üblicherweise der LOAEC einer Inhalationsstudie mit Ratten oder Mäusen, für RWI der NOAEC. Alternativ besteht die Möglichkeit, die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu modellieren und eine BMDL abzuleiten. Das dafür anzuwendende „benchmark risk“ hängt vom Parameter ab, der den NOAEC bestimmt. Laut Basisschema ist der Standardwert als Alternative für den NOAEC die $BMDL_5$.

Bei Humanstudien mit kontrollierter Exposition zur Untersuchung der sensorischen Reizwirkung wird hier vorgeschlagen, diejenige Konzentration als LOAEC anzusehen, bei der objektive Parameter verändert sind. Alternativ können subjektive Befunde herangezogen werden, wie in Abschnitt 4.1.5.4 beschrieben, d.h. sensorische Reizwirkungen die je nach verwertetem Bewertungssystem stärker ausgeprägt sind als „etwas“, „ein wenig“, „schwach“, oder „kaum“.

Beim Alarie-Test wird allgemein 0,03 x RD_{50} als NOAEC für sensorische Reizwirkungen angesehen (Abschnitt 4.5.4). Als LOAEC als Basis für den RWII wird vom NOAEC auf den LOAEC mit dem Faktor 3 extrapoliert, d.h. 0,1 x RD_{50} vorgeschlagen. Die verschiedenen möglichen Ausgangspunkte für die Richtwertableitung sind in Tabelle 23 zusammengestellt.

Tabelle 23: Vorschlag für Ausgangspunkte für die Ableitung von RW II und RW I

Studienart	Ausgangspunkt für RW II	Ausgangspunkt für RWI
Inhalationsstudie mit Ratten oder Mäusen	LOAEC oder entsprechende BMDL	NOAEC oder entsprechende BMDL
Humanstudie mit kontrollierter Exposition	Leichte Veränderungen objektiver Parameter Subjektive Symptome höher als „etwas“, „ein wenig“, „schwach“, oder „kaum“	Keine Veränderungen objektiver Parameter Subjektive Symptome bis zu „etwas“, „ein wenig“, „schwach“, oder „kaum“
Alarie Test	RD50 x 0.1	RD50 x 0.03

6.4 Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration

Wie bereits im Basisschema erwähnt, kann die zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration bei Stoffen mit sensorischer Reizwirkung entfallen, da für den Endpunkt sensorische Reizwirkung die Konzentration deutlich wichtiger ist als die Expositionsdauer (Abschnitt 5.5).

6.5 Studiendauer

Bei Vorliegen einer Inhalationsstudie mit Ratten oder Mäusen wird für die Zeitextrapolation ein Faktor von 3 von subakuter auf chronische und ein Faktor von 2 für die Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition verwendet. Diese Faktoren beruhen auf den Auswertungen mit der Datenbank RepDose® im Rahmen eines UBA-Forschungsprojekts (Tabelle 24).

Tabelle 24: Extrapolationsfaktoren für Zeitextrapolation für lokale Effekte entsprechend Basisschema des AIR (Ad-hoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte 2012a) bzw. UBA Forschungsprojekt (Schröder et al. 2015)

Extrapolation	AIR	EF lokal	95 % Konfidenzintervall
2 Wochen auf chronisch	–	4,7	1,6 – 12,8
4 Wochen auf chronisch	6	2,9	1,2 – 6,3
11 Wochen auf chronisch	2	1,9	1,1 – 2,6

In den Humanstudien und im Alarietest zeigt sich in einigen Fällen keine Wirkungsverstärkung mit der Expositionsdauer und Häufigkeit, aber wegen der unsicheren Datenlage und in Analogie mit den Tierstudien wird hier aber auch ein Sicherheitsfaktor von 3 verwendet.

6.6 Interspezies-Unterschiede

Aus den Analysen in Abschnitt 5.1 und 5.2 ergeben sich folgende Erkenntnisse, die für eine Speziesextrapolation im Rahmen von Richtwertableitungen des AIR zu berücksichtigen sind:

Aufgrund der guten Korrelation von Nasen-Effekten bei Ratten und sensorischen Reizwirkungen beim Menschen, ist eine Speziesextrapolation möglich, d.h. wenn bei Ratten Effekte an der Nase auftreten, kann man davon auszugehen, dass die entsprechende Substanz beim Menschen sensorische Reizwirkungen auslöst.

Der LOAEC /NOAEC beim Menschen lässt sich aus dem NOAEC/LOAEC im Tierversuch voraussagen. Voraussetzung für eine Speziesextrapolation ist entweder eine 2Jahresstudie oder eine subchronische Studie (ggf. auch eine subakute Studie). Aus den verlässlichen Daten in Abschnitt 5.1.5 ergibt sich in Übereinstimmung mit dem Vorschlag von Brüning (Brüning et al. 2014) , ein Speziesextrapolations-faktor von 3 (geometrischer Mittelwert).

Für die Speziesextrapolation auf Basis von RD_{50}-Werten aus dem Alarietest wird gemäß den Ergebnissen aus Abschnitt 5.2.4 ein Speziesextrapolationsfaktor von 2 für die Richtwertableitung berücksichtigt.

6.7 Intraspezies-Unterschiede

Die Analysen in Abschnitt 5.3 haben gezeigt, dass aufgrund einer höheren Empfindlichkeit 2 Personengruppen besonders zu berücksichtigen sind: Kleinkinder unter 1 Jahr und Personen mit CI oder MCS.

Für Kinder ist besonders die höhere Dosis pro Nasenoberfläche relevant (Abschnitt 5.3.3), die bereits im Basisschema erläutert wird (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2012a) und ca. um den Faktor 2 höher ist.

Personen mit CI oder MCS reagieren zum Teil deutlich empfindlicher (Abschnitt 5.3.6), was mit einer höheren Wahrnehmungsbereitschaft in dieser Personengruppe verknüpft ist. Die Veränderung von objektiven Parametern zeigt aber, dass diese erhöhte Empfindlichkeit relevant für die Richtwertableitung sein kann, da sie frühe Vorstufen von chronischen Erkrankungen sein können.

Aus den Auswertungen in Abschnitt 5.3 ergibt sich ein maximaler Faktor von etwa 20 für Unterschiede in der individuellen Empfindlichkeit. Demgegenüber ist eine mögliche höhere Empfindlichkeit von Kindern zu vernachlässigen, so dass ein Gesamtfaktor von 20 als ausreichend angesehen wird.

6.8 Kombinationswirkungen

Kombinationswirkungen für sensorische Reizwirkungen sind aufgrund der Bindung an die TRP-Kanäle (siehe Abschnitt 3.4) wahrscheinlich und sie werden auch in der Literatur beschrieben. Sie sollten daher bei der Beurteilung von Vorkommen von Stoffen mit sensorischer Reizwirkung in Innenräumen berücksichtigt werden. In Analogie zu den Glykolethern (Ad-hoc-AG Innenraumrichtwerte 2013d; Mangelsdorf et al. 2016) könnte wieder das Konzept der Gefährdungsindexe (engl.: „hazard index“) angewendet werden, d.h.: falls mehrere Stoffe mit sensorischer Reizwirkung nachgewiesen werden, wird für jeden einzelnen Stoff i das Verhältnis R_i gebildet:

$R_i = C_i/RWII_i$

Hierin ist C_i die Konzentration der jeweiligen reizenden Substanz in der Innenraumluft und RW II_i der entsprechende Richtwert.

Die R_i für die gemessenen Substanzen werden zu einem R addiert:

R=Summe aller R_i = Summe aller Quotienten ($C_i/RWII_i$)

Wenn R, also die Summe aller R_i, den Wert 1 überschreitet, liegt eine Überschreitung des Summenrichtwerts II vor. Wenn R den Wert 1 unterschreitet, wird eine entsprechende Berechnung mit den jeweiligen RW I durchgeführt.

6.9 Vergleich mit dem Basisschema und Vorschlägen aus der Literatur

Einige Übersichtsarbeiten beschäftigen sich mit der Bewertung von Reizwirkungen (Arts et al. 2006; Brüning et al. 2014; Feron et al. 2001a; Gaffney und Paustenbach 2007; Nielsen et al. 2007; Nielsen und Wolkoff 2017; Smeets et al. 2006). In der Arbeit von (Nielsen et al. 2007) und (Brüning et al. 2014) finden sich auch Vorschläge für Extrapolationsfaktoren, die für die Risikobewertung angewendet werden können. In Tabelle 25 werden die hier vorgeschlagenen Extrapolationsfaktoren mit denen aus dem Basisschema und denen aus der Literatur verglichen.

Nach Angaben von Nielsen (Nielsen et al. 2007; Nielsen und Wolkoff 2017) verläuft die Dosis-Wirkungs-Beziehung für sensorische Reizwirkung sehr steil, sie schlagen daher einen Extrapolationsfaktor von 2 vom LOAEC auf den NOAEC vor. Sie berufen sich dabei auf

- Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung im Alarietest (Alarie 1981b)
- Humanstudien am Beispiel Ammoniak (Ihrig et al. 2006; Sundblad et al. 2004; Verberk 1977)
- einer Untersuchung der LOAEC/NOAEC- Verhältnisse für milde Reizwirkung mit 215 Datensätzen zu 36 Luftschadstoffen mit maximal 24 h Exposition in Ratten, Mäusen, Menschen und anderen Spezies. Ergebnis: 2,0, 5,0, 6,3 und 10 für das 50., 90., 95. und 99. Perzentil (Alexeeff et al. 2002).

Eine besonders steile Dosis-Wirkungs-Beziehung, wie von Nielsen berichtet, lässt sich anhand der hier ausgewerteten Untersuchungen nicht ableiten. Daher wurde an dem üblichen Default-Wert von 3 für die Extrapolation von LOAEC auf NOAEC oder umgekehrt festgehalten.

Nach Nielsen et al. (2007) liegen die NOAECs für Augenreizung in manchen Fällen bis zu 2fach niedriger als diejenigen für die Nasenreizung. Deshalb schlägt Nielsen vor, in Fällen, in denen die Augenreizung nicht erfasst wurde, einen Extrapolationsfaktor von 2 zu verwenden. Diese Vorgehensweise kann anhand der Befunde in diesem Gutachten nicht bestätigt werden. Zwar ist das Auge manchmal etwas empfindlicher, aber die Unterschiede sind minimal und beeinflussen den LOAEC bzw. NOAEC bei der ohnehin unsicheren Datenlage nicht.

Der interindividuelle Faktor von 3 von Brüning für die sensorische Reizwirkung wurde in diesem Gutachten bestätigt. Interindividuelle Unterschiede werden am Arbeitsplatz anders bewertet als für die Allgemeinbevölkerung, deshalb werden hier höhere Faktoren vorgeschlagen.

Zur Ermittlung eines Extrapolationsfaktors für interindividuelle Unterschiede analysierten Nielsen et al. (2007) Standardabweichungen der Lateralisierungsschwellen in den Untersuchungen von Cometto-Muniz. Unter der Annahme, dass die Lateralisierungsschwellen in der Bevölkerung lognormal verteilt sind, zeigen die Daten , dass 97,5 % der normalen Bevölkerung durch einen Wert geschützt werden können, der um den Faktor 5 unter dem durchschnittlichen Schwellenwert für die Reizwirkung in der Nase liegt. Zusätzlich schlägt Nielsen einen Faktor von 2 für besonders empfindliche Gruppen vor, womit er einen Gesamtfaktor von 10 erhält. Der hier vorgeschlagene Faktor von 20 beruht auf der Auswertung von Untersuchungen mit sensitiven Personen und ist etwas konservativer.

Tabelle 25: Vergleich der hier vorgeschlagenen Richtwertableitung und Extrapolationsfaktoren mit dem Basisschema, Nielsen et al. (2007) und Brüning et al. (2014)

Ausgangsbasis, Extrapolation	Dieses Gutachten	Basisschema	Nielsen et al. (2007)	Brüning et al. (2014)
Zielgruppe	Personen in Innenräumen	Personen in Innenräumen	Personen in Innenräumen	Personen am Arbeitsplatz
Ausgangspunkt	LOAEC RD_{50} / 10 für Alarietest, Humanstudien mit kontrollierter Exposition >2h	LOAEC	NOAEC	NOAEC
LOAEC→NOAEC	3 nicht analysiert, Beibehalten des existierenden Faktors	3	2 steile Dosis-Wirkungs-Beziehung	–
Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration	1	1 Für sensorische Reizwirkung	–	Weniger relevant am Arbeitsplatz, Humanexpositionsstudien i.A. 4 h
Studiendauer: Ratten und Mäuse: Subakut → Chronisch Subchronisch → Chronisch	 3 2	 6 2	–	 6 2

Ausgangsbasis, Extrapolation	Dieses Gutachten	Basisschema	Nielsen et al. (2007)	Brüning et al. (2014)
Studiendauer Humanstudien mit kontrollierter Exposition	3 unsichere Datenlage	- keine Angabe	–	1 Effekte bei Wirkungsschwelle reversibel, Vergleich Studien mit kontrollierter Humanexposition (akut) und Studien am Arbeitsplatz (chronisch) für 3 Stoffe (2 Stäube)
Interspezies-Unterschiede Ratte, Maus →Mensch	3	2,5 (Toxikodynamik)	–	3 Ableitung durch Vergleich von Humanstudien mit kontrollierter Exposition mit Tierversuchen (subchronische od. chronische Toxizität)
Interspezies-Unterschiede Maus (Alarietest: RD_{50} x 0.03) →Mensch	2	–	1	–
Intraspezies-Unterschiede	20 Gesamtfaktor Berücksichtigung von Personen mit chemischer Intoleranz und von Kindern	5 für reizende Substanzen, kann auf 2 verringert werden 2 Extrafaktor für Kinder wegen höherer Atemrate pro kg/KG	5 für Bevölkerung insgesamt 2 für besonders empfindliche Personengruppen	In kontrollierten Expositionsstudien werden „besonders sensitive und objektiv verifizierbare Effekte untersucht“
Vollständigkeit Datenlage	- keine Unterscheidung Augen- und Nasenreizung	–	2 Für besondere Empfindlichkeit der Augen, wenn nur Nasenreizung untersucht	–
Pfad-zu-Pfad Extrapolation	5 nur zusammen mit Studien mit inhalativer Exposition	–	–	–

7 Überprüfung des Konzepts zur Richtwertableitung anhand ausgewählter Stoffe des AIR

Für 5 Stoffe, die in letzter Zeit vom AIR bewertet wurden, und bei denen die sensorischer Reizwirkung im Vordergrund stand und Humanstudien vorlagen, wurde überprüft, ob das hier vorgeschlagene Risikobewertungskonzept praktikabel ist, und wie sich das Ergebnis von der bisherigen bzw. gerade diskutierten Richtwertableitungen unterscheidet.

7.1 Essigsäure

Für Essigsäure liegen Humanstudien und ein Alarietest vor, aber keine Inhalationsstudie an Ratten oder Mäusen (Voss 2018).

Der Alarie-Test und die Humanstudie ergeben einen RWII von 0,5 ppm (Tabelle 26). Der auf Basis der Studie mit Essigsäureanhydrid abgeleitete RW liegt deutlich niedriger, d.h. wahrscheinlich ist das Essigsäureanhydrid nicht mit Essigsäure zu vergleichen, da es reaktiver ist.

Von Voss (2018) wurde in seinem Entwurf für eine Richtwertableitung ein „Read across“ mit der subchronischen Studie mit Essigsäureanhydrid durchgeführt. Der AIR hat sich dagegen in seiner 6. Sitzung dazu entschlossen, die Humanstudie als Basis für die Richtwertableitung zu nehmen, woraus sich nach Basisschema ein RWII von 0,7 ergibt.

Tabelle 26: Ableitung von RWII für Essigsäure im Vergleich mit Voss (2018)

Ausgangsbasis + Extrapolationsfaktoren	Human-studie	Alarietest	Ratte Inhalation*	Voss (2018) Ratte Inhalation*	Humanstudie
NOAEC od RD_{50}/33 (ppm)	10	17,7	2	10	10
LOAEC od RD_{50}/10 (ppm)	30	58,5	10	40	40
Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration	1	1	1	5,6	1
Extrapolation Studiendauer	3	3	2	2	6
Extrapolation Spezies	1	2	3	1	1
Interindividuelle Unterschiede	20	20	20	20	10
RWII (ppm)	0,5	0,5	0,1	0,2	0,7

*Essigsäureanhydrid

7.2 Propionsäure

Für Propionsäure liegen Alarietest, Humanstudien und eine chronische orale Studie an Ratten vor.

Die RWII-Ableitung auf Basis von Alarietest und Humanstudie liefern ein vergleichbares Ergebnis für den RWII (Tabelle 27). Die Pfad-zu-Pfad Extrapolation für die orale Studie führt zu einen etwa 10fach höheren RW II. Wenn man Alarie-Test und Humanstudie für die Richtwertableitung zugrunde legt, ist durch den Vergleich mit der oralen Studie sichergestellt, dass keine relevanten systemischen Wirkungen auftreten.

Voss bewertete die Effekte in der Humanstudie mit 4 h Exposition als NOAEC und verwendete stattdessen eine Lateralisierungsstudie zur Ableitung eines vorläufigen RWII. Auf Grund der kurzen Expositionsdauer und der geringeren Empfindlichkeit ist dieser Studientyp nicht für die Ableitung von Richtwerten geeignet (vgl. Abschnitt 4.2).

Tabelle 27: Ableitung von RWII für Propionsäure im Vergleich mit Voss (2018)

Ausgangbasis + Extrapolationsfaktoren	Humanstudie*	Alarietest	Ratte oral**	Voss Humanstudie***
NOAEC od RD_{50}/33	5 ppm	11,55 ppm	250 mg/kg KG	–
LOAEC od RD_{50}/10	10 ppm	38,5 ppm	620 mg/kg KG	38 ppm
Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration	1	1	1	1
Extrapolation Studiendauer	3	3	1	6
Extrapolation Spezies	1	2	1	1
Pfad-zu-Pfad Extrapolation	1	1	5	1
Interindividuelle Unterschiede	20	20	20	10
RWII (ppm)	**0,2**	0,3	0,6	0,63

*4h Exposition, **Pfad-zu-Pfad-Extrapolation: /1,15 m^3/kg KG, 1 mg/m^3 = 0,32 ppm, ***Exposition im Bereich von Sekunden zur Bestimmung der Lateralisierungsschwelle

7.3 2-Ethylhexanol

Zu 2-Ethylhexanol liegen Humanstudien, Alarietest, eine Inhalationsstudie mit Ratten und orale Studien mit Ratten vor.

Für 2-Ethylhexanol werden für die verschiedenen Ausgangsstudien sehr unterschiedliche RW II erhalten. Auf Basis des Alarietests ergibt sich der niedrigste RWII (Tabelle 28). Die Ratteninhalationsstudie liefert den höchsten Wert. Sie liegt allerdings nur als kurze Zusammenfassung in der MAK-Werte-Begründung vor (MAK-Kommission 2000).

Im Begründungspapier wurde die Humanstudie zugrunde gelegt und mit Ausnahme der Zeitextrapolation (Standardfaktor 6 statt Faktor 3) und der Extrapolation für intraindividuelle Unterschiede (10 statt 20) die gleichen Extrapolationsfaktoren verwendet wie hier vorgeschlagen.

Tabelle 28: Ableitung von RWII für 2-Ethylhexanol im Vergleich mit AIR (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2013b)

Ausgangbasis + Extrapolationsfaktoren	Human-studien	Alarietest	Ratte Inhalation	Ratte oral	AIR Humanstudie
NOAEC od RD_{50}/33	1,48 ppm	1,3 ppm	118,0 ppm	50 mg/kg KG*	1,48 ppm
LOAEC od RD_{50}/10	10 ppm	4,3 ppm	354,1 ppm	150 mg/kg KG*	10 ppm
Zeitliche Anpassung der Ausgangs-konzentration	1	1	1	1	1
Extrapolation Studiendauer	3	3	2	1	6
Extrapolation Spezies	1	2	3	3	1

Ausgangbasis + Extrapolationsfaktoren	Human-studien	Alarietest	Ratte Inhalation	Ratte oral	AIR Humanstudie
Pfad-zu-Pfad Extrapolation	1	1	1	5	1
Interindividuelle Unterschiede	20	20	20	20	10
RWII (ppm)	**0,2**	0,04	3,0	0,4	0,2

*Pfad-zu-Pfad-Extrapolation: /1,15 m^3/kg KG, 1mg/m^3 = 0,185 ppm

7.4 Acetaldehyd

Zu Acetaldehyd liegen Humanstudie, Alarietest und eine subchronische Studie mit Ratten vor. Alle 3 liefern in etwa die gleiche Größenordnung für einen Richtwert II (Tabelle 29).

Vom AIR wurde die Rattenstudie für die Richtwertableitung verwendet. Aufgrund der zeitlichen Anpassung der Ausgangskonzentration ergibt sich ein etwas niedrigerer RWII. Da es sich um eine reizende Substanz handelt, wurde gemäß Basisschema keine Speziesextrapolation durchgeführt.

Tabelle 29: Ableitung von RWII für Acetaldehyd im Vergleich mit AIR (Adhoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte 2013a)

Ausgangbasis + Extrapolationsfaktoren	Human-studie	Alarietest	Ratte Inhalation	AIR Ratte Inhalation
NOAEC od RD_{50}/33 (ppm))	50,1	47,4	49,5	49,5
LOAEC od RD_{50}/10 (ppm)	82,6	156,5	148,5	148,5
Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration	1	1	1	5,6
Extrapolation Studiendauer	3	3	2	2
Extrapolation Spezies	1	2	3	1
Interindividuelle Unterschiede	20	20	20	20
RWII (ppm)	1,4	1,3	1,2	0,7

7.5 Naphthalin

Zu Naphthalin liegen eine Humanstudie sowie eine Inhalationsstudien mit Ratten vor. Bei der Humanstudie handelt es sich abweichend von den beiden anderen Substanzen verwendeten Studien um eine Arbeitsplatzexposition.

Der RWII auf Basis der Ratten-Inhalationsstudie ist um den Faktor 2 höher als auf Basis der Humanstudie (Tabelle 30). Aufgrund der Erkenntnisse in diesem Gutachten wurden auch minimale Effekte im Nasentrakt von Ratten als advers angesehen.

Die Ableitung des AIR bewertet dagegen die Naseneffekte im Inhalationsversuch an der Ratte als nicht advers. Wegen der Reizwirkung wurde auf einen Faktor zur Speziesextrapolation verzichtet, dafür aber ein Faktor von 2 eingeführt, weil der untersuchte Rattenstamm F344 als weniger empfindlich gilt als Sprague-Dawley Ratten. Zudem wurde eine zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration vorgenommen.

Tabelle 30: Ableitung von RWII für Naphthalin im Vergleich mit AIR (Ad-hoc-AG Innenraumrichtwerte 2013c)

Ausgangbasis + Extrapolationsfaktoren	Humanstudie*	Ratte Inhalation**	AIR Ratte Inhalation
NOAEC oder RD_{50}/33 (ppm)	0,004	0,02	0,2
LOAEC oder RD_{50}/10 (ppm)	0,02	0,2	0,6
Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration	1	1	5,6
Extrapolation Studiendauer	1	2	2
Extrapolation Spezies	1	3	1
Unsicherheit der Datenlage**	1	1	2
Interindividuelle Unterschiede	20	20	20
RWII (ppm)	0,001	0,002	0,0013

*Exposition am Arbeitsplatz, daher kein Faktor für Zeitextrapolation, Studie zu Zeit der RW-Ableitung durch AIR noch nicht verfügbar
**F344 Ratte untersucht, statt der empfindlicheren Sprague-Dawley Ratte

7.6 Ethylacetat

Zu Ethylacetat liegen eine Humanstudie, ein Alarietest, eine Ratteninhalationsstudie und eine orale Studie an der Ratte vor.

Bei Ethylacetat ist der aus den Humanstudien abgeleitete Richtwert deutlich höher, als der aus Alarie-Test und Ratten-Inhalationsstudie abgeleitete Wert und sogar höher als der Wert nach Pfad-zu-Pfad Extrapolation (Tabelle 31). Hier könnte der Mensch weniger empfindlich sein. Bisher liegt aber nur eine Humanstudie vor. Ein möglicher Grund wäre die geringere Aktivität an Carboxylesterasen beim Menschen im Vergleich zur Ratte, wodurch weniger reizende Essigsäure im Metabolismus in der Nase beim Menschen entsteht. Aus dem Alarie-Test ergibt sich ein besonders niedriges Ergebnis. Dies lässt sich zumindest teilweise damit erklären, dass die Steigung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für Ethylacetat sehr hoch ist (Alarie 1981a), d.h. im Vergleich mit anderen Substanzen wird die Höhe der Wirkungsschwelle zu niedrig geschätzt. Das könnte die starke Abweichung des Ergebnisses des Alarietests hier erklären, und unterstreicht, dass bei der Auswertung von Alarietests nicht nur die RD_{50}, sondern auch die Steigung, z.B. im Rahmen einer BMD-Modellierung berücksichtigt werden sollte.

Im Begründungspapier des AIR wurde die Ratteninhalationsstudie zur Richtwertableitung verwendet. Wegen der Reizwirkung wurde auf einen Faktor zur Speziesextrapolation verzichtet. Aufgrund der Korrektur des POD kam AIR auf einen niedrigeren Wert.

Tabelle 31: Ableitung von RWII für Ethylacetat im Vergleich mit AIR (Ad-hoc AG Innenraumrichtwerte 2014)

Ausgangbasis + Extrapolationsfaktoren	Human-studie	Alarietest	Ratte Inhalation	Ratte oral	Air Ratte Inhalation
NOAEC od RD_{50}/33	108 ppm	4,9 ppm		900 mg/kg KG*	

Ausgangbasis + Extrapolationsfaktoren	Human-studie	Alarietest	Ratte Inhalation	Ratte oral	Air Ratte Inhalation
LOAEC od RD_{50}/10	324 ppm	16,2 ppm	94,5 ppm	3600 mg/kg KG*	94,5 ppm
Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration	1	1	1	1	5,6
Extrapolation Studiendauer	3	3	2	2	2
Extrapolation Spezies	1	2	3	3	1
Pfad-zu-Pfad Extrapolation	1	1	1	5	1
Interindividuelle Unterschiede	20	20	20	20	20
RWII (ppm)	5,4	0,1	0,8	2,8	0,4

* Pfad-zu-Pfad-Extrapolation: /1,15 m^3/kg KG, 1mg/m3 = 0,27 ppm

7.7 Schlussfolgerung

Die wesentlichen Neuerungen des in diesem Gutachten erarbeiteten Bewertungskonzepts sind:

- Die systematische Bewertung der Humandaten
- Die Berücksichtigung des Alarie-Tests
- Die Berücksichtigung von oralen Studien
- Die Verwendung von Speziesextrapolationsfaktoren (3 für Inhalationsstudien mit Ratten oder Mäusen, 2 für den Alarietest mit Mäusen).

Die Richtwerte wurden für die Beispielstoffe aufgrund der Gesamtheit der Datenlage abgeleitet. Durch Vergleich der nach Extrapolation erhaltenen Richtwerte für verschiedene Studientypen lässt sich mehr Vertrauen in die abgeleiteten Richtwerte gewinnen. Anhand der Beispiele Essigsäure und Propionsäure konnte gezeigt werden, dass auch bei fehlender subchronischer bzw. chronischer Inhalationsstudie an Ratten oder Mäusen bei Berücksichtigung des Alarietests ein verlässlicher Richtwert abgeleitet werden kann.

Wenn nicht plausible Gründe dagegen sprechen, wie z.B. beim Essigsäureanhydrid, sollte im Rahmen einer konservativen Vorgehensweise der jeweils niedrigste Richtwert abgeleitet werden.

Die hier abgeleiteten Richtwerte liegen tendenziell höher als die bisherigen Werte des AIR. Falls aber künftig auch Kombinationswirkungen berücksichtigt werden, könnte sich das Schutzniveau aber angleichen oder verbessern.

Zum Teil sind die Richtwertableitungen des AIR unterschiedlich: bei der Richtwertableitung für Ethylhexanol wurde auf die zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration verzichtet, bei den anderen Stoffen wurde sie angewendet. Laut Basisschema kann darauf bei reizenden Substanzen verzichtet werden, aber es ist unklar, warum die Korrektur nur einmal durchgeführt wurde. Möglicherweise fehlen hier Kriterien im Basis-Papier, so dass dann doch meist die konservative Vorgehensweise gewählt wurde.

Das Basisschema sieht die Möglichkeit vor, bei reizenden Substanzen den Interspeziesfaktor zu verringern. Gründe dafür sind nicht genannt, aber es ist zu vermuten, dass hier die Annahme zugrunde liegt, dass die Nase bei Nagetieren als obligaten Nasenatmern höher exponiert ist als beim Menschen (vgl. Abschnitt 3.5). Bei den Richtwertableitungen zu Essigsäure, Acetaldehyd, Naphthalin und Ethylacetat wurde von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht. Nach den Erkenntnissen aus diesem

Gutachten scheint aber die Reizung des N. trigeminus ein empfindlicher Endpunkt zu sein, der in den Inhalationsstudien an Ratten nicht erfasst wird. Aufgrund entsprechender Analysen wurde hier daher ein Extrafaktor von 3 eingeführt. Dieser unterscheidet sich im Zahlenwert kaum von dem bisher häufig verwendeten Faktor von 2,5 für Speziesunterschiede in der Toxikodynamic.

8 Forschungsbedarf

Bei der Bearbeitung dieses Gutachtens wurden einige Datenlücken identifiziert, bzw. wichtige Aspekte, die noch genauer untersucht werden sollten.

8.1 Konzentrationsabhängigkeit und Einfluss von Expositionsdauer

Studien mit kontrollierter Exposition stellen zwar den sogenannten Gold-Standard dar, weil die Expositionsbedingungen denen in Innenräumen ähneln. Aus ethischen Gründen können aber Probanden nur gegenüber sehr niedrigen Konzentrationen unterhalb gängiger Richtwerte, z.B. dem MAK-Wert exponiert werden. Dadurch lässt sich im Allgemeinen nur die Aussage ableiten, ob der MAK-Wert wahrscheinlich niedrig genug ist. Ein echter NOAEL lässt sich nur aus wenigen Studien bestimmen. Darüber hinaus gibt es kaum Studien, an denen Probanden über mehrere Tage exponiert wurden.

Es wäre daher wichtig, künftig Studien mit mehreren Expositionskonzentrationen sowie mehr als eintägiger Exposition durchzuführen. Statt einem klassischen Design, wie bei Tierversuchen mit mehreren Dosierungen und eine bestimmten Dauer, könnten alternative Konzepte gewählt werden, wie sie schon von einigen Autoren beschrieben wurden. So könnten die Expositionskonzentration im Verlauf einer Sitzung (Ernstgard et al. 2006c) oder an mehreren Tagen erhöht werden (Hoffmann et al. 2004; Ihrig et al. 2006). Insbesondere wenn dies an aufeinanderfolgenden Tagen der Fall ist, erfasst man auf der einen Seite Dosis-Wirkungs-Beziehungen zur besseren Bestimmung von NOAECs und auf der anderen Seite mögliche kumulierende Effekte. Subjektive Bewertungen der Reizwirkung wären dabei empfindliche Parameter für ein online-Monitoring der Effekte, um z.B. bei einer reizenden Konzentration, d.h. wenn der LOAEC erreicht ist, den Versuch abbrechen zu können. Zusätzlich sollten natürlich auch objektive Parameter bestimmt werden.

8.2 MCS

Nach den für dieses Gutachten ausgewerteten Humanstudien, ist das Phänomen der MCS wichtig für die Bewertung von Schadstoffen in Innenräumen, bzw. der Bestimmung eines Faktors für interindividuelle Unterschiede. Im Rahmen dieses Projekts wurden nur die Untersuchungen ausgewertet, in denen Personen mit MCS in Hinblick auf sensorische Reizwirkungen untersucht wurden. Zu diesem Thema gibt es darüber hinaus zahlreiche Untersuchungen, die sich auch mit möglichen Wirkungsmechanismen beschäftigen. Da dies ein wichtiges Thema für das Verständnis von Schadstoffwirkungen in Innenräumen ist, wird vorgeschlagen, die Literatur zu diesem Thema systematisch zu erfassen, um damit eine bessere Basis für weitergehende Untersuchungen zu haben.

Zur besseren Quantifizierung der Unterschiede zu Kontrollen wären weitere Untersuchungen wünschenswert. Diese sollten auch mit etwas höheren Konzentrationen durchgeführt werden wie z.B. in der Untersuchung von Blaszkewicz et al. (2016) und auch objektive Parameter einschließen. Für die Identifizierung von Probanden mit MCS könnten zusätzlich zu den Fragebögen auch objektive Parameter wie Provokation mit Kohlendioxid oder Capsaizin verwendet werden.

8.3 Neuer Parameter: Herzratenvariabilität

In den inzwischen doch recht zahlreichen Kammerversuchen haben sich einige Parameter (s.o.) als nützlich erwiesen. Ein zusätzlicher Parameter könnte die Messung der Herzratenvariabilität sein. In den Untersuchungen von Andersson et al. (2016) war sie bei Exposition gegenüber 1-Butanol bei den Personen mit MCS höher als bei den Kontrollen. In Untersuchungen mit Mäusen wurde gezeigt, dass die veränderte Herzratenvariabilität nach Exposition gegenüber Acrolein durch TRPA1 vermittelt wird (Kurhanewicz et al. 2017).

Die Herzratenvariabilität (HRV) beschreibt die Fähigkeit des Herzens, den zeitlichen Abstand von einem Herzschlag zum nächsten laufend zu verändern und sich so äußeren und inneren

Gegebenheiten d.h. auch Reizen anzupassen. Dies beruht auf der Tätigkeit von Sympathikus und Parasympathikus, die im Sinusknoten die Herzschlagfrequenz regulieren. Der Sympathikus erhöht die Frequenz, der Parasympathikus senkt sie. Mit der HRV kann die Aktivität des Nervus vagus bestimmt werden, der eine wichtige Rolle bei der Modulierung von Entzündungsprozessen spielt (Tracey, 2002).

Durch entsprechende Messgeräte, z.B. einem kleinen Rekorder, der mit Klebeelektroden am Brustkorb befestigt wird, lässt sich die Herzschlagfrequenz parallel zur Atemrate über einen bestimmten Zeitraum, z.B. über 24h aufzeichnen. Die ermittelten Daten werden dann mit Hilfe einer spezialisierten Software ausgewertet. Wenn gleichzeitig die Tätigkeit protokolliert wird, z.B. Schlafen, Essen, geistige Tätigkeit lassen sich Aussagen über den Einfluss dieser Tätigkeiten auf die HRV gewinnen, bzw. die Anpassungsfähigkeit des Organismus an die jeweilige Situation. Somit könnte dieser Endpunkt in Probandenstudien integriert werden. Zusätzlich besteht auch die Möglichkeit, Beschwerden in Innenräumen zu objektivieren (Mizukoshi et al. 2015).

8.4 Alarie Test

Nachdem die Auswertungen in diesem Gutachten gezeigt haben, dass die RD_{50}-Werte eine wichtige Komponente der Risikobewertung von Schadstoffen in Innenräumen sein können, sollte hierzu noch die Originalliteratur ausgewertet werden in Hinblick auf folgende Fragestellungen:

- Welchen Einfluss haben die Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen auf die Qualität der Korrelation
- Lassen sich die Extrapolationsfaktoren anhand von Information zur Steilheit der Dosis-Wirkungs-Beziehung verbessern, oder anhand der Konzentrations-Zeitverläufe.
- Wie unterscheiden sich Stoffe mit sensorischer Reizwirkung von Stoffen mit Lungenreizung im Alarietest
- Werden spezifische Extrapolationsfaktoren für den Alarietest benötigt?

8.5 Reizschwellen

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit Reizschwellen bei kurzfristiger Exposition im Bereich von Sekunden. Die Reizschwellen liegen deutlich höher als Effektkonzentrationen bei längerer Exposition. Es wäre interessant zu prüfen, inwieweit diese Reizschwellen mit LOAECS aus Untersuchungen mit längerer Exposition korrelieren, d.h. ob auch ein Extrapolationsfaktor wie im Fall der Tierversuche oder von RD_{50} abgeleitet werden kann. Dann könnten auch diese Daten für die Richtwertableitung mit berücksichtigt werden.

8.6 Effekte auf die Lunge

In diesem Gutachten habe ich mich primär mit den Effekten auf Nase und Auge beschäftigt, weil es dazu viele neuere Humanstudien mit kontrollierter Exposition gab, und dies in den vorliegenden Untersuchungen auch die empfindlichsten Organe waren.

Bei Effekten auf die Lunge spielt die Abgrenzung von allergischen und reizenden Wirkungen eine wichtige Rolle. Es ist empfehlenswert, dass der AIR auch dieses Thema weiter verfolgt.

8.7 Richtwertableitung sensorische Reizung und Geruchsleitwerte

Die meisten Stoffe, die die Atemwege reizen, haben einen Geruch. Dabei liegt die Geruchswahrnehmung im Allgemeinen weit unter Konzentrationen, bei denen eine Reizwirkung auftritt. Wenn Richtwerte auf der Basis von sensorischen Reizwirkungen unter Anwendungen verschiedener Sicherheitsfaktoren abgeleitet werden, könnte der Fall eintreten, dass die Richtwerte für die Reizwirkungen niedriger sind als Geruchsschwellen. Im AIR wird gerade ein Konzept zur Ableitung von Geruchsleitwerten etabliert. Es sollte sichergestellt werden, dass Geruchsleitwert und Richtwert I und II für sensorische Reizwirkungen kompatibel sind.

8.8 Kombinationswirkungen

Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus haben gezeigt, dass die sensorische Reizwirkung durch Bindung an Rezeptoren verursacht wird. Da verschiedene Chemikalien an die Rezeptoren binden können, ist zu vermuten, dass sich Wirkungen verstärken können. Tatsächlich konnte in Tierversuchen eine additive Wirkung gezeigt werden: Eine Mischung aus Formaldehyd, Acrolein und Acetaldehyd hatte stärkere Wirkungen als die Einzelsubstanzen in histopathologischen Untersuchungen des oberen Atemtrakts, Zellproliferation (Cassee et al. 1996b) und Atemfrequenz (Cassee et al. 1996a). Lateralisierungsversuchen zeigten ebenfalls, dass sich Reizwirkungen von verschiedenen Substanzen addieren (Cometto-Muniz und Cain 1992; Cometto-Muniz et al. 2004b).

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass toxische Reaktionsprodukte in Innenräumen entstehen, z.B. durch Reaktionen mit Ozon (Rohr 2013), die ebenfalls additiv wirken.

Eine eingehende Bewertung von Gemischen, bzw. von Kombinationswirkungen war im Rahmen dieses Projekts nicht möglich. Es erscheint aber für das Thema Reizwirkungen als relevant. Daher sollten Tierversuche und Humanstudien zu dem Thema noch systematisch ausgewertet werden, um Kombinationswirkungen noch in ein Gesamtbewertungskonzept zu integrieren.

8.9 Prioritätensetzung für künftige Bewertungen des AIR

In diesem Forschungsvorhaben wurde eine Zusammenstellung von Stoffen, für die Daten zur sensorischen Reizwirkung beim Menschen vorliegen, erarbeitet. Diese stellen eine gute Bewertungsbasis für den Ausschuss für Innenraumrichtwerte des Umweltbundesamts dar. Der Ausschuss könnte daher prüfen, welche der Stoffe aktuell auch in Innenräumen gemessen werden und für diese Stoffe Richtwertableitungen erarbeiten.

ε-Caprolaktam wird beispielsweise aus Perlon emittiert und kommt in Teppichen oder Computergehäusen vor. Darüber hinaus bieten auch die zahlreichen Stoffe zu denen RD_{50}-Werte vorliegen (Alarie 2016), einen weiteren Ansatzpunkt für künftige Richtwertableitungen.

9 Tabellen

9.1 Humanstudien

In Tabelle 32 sind die relevanten Studien mit kontrollierter Exposition mit mehr als 1 Stunde Dauer für Substanzen, zu denen es Tierversuche mit mindestens subchronischer Dauer gibt, ausführlich beschrieben. Ggf. wurden mehrere Stoffe zu einem Stoff ausgewertet, weil interessante Endpunkte getestet wurden oder sie das Identifizieren von NOAELs und LOAELs für den jeweiligen Stoff erlauben.

Tabelle 32: Reizwirkungen in Humanstudien mit kontrollierter Exposition

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Acetaldehyd	Blaszkewicz et al. (2010)	10 M, 10 F	0, 50 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlag-frequenz, optische Rhinometrie, SP in Nasenspülflüssigkeit	–	–	50	schwache Belästigung
Acetaldehyd	Muttray et al. (2009)	20 M 20-35 Jahre	0, 50 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Mukoziliäre Transportzeit vor und nach Exposition, IL-1ß, IL-8, m-RNA von IL-1ß, 6 und 8, TNFα, MCP-1, Cox 1, 2 in Nasenepi-thelzellen, Geruchs-schwelle für 1-Butanol	–	–	50	Alle Scores zur Reizwirkung 0, Transportzeit ↑, aber n. sign.
Acrolein	Claeson und Andersson (2017)	Personen mit CI 5 M, 13 F (42 ± 13) Kontrollen 6 M, 13 F (40s ± 13)	0,07 mg/m^3 (0,03 ppm) maskiert mit Heptan 20,3 mg/m^3 oder Heptan allein 60 min	Subjektive Reizwirkung (Auge, Nase, Hals, Borg CR-100 Skala), Tränenfilmabrisszeit	–	–	0,03	Nur Personen mit CI zeigen Augen-, Nasen- und Halsreizung, kein Effekt mit Heptan allein

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Acrolein	Claeson und Lind (2016)	8 M, 18 F Chemical sensitivity scale: 15 "Responders" 32,9±14,8 J 11 "Nonresponders" 32,0±12	0,36mg/m3 (=0,15ppm), 15min 0,16mg/m^3, (= 0,07 ppm) 30min 0,07mg/m^3 (=0,03ppm), 60min alle maskiert mit 20,3 mg/m^3 Heptan oder Heptan allein 30min	Subjektive Reizwirkung Auge (nur Auge exponiert) Borg CR-100 Skala, Lidschlagfrequenz, Tränenfilmabrisszeit	0,15	Augen-reizung 8mm nach 15 min, „very weak" bis „weak", wird von den Autoren als LOAEC gesehen	0,03	Anstieg der Reizwirkung mit Expositionsdauer größer bei höheren als bei niedrigeren Konzentrationen. Stärkerer Einfluss von Konzentration als Dauer auf Reizwirkung.
Acrolein	Dwivedi et al. (2015)	9 M (25, 21-28 J) 9 W (23, 20-26 J)	0, 0,05; 0,1 maskiert mit Ethylacetat (15ppm) oder Acrolein allein 2h	Subjektive Reizwirkung und allgemeinen Symptome (10 Fragen) auf VAS, Lidschlagfrequenz, Lungenfunktion (VC, FVC, FEV_1, PEF, FEF_{25-75}), Atemfrequenz, akustische Rhino metrie, Rhinomano-metrie,Blockierungs index, IL-6 und IL-8 in induziertem Sputum	0,1	Augen-reizung ↑ (8mm), Lidschlag-frequenz ↑	0,05	Augenreizung nur etwas mehr als „hardly at all", Nasenreizung 6mm nur zusammen mit Ethylacetat

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Ammoniak	Blaszkewicz et al. (2016)	13 W (geruchsempfindlich) 13 W (K) 18-35 J, NR	Aufsteigende Konzentrationen 0 bis 10 ppm, alle 15 min Erhöhung der Expositionskonzentration, insgesamt 75 min	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Rhinomanometrie, SP in Nasespülflüssigkeit, NGF	–	–	–	„Stechen“ stärker ausgeprägt bei geruchsempfindlichen Versuchspersonen, sonst kein Unterschied

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Ammoniak	Hoffmann et al. (2004); Ihrig et al. (2006)	10 M 33 J seit mehreren Jahre Ammoniak exposition in der chemische n Industrie (Gewöhnte) 28 – 38 J 33 M Kontrollen (Nicht-Gewöhnte) 21 – 47 J	An aufeinander folgenden Tagen: 0, 10, 20, 20 ppm und 2x30min 40ppm (am 4. Tag), 50pm 4 h insges. 5 Tage	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Inspektion von Augen, Nase und Rachen-schleimhaut, Spalt-lampenuntersuchung des Auges, Lungen-funktion (PEF, FEV_1; FEV_1, VC, MEF_{25-75}), Ganzkörperplethysmo-graphie mit Bestim-mung des Atemwegs-widerstands, Bron-chiale Reagibilität, aktive anteriore Rhinomanometrie, IL-1ß, IL-6, Il-8 in Nasenspülflüssigkeit, PANAS, Augenöffnungszeit 1 Min, Tränenflussrate	50	50 ppm, 9 % der unge-wöhnten Probanden leichte Rötung der Konjunktiven Augenöff-nungszeit: stärker reduziert bei Gewöhnten (von 70 auf 30 %) als bei Nicht Gewöhnten (von 97 auf 73 %, keine Zunahme mit Expositionsh äufigkeit, keine genaueren Angaben!)	20	Gesamtscore Reizwirkung (bei 50 ppm etwa 0,9 bei nicht Gewöhnten), Gewöhnte reagieren bei 50 ppm so stark wie Personen ohne Vorexposition bei 20 ppm, persönliche Erwartungshaltung beeinflusst Wahrnehmung der Reizwirkung insbesondere bei niedrigen Konzentrationen

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Ammoniak	Blaszkewicz et al. (2016)	Personen mit Heuschnupfen (außer-halb der Saison) 22 (10 M, 12 F), Kontrollen: 21 (9 M, 12 F), NR 18-35 J Keine Asthma-tiker	0-40 5 Expositionsspitzen TWA 20 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlagfrequenz, Rhinomanometrie, SP, TNFα, HMGB-1, in Nasenspülflüssigkeit, NGF, FeNO in der Ausatemluft, Kortisol im Speichel	20	–	–	Lidschlagfrequenz ↑ mit Expositionsdauer, k.A. zum Vergleich Kontrollen und Personen mit Heuschnupfen FeNO ↑ bei Personen mit Heuschnupfen, unabhängig von Exposition
Ammoniak	Pacharra et al. (2017)	Kontrollen: 10 M, 8 F 23,6±2,5 Jahre Personen mit allergischer Rhinitis 9 M, 10 F 25,1 ±3,9 Jahre	2,5 konstant, 0-40 (TWA 20)	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlagfrequenz, Rhinomanometrie, Cortisol im Speichel, FeNO in der Ausatemluft, SP, TNF-α, HMGB-1	20 TWA	Sensorische Reizwirkung (Nase LMS mäßig, Auge schwach bis mäßig), SPES Score 1, Lidschlagfrequenz ↑	2,5	Auch bei 2,5ppm noch schwache Reizwirkung, nicht bewertbar da keine Kontrolle ohne Ammoniak. Sensorische Reizwirkung und akute Symptome: kein Unterschied zwischen Kontrollen und Personen mit allergischer Rhinitis, Empfindlichkeit > K bei Lidschlagfrequenz Rhinomanometrie. Lidschlagfrequenz steigt für beide Gruppen mit Expositionsdauer, FeNO ↑ bei Personen mit Heuschnupfen, unabhängig von Exposition

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Ammoniak	Sundblad et al. (2004)	5M, 7W 25J (21-28 J) Abwechslung Sitzen/Fahrradergometer (50W) alle 0,5 h	0, 5, 25 3h	Subjektive Reizwirkung (VAS), Lungenfunktion (VC, FEV_1, TLC, PEF), Reaktion auf Methacholin, ausgeatmetes NO, IL-6 und IL-8 in Nasenspülflüssigkeit	25	Alle 10 Symptome sign. ↑, Augen-reizung 14,8mm, Nasen-reizung 15,3mm, Halsreizung 12,2mm, Atem-schwierigkeit 12,2mm Anstieg, alle zwischen „kaum“ und „etwas“	5	Brüning bewertet 25ppm als NOAEC
2-Butanon	Muttray et al. (2002)	19M 27 (22-41) J	0, 200 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Mukoziliäre Transportzeit, IL-1ß, IL-6, IL-8; TNFα im Nasensekret	–	–	200	Mukoziliäre Transportzeit ↑ , Keine Reizwirkung, Scores 0

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
2-Butanon	Van Thriel et al. (2003b, c)	24 M 25,83±4.26 J 12K 12 MCS	9,6 konstant, 188,6 mit 5 Expositionsspitzen (9,5-379) 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), ECP, MPO, IL1ß, NKA, SP, CGRP im Nasensekret, aktive anteriore Rhinomanometrie	–	–	188,6	Reizeffekte bei 188,6 in sMCS
2-Butanon	Wiesmüller et al. (2002)	24M 26,04±4,58 J 12K 12sMCS	9,6 konstant; 188,6 mit 5 Expositionsspitzen (nur Abbildung, wie bei van Thriel) 4h	Anteriore aktive Rhinomanometrie, akustische Rhinomanometrie	–	–	188,6	K: kein Effekt (bei niedriger Dosis Nasenfluss geringfügig ↑), MCS: (konzentrationsabhängige) Reduktion des Nasenflusses in anteriorer aktiver Rhinomanometrie, kein Effekt in akustischer Rhinometrie
1-Butyl-acetat	Iregren et al. (1993)	12 M, 12 F 24-47	350, 700, 1050, 1400 mg/m^3 = 72,5; 144,9: 217,4; 289,5 ppm 20 min	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES 1-10)	289,5	–	–	Dosisabhängige Zunahme der Reizwirkungen in Augen, Nase, Hals, Rachen, aber nicht statistisch signifikant, 1 Person pro Konzentration Augenrötung

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
1-Butyl-acetat	Iregren et al. (1993)	9M, 14 F 24-47	70, 1400 mg/m3 = 14,5; 289,8 ppm 20 min	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES 1-10) und ZNS-Effekte Lidschlagfrequenz, Augenrötung, Dicke der Lipidschicht auf dem Auge, Tränenfilm-abrisszeit, Schädigung der Konjunktiva, Lungenfunktion (Atemrate, TLC, FEV1, VC, FVC, MEF_{25-50})	289,8	Augen- und Nasen-reizung, Atem-schwierig-keiten (Score 1 von 10), Rachen-reizung Score 2, Lidschlagfrequenz ↑, FVC ↓, FEV1 ↓	14,5	–
1-Butyl-acetat	Iregren et al. (1993)	7 M, 5 F 26-45	70, 700 mg/m3 = 14,5; 144,9 ml/m3 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES 1-10) und ZNS-Effekte Lidschlagfrequenz, Augenrötung, Dicke der Lipidschicht auf dem Auge, Tränenfilmabrisszeit, Schädigung der Konjunktiva, Lungenfunktion (Atemrate, TLC, FEV_1, VC, FVC, MEF_{25-50})	144,9	Augen- und Nasen-reizung, Atem-schwierigkeit (Score < 1 von 10), Rachen-reizung Score < 2, Augenrötung 2 (bei 14,5) bzw. 6/13 Personen (bei 144,9), MEF25 ↑, FEV1↓	14,5	Schwacher Anstieg der Augen- und Nasenreizung bis 1 h, dann leichte Abnahme

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
1-Butyl-acetat	Orbaek et al. (1998)	12 M/Gruppe 28-66 J 3 Gruppen: Toxische Enzephalopathie (TE) durch Lösemittelexposition Typ 2A (22 Jahre, 7-35), Typ 2B, Kontrollen	3 – 48 Verdopplung der Expositionskonzentration alle 10 bis 20 min. 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Scores für Reizwirkung Auge, Nase, Hals zusammengefasst	–	–	–	Für Reizwirkung nur Regressionskoeffizienten angegeben. Höher bei Personen mit TE, d.h. Vorexposition erhöht Effekt. Mit vorliegenden Angaben kein NOAEC ableitbar und kein Faktor für höhere Empfindlichkeit
1-Butyl-acetat	Österberg et al. (2003)	10 F mit MCS, 47±6J, je 2 passende Kontrollen (Alter, Ausbildung)	0,75-12 Verdopplung der Expositionskonzentration alle 10 -20 min, 70 min Exposition insgesamt	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS)	3	Reizwirkung (keine weitere Unterscheidung)	1,5	Bei Kontrollen und Personen mit MCS (stärker ausgeprägt) bereits ohne Exposition Reizwirkung (ca 40/100 bei MCS). Exposition bei den einzelnen Konzentrationen, daher NOAEC für Speziesextrapolation nicht berücksichtigt

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
1-Butyl-acetat	Österberg et al. (2004)	4 Gruppen: empfindlich gegenüber 1) elektromagnetischen Feldern, 2) Geruch, 3) Allgemein,4) Kontrollen	0,37 – 6 Im Wechsel all 10 min Exposition und Nicht-Exposition. Expositions-konzentration ansteigend. Insgesamt 3 x 10 Min Exposition	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Augen-, Nasen- und Halsreizung zusammengefasst	–	–	6	Empfindliche Gruppen haben schon bei 0 Exposition höhere Scores für Reizwirkung. Bei jeder Dosis höher als bei den Kontrollen, Gruppe 3) stärkste Reaktion. Leichter Anstieg der Reizwirkung bei den Kontrollen bei 6 ppm, vergleichbarer Anstieg bei Gruppe 3 bei 0,36 ppm. Geruch wird von allen gleich stark wahrgenommen
ε-Capro-lactam	Ziegler et al. (2008)	10 M, 10 F 28,4 ± 5,5 J 21 – 38 J	0; 0,15; 0,5, 5 mg/m^3 0,03; 0,1; 1,1 ppm in zufälliger Reihenfolge 6 h	Subjektive Reizwirkung (SPES), Lidschlagfrequenz, Augenrötung, Nasenwiderstand (aktive anteriore Rhinomanometrie), PANAS	–	–	1,1	Maximalwert 1,27 für Reizung gesamt, Durchschnitt 0,32, alle anderen Parameter auch nicht statistisch signifikant verändert, kein Unterschied M und F

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
ε-Capro-lactam	Triebig et al. (2016)	26 M, 26 F 19-50 J	0,05; 05; 5 mg/^{3} 0,01; 0,1; 1,1 ppm 6 h	Subjektive Reizwirkung (SPES), Lidschlagfrequenz, Tränenfilmabrisszeit, Augenrötung, Nasenfluss und -widerstand, Gesamtprotein, IL-8 in Nasenspülflüssigkeit, PANAS	–	–	1,1	Kein Unterschied M und F
Chlorgas	Rotman et al. (1983)	8M 19-33 J	0; 0,5; 1 2x 4 h/Tag, an 2 Tagen jeweils 15 min/h auf geneigtem Laufband, Puls 100 (leichte bis mäßige Arbeit) Reversibilität nach 2h	Fragebogen zur subjektiven Befindlichkeit, nicht weiter spezifiziert Lungenfunktion (FVC, FEV_1, PEFR, FEF_{25-50}, ERV, RV, TLC, FRC, TGV, R_{aw})	1	Juckende Augen, Nasenlaufen, leichtes Brennen im Hals, diverse Lungen-funktions-parameter verändert, z.T nicht reversibel in 24 h	0,5	Effekte von 0,5x8h vergleichbar mit Effekten von 1x4h, d.h. Effekte Dosis und nicht konzentrationsabhängig
Chlorgas	Schins et al. (2000)	8M 22-35 J	0; 0,1; 0,3; 0,5 6 h 3 Tage/Woche	Albumin, IL-8, IL-6, Zellzahl in Nasenspülflüssigkeit, Lungenfunktion (FEV_1, FVC, FEV_1/FVC, MMEF)	–	–	0,5	Laut Autoren NOAEC 0,5 ppm, Untersuchungsumfang nicht vergleichbar mit anderen Studien, Relevanz fraglich, vgl. auch Shusterman et al. (2002)

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Cyklohexyl-amin	Juran et al. (2012), Blaszkewicz et al. (2006)	12 M, 12 F 20-36 J	1, 0-4 (TWA 2), 10 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (LMS und SPES), Lidschlagfrequenz	10	LMS: Beißen, Brennen, Schäre, Nasen-reizung: mäßig bis stark, Augen-reizung mäßig, SPES: Nasen-reizung: kaum bis etwas, Augen-reizung: kaum, Lidschlag-frequenz am Expositions-ende sign. ↑	2	Steile Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, LOAEC schon deutliche Effekte, ausgeprägter als bei anderen LOAECs
1,4-Dioxan	Ernstgard et al. (2006a)	6 M, 6 F 24 J(21 – 28) durchschnit tliche Werte im SMCS-Fragebogen	0, 20 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS), Lungenfunktion (VC, FVC, FEV_1, PEF, FEF_{25-75}), akustische Rhinometrie, Blockierungsindex, Lidschlagfrequenz	–	–	20	Keine Reizwirkungen

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Essigsäure	Blaszkewicz et al. (2006)	13 M, 24 ± 3,2 J 11 F, 26,5 ± 3,2 J	0,6; 5 (TWA, Spitze 10), 10 (konstant)	Subjektive Reizwirkung (SPES und LMS), Lidschlagfrequenz, Atemfrequenz, anteriore Rhinomanometrie, SP, 15-HETE in der Nasenspülflüssigkeit	–	LMS Nasen- und Augen-reizung schwach	10	SPES keine genauen Angaben, aber insgesamt Bewertung als nicht reizend
Essigsäure	Dalton et al. (2006)	8 M, 4 F 28,4 J	30,7 (25-33) 3 Wochen (zu Hause im Schlafzimmer)	Negative Schleimhautpotentiale in der Nase (NMK), EKP, Lateralisierungsschwellen für Essigsäure und Aceton jeweils in 3 Konzentrationen, akustische Rhinometrie	30,7	Leichte Reizung der Nasen- und Augen-schleimhaut	–	Vergleich Untersuchungen nach 0, 4, und 9 Wochen: Lateralisierungsschwelle für Essigsäure ↑, Aceton ↓, Erhöhung der Lateralisierungs-schwelle weist auf Gewöhnung hin, NMP Essigsäure ↓, Aceton ↑, EKP Essigsäure (↓), Aceton (↑) Abnahme in der Wahrnehmung der Reizintensität während elektrophysiologischer Messungen, Abnahme des Nasendurchmessers und des Nasenvolumens

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Essigsäure	Ernstgard et al. (2006b)	6 M, 6 F 20 - 50	0, 5, 10 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS), Lungenfunktion (VC, FVC, FEV_1, PEF, FEF_{25-75}), akustische Rhinometrie, Lidschlagfrequenz, hoch empfindliches CRP, KL-6 in Plasma	–	–	10	Leichte Augenreizung (1,5, 6,0, 8,0), Nasenreizung (1, 4,0, 7,5) und Halsreizung (1, 3, 5,5) für die 3 Expositionskonzentrationen, (6=hardly at all) sign. bei 10 ppm, Lidschlagfrequenz ↑bei 10 ppm, n. sign.
Ethylacetat	Kleinbeck et al. (2008),	24 M + F	2, 400, 400 TWA mit Spitzen von 800 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlagfrequenz, Rhinomanometrie	400	Schwache bis mäßige Nasen- und Augenreizung (ca 120 von 1000 auf LMS)		Fragebogen empfindlicher als physiologische Parameter
Ethylacrylat	Blaszkewicz et al. (2016)	14 M, 16 F	0-10 (5 Expositions-spitzen von 10) 4 h 5 Tage	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlagfrequenz, Rhinomanometrie, SP in Nasenspülflüssigkeit, NGF, TNFα, FeNO	5	Belästigung, sensorische Reizung, Lidschlag-frequenz ↑	2,5	Keine Zunahme mit Expositionshäufigkeit, subjektive sensorische Reizung nimmt leicht ab

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Ethylacrylat	Hoffmeyer et al. (2016)	7 M, 9 F 25 J (23 – 27)	0,05; 5 konstant 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (Skala keine, schwache, mäßige, starke Reizwirkung), Atemfrequenz, pH, FeNO im exhalierten Atemkondensat	5	Schwache bis mäßige Augen- und Nasen-reizung, Atem-frequenz ↓, p_H ↓	0,05	
Ethylacrylat	Blaszkewicz et al. (2010); Kleinbeck et al. (2017)	9 M, 10 F 19 - 32 J	0, 2,5; 5 konstant 0-5 (TWA 2,5) 0-10 (TWA 5), jeweils 5 Expositions-spitzen 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlagfrequenz, anteriore aktive Rhinomanometrie, SP und 15-Hydroxyeicosatetaensäure in der Nasenspülflüssigkeit	5	Konstante Bedingung: Augen-reizung LMS ca 120 „weak – moderate“, Nasen-reizung ca 50 „barely detectable – weak“, Lidschlagfrequenz ↑, sign. nur für 0-5 ppm, SP (↑)	2,5	Effekte im Durchschnitt stärker bei variabler als bei konstanter Exposition, Augenreizung empfindlicher als Nasenreizung, Effektstärke steigt mit Expositionsdauer für variable und konstante Exposition von 5 ppm.
Ethylbenzol	van Thriel et al. (2003b); (2003c)	24 M 25,83±4.26 J 12 K 12 MCS	10,3; 98,3 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), ECP, MPO, IL1ß, Neurokinin A, SP, CGRP	–	Kein Effekt	98,3	Reizeffekte bei 98,3 in MCS aber nicht bei Gesunden

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Ethylbenzol	Wiesmüller et al. (2002)	24 M 26,04±4,58 Jahre 12 K, 12 sMCS	10, 100 4h	Anteriore aktive Rhinomanometrie, akustische Rhinomanometrie	–	Kontrollen kein Effekt (bei niedriger Dosis Nasenfluss geringfügig ↑), MCS (konzentrationsabhängige) Reduktion des Nasenflusses in anteriorer aktiver Rhinomanometrie, kein Effekt in akustischer Rhinometrie	98,3	Nasenfluss ↓ bei sMCS

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
2-Ethyl-hexanol	Ernstgard et al. (2010b)	16M, 14 F 31 ± 8 J (22-49) 40 % Atopiker	0, 1 mg/m^3 entspricht 0,19 ppm 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS), Lidschlagfrequenz, Abriss des Tränenfilms, Gewebsschädigung Cornea und Konjunktiva, ECP, MOP, Lysozym, Albumin in Nasenspülflüssigkeit, akustische Rhinometrie, Lungenfunktion (FVC, FEF_{25-75})	–	–	0,191	Minimale Augenreizung, (maximaler Median im Verlauf der Expositionsdauer 6 mm entspricht „kaum“), keine Abhängigkeit von Dauer der Exposition. Kein Unterschied zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern, k. A. zu möglichen Unterschieden zwischen M + F, Effekt reversibel
2-Ethyl-hexanol	Kiesswetter et al. (2005)	Variabel: 12 M gesund, 12 M MCS Konstant: 12 M, 8 MCS 23 bzw 24 Jahre	1,5; 10; 20 4 h, 1x konstante Exposition 5 x Expositions-spitzen (selbe TWA)	Lidschlagfrequenz	20	Lidschlag-frequenz ↑	10	Bei kurzzeitiger Exposition gegenüber 40 ppm 3fache Zunahme der Lidschlagfrequenz, Unterschied zwischen MCS und Kontrollen nur bei Expositionsbeginn (Erwartungshaltung?)
2-Ethyl-hexanol	van Thriel et al. (2003b)	24 M 23,96 ± 3,71 Jahre	1,5; 10; 20 TWA 5x Expositions-spitzen 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), SP in Nasenspülflüssigkeit, anteriore aktive Rhinomanometrie	10	SP in Nasenspül-flüssigkeit↑, Nasendurch-fluss (↓)	1,5	Augen- und Nasenreizung, Score <1 bei 10, höhere Werte bei 20 (k.A.)

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
2-Ethyl-hexanol	van Thriel et al. (2005),	Variabel: 12 M gesund, 12 M MCS Konstant: 15 M gesund, 7 MCS 23 bzw 24 J	1,5; 10; 20 4 h, 1) 5 x Expositions-spitzen (selbe TWA wie konstante Expos) 2) konstante Exposition	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), SP in Nasenspülflüssigkeit, anteriore aktive Rhinomanometrie	10	Dosisabhängige Augen- und Nasen-reizung (SPES: Nasen-reizung 1,0 bei 10, 1,3 bei 20 ppm, Augen-reizung 1,2 bei 10, 1,4 bei 20 ppm), SP ↑ LMS ca 10 bei 1,5; 20 bei 10 (weak-moderate); 25 bei 20 (moderate-strong)	1,5	Konstante Exposition: MCS-Probanden höhere Empfindlichkeit, variable Exposition: kein Unterschied, Augenreizung Anstieg in der ersten h, dann relativ konstant, Nasenreizung konstant

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
2-Ethyl-hexanol	van Thriel et al. (2007b)	1)Variabel: 12 M gesund, 12 M MCS 24±3,7J 2)Konstant: 15 M, 7 MCS, 23±2,1J	1,5, 10, 20 4 h, 1) 5 x Expositions-spitzen (selbe TWA) 2) konstante Exposition	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS)	10	Dosisabhängige Augen- und Nasen-reizung LMS Nase und Augen 200 für 10, 250 für 20 ppm (moderate bis strong)	1,5	Konstante Expositi-on: MCS-Probanden höhere Empfindlichkeit , variable Exposition: kein Unterschied Gleiche Untersuchung wie oben
Form-aldehyd	Green et al. (1987)	16M+F, Asthma 21-35 J Provozierbar mit Methacholin 6M+F, Kontrollen 26,91±3,62 J	0, 3 1h Ergometer 15min nach 15 und 45 min 30/40 L/min Asthma 60-70L/min Kontrollen	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (0-5), Lungenfunktion	3	Reizwirkung 2-4, FEV1, FVC, FEV3, ↓	–	große interindividuelle Unterschiede aber kein Unterschied zwischen Asthmatikern und Kontrollen, Lungenfunktion nur bei den Kontrollen, nicht bei den Asthmatikern verändert

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Form-aldehyd	Lang et al. (2008)	11 M, 10 F 26,3 ± 5,6 J 19 – 39 J	0; 0,15, 0,3, 0,3+ 4x0,6; 0,5, 0,5+4x1,0 ppm, z. T. maskiert mit Ethylacetat 12-16 ppm 4 h insgesamt 10 x in 2 Wochen mit zufälliger Anordnung der Expositions-konzen-trationen	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Augenrötung, Lidschlagfrequenz, aktive anteriore Rhinomanometrie (Nasenwegwiderstand und Nasenfluss), Lungenfunktion (R_{tot}), PEF, FEV_1, $MMEF_{25-75}$)	0,5 mit Spitzen von 1 ppm	Mäßige Augenrötung Lidschlag-frequenz ↑, Augen- (MW 1,3) und Nasen-reizung (MW 2), Augen-reizung sign. ↑ ab 0,3ppm (MW 1,1)	0,5 kontinu-ierlich, 0,3 mit Spitzen von 0,6	Keine Unterschiede zwischen M und F, in subj. Reizwirkung zwischen Formaldehyd allein und Formaldehyd und Ethylacetat (schwache Wirkung von Ethylacetat allein), LOAEC der Autoren, bei 0,3 ppm mit Spitzen von 0,6 mittlerer Score 1, Standardabweichung bis 2. Geruch wird mit Maskierung deutlich stärker wahrgenommen, dennoch gleiche Symptomwerte bei Reizwirkung
Form-aldehyd	Mueller et al. (2013)	41 M 32 ± 9,9 J nach Untersuchung der Reaktion auf Kohlendioxid 20 hypo- und 21 hypersensitiv	0, 0,3+4x15min 0,6 0,4+4x15min 0,8 0,5 0,7 4 h, 5 aufeinander-folgende Tage	Lidschlagfrequenz, Zeit bis Abriss des Tränenfilms, Rötung der Konjunktiva, Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES mit VAS 0-100 mm), PANAS	–	–	0,7, 0,4 + 4x15min 0,8	Kein Zusammenhang zwischen Kohlendioxid-Empfindlichkeit und PANAS, keine sign. Unterschiede zw. Hypo- und Hypersensitven, Gesamtgruppe nicht analysiert, obwohl das die Aussagefähigkeit der Studie für NOAEC/LOAOEC erhöht hätte

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
1-Hexanal	Ernstgard et al. (2006c)	12 M, 12 F 24 (21 – 28) J	0, 1, 20 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS), Lungenfunktion (VC, FVC, FEV1, PEF, FEF25, FEF50, FEF75), Blockierungsindex Nase, akustische Rhinometrie, Lidschlagfrequenz	10	Lidschlag-frequenz ↑, VAS (0-100) nach 2 h Auge 16,5 Nase 1,5,	–	Vorversuch: je 10 min Exposition gegenüber 0,3; 0,6; 1; 2; 5; 10; 12 ppm ergab 2 ppm als möglichen NOAEC und 10 ppm als LOAEC, Effekte reversibel
Methanol	Mann et al. (2002)	12 M 26,8 ± 2,1	20, 200 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), IL-8, IL-1ß, IL-6, Prostaglandin E2, Mukoziliäre Transportzeit, Lidschlagfrequenz	–	–	200	IL-8 und IL1ß ↑, keine Reizsymptome

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
2-Methoxy-2-methyl-propan	Johanson et al. (1995), Nihlen et al. (1998)	10 M leichte Bewegung (50 W)	5, 25, 50 2h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung; Lidschlagfrequenz, Augenrötung, Tränenfilmstabilität, Epithelschädigung Cornea und Konjunktiva, PEF Nase Mund, akustische Rhinometrie, Nasenspülflüssigkeit (Leukozyten, Erythrozyten, Epithelzellen), ERP, MPO, Lysozym, Albumin	–	–	50	–
1-Methoxy-propanol-2	Emmen et al. (2003)	12 M	0, 100, 150 maskiert mit Diethylether 2,5 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, Scores 1-7), Augenrötung, Corneadicke, Tränenfilmabrisszeit, Schädigung des Konjunktivaepithels, Lidschlagfrequenz	150	Minimale Reizwirkung an Nase und Auge (Score 1,1; 1,8; 2,0; bzw 1,3; 1,4; 1,9) Score 1-7	100	–

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
1-Methoxy-propanol-2	Muttray et al. (2013)	20 M 25,7 (19-31) J	0, 100 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Mukoziliäre Transportzeit, IL-1ß, IL-8, mRNA von IL-1ß, IL-6, IL-8, TNFα, GM-CSF in Nasenbiopsien	–	–	100	m-RNA IL-1ß ↑, Geruchsschwelle 1-Butanol ↑, Adversität unklar, hier als nicht advers gewertet, Median Scores Reizwirkung 0
Methyliso-thiocyanat	Cain et al. (2010)	38M, 32F 32 (18-67)J	0,22-3,3 ppm 14 min, 4h, 8h mit Augenmaske	Subjektive Reizwirkung (VAS), Lidschlagfrequenz, Tränen, Sehfähigkeit, Hyperämie/Ödeme am Auge	–	Augen-reizung, Lidschlag-frequenz	0,8	Berechnung der $BMDL_{10}$ durch die Autoren für 4h 0,20-0,22, für 15min 0,78-0,83,Zunahme der Reizwirkung stärker abhängig von Konzentration als von der Dauer
Methyl-methacrylat	Muttray et al. (2015)	20 M 25,6 ±4.0 J	0, 50 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Mukoziliäre Transportzeit, IL-1ß, IL-8, mRNA von IL-1ß, IL-66, IL-8, TNFα, Monozyten chemotaktisches Protein, Cox 1, 2, GM-CSF	–	–	50	Scores Reizwirkung 0

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Methyl-*tert*-butylester	Fiedler et al. (2000)	SRS (self-reported sensitives) 6 M, 6 F, 23-65J Kontrollen 6 M, 13 F 24-65J	Reinluft, Benzin, 11 oder 15 % MTBE in Benzin 15 Min	Subjektive Bewertung der Reizwirkung	–	–	–	SRS empfindlicher als Kontrollen bei Benzin mit 15% MTBE. Keine spezifische Auswertung der Reizwirkung möglich, weil mit anderen Symptomen in einem Gesamtscore berichtet, der z.B. auch Müdigkeit oder Kopfschmerzen umfasst
1-Methyl-2-pyrrolidon	van Thriel et al. (2007a)	15 M 26,5J	10, 40, 80, 25 – 160 mg/m^3 (2 Spitzen, TWA 80), = 2,4;9,7; 19,4; 6-39ppm mit/ohne körperliche Anstrengung 75 W Fahrradergometer 6 x 10 min	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Rhinomanometrie, Lidschlagfrequenz während Aufmerksamkeitsübung (Mackworth Uhr), Atemfrequenz	–	–	19,4	Nur sehr schwache Reizeffekte bis zur höchsten Konzentration (Augen- und Nasenreizung LMS „kaum“ bis „schwach“)

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Naphthalin	Blaszkewicz et al. (2016)	Exp: 32 M, NR K: 31 NR In Schleifmittelindustrie (5 Betriebe) exponiert, Monoexposition	Median K: 0,13 mg/m^3 (0,02 ppm) TWA, moderat Exp: 0,59 mg/m^3 (=0,11ppm) hoch Exp 6,3 mg/ m^3 8 h/Tag, 5 Tage/Woche Arbeitsplatz	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES und LMS), Beurteilung der Nasenschleimhaut mittels HNO-ärztlicher Endoskopie, Rhinometrie; intranasale Wahrnehmungsschwelle von Stromreizen und Kohlendioxid-Reizen (trigeminale Lateralisierungsschwelle); Leukozyten einschl. Subpopulationen; IL 6, IL-8, CCP16, MMP-9, TIMP-1 in Nasen-spülflüssigkeit und induziertem Sputum	0,11	Reizwirkung subjektiv und objektiv, nicht genauer spezifiziert	0,02	Keine Gewöhnung. Signifikanter Anstieg klinisch nachweisbarer irritativer Effekte auf die Nasenschleimhaut im Verlauf einer Arbeitswoche Obwohl Arbeitsplatzstudie (normalerweise Ausschlusskriterium) mit berücksichtigt, weil Monoexposition und gleiche Untersuchungsmethodik und Labor wir bei kontrollierten Studien
1-Octanol	Van Thriel, (2003a, b)	24 M 25,83 ± 4,26 J 12 sMCS, 12 K, Age matched	0,1; 6,4 TWA 5 Expositions-spitzen (0,4-12,5) 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), SP in Nasenspülflüssigkeit, anteriore aktive Rhinomanometrie	6,4 TWA	Augen- und Nasen-reizung kombiniert Score 1,8 (0-5), Nasen-durchfluss ↓	0,1	Kein Unterschied zwischen sMCS und Kontrollen für Reizwirkung

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
1-Octanol	van Thriel et al. (2003a), (2003b)	24 M 25,83 ± 4,26 J 12 sMCS, 12 K, Age matched	0,1; 6,4 TWA 5 Expositions-spitzen (0,4-12,5) 4h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), SP in Nasenspülflüssigkeit, anteriore aktive Rhinomanometrie	6,4 TWA	Augen- und Nasen-reizung kombiniert Score 1,8 (0-5),Nasen-durchfluss ↓	0,1	Kein Unterschied zwischen sMCS und Kontrollen für Reizwirkung
1,1,1,3,3-Penta-fluorpropan	Ernstgard et al. (2010a)	5 M, 5 F 27,5 J (22 – 37) Fahrradergometer 50 W	0, 100, 300 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS), Entzündungsmarker im Plasma: IL-6, CRP, SAP, Fibrinogen	–	–	300	Reizwirkung, einzelne Fälle über 26 mm auf VAS (0-10) mm, entsprechend „somewhat“, nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen 0, 100 und 300 ppm, SAP 22 h nach Exposition ↑
2-Propanol	Ernstgard et al. (2002)	28 M, 28 F 35 J	0, 150 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS), Lungenfunktion (VC, FVC, FEV1, PEF, FEF25, FEF50, FEF75), akustische Rhinometrie, MPO, EOP, Lysozym, Albumin in Nasenspülflüssigkeit, Lidschlagfrequenz	–	–	150	VAS nach 2h M F Auge 6,1 8,1 Nase 7,1 10,5 Hals 5,9 10,0 7mm =„Hardly at all“, stat. sign., F etwas empfindlicher als M, bereits höhere Werte bei nicht exponierten, Lidschlagfrequenz bei Frauen leicht ↑, (n. sign.)

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
2-Propanol	Smeets et al. (2002)	12 beruflich bei Blutentnahme gegenüber 2-Propanol exponierte Personen 12 Kontrollen jeweils 7 M, 5 F 40,8±	0, 400 ppm Geruchskontrolle Phenylethylalkohol (unter Nachweisgrenze + 26 ppm Ethanol) 4 h mit 20 min Unterbrechung	Subjektive Bewertung der Reizwirkung LMS, akustische Rhinometrie, Nasenschleimproduktion, Atemfrequenz, Augenrötung	–	–	400	Reizwirkung zwischen kaum wahrnehmbar und schwach, beruflich Exponierte noch schwächerer Bewertung. Anstieg der Atemfrequenz.
2-Propanol	van Thriel et al. (2003a); (2003b; 2007b)	24 M 25,83 ± 4,26	35, 190 TWA 5 Expositionsspitzen (37-357) 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), SP in Nasenspülflüssigkeit, Rhinomanometrie	–	–	190	Keine Reizwirkungen
Propionsäure	Blaszkewicz et al. (2006)	11 M, 24,9 ±2,7 J 12 F, 26,4 ± 4,8 J	0,3; 5 (TWA, Spitze 10), 10 (konstant)	Subjektive Reizwirkung (SPES und LMS), Lidschlagfrequenz, Atemfrequenz, anteriore Rhinomanometrie, SP, 15-HETE in der Nasenspülflüssigkeit	10	LMS Augenreizung: schwach bis mäßig, Nasenreizung: schwach	5	SPES keine genauen Angaben, aber insgesamt Bewertung als nicht reizend, stärker reizend als Essigsäure, wegen Augenreizung hier als LOAEC gewertet

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Propion-säure	Hey et al. (2009)	11 M, 12 F 25,7 ± 3,9 J	0,3; 5 (variabel mit Spitzen bis 10, TWA 5); 10	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlagfrequenz	10	SPES Augen-reizung 0,4; Nasen-reizung 0 LMS: Augen-reizung schwach bis mäßig, Nasen-reizung schwach	5	10 auch NOAEC denkbar, Unterschied SPES und LMS
Propion-säure	Pacharra et al. (2016b)	Kontrollen: 11 M, 13 F 26,4±0,9 J Gestresst 15 M, 9 F 24,6±0,7 J	0,3, 0-20	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, LMS), Lidschlagfrequenz	0-20	SPES Augen-reizung max. 1, Nasen-reizung 0,5; LMS: Augen-reizung und Nasen-reizung schwach bis mäßig, Lidschlag-frequenz stat. signifikant ↑ bei Kontrollen	0,3	–

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Propylen-glykol mono-methyl ether (PGME)	Emmen et al. (2003)	12 M 20 – 50 J	0, 100, 150 Maskierung mit Diethylether 20 ppm 2,5 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES, 1 – 7) Augenrötung, Dicke der Cornea, Tränenfilmabrisszeit, Lidschlagfrequenz	–	–	150	150 ppm Augenreizung 1,9 Nasenreizung 2,0 Halsreizung 1,6
Schwefel-wasserstoff	Fiedler et al. (2008)	39 M, 35 F 24,7 ± 4,2 J	0,05; 0,5; 5 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (	–	Reizwirkung dosis-abhängig ↑, schwach ausgeprägt	–	Keine genaueren Angaben, die Ableitung von NOAEC oder LOAEC erlauben
Styrol	Seeber et al. (2002)	16M+F 24M+F	20 (3h) 0,5-40 (4h)	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES)	–	–	20	Score 0,2 von 5, Score für Belästigung max. etwa 3
Styrol	Stewart et al. (1968)	1-5 k.A.	50, 216, 375 1h 117, 2h 100, 7h (1/2h Unterbrechung)	Subjektive Bewertung der Reizwirkung	375	Milde Augen-reizung, Nasen-reizung	–	Bei 100 ppm über7h sehr milde Augenreizung

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Toluol	Andersen et al. (1983)	16 M 24 J 21 – 32 J 3 Raucher	0, 10, 40, 100 7h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung nach 6,5 h Nasenflussgeschwindigkeit, Wiederstand der Nasenwege, Lungenfunktion (FVC, FEV_1, FVC (FEF_{25-75}), RV, Atemwegswiderstand	–	–	100	Reizung Auge und Nase, Mittlerer Index 13/100, Maximum 64, 6 Personen kein Effekt, sehr leicht reizend. Wahrnehmung der Reizwirkung konstant über Versuchsdauer, Augen und Nase gleich empfindlich, Hals weniger
Toluol	Baelum et al. (1990)	Kontrolle 11 M, 13 F 38,5 J (31-49) Konstante Exposition 12 M, 12 F 38.8 J (31-48) Wechselnde Exposition 10 M, 14 F 39,9 J (31-50)	0, 100 konstante Exposition variable Konzentration: 7x30 min mit Peaks bis 300, TWA 100 7h gesamt	Subjektive Bewertung der Reizwirkung nach 6,5h, (vergleichbar SPES)	–	–	100	Schwache Reizwirkung Augen, Nase, Hals untere Atemwege, Husten, stärker bei variabler Konzentration, maximal 10 % des Maximalwerts auf Skala

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
Toluol	Orbaek et al. (1998)	12 M/Gruppe 28-66 J 3 Gruppen: Toxische Enzephalopathie (TE) durch Lösemittelexposition Typ 2A (22 Jahre, 7-35), Typ 2B, Kontrollen	3 – 48 Verdopplung der Expositionskonzentration alle 10 bis 20 min. 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), Scores für Reizwirkung Auge, Nase, Hals zusammengefasst	–	–	–	Für Reizwirkung nur Regressionskoeffizienten angegeben. Höher bei Personen mit TE, d.h. Vorexposition erhöht Effekt. Mit vorliegenden Angaben kein NOAEC ableitbar und kein Faktor für höhere Empfindlichkeit
Toluol	Österberg et al. (2003)	10 F mit MCS, 47±6J, je 2 passende Kontrollen bzgl. Alter, Ausbildung	3-48 ppm Verdopplung der Expositionskonzentration alle 10 -20 min, 70 min Exposition insgesamt	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS),	12	Reizwirkung, keine weitere Unter-scheidung	6	Bei Kontrollen und Personen mit MCS (stärker ausgeprägt) Reizwirkung bereits ohne Exposition (ca 40/100 bei MCS). Kurzfristige Exposition bei den einzelnen Konzentrationen, daher NOAEC für Speziesextrapolation nicht berücksichtigt
1,1,1-Trichlo-ethan	Muttray et al. (1999)	12 M 27 ± 1,9	20, 200 4 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (SPES), IL-1ß, IL-6, IL-8, PGE2 im Nasensekret, Schlagfrequenz der Zilien, Mukoziliäre Transportzeit	–	–	200	IL-1ß, IL-6, IL-8 ↑, Mediane für alle Symptome zur Reizwirkung 0

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
1,1,1-Trifluor-ethan	Gunnare et al. (2007)	9 M 29 (23-40) Fahrrad-ergometer 50 W	0, 500 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS 1), Herzfrequenz,	–	–	- 500	Median während Exposition (mm) auf VAS 0-100: Augenreizung 1, Nasenreizung 4-7, Hals- und Atemwege 25-28, Nasenreizung vor Exposition 26! nimmt ab während Exposition, Unterschiede zur Kontrolle nicht statistisch signifikant, große Interindividuelle Unterschiede
Wasserstoff peroxid	Ernstgard et al. (2012)	5 M, 6 F 26 J (20-38)	0, 0,5; 2,2 2 h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung (VAS), Lungenfunktion (FVC, FEV_1, FEF_{25-75}, PEF), Atemrate, akustische Rhinometrie, Lidschlagfrequenz	2,2	–	0,5	Blockierungsindex sign. ↑ bei Expositionsende. Nicht signifikante Veränderungen bei 2,2 ppm: leichter Anstieg der Lidschlagfrequenz, Augen- und Nasenreizung ↑ , Mediane 1 bzw. 4mm „milde Reizwirkung“, 90te Perzentile bis 35 bzw. 45mm, nur bei F

Substanz	Publikation	Probanden Anzahl, Geschlecht, Alter	Expositions-Konz. (ppm), Expositions-dauer	Untersuchungsumfang zur (sensorischen) Reizwirkung*	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Sonstige Effekte Kommentar
m-Xylol	Ernstgard et al. (2002)	28 M, 28 F 35 J	0, 50 ppm 2h	Subjektive Bewertung der Reizwirkung auf VAS, Lungenfunktion (VC, FVC, FEV_1, PEF, FEF_{25-75}), akustische Rhinometrie, MPO, EOP, Lysozym, Albumin in Nasenspülflüssigkeit, Lidschlagfrequenz	–	–	50	VAS nach 2h M F Auge 8,6 10,4 Nase 11,5 15,6 Hals 5,1 14,6 7mm =„Hardly at all“, 25 mm = „somewhat, stat. sign., F etwas empfindlicher als M, bereits höhere Werte bei nicht exponierten, Lidschlagfrequenz bei Frauen leicht ↑, (n. sign.), FVC,↓,FEV_1/FVC↑, FEF_{75}↑

* Abkürzungen Cox: Cyklooxygenase, CRP: C-reaktives Protein, d: Tage, F: Frauen FEF „Forced Expiratory flow“, FEV1: Einsekundenkapazität, FVC forcierte Vitalkapazität, h: Stunden, GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Wachstumsfaktor, 15-HETE: 15-Hydroxy-Eikosatetraensäure, HMGB-1: „high Mobility Group Protein 1“ (Marker für Stärke der Rhinitis), IL: Interleukin, K: Kontrollen, LMS: „Labelled Magnitude scale“, M: Männer, MCS: „Multiple Chemical Sensitivity“, sMCS: selbst festgestellte MCS,MEF: Maximale Exspiratorische Atemstromstärke, MMP: Matrixmetalloprotease, MPO: Myeloperoxidase, NGF: „Nerve Growth Factor“,NKA: Neurokinin A, PANAS: Positive and negative affect schedule, PEF: Spitzenfluss („Peak Expiratory Flow“), RV: Residualvolumen, sign: statistisch significant, SP: Substanz P, SPES: „Swedish Performance Evaluations System, TIMP „Tissue-inhibitors of metalloproteinases“, TLC: totale Lungenkapazität, TNF: Tumor Nekrosefaktor, TWA: „Time Weighted Average“, VAS: visuelle Analogskala, VC: Vitalkapazität, W: Wochen
wenn nicht anders angegeben: Score SPES von 0-5, LMS 0-1000, VAS 1-100 mm,

9.2 Tierversuche

Tabelle 33: Reizwirkungen im Atemtrakt in Inhalationsstudien mit Ratten

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
Acet-aldehyd	Appelman et al. (1986),	Ratte Wistar 10 ♂	0, 150, 400 6h/d, 7 d/W, 28d	400	Nase olfaktorischen Epithel: Degeneration	150	bei höheren Dosierungen in anderen Studien aus dem gleichen Labor Degeneration des respiratorischen Epithels der Nase, des Epithels von Larynx und Trachea
Acet-aldehyd	Dorman et al. (2008a)	Ratte F344 12 ♂	0, 50, 150, 500, 1500 6h/d, 7 d/W, 13W	150	Nase olfaktorisches Epithel: Degeneration (Verlust der Riechneuronen) und Vakuolenbildung, Verschiedene Zwischentötungen. Effektstärke nimmt mit steigender Expositionsdauer zu	50	Bei 500 ppm auch Entzündung, Degeneration Plattenepithelmetaplasie am respiratorischen Epithel. Bei 1500 auch im Larynx. Effekte Zeit- und Konzentrations-abhängig. Zeitabhängig: Effekte an mehreren Stellen
Acrolein	Dorman et al. (2008b); (Shusterman 2011)	Ratte F344 12 ♂	0, 0,02; 0,06; 0,2; 0,6; 1,8 6h/d, 5d/W 13W	0,6	Nase respiratorisches Epithel: Entzündung, Hyperplasie und Plattenepithelmetaplasie	0,2	Bei 1,8 Entzündung des olfaktorischen Epithels und Verlust von Riechneuronen KG ↓ bei 0,06, nur Atemtrakt histopathologisch untersucht

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
Ammoniak	Broderson et al. (1976)	Ratte Sherman oder F344 10-12 (k.A. zum Geschl.)	0, 150 (Ammoniak aus Exkrementen bei nicht gewechselter Einstreu), 75d 250 (reines Ammoniak), 35d	250	Nase: verdicktes Epithel, vereinzelt glanduläre Krypten, in der Submucoa Ödem und erweiterte Gefäße (keine genaueren Angaben)	150	Nur Atemtrakt untersucht. Andere Studien zeigen Effekte auf Leber, Niere, blutbildendes System, bei niedrigeren Konzentrationen, keine Guideline-Studien verfügbar
2-Butanon	Cavender et al. (1983)	Ratte F344 10 ♂ + ♀	0, 1250, 2500, 5000 6h/d, 6d/W, 90d	–	–	5000	5000 KG ↓, abs. + rel. Lebergewicht ↑, W: SGPT↓, alkalische Phosphatase, K, Glucose↑
1-Butyl-acetat	David et al. (2001)	Ratte SD 10 ♂+♀	0, 500, 1500, 3000 6h/d, 5d/W, 13 W Zwischentötung d30 5/Gruppe	1500	Nase olfaktorisches Epithel: Degeneration und Nekrose, Ersatz von olfaktorischem Epithel durch Übergangsepithel oder respiratorisches Epithel	500	Ab1500: KG↓
Chlorgas	Wolf et al. (1995)	Ratte F344 70 ♂+♀	0, 0,4; 1; 2,5 6h/d,, M: 5d/W, F: 3d/W, 2 J	0,4	Nase Plattenepithel: Hyperplasie Übergangsepithel: Schleimansammlungen in Becherzellen, Metaplasie Respiratorisches Epithel: Hyperplasie der Becherzellen, eosinophile Ablagerungen Olfaktorisches Epithel: eosinophile Ablagerungen	–	Keine NOAEC, Effekte in abgeschwächter Form auch in Kontrollen, LOAEC in subakuter Studie (Barrow et al. 1979)1 ppm (minimale Konzentration), dort auch Augenreizung

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
1,4-Dioxan	Kasai et al. (2009)	Ratte F344 50 ♂	0, 50, 250, 1250 6h/d, 5d/W, 2J	50	Nase olfaktorisches Epithel: Vergrößerung der Zellkerne, Atrophie, respiratorische Metaplasie, Entzündung Respiratorisches Epithel: Vergrößerung des Zellkerns	–	Ab 250 ppm (nicht signifikant) dosisabhängig Plattenepitelkarzinome in der Nase, Peritonealmesotheliome, und diverse andere Effekte
Ethylacetat	ECHA (2018c)	Ratte Crl:CD®Br	0, 350, 750, 1500 6h/d, 5d/w, 94d	350	Nase olfaktorisches Epithel: dosisabhängige Degeneration, bei 350 minimal severity	–	Bei höheren Konzentrationen narkotische Effekte, Futterverbrauch ↓, Körpergewicht ↓, Triglyceride, Albumin, Gesamtprotein ↓
Ethyl-acrylat	Miller et al. (1985)	Ratte F344 50 ♂+♀	0, 5, 25, 75, 6h/d, 5d/W, 27M 225 6M + 21M ohne Exposition	25	Nase olfaktorisches Epithel: Abnahme der reifen Neuronen, kompensatorische Hyperplasie und Stratifizierung der basalen und der Reserve-Zellen. Zunahme der intraepithelialen Drüsenelemente, Ersatz von olfaktorischem durch respiratorisches Epithel („respiratorische Metaplasie“)	5	Effekt dosisabhängig, bei der hohen Dosisgruppe nicht voll reversibel in den 21 Monaten ohne Exposition, Effekte schon nach 3 Monaten, keine Zunahme des Schweregrades mit Dauer der Exposition, bei höheren Konzentrationen auch fokale alveoläre Histiozytose. Ratten und Mäuse ähnliche Effekte
Ethyl-benzol	NTP (1999)	Ratte F344 50 ♂+♀	0, 75, 250, 750 6h/d, 5d/W, 2J	–	–	750	Nierentoxizität und Nierentumoren, Interstitiumzelltumoren in Testes
2-Ethyl-hexanol	BASF 1992 in (MAK-Kommission 2000)	Ratte Wistar 10 ♂+♀	0, 15, 40, 120 6h/d, 5d/W, 90d	–	–	120	Unveröffentlichte Studie aus 1992, auch keine systemischen Effekte

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
Form-aldehyd	Kerns et al. (1983)	Ratte F344 120 ♂+ ♀	0, 2, 5.6, 14.3 6h/d, 5d/W, 2J Zwischenuntersuchungen nach 6, 12, 18, 24, 27, 30 Monaten	2	Nase: Rhinitis, Respiratorisches Epithel: Plattenepithel Dysplasien, Metaplasie, Polypoide Adenome	–	–
Form-aldehyd	Monticello et al. (1996)	Ratte F344 90 ♂	0; 0,7; 2; 6, 10; 15 6h/d, 5d/W, 2J	6	Nase respiratorischen Epithel: fokale Plattenepithelmetaplasie	2	Höhere Konzentrationen: Respiratorisches Epithel: Hypertrophie, Hyperplasie, Platenepithel Metaplasie, Entzündungszellen, Plattenepithelkarzinome, polypoide Adenome, Rhabdomyosarkome Olfaktorisches Epithel: Degeneration Bei 2 ppm ein Plattenepithelkarzinom in der Wange
Form-aldehyd	Woutersen et al. (1989)	Ratte Wistar 30 ♂	0, 0.1, 1, 10 6h/d, 6d/W, 28M	10	Rhinitis Nase respiratorisches Epithel: Plattenepithel-Metaplasie, Basalzell-/ Pseudoepitheliale Hyperplasie, Invaginationen Olfaktorisches Epithel: Vakuolen, Proteinanreicherung , Ersatz durch respiratorisches Epithel	1	große Dosisspreizung, bestätigt andere Befundes, respiratorisches Epithel erheblich empfindlicher, nur vereinzelte Befunde im olfaktorischen Epithel

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
Methanol	NEDO (1987) zitiert aus WHO (1997)	Ratte F344 k.A.	0, 10, 100, 1000 k.A., k.A., 12M	–	–	1000	Ab 100: Gewichtszunahme ♂+♀ ↓, relatives Leber und Nierengewicht ↑F
Methyl-meth-acrylat	Lomax et al. (1997)	Ratte F344 50 ♂+♀	0, 25, 100, 400 6h/d, 5d/W, 2J Zwischentötungen (10M+F) nach 13W und 1J	100	Nase respiratorisches Epithel: Entzündungen Olfaktorisches Epithel: Degenerationen der Riechneuronen, Atrophie der Bowman-Drüsen, Basalzellhyperplasie, Entzündungen, Metaplasien (Ersatz des olfaktorischen Epithels durch respiratorisches Epithel)	25	400 respiratorisches Epithel: Hyperplasie der Drüsenzellen, bei 100 und 400 je in 1 polypoides Adenom bei den M
1-Methyl-2-pyrrolidon	ECHA (2018a)	Ratte Wistar 10 ♂+♀	0, 125, 250, 750 82-92 % respirable, MMAD:1.6-3.5 µm Nose only Exposition 6h/d, 5d/W, 13 W	250	Rötliche Krusten am Nasenrand, kein histopathologisches Korrelat	125	Ab 125: KG↓, ab 750 Zellabnahme in Testes, Effekte auf blutbildendes System, Leber
1-Methoxy-propanol-2	Spencer et al. (2002)	Ratte F344 50 ♂+♀	0, 300, 1000, 3000 6h/d, 5 d/W, 2J	–	–	3000	Ab 1000 Lebereffekte

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
Methyl-*tert*-butyl-ester	Lington et al. (1997)	Ratte F344 15 ♂ + ♀	0, 800, 4000, 8000 6h/d, 5d/W, 13W	–	–	8000	8000: KG↓, Veränderung einiger hämatologischer und klinisch chemischer Parameter, Hyperplasie der submandibulären Lymphknoten (nur 8000 untersucht), Hämosiderose Milz (M), hyaline Tröpfchen in Niere (M)
1-Methyl-2-pyrrolidon	ECHA (2018a)	Ratte Wistar 10 ♂ + ♀	0, 125, 250, 750 6h/d, 5d/W, 13W	250	Rötliche Krusten an der Nase	125	—
Naphthalin	Dodd et al. (2012)	Ratte F344 10 ♂+♀	0; 0,1;1; 10; 30 6h/d, 5d/W, 90d	1	Übergangs und respiratorisches Epithel: Minimale Hyperplasie	0,1	10 und 30 respiratorisches Epithel: milde Hyperplasie, minimale Plattenepithelmetaplasie, olfaktorisches Epithel: Degeneration, Nekrose, Re-Epithelisierung, Hyperplasie der Basalzellen, teilweise reversibel in 4W In Kanzerogenitätsstudie ab 10 ppm Adenome des respiratorischen Epithel, Neuroblastome im olfaktorischen Epithel (Abdo et al. 2001)
1,1,1,3,3-Pentafluor-propan	Rusch et al. (1999)	Ratte Sprague-Dawley 10 ♂+♀	0, 500, 2000, 10.000, 50.000 6h/d, 5d/W, 90d	–	–	50.000	Ab 10 000 Effekte auf Leberenzyme, Urinvolumen, Myokarditis

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
2-Propanol	Burleigh-Flayer et al. (1997)	Ratte Fischer 344 65 ♂ + ♀	0, 500, 2500, 5000 5 h/d, 5 d/W, 13 W	≤5000	–	–	Rhinitis, Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels, nur höchste Konzentration histopathologisch untersucht, keine klinischen Symptome wie in 90-Tages-Studie
2-Propanol	Burleigh-Flayer (1994)	Ratte Fischer 344 10 ♂ + ♀	0, 100, 500, 1500, 5000 6 h/d, 5 d/W, 13 W	100	500 ppm: Krusten rund um die Nasen als mögliches Zeichen einer Reizwirkung	500	5000 ppm geschwollenes Gewebe rund um die Augen. Effekte in 2-Jahresstudie nicht beobachtet, keine Befunde in Histopathologie
Styrol	Cruzan et al. (1998)	Ratte SD 60 ♂+♀	0, 50, 200, 500, 1000 6h/d, 5d/W, 2J Zwischentötung 1J, (10♂+♀)	50	Nase olfaktorisches Epithel: Fokale Desorganisation mit Rosettenbildung, fokale Hyperplasie der Basalzellen, Atrophie/Degeneration/Erosion, auffällige Bowman-Drüsen. Schädigung von minimalem Grad, aber dosisabhängig in beiden Geschlechtern	–	Ab 200 klinische Zeichen und KG↓
Toluol	Huff (2003), NTP (1990)	Ratte F344 50 ♂+♀	0, 600, 1200 6,5h/d, 5d/W, 103 W 50♂+♀ 15 M (10♂+♀)	600	15M: Nase respiratorisches Epithel. Milde bis mäßige Degeneration, Hyperplasie der Becherzellen, Olfaktorisches Epithel: milde bis mäßige Degeneration, Nekrosen, Metaplasien 2J: Olfaktorisches Epithel: Erosion, Metaplasie Respiratorisches Epithel: Degeneration, Entzündung	–	Effekte stärker ausgeprägt nach 2 Jahren

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
Toluol	Gibson und Hardisty (1983)	Ratte F344 80 ♂+♀	0, 30, 100, 300 6 6h/d, 5d/W, 2J	–	–	300	Leichte Veränderungen hämatologischer Parameter
1,1,1-Trichor-ethan	Quast et al. (1988)	Ratte F344 50 ♂ + ♀	0, 150, 500, 1500 6h/d, 5d/W, 2J	–	–	1500	♀ 1500: KG ↓ ♂ + ♀ 1500: leichte Befunde an den periportalen Leberzellen. Mäuse kein Effekt In 90-Tagesstudie Veränderungen des olfaktorischen Epithels bei 2000 ppm (Studie nicht veröffentlicht)
1,1,1-Trifluor-ethan	Brock et al. (1996)	Ratte Crl:CD®Br 20 ♂+♀	0, 2000, 10.000, 40.000 6h/d, 5d/W 90d	–	–	40.000	Keine Toxizität
Wasser-stoff-peroxid	ECHA (2018b)	Ratte Wistar 10 ♂+♀	0, 1,02; 2,51; 7,08 nose only 6h/d, 5d/W, 13 W	–	–	7,08	Keine behandlungsbedingten Effekte
Wasser-stoff-peroxid	ECHA (2018b)	Ratte Wistar 5 ♂+♀	0; 2,03; 10,3; 23,3; 58,1/27,3 28d	23,5	Gerötete Nasen, verfärbte Schnauzen, Speichelfluss, unregelmäßige Atmung, Nase Plattenepithel: Nekrose und Entzündung	10	23,3: Larynx: Infiltration von mononukleären Zellen

Substanz	Publikation	Spezies Stamm, N, Geschl.	Expositionskonz. (ppm) Expositionsdauer	LOAEC (ppm)	Effekte am LOAEC	NOAEC (ppm)	Kommentar
ε-Capro-lactam	Reinhold et al. (1998)	Ratte CD 10 ♂+♀	0, 25, 75, 250 mg/m^3 = 0, 5,4; 16,2; 54,0 MMAD 2,7-3,2µm 6h/d, 5d/W, 13W	16,2	Nase respiratorisches Epithel: leichte bis mäßige Hypertrophie/Hyperplasie der Becherzellen Olfaktorisches Epithel: Eosinophiles Material im Zytoplasma der Epithelzellen Larynx: minimale Plattenepithel-Metaplasie/Hyperplasie	5,4	–

Ganzkörperexposition wenn nicht anders angegeben.

d: Tag, W: Woche, J: Jahr, MMAD: „Mass Median Aerodynamic Diameter“, ♂ männliche Tiere, ♀ weibliche Tiere

10 Quellenverzeichnis

Abdo KM, Grumbein S, Chou BJ, Herbert R (2001): Toxicity and carcinogenicity study in F344 rats following 2 years of whole-body exposure to naphthalene vapors. Inhal Toxicol 13:931-950.

Alarie Y (1966): Irritating properties of airborne materials to the upper respiratory tract. Arch Environ Health 13:433-449.

Alarie Y (1981a): Bioassay for evaluating the potency of airborne sensory irritants and predicting acceptable levels of exposure in man. Food Cosmet Toxicol 19:623-626.

Alarie Y (1981b): Dose-response analysis in animal studies: prediction of human responses. Environ Health Perspect 42:9-13.

Alarie Y (2016): Update of the Schaper database of RD50 and TLV values.

Alex A, Edwards A, Hays JD, Kerkstra M, Shih A, de Paiva CS, et al. (2013): Factors predicting the ocular surface response to desiccating environmental stress. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:3325-3332.

Alexeeff GV, Broadwin R, Liaw J, Dawson SV (2002): Characterization of the LOAEL-to-NOAEL uncertainty factor for mild adverse effects from acute inhalation exposures. Regul Toxicol Pharmacol 36:96-105.

Alimohammadi H, Silver WL (2015): Nasal Chemesthesis: Similarities Between Humans and Rats Observed in In Vivo Experiments. Chemosensory Perception 8:85-95.

Andersen I, Lundqvist GR, Molhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, et al. (1983): Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. Scand J Work Environ Health 9:405-418.

Anderson RC, Anderson JH (1999): Sensory irritation and multiple chemical sensitivity. Toxicol Ind Health 15:339-345.

Andersson L, Nordin S, Millqvist E, Bende M (2009): On the relation between capsaicin sensitivity and responsiveness to CO2: detection sensitivity and event-related brain potentials. Int Arch Occup Environ Health 82:285-290.

Andersson L, Claeson AS, Dantoft TM, Skovbjerg S, Lind N, Nordin S (2016): Chemosensory perception, symptoms and autonomic responses during chemical exposure in multiple chemical sensitivity. Int Arch Occup Environ Health 89:79-88.

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hooftman RN, Notten WR (1986): Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. J Appl Toxicol 6:331-336.

Arcus-Arth A, Blaisdell RJ (2007): Statistical distributions of daily breathing rates for narrow age groups of infants and children. Risk Anal 27:97-110.

Arts JH, de Heer C, Woutersen RA (2006): Local effects in the respiratory tract: relevance of subjectively measured irritation for setting occupational exposure limits. Int Arch Occup Environ Health 79:283-298.

Atherley G (1985): A critical review of time-weighted average as an index of exposure and dose, and of its key elements. Am Ind Hyg Assoc J 46:481-487.

Baelum J, Lundqvist GR, Molhave L, Andersen NT (1990): Human response to varying concentrations of toluene. Int Arch Occup Environ Health 62:65-71.

Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG (1991a): Neuropeptides in the respiratory tract. Part I. Am Rev Respir Dis 144:1187-1198.

Barnes PJ, N. BJ, Belvisi MG (1991b): Neuropeptides in the Respiratory Tract: Part II. Am Rev Respir Dis 144:1391-1399.

Barrow CS, Kociba RJ, Rampy LW, Keyes DG, Albee RR (1979): An inhalation toxicity study of chlorine in Fischer 344 rats following 30 days of exposure. Toxicol Appl Pharmacol 49:77-88.

Barrow CS, Steinhagen WH (1982): Sensory irritation tolerance development to chlorine in F-344 rats following repeated inhalation. Toxicol Appl Pharmacol 65:383-389.

Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, Hudnell K, Killburn K, Kobal G, et al. (1997): Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. Environ Health Perspect 105 Suppl 2:531-537.

Bautista DM, Movahed P, Hinman A, Axelsson HE, Sterner O, Hogestatt ED, et al. (2005): Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. Proc Natl Acad Sci U S A 102:12248-12252.

Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. (2006): TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. Cell 124:1269-1282.

Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M (2013): TRPA1: A gatekeeper for inflammation. Annu Rev Physiol 75:181-200.

Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N (2011): Haber's rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. Toxicol Lett 204:148-155.

Benemei S, Patacchini R, Trevisani M, Geppetti P (2015): TRP channels. Curr Opin Pharmacol 22:18-23.

Bessac BF, Jordt SE (2008): Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. Physiology (Bethesda) 23:360-370.

Bessac BF, Sivula M, von Hehn CA, Escalera J, Cohn L, Jordt SE (2008): TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons. J Clin Invest 118:1899-1910.

Bessac BF, Jordt SE (2010): Sensory detection and responses to toxic gases: mechanisms, health effects, and countermeasures. Proc Am Thorac Soc 7:269-277.

Beuerman RW, Stern ME (2005): Neurogenic inflammation: a first line of defense for the ocular surface. Ocul Surf 3:S203-206.

Bitsch A, Jacobi S, Melber C, Wahnschaffe U, Simetska N, Mangelsdorf I (2006): REPDOSE: A database on repeated dose toxicity studies of commercial chemicals-A multifunctional tool. Regul Toxicol Pharmacol 46:202-210.

Blaszkewicz M, Kiesswetter E, Kleinbeck C, Juran S, Schäper M, van Thriel C (2006): Endbericht zum Verbundprojekt: Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer' und belästigender' Effekte von Gefahrstoffen (FF228). Available: http://www.dguv.de/medien/ifa/de/pro/pro1/ff-fp0228a/endbericht_ff228.pdf.

Blaszkewicz M, Hey K, Kieswetter E, Kleinbeck S, Schäper M, van Thriel C (2010): Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer' und ‚belästigender' Effekte von Gefahrstoffen - Fortsetzung. Available: http://www.dguv.de/medien/ifa/de/pro/pro1/ff-fp0267/ff_fp0267_abschlussbericht.pdf.

Blaszkewicz M, Brüning T, Bünger J, Kleinbeck S, Pacharra M, Schäper M, et al. (2016): Abschlussbericht zum Vorhaben „Irritative Effekte: Zeitextrapolation, intra- und interindividuelle Unterschiede" (FP-0326). Available: https://www.dguv.de/projektdatenbank/0326/abschlussbericht_fp_0326_publizierbar.pdf.

Bluyssen PM, Roda C, Mandin C, Fossati S, Carrer P, de Kluizenaar Y, et al. (2016): Self-reported health and comfort in 'modern' office buildings: first results from the European OFFICAIR study. Indoor Air 26:298-317.

Bos PM, Zwart A, Reuzel PG, Bragt PC (1991): Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. Crit Rev Toxicol 21:423-450.

Bos PM, Busschers M, Arts JH (2002): Evaluation of the sensory irritation test (Alarie test) for the assessment of respiratory tract irritation. J Occup Environ Med 44:968-976.

Brock WJ, Trochimowicz HJ, Farr CH, Millischer RJ, Rusch GM (1996): Acute, subchronic, and developmental toxicity and genotoxicity of 1,1,1-trifluoroethane (HFC-143a). Fundam Appl Toxicol 31:200-209.

Broderson JR, Lindsey JR, Crawford JE (1976): The role of environmental ammonia in respiratory mycoplasmosis of rats. Am J Pathol 85:115-130.

Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, et al. (2014): Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Toxicol 88:1855-1879.

Burleigh-Flayer H (1994): Isopropanol 13-week vapor inhalation study in rats and mice with neurotoxicity evaluation in rats. Fundam Appl Toxicol 23:421-428.

Burleigh-Flayer H, Garman R, Neptun D, Bevan C, Gardiner T, Kapp R, et al. (1997): Isopropanol vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundam Appl Toxicol 36:95-111.

Cain WS, Dourson ML, Kohrman-Vincent MJ, Allen BC (2010): Human chemosensory perception of methyl isothiocyanate: chemesthesis and odor. Regul Toxicol Pharmacol 58:173-180.

Cassee FR, Arts JH, Groten JP, Feron VJ (1996a): Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. Arch Toxicol 70:329-337.

Cassee FR, Groten JP, Feron VJ (1996b): Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. Fundam Appl Toxicol 29:208-218.

Cavender FL, Casey HW, Salem H, Swenberg JA, Gralla EJ (1983): A 90-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. Fundam Appl Toxicol 3:264-270.

Chamanza R, Wright JA (2015): A Review of the Comparative Anatomy, Histology, Physiology and Pathology of the Nasal Cavity of Rats, Mice, Dogs and Non-human Primates. Relevance to Inhalation Toxicology and Human Health Risk Assessment. J Comp Pathol 153:287-314.

Chamanza R, Taylor I, Gregori M, Hill C, Swan M, Goodchild J, et al. (2016): Normal Anatomy, Histology, and Spontaneous Pathology of the Nasal Cavity of the Cynomolgus Monkey (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol 44:636-654.

Claeson AS, Lind N (2016): Human exposure to acrolein: Time-dependence and individual variation in eye irritation. Environ Toxicol Pharmacol 45:20-27.

Claeson AS, Andersson L (2017): Symptoms from masked acrolein exposure suggest altered trigeminal reactivity in chemical intolerance. Neurotoxicology.

Cometto-Muniz JE, Cain WS (1982): Perception of nasal pungency in smokers and nonsmokers. Physiol Behav 29:727-731.

Cometto-Muniz JE, Cain WS (1991): Nasal pungency, odor, and eye irritation thresholds for homologous acetates. Pharmacol Biochem Behav 39:983-989.

Cometto-Muniz JE, Cain WS (1992): Sensory irritation. Relation to indoor air pollution. Ann N Y Acad Sci 641:137-151.

Cometto-Muniz JE, Cain WS (1994): Sensory reactions of nasal pungency and odor to volatile organic compounds: the alkylbenzenes. Am Ind Hyg Assoc J 55:811-817.

Cometto-Muniz JE, Cain WS (1995): Relative sensitivity of the ocular trigeminal, nasal trigeminal and olfactory systems to airborne chemicals. Chem Senses 20:191-198.

Cometto-Muniz JE, Cain WS, Hudnell HK (1997): Agonistic sensory effects of airborne chemicals in mixtures: odor, nasal pungency, and eye irritation. Percept Psychophys 59:665-674.

Cometto-Muniz JE, Cain WS (1998): Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. Int Arch Occup Environ Health 71:105-110.

Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH (2004a): Chemosensory additivity in trigeminal chemoreception as reflected by detection of mixtures. Exp Brain Res 158:196-206.

Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH (2004b): Detection of single and mixed VOCs by smell and by sensory irritation. Indoor Air 14 Suppl 8:108-117.

Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH (2005): Determinants for nasal trigeminal detection of volatile organic compounds. Chem Senses 30:627-642.

Cometto-Muniz JE, Abraham MH (2008): A cut-off in ocular chemesthesis from vapors of homologous alkylbenzenes and 2-ketones as revealed by concentration-detection functions. Toxicol Appl Pharmacol 230:298-303.

Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Hardy CJ, et al. (1998): Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks. Toxicol Sci 46:266-281.

Csanady GA, Filser JG (2007): A physiological toxicokinetic model for inhaled propylene oxide in rat and human with special emphasis on the nose. Toxicol Sci 95:37-62.

Dalton P, Wysocki CJ, Brody MJ, Lawley HJ (1997): Perceived odor, irritation, and health symptoms following short-term exposure to acetone. Am J Ind Med 31:558-569.

Dalton P, Dilks D, Hummel T (2006): Effects of long-term exposure to volatile irritants on sensory thresholds, negative mucosal potentials, and event-related potentials. Behav Neurosci 120:180-187.

Dantoft TM, Elberling J, Brix S, Szecsi PB, Vesterhauge S, Skovbjerg S (2014): An elevated pro-inflammatory cytokine profile in multiple chemical sensitivity. Psychoneuroendocrinology 40:140-150.

Dantoft TM, Andersson L, Nordin S, Skovbjerg S (2015a): Chemical intolerance. Curr Rheumatol Rev 11:167-184.

Dantoft TM, Skovbjerg S, Andersson L, Claeson AS, Lind N, Nordin S, et al. (2015b): Inflammatory Mediator Profiling of n-butanol Exposed Upper Airways in Individuals with Multiple Chemical Sensitivity. PLoS One 10:e0143534.

Dantoft TM, Skovbjerg S, Andersson L, Claeson AS, Engkilde K, Lind N, et al. (2017): Gene expression profiling in persons with multiple chemical sensitivity before and after a controlled n-butanol exposure session. BMJ Open 7:e013879.

Daston G, Faustman E, Ginsberg G, Fenner-Crisp P, Olin S, Sonawane B, et al. (2004): A framework for assessing risks to children from exposure to environmental agents. Environ Health Perspect 112:238-256.

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI (2001): Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. Food Chem Toxicol 39:877-886.

Dodd DE, Wong BA, Gross EA, Miller RA (2012): Nasal epithelial lesions in F344 rats following a 90-day inhalation exposure to naphthalene. Inhal Toxicol 24:70-79.

Doerfler H, Hummel T, Klimek L, Kobal G (2006): Intranasal trigeminal sensitivity in subjects with allergic rhinitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 263:86-90.

Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Gross EA, Parkinson C, Willson GA, et al. (2008a): Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. Inhal Toxicol 20:245-256.

Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Marshall MW, Gross EA, Willson GA (2008b): Respiratory tract responses in male rats following subchronic acrolein inhalation. Inhal Toxicol 20:205-216.

Doty RL, Cometto-Muniz JE, Jalowayski AA, Dalton P, Kendal-Reed M (2004a): Assessmento of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. Crit Rev Toxicol 34:85-142.

Doty RL, Cometto-Muniz JE, Jalowayski AA, Dalton P, Kendal-Reed M, Hodgson M (2004b): Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. Crit Rev Toxicol 34:85-142.

Dourson M, Charnley G, Scheuplein R (2002): Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. II. Risk and regulation. Regul Toxicol Pharmacol 35:448-467.

Druckrey H, Küpfmüller K (1948): Quantitative Analyse der Krebsentstehung. Z Naturforschung 36:254-266.

Dwivedi AM, Johanson G, Lorentzen JC, Palmberg L, Sjogren B, Ernstgard L (2015): Acute effects of acrolein in human volunteers during controlled exposure. Inhal Toxicol 27:810-821.

ECETOC (2003): Derivation of assessment factors for human health risk assessment. Available: http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-086.pdf.

ECHA (2012): Charcterisation of dose [concentration]-response for human health. Available: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf.

ECHA (2018a): 1-Methyl-2-pyrrolidone - Registration Dossier. Available: https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15493.

ECHA (2018b): Hydrogen peroxide - Registration Dossier. . Available: https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15701 [accessed 12.01.2018.

ECHA (2018c): Ethyl acetate - Registration Dossier. Available: https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15437 [accessed 13.10.2017.

Emmen HH, Muijser H, Arts JH, Prinsen MK (2003): Human volunteer study with PGME: eye irritation during vapour exposure. Toxicol Lett 140-141:249-259.

Ernstgard L, Gullstrand E, Lof A, Johanson G (2002): Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? Occup Environ Med 59:759-767.

Ernstgard L, Iregren A, Sjogren B, Johanson G (2006a): Acute effects of exposure to vapours of dioxane in humans. Hum Exp Toxicol 25:723-729.

Ernstgard L, Iregren A, Sjogren B, Johanson G (2006b): Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. Toxicol Lett 165:22-30.

Ernstgard L, Iregren A, Sjogren B, Svedberg U, Johanson G (2006c): Acute effects of exposure to hexanal vapors in humans. J Occup Environ Med 48:573-580.

Ernstgard L, Andersen M, Dekant W, Sjogren B, Johanson G (2010a): Experimental exposure to 1,1,1,3,3-pentafluoropropane (HFC-245fa): uptake and disposition in humans. Toxicol Sci 113:326-336.

Ernstgard L, Norback D, Nordquist T, Wieslander G, Walinder R, Johanson G (2010b): Acute effects of exposure to 1 mg/m(3) of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans. Indoor Air 20:168-175.

Ernstgard L, Bottai M (2012): Visual analogue scales: How can we interpret them in experimental studies of irritation in the eyes, nose, throat and airways? J Appl Toxicol 32:777-782.

Ernstgard L, Sjogren B, Johanson G (2012): Acute effects of exposure to vapors of hydrogen peroxide in humans. Toxicol Lett 212:222-227.

Feron VJ, Art JH, Mojet J (2001a): Approach to setting occupational exposure limits for sensory irritants in The Netherlands. Am Ind Hyg Assoc J 62:733-735.

Feron VJ, Arts JHE, Kuper CF, Slootweg PJ, Woutersen RA (2001b): Health risks associated with inhaled nasal toxicants. Crit Rev Toxicol 31:313-347.

Fiedler N, Kelly-McNeil K, Mohr S, Lehrer P, Opiekun RE, Lee C, et al. (2000): Controlled human exposure to methyl tertiary butyl ether in gasoline: symptoms, psychophysiologic and neurobehavioral responses of self-reported sensitive persons. Environ Health Perspect 108:753-763.

Fiedler N, Kipen H, Ohman-Strickland P, Zhang J, Weisel C, Laumbach R, et al. (2008): Sensory and cognitive effects of acute exposure to hydrogen sulfide. Environ Health Perspect 116:78-85.

Flury F (1934): Über Kampfgasvergiftungen I: über Reizgase. Z Exp Medizin 13:1-15.

Frasnelli J, Hummel T (2003): Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? Brain Res 987:201-206.

Gaffney SH, Paustenbach DJ (2007): A proposed approach for setting occupational exposure limits for sensory irritants based on chemosensory models. Ann Occup Hyg 51:345-356.

Garcia GJ, Schroeter JD, Segal RA, Stanek J, Foureman GL, Kimbell JS (2009): Dosimetry of nasal uptake of water-soluble and reactive gases: a first study of interhuman variability. Inhal Toxicol 21:607-618.

Gaskell BA (1990): Nonneoplastic changes in the olfactory epithelium--experimental studies. Environ Health Perspect 85:275-289.

Gelzleichter TR, Witschi H, Last JA (1991): Concentration-response relationships of rat lungs to exposure to oxidant air pollutants: a critical test of Haber´s law for ozone and nitrogen dioxide. Toxicol Appl Pharmacol 112:73-80.

Gibson JE, Hardisty JF (1983): Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. Fundam Appl Toxicol 3:315-319.

Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B (2004a): Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. Pediatrics 113:973-983.

Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B (2004b): Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children's risks to environmental toxicants. Toxicol Appl Pharmacol 198:164-183.

Ginsberg GL, Foos BP, Firestone MP (2005): Review and analysis of inhalation dosimetry methods for application to children's risk assessment. J Toxicol Environ Health A 68:573-615.

Ginsberg GL, Asgharian B, Kimbell JS, Ultman JS, Jarabek AM (2008): Modeling approaches for estimating the dosimetry of inhaled toxicants in children. J Toxicol Environ Health A 71:166-195.

Gloede E, Cichocki JA, Baldino JB, Morris JB (2011): A validated hybrid computational fluid dynamics-physiologically based pharmacokinetic model for respiratory tract vapor absorption in the human and rat and its application to inhalation dosimetry of diacetyl. Toxicol Sci 123:231-246.

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.

Green DJ, Sauder LR, Kulle TJ, Bascom R (1987): Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. Am Rev Respir Dis 135:1261-1266.

Gunnare S, Ernstgard L, Sjogren B, Johanson G (2007): Experimental exposure to 1,1,1-trifluoroethane (HFC-143a): uptake, disposition and acute effects in male volunteers. Toxicol Lett 172:120-130.

Harkema JR (1990): Comparative pathology of the nasal mucosa in laboratory animals exposed to inhaled irritants. Environ Health Perspect 85:231-238.

Harkema JR (1991): Comparative aspects of nasal airway anatomy: relevance to inhalation toxicology. Toxicol Pathol 19:321-336.

Harkema JR, Carey SA, Wagner JG (2006): The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. Toxiclogic Pathol 34:252-269.

Hattis D, Ginsberg G, Sonawane B, Smolenski S, Russ A, Kozlak M, et al. (2003): Differences in pharmacokinetics between children and adults--II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling. Risk Anal 23:117-142.

Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, Zilker T, Forstl H (2005): Self-reported chemical sensitivity in Germany: a population-based survey. Int J Hyg Environ Health 208:271-278.

Hempel-Jorgensen A, Kjaergaard SK, Molhave L, Hudnell HK (1999): Time course of sensory eye irritation in humans exposed to N-butanol and 1-octene. Arch Environ Health 54:86-94.

Herbert MK, Holzer P (2002): Die neurogene Entzündung.I. Grundlegende Mechanismen, Physiologie und Pharmakologie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 37:314-325.

Hey K, Juran S, Schaper M, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, et al. (2009): Neurobehavioral effects during exposures to propionic acid -an indicator of chemosensory distraction? Neurotoxicology 30:1223-1232.

Hoffmann J, Ihrig A, Triebig G (2004): Expositionsstudie zur arbeitsmedizinischen Bedeutung Ammoniak-assoziierter gesundheitlicher Effekte. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 39:390-401.

Hoffmeyer F, Bunger J, Monse C, Berresheim H, Jettkant B, Beine A, et al. (2016): Clinical Effects, Exhaled Breath Condensate pH and Exhaled Nitric Oxide in Humans After Ethyl Acrylate Exposure. Adv Exp Med Biol 921:11-20.

Hudnell HK, Otto DA, House DE, Molhave L (1992): Exposure of humans to a volatile organic mixture. II. Sensory. Arch Environ Health 47:31-38.

Huff J (2003): Absence of carcinogenic activity in Fischer rats and B6C3F1 mice following 103-week inhalation exposures to toluene. Int J Occup Environ Health 9:138-146.

Hummel T, Roscher S, Jaumann MP, Kobal G (1996): Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double-blind investigation. Regul Toxicol Pharmacol 24:S79-86.

Hummel T (2000): Assessment of intranasal trigeminal function. Int J Psychophysiol 36:147-155.

Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Huttenbrink KB (2003a): Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. Toxicol Lett 140-141:273-280.

Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lotsch J (2003b): Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. Int J Psychophysiol 47:147-158.

Hummel T, Roudnitzky N, Kempter W, Laing DG (2007): Intranasal trigeminal function in children. Dev Med Child Neurol 49:849-853.

Ihrig A, Hoffmann J, Triebig G (2006): Examination of the influence of personal traits and habituation on the reporting of complaints at experimental exposure to ammonia. Int Arch Occup Environ Health 79:332-338.

Iregren A, Lof A, Toomingas A, Wang Z (1993): Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate. Am J Ind Med 24:727-742.

Iregren A, Gamberale F, Kjellberg A (1996): SPES: a psychological test system to diagnose environmental hazards. Swedish Performance Evaluation System. Neurotoxicol Teratol 18:485-491.

Jiang XZ, Buckley LA, Morgan KT (1983): Pathology of toxic responses to the RD50 concentration of chlorine gas in the nasal passages of rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 71:225-236.

Johanson G, Nihlen A, Lof A (1995): Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers. Toxicol Lett 82-83:713-718.

Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M (2006): Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence. Chest 129:1623-1628.

Johansson MK, Johanson G, Oberg M (2016): Evaluation of the experimental basis for assessment factors to protect individuals with asthma from health effects during short-term exposure to airborne chemicals. Crit Rev Toxicol 46:241-260.

Juran SA, van Thriel C, Kleinbeck S, Schaper M, Falkenstein M, Iregren A, et al. (2012): Neurobehavioral performance in human volunteers during inhalation exposure to the unpleasant local irritant cyclohexylamine. Neurotoxicology 33:1180-1187.

Kasai T, Kano H, Umeda Y, Sasaki T, Ikawa N, Nishizawa T, et al. (2009): Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. Inhal Toxicol 21:889-897.

Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA (1983): Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Res 43:4382-4392.

Kesavanathan J, Swift DL, Fitzgerald TK, Permutt T, Bascom R (1996): Evaluation of acoustic rhinometry and posterior rhinomanometry as tools for inhalation challenge studies. J Toxicol Environ Health 48:295-307.

Kiesswetter E, Thriel C, Schaper M, Blaszkewicz M, Seeber A (2005): Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. Environ Toxicol Pharmacol 19:531-541.

Kjaergaard S, Pedersen OF, Molhave L (1992): Sensitivity of the eyes to airborne irritant stimuli: influence of individual characteristics. Arch Environ Health 47:45-50.

Kjaergaard SK, Hempel-Jorgensen A, Molhave L, Andersson K, Juto JE, Stridh G (2004): Eye trigeminal sensitivity, tear film stability and conjunctival epithelium damage in 182 non-allergic, non-smoking Danes. Indoor Air 14:200-207.

Kleinbeck S, Juran SA, Kiesswetter E, Schaper M, Blaszkewicz M, Bruning T, et al. (2008): Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation of behavioral, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. Toxicol Lett 182:102-109.

Kleinbeck S, Schaper M, Zimmermann A, Blaszkewicz M, Bruning T, van Thriel C (2017): Prediction of human sensory irritation due to ethyl acrylate: the appropriateness of time-weighted average concentration x time models for varying concentrations. Arch Toxicol.

Kupczewska-Dobecka M, Socko R, Czerczak S (2006): RD50 value as the criterion for setting maximum admissible levels of occupational exposure to irritants in Poland. Int J Occup Saf Ergon 12:95-99.

Kurhanewicz N, McIntosh-Kastrinsky R, Tong H, Ledbetter A, Walsh L, Farraj A, et al. (2017): TRPA1 mediates changes in heart rate variability and cardiac mechanical function in mice exposed to acrolein. Toxicol Appl Pharmacol 324:51-60.

Kuwabara Y, Alexeeff GV, Broadwin R, Salmon AG (2007): Evaluation and application of the RD50 for determining acceptable exposure levels of airborne sensory irritants for the general public. Environ Health Perspect 115:1609-1616.

Landesgesundheitsbehörden A-h-AIdKIudO (2012a): Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsbl:279-290.

Landesgesundheitsbehörden A-h-AIdKIudO (2012b): Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55:279-290.

Landesgesundheitsbehörden A-h-AIdKIudO (2013a): Richtwerte für Acetaldehyd in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 56:1434-1447.

Landesgesundheitsbehörden A-h-AIdKIudO (2013b): Richtwerte fur 2-Ethylhexanol in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 56:590-599.

Landesgesundheitsbehörden A-h-AIdKIudO (2013c): Richtwerte für Naphthalin und Naphthalin-ähnliche Verbindungen in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 56:1448-1459.

Landesgesundheitsbehörden A-h-AIdKIudO (2013d): Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 56:286-320.

Landesgesundheitsbehörden A-h-AIdKIudO (2014): Richtwerte fur Ethylacetat in der Innenraumluft. . Bundesgesundheitsbl 57:1442-1450.

Landrigan PJ (2005): Children as a vulnerable population. Int J Occup Med Environ Health 17:175-177.

Lang I, Bruckner T, Triebig G (2008): Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. Regul Toxicol Pharmacol 50:23-36.

Lanosa MJ, Willis DN, Jordt S, Morris JB (2010): Role of metabolic activation and the TRPA1 receptor in the sensory irritation response to styrene and naphthalene. Toxicol Sci 115:589-595.

Lehmann R, Schobel N, Hatt H, van Thriel C (2016): The involvement of TRP channels in sensory irritation: a mechanistic approach toward a better understanding of the biological effects of local irritants. Arch Toxicol 90:1399-1413.

Lington AW, Dodd DE, Ridlon SA, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS (1997): Evaluation of 13-week inhalation toxicity study on methyl t-butyl ether (MTBE) in Fischer 344 rats. J Appl Toxicol 17 Suppl 1:S37-44.

Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR (1997): Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. Food Chem Toxicol 35:393-407.

Lundstrom JN, Frasnelli J, Larsson M, Hummel T (2005): Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli. Int J Psychophysiol 57:181-186.

MAK-Kommission (2000): 2-Ethylhexanol : MAK-Wert Begründung. Available: http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb10476kskd0030 [accessed 23.6.2018.

Mangelsdorf I, Kleppe SN, Heinzow B, Sagunski H (2016): Indoor air guide values for glycol ethers and glycol esters-A category approach. Int J Hyg Environ Health 219:419-436.

Mann WJ, Muttray A, Schaefer D, Klimek L, Faas M, Konietzko J (2002): Exposure to 200 ppm of methanol increases the concentrations of interleukin-1beta and interleukin-8 in nasal secretions of healthy volunteers. Ann Otol Rhinol Laryngol 111:633-638.

Maronpot RR (1990): Pathology working group review of selected upper respiratory tract lesions in rats and mice. Environ Health Perspect 85:331-352.

Medinsky MA, Kimbell JS, Morris JB, Gerde P, Overton JH (1993): Advances in biologically based models for respiratory tract uptake of inhaled volatiles. Fundam Appl Toxicol 20:265-272.

Meggs WJ (1993): Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. Environ Health Perspect 101:234-238.

Miller RR, Young JT, Kociba RJ, Keyes DG, Bodner KM, Calhoun LL, et al. (1985): Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethyl acrylate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Drug Chem Toxicol 8:1-42.

Millqvist E, Bengtsson U, Lowhagen O (1999): Provocations with perfume in the eyes induce airway symptoms in patients with sensory hyperreactivity. Allergy 54:495-499.

Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Ståhl A, Bende M (2005): Changes in Levels of Nerve Growth Factor in Nasal Secretions after Capsaicin Inhalation in Patients with Airway Symptoms from Scents and Chemicals. Environmental Health Perspectives 113:849-852.

Mizukoshi A, Kumagai K, Yamamoto N, Noguchi M, Yoshiuchi K, Kumano H, et al. (2015): In-situ Real-Time Monitoring of Volatile Organic Compound Exposure and Heart Rate Variability for Patients with Multiple Chemical Sensitivity. Int J Environ Res Public Health 12:12446-12465.

Monticello TM, Morgan KT, Uraih L (1990): Nonneoplastic nasal lesions in rats and mice. Environ Health Perspect 85:249-274.

Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, et al. (1996): Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Res 56:1012-1022.

Morris JB, Symanowicz PT, Olsen JE, Thrall RS, Cloutier MM, Hubbard AK (2003a): Immediate sensory nerve-mediated respiratory responses to irritants in healthy and allergic airway-diseased mice. J Appl Physiol 94:1563-1571.

Morris JB, Symanowicz PT, Olsen JE, Thrall RS, Cloutier MM, Hubbard AK (2003b): Immediate sensory nerve-mediated respiratory responses to irritants in healthy and allergic airway-diseased mice. J Appl Physiol 94:1563-1571.

Mueller JU, Bruckner T, Triebig G (2013): Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males. Int Arch Occup Environ Health 86:107-117.

Muttray A, Klimek L, Faas M, Schafer D, Mann W, Konietzko J (1999): The exposure of healthy volunteers to 200 ppm 1,1,1-trichloroethane increases the concentration of proinflammatory cytokines in nasal secretions. Int Arch Occup Environ Health 72:485-488.

Muttray A, Jung D, Klimek L, Kreiner C (2002): Effects of an external exposure to 200 ppm methyl ethyl ketone on nasal mucosa in healthy volunteers. Int Arch Occup Environ Health 75:197-200.

Muttray A, Gosepath J, Brieger J, Faldum A, Pribisz A, Mayer-Popken O, et al. (2009): No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways. Int Arch Occup Environ Health 82:481-488.

Muttray A, Gosepath J, Brieger J, Faldum A, Mayer-Popken O, Jung D, et al. (2013): Acute effects of an exposure to 100 ppm 1-methoxypropanol-2 on the upper airways of human subjects. Toxicol Lett 220:187-192.

Muttray A, Gosepath J, Brieger J, Faldum A, Zagar C, Mayer-Popken O, et al. (2015): No acute effects of an exposure to 50 ppm methyl methacrylate on the upper airways. Int Arch Occup Environ Health 88:1043-1051.

Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN (2010): Pathophysiology of nasal congestion. Int J Gen Med 3:47-57.

NEDO (1987): Toxicological Research of Methanol as a Fuel for Power Station: Summary Report on Tests with Monkeys, Rats and Mice. Available: https://books.google.de/books?id=9XIPMwEACAAJ.

Nielsen GD, Wolkoff P, Alarie Y (2007): Sensory irritation: risk assessment approaches. Regul Toxicol Pharmacol 48:6-18.

Nielsen GD, Wolkoff P (2017): Evaluation of airborne sensory irritants for setting exposure limits or guidelines: A systematic approach. Regul Toxicol Pharmacol 90:308-317.

Nihlen A, Walinder R, Lof A, Johanson G (1998): Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. Toxicol Appl Pharmacol 148:281-287.

Nordin S, Aldrin L, Claeson AS, Andersson L (2017): Effects of Negative Affectivity and Odor Valence on Chemosensory and Symptom Perception and Perceived Ability to Focus on a Cognitive Task. Perception 46:431-446.

NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS No. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). Technical Report No. 371. Available: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr371.pdf [accessed 27.06.2018.

NTP (1999): Toxicology and carcinogenesis studies of ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (inhalation studies). Technical Report No. 466. Available: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr466.pdf.

Ohla K, Lundstrom JN (2013): Sex differences in chemosensation: sensory or emotional? Front Hum Neurosci 7:607.

Olofsson JK, Nordin S (2004): Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials. Chem Senses 29:629-637.

Orbaek P, Osterberg K, Akesson B, Bergendorf U, Karlson B, Seger L (1998): Suprathreshold intensity and annoyance reactions in experimental challenge to toluene and n-butyl acetate among subjects with long-term solvent exposure. Scand J Work Environ Health 24:432-438.

Österberg K, Orbaek P, Karlson B, Akesson B, Bergendorf U (2003): Annoyance and performance during the experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity. Scand J Work Environ Health 29:40-50.

Österberg K, Persson R, Karlson B, Ørbæk P (2004): Annoyance and performance of three environmentally intolerant groups during experimental challenge with chemical odors. Scand J Work Environ Health 30:486-496.

Pacharra M, Kleinbeck S, Schaper M, Blaszkewicz M, van Thriel C (2016a): Multidimensional assessment of self-reported chemical intolerance and its impact on chemosensory effects during ammonia exposure. Int Arch Occup Environ Health 89:947-959.

Pacharra M, Kleinbeck S, Schaper M, Juran SA, Hey K, Blaszkewicz M, et al. (2016b): Interindividual differences in chemosensory perception: Toward a better understanding of perceptual ratings during chemical exposures. J Toxicol Environ Health A 79:1026-1040.

Pacharra M, Kleinbeck S, Schaper M, Blaszkewicz M, Golka K, van Thriel C (2017): Does seasonal allergic rhinitis increase sensitivity to ammonia exposure? Int J Hyg Environ Health 220:840-848.

Petrova M, Diamond J, Schuster B, Dalton P (2008): Evaluation of trigeminal sensitivity to ammonia in asthmatics and healthy human volunteers. Inhal Toxicol 20:1085-1092.

Pohlenz-Michel C, Voss J-U, Mangelsdorf I (2007): Human health effects of VOC and SVOC emissions from building products. . FKZ 205 62450.Umweltbundesamt Berlin.

Quast JF, Calhoun LL, Frauson LE (1988): 1,1,1-trichloroethane formulation: a chronic inhalation toxicity and oncogenicity study in Fischer 344 rats and B6c3F1 mice. Fundam Appl Toxicol 11:611-625.

Reinhold RW, Hoffman GM, Bolte HF, Rinehart WE, Rusch GM, Parod RJ, et al. (1998): Subchronic inhalation toxicity study of caprolactam (with a 4-week recovery) in the rat via whole-body exposures. Toxicol Sci 44:197-205.

Renne R, Brix A, Harkema J, Herbert R, Kittel B, Lewis D, et al. (2009): Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract. Toxicol Pathol 37:5S-73S.

Renne RA, Gideon KM, Harbo SJ, Staska LM, Grumbein SL (2007): Upper respiratory tract lesions in inhalation toxicology. Toxicol Pathol 35:163-169.

Reznik GK (1990): Comparative anatomy, physiology, and function of the upper respiratory tract. Environ Health Perspect 85:171-176.

Rohr AC (2013): The health significance of gas- and particle-phase terpene oxidation products: a review. Environ Int 60:145-162.

Rotman HH, Fliegelman MJ, Moore T, Smith RG, Anglen DM, Kowalski CJ, et al. (1983): Effects of low concentrations of chlorine on pulmonary function in humans. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 54:1120-1124.

Rozman KK (1999): Oral toxicity of 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxine (HpCDD) obeys Haber´s rule of inhalation toxicity. Toxiclogical Sci 49:102-109.

Rusch GM, Coombs D, Hardy C (1999): The acute, genetic, developmental, and inhalation toxicology of 1,1,1,3,3-pentafluoropropane (HFC 245fa). Toxicol Sci 52:289-301.

Saghir SA, Lebofsky M, Pinson DM, Rozman KK (2005): Validation of Haber's Rule (dose x time = constant) in rats and mice for monochloroacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin under conditions of kinetic steady state. Toxicology 215:48-56.

Saunders CJ, Li WY, Patel TD, Muday JA, Silver WL (2013): Dissecting the role of TRPV1 in detecting multiple trigeminal irritants in three behavioral assays for sensory irritation. F1000Res 2:74.

Schaper M (1993): Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. Am Ind Hyg Assoc J 54:488-544.

Scheuplein R, Charnley G, Dourson M (2002): Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis. Regul Toxicol Pharmacol 35:429-447.

Schins RP, Emmen H, Hoogendijk L, Borm PJ (2000): Nasal inflammatory and respiratory parameters in human volunteers during and after repeated exposure to chlorine. Eur Respir J 16:626-632.

Schröder K, Escher E, Licht O, Simetska N, Mangelsdorf I (2015): Time extrapolation factors for local effects in inhalation studies. FKZ 40191.Umweltbundesamt Berlin.

Schröder K, Escher SE, Hoffmann-Dorr S, Kuhne R, Simetska N, Mangelsdorf I (2016): Evaluation of route-to-route extrapolation factors based on assessment of repeated dose toxicity studies compiled in the database RepDose(R). Toxicol Lett 261:32-40.

Schroeter JD, Kimbell JS, Bonner AM, Roberts KC, Andersen ME, Dorman DC (2006): Incorporation of tissue reaction kinetics in a computational fluid dynamics model for nasal extraction of inhaled hydrogen sulfide in rats. Toxicol Sci 90:198-207.

Schroeter JD, Kimbell JS, Gross EA, Willson GA, Dorman DC, Tan YM, et al. (2008): Application of physiological computational fluid dynamics models to predict interspecies nasal dosimetry of inhaled acrolein. Inhal Toxicol 20:227-243.

SCOEL (2017a): SCOEL/REC/179 Trimethylamine. Recommendation from the Scientific Committee on Exposure Limits.

SCOEL (2017b): Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents. The general decision-making framework of the Scientific Committtee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Brüssel:European Commission, Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion.

ScottRamsey I, Delling M, Clapham DE (2006): An introduction to TRP channels. Annu Rev Physiol 68:619-647.

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 75:314-325.

Shusterman D, Murphy MA, Balmes J (2001): The influence of sex, allergic rhinitis, and test system on nasal sensitivity to airborne irritants: a pilot study. Environ Health Perspect 109:15-19.

Shusterman D (2002): Individual factors in nasal chemesthesis. Chem Senses 27:551-564.

Shusterman D, Solomon C, Balmes J, Blanc P (2002): Chlorine exposure and the upper respiratory tract. Eur Respir J 19:381-382.

Shusterman D (2003): Toxicology of nasal irritants. Curr Allergy Asthma Rep 3:258-265.

Shusterman D, Murphy MA, Balmes J (2003): Influence of age, gender, and allergy status on nasal reactivity to inhaled chlorine. Inhal Toxicol 15:1179-1189.

Shusterman D, Tarun A, Murphy MA, Morris J (2005): Seasonal allergic rhinitic and normal subjects respond differentially to nasal provocation with acetic acid vapor. Inhal Toxicol 17:147-152.

Shusterman D, Matovinovic E, Salmon A (2006): Does Haber's law apply to human sensory irritation? Inhal Toxicol 18:457-471.

Shusterman D (2011): The effects of air pollutants and irritants on the upper airway. Proc Am Thorac Soc 8:101-105.

Shusterman DJ, Murphy MA, Balmes JR (1998): Subjects with seasonal allergic rhinitis and nonrhinitic subjects react differentially to nasal provocation with chlorine gas. J Allergy Clin Immunol 101:732-740.

Silver WL, Moulton DG (1982): Chemosensitivity of rat nasal trigeminal receptors. Physiol Behav 28:927-931.

Silver WL, Clapp TR, Stone LM, Kinnamon SC (2006): TRPV1 receptors and nasal trigeminal chemesthesis. Chem Senses 31:807-812.

Silver WL, Finger TE (2009): The anatomical and electrophysiological basis of peripheral nasal trigeminal chemoreception. Ann N Y Acad Sci 1170:202-205.

Smeets M, Dalton P (2002): Perceived odor and irritation of isopropanol: a comparison between naive controls and occupationally exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 75:541-548.

Smeets MA, Maute C, Dalton PH (2002): Acute sensory irritation from exposure to isopropanol (2-propanol) at TLV in workers and controls: objective versus subjective effects. Ann Occup Hyg 46:359-373.

Smeets MA, Kroeze JH, Dalton PH (2006): Setting occupational exposure limits in humans: contributions from the field of experimental psychology. Int Arch Occup Environ Health 79:299-307.

Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieszlak FS, Schumann AM, et al. (2002): Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Toxicol Pathol 30:570-579.

Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, Schaffer AW (1968): Human exposure to styrene vapor. Arch Environ Health 16:656-662.

Sundblad BM, Larsson BM, Acevedo F, Ernstgard L, Johanson G, Larsson K, et al. (2004): Acute respiratory effects of exposure to ammonia on healthy persons. Scand J Work Environ Health 30:313-321.

Sweeney LM, Andersen ME, Gargas ML (2004): Ethyl acrylate risk assessment with a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based nasal dosimetry model. Toxicol Sci 79:394-403.

Swenberg JA, Barrow CS, Boreiko CJ, Heck HD, Levine RJ, Morgan KT, et al. (1983): Non-linear biological responses to formaldehyde and their implications for carcinogenic risk assessment. Carcinogenesis 4:945-952.

Taylor-Clark TE (2015): Oxidative stress as activators of sensory nerves for cough. Pulm Pharmacol Ther 35:94-99.

Teeguarden JG, Bogdanffy MS, Covington TR, Tan C, Jarabek AM (2008): A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry. Inhal Toxicol 20:375-390.

Ternesten-Hasseus E, Bende M, Millqvist E (2002): Increased capsaicin cough sensitivity in patients with multiple chemical sensitivity. J Occup Environ Med 44:1012-1017.

Ternesten-Hasseus E, Lowhagen O, Millqvist E (2007): Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with airway symptoms induced by chemicals and scents: a longitudinal study. Environ Health Perspect 115:425-429.

Ternesten-Hasseus E, Larsson C, Larsson S, Millqvist E (2013): Capsaicin sensitivity in patients with chronic cough- results from a cross-sectional study. Cough 9:5.

Tran MT, Arendt-Nielsen L, Kupers R, Elberling J (2013): Multiple chemical sensitivity: on the scent of central sensitization. Int J Hyg Environ Health 216:202-210.

Triebig G, Triebig-Heller I, Bruckner T (2016): Exposure study to examine chemosensory effects of varepsilon-caprolactam in healthy men and women. Inhal Toxicol 28:561-571.

van Thriel C, Haumann K, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Seeber A (2002): Time courses of sensory irritations due to 2-butanone and ethyl benzene exposure: influences of self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS). Int J Hyg Environ Health 204:367-369.

van Thriel C, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2003a): Neurobehavioral effects during experimental exposure to 1-octanol and isopropanol. Scand J Work Environ Health 29:143-151.

van Thriel C, Seeber A, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Wiesmuller GA (2003b): Physiological and psychological approaches to chemosensory effects of solvents. Toxicol Lett 140-141:261-271.

van Thriel C, Wiesmuller GA, Blaszkewicz M, Golka K, Kiesswetter E, Seeber A, et al. (2003c): Intranasal effects in chemically sensitive volunteers: an experimental exposure study. Environ Toxicol Pharmacol 14:129-137.

van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2005): An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. Environ Toxicol Pharmacol 19:589-598.

van Thriel C, Schaper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, et al. (2006): From chemosensory thresholds to whole body exposures-experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. Int Arch Occup Environ Health 79:308-321.

van Thriel C, Blaszkewicz M, Schaper M, Juran SA, Kleinbeck S, Kiesswetter E, et al. (2007a): Chemosensory effects during acute exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Toxicol Lett 175:44-56.

van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, Blaszkewicz M, Golka K, Juran S, et al. (2007b): From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. Neurotoxicology 28:347-355.

van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, Juran SA, Blaszkewicz M, Kleinbeck S (2008): Odor annoyance of environmental chemicals: sensory and cognitive influences. J Toxicol Environ Health A 71:776-785.

Verberk MM (1977): Effects of ammonia in volunteers. Int Arch Occup Environ Health 39:73-81.

Voss J-U (2018): Toxikologische Bewertung von Innenraumluftschadstoffen, Teilprojekt 1: Toxikologische Bewertung von Essigsäure und C1-C9-Alkansäuren als Grundlage für die Ableitung von Innenraumrichtwerten. Abschlussbericht des Forschungsvorhabens (FKZ 3716 62 205 1) im Auftrag des Umweltbundesamtes. TEXTE 118/2018. https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/toxikologische-bewertung-von-essigsaeure-c1-c9.

WHO (1997): Methanol - Environmental Health Criteria 196. Available: http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc196.htm [accessed 15.02.2018.

Wiesmüller GA, Van Thriel C, Steup A, Bachert C, Clinic EN, Blaszkewicz M, et al. (2002): Nasal function in self-reported chemically intolerant individuals. Arch Environ Health 57:247-254.

Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ (1987): Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. J Appl Toxicol 7:15-16.

Wilmer JWGM, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ (1989): Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. Toxicol Lett 47:287-293.

Witschi H (1990): Responses of the lung to toxic injury. Environ Health Perspect 85:5-13.

Witschi H (1999): Some notes on the history of Haber´s law. Toxicol Sci 50:164-168.

Wolf DC, Morgan KT, Gross EA, Barrow C, Moss OR, James RA, et al. (1995): Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nose. Fundam Appl Toxicol 24:111-131.

Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ (1989): Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. J Appl Toxicol 9:39-46.

Wysocki CJ, Dalton P, Brody MJ, Lawley HJ (1997): Acetone odor and irritation thresholds obtained from acetone-exposed factory workers and from control (occupationally unexposed) subjects. Am Ind Hyg Assoc J 58:704-712.

Zheng J (2013): Molecular Mechanism of TRP Channels. Compreh Physiol 3:221-242.

Ziegler AE, Zimmer H, Triebig G (2008): Exposure study on chemosensory effects of epsilon-caprolactam in the low concentration range. Int Arch Occup Environ Health 81:743-753.

Zissu D (1995): Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. J Appl Toxicol 15:207-213.