

Abschlussbericht zum Vorhaben
„Irritative Effekte:
Zeitextrapolation, intra- und interindividuelle
Unterschiede“ (FP-0326)

Laufzeit

01.07.2011 - 31.03.2016

Bericht vom 08.01.2016

Autoren

Meinolf Blaszkewicz
Thomas Brüning
Jürgen Bünger
Stefan Kleinbeck
Marlene Pacharra
Michael Schäper
Kirsten Sucker
Christoph van Thriel

Inhalt

Kurzfassung deutsch.....	3
Kurzfassung englisch	4
1. Titel und Laufzeit des Vorhabens	5
2. Problemstellung	5
3. Forschungszweck/ -ziel.....	6
4. Methodik und Zeitabläufe der Module	6
5. Ergebnisse des Gesamtvorhabens.....	10
5.1 ExpoLab „Kumulation“	10
5.2 ExpoLab „Sensi“	15
5.2.1 Selektionsstrategie A.....	15
5.2.2 Selektionsstrategie B	19
5.3 DynOlf „Atem“	27
5.4 ExpoLab „Emotion“	31
5.4.1 DynOlf „Emotion“	31
5.4.2 ExpoLab „Emotion“	31
5.5 EpiReiz „Inflammation“	37
6. Bewertung der Ergebnisse	39
7. Umsetzungs- und Verwertungsplan	41
8. Veröffentlichungen	42
9. Literaturliste	45

Kurzfassung deutsch

Im FP-0326 wurden experimentelle Expositionsstudien gegenüber den Arbeitsstoffen Ethylacrylat, Ammoniak (2x) und Propionsäure mit insgesamt 139 Probanden an zwei (109) bzw. zehn Terminen (30) durchgeführt. Außerdem wurden in zwei psychophysischen Experimenten a) die Auswirkungen von Stress auf die Geruchsschwelle von Mercaptoethanol und b) die Atemtiefe bei unterschiedlichen Konzentrationen lokaler Reizstoffe (2-Ethylhexanol, Ammoniak) bestimmt. An diesen Experimenten nahmen weitere 58 Probanden teil. Darüber hinaus wurden mit einem Online-Fragebogen 321 Personen einem Screening auf generelle Geruchsempfindlichkeit (GGE) unterzogen.

Im Modul „Kumulation“ zeigten sich bei der Untersuchung einer Exposition gegenüber Ethylacrylat in Höhe des MAK-Werts an fünf aufeinanderfolgenden Tagen keine Übertragungseffekte von Tag zu Tag. Allerdings zeigte sich, wie bereits im FP 267, die besondere Rolle von Expositionsspitzen als Auslöser adverser Effekte. Trotz Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von GGE Personen (lediglich 23 von 321 im Online Fragebogen gescreenten Personen erfüllten die strengen Kriterien) wurden 14 geruchsempfindliche Probanden in einem Expositionsexperiment mit Ammoniak im Rahmen des Moduls ExpoLab „Sensi“ mit GGE Personen untersucht. Sie unterschieden sich allerdings von der Kontrollgruppe weder im Hinblick auf die erhobenen physiologischen Daten noch im Verhalten. Bei der Untersuchung einer zweiten Gruppe potentiell empfindlicher Personen (Personen mit Sensibilisierungen gegenüber Umweltallergenen) konnten in einzelnen Aufgaben Unterschiede im Verhalten zwischen Atemwegs-Allergikern (in der nicht-akuten Phase) und Kontrollpersonen identifiziert werden. Die physiologischen Messungen zeigten veränderte Entzündungsprozesse in den oberen Atemwegen der Heuschnupfen-Allergiker im Vergleich zur Kontrollgruppe, die aber nicht durch die Exposition gegenüber Ammoniak beeinflusst werden. Im Modul DynOlf „Atem“ zeigte sich keine signifikante Reduktion der Atemtiefe bei kurzzeitigen Expositionen gegenüber Konzentrationen nahe der Irritationsschwelle von 2-Ethylhexanol und Ammoniak. Mit Hilfe eines Flow-Olfaktometers konnte gezeigt werden, dass Stress die Geruchsschwelle von Probanden verbessern kann (DynOlf „Emotion“). Im anschließenden Modul ExpoLab „Emotion“ wurde der Einfluss von Stress im Arbeitssetting untersucht. Anhand der physiologischen Messungen konnte Stress nachgewiesen werden, der aber sehr geringe Auswirkungen auf das Verhalten oder Erleben der Stress-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hatte.

Die durchgeführten Experimente beantworten aktuelle Fragen der Reizstoff-Forschung und eröffnen gleichzeitig aber auch neue Forschungsfelder, die für die Bewertung von Arbeitsstoffen von zunehmender Wichtigkeit sind. Zeitextrapolationen bleiben wichtig, da experimentelle Studien mit mehr als 10 Expositionstagen kaum möglich sind. Sie müssten durch geeignete epidemiologische Daten ergänzt werden, um sichere Vorhersagen für längere Zeiträume vornehmen zu können. Obwohl objektiv Stress nachgewiesen werden konnte, unterscheidet sich der im Labor erzeugte Stress sehr wahrscheinlich vom Stress an realen Arbeitsplätzen. Auch hier müssten andere Verfahren entwickelt werden, um die Auswirkungen von Stress am Arbeitsplatz genauer berücksichtigen zu können. Insgesamt konnten im FP-0326 durch eine hohe Anzahl von Probanden statistisch belastbare Erkenntnisse für eine Reihe von Arbeitsstoffen produziert werden.

Kurzfassung englisch

Four experimental exposure studies were conducted in the FP-0326 project using the work substances ethyl acrylate, ammonia (2x), and propionic acid. 139 subjects participated in these studies with 2 (109 subjects) or 10 (30 subjects) test days respectively. Furthermore in 2 psychophysical studies, (a) the influence of stress on the odor threshold of 2-mercapto-ethanol and (b) the breathing depth during exposure to different concentrations of two local irritants (2-ethyl-1-hexanol and ammonia) were investigated. Another 58 subjects participated in these studies. Moreover, 321 individuals were screened regarding self-reported generalized sensitivity for odors (GSO) using an online questionnaire.

The research module 'accumulation' revealed that ethyl acrylate during 5 successive days did not result in an accumulation of adverse effects from day to day. As already shown in FP 267, exposure peaks proved to play an important role in eliciting adverse effects. Despite difficulties in recruiting subjects with GSO (only 23 of 321 screened persons match the strict criteria), 14 sensitive subjects were exposed to ammonia in the research module ExpoLab "Sensi" with GSO subjects. Sensitive and control subjects did not differ with regard to physiological and behavioral effects of ammonia exposure. When using a second group of subjects with a potentially increased sensitivity (subjects sensitized to environmental allergens), differences between subjects with seasonal allergic rhinitis and controls in a behavioral task could be demonstrated. Comparing subjects with seasonal allergic rhinitis and controls regarding physiological measures showed altered inflammation processes in seasonal allergic rhinitis subjects that were not modified by the ammonia exposure. The research module 'Breathing' failed to show a significant reduction in breathing depth during short exposures with 2-ethyl-1-hexanol and ammonia up to concentrations corresponding to the irritation threshold. Using flow-olfactometry it was shown that stress improved the odor thresholds of subjects (research module DynOlf 'Breathing'). The research module ExpoLab 'Emotion' investigated the influence of stress in working environments. Physiological data confirmed the stress response, which only had slight effects on behavioral and rating tasks.

The conducted experiments reduced existing knowledge deficits about local effects of irritants and established new areas of research, which are of high importance for setting health-based occupational exposure limits. Temporal extrapolations remain important as experimental studies with more than 10 exposure days are technically almost infeasible. Those studies should be complemented by epidemiologic data to predict effects of longer exposure periods. Though stress responses could be confirmed, there is a difference between stress in the lab and stress at real work places. Again, other research methods should be used to consider the effects of stress at work places. All things considered, statistically reliable results concerning different work substances could be achieved.

1. Titel und Laufzeit des Vorhabens

Titel: Irritative Effekte: Zeitextrapolation, intra- und interindividuelle Unterschiede (FP-0326)

Laufzeit: 7/2011 bis 3/2016

Mit dem vorliegenden Abschlussbericht werden die Arbeiten im Projekt abgeschlossen. Über die gesamte Projektlaufzeit wurden die DGUV und der Forschungsbegleitkreis (FBK) kontinuierlich über die Ergebnisse der Experimente der Module (vgl. Antrag Kapitel 5.1- 5.5) durch Zwischenberichte (vorgelegt im Juli 2012, Juli 2013, Juli 2014, August 2015, Januar 2016) informiert.

Aus Gründen der besseren Interpretierbarkeit einzelner Module wurde in Abstimmung mit dem FBK von der im Antrag skizzierten Planung abgewichen. So wurden in den Modulen 5.1 ExpoLab „Kumulation“, 5.2 ExpoLab „Sensi“ *Selektionsstrategie B* und 5.4 ExpoLab „Emotion“ die Anzahl der Probanden z. T. erheblich erhöht. Im Modul DynOlf „Atem“ wurde die Anzahl der Probanden reduziert, da sich die Selektionsstrategie A im Modul ExpoLab „Sensi“ als nicht praktikabel erwiesen hatte. Das Experiment „Bewertung von Substanzen“ im Modul ExpoLab „Emotion“ wurde durch das Experiment DynOlf „Emotion“ ersetzt. Im Experiment zur *Selektionsstrategie B* im Modul ExpoLab „Sensi“ wurde auf einen zu untersuchenden Stoff verzichtet.

2. Problemstellung

Viele lokale Reizstoffe besitzen chemische Eigenschaften (z. B. Fettlöslichkeit), die für betriebliche Anwendungen oder die Produktqualität unverzichtbar sind. Alternativen stehen kaum zur Verfügung und in der adäquaten Grenzwertsetzung kommt damit der Gruppe der lokalen Reizstoffe eine besondere Bedeutung zu. Bei über 40% der Arbeitsplatzgrenzwerte determiniert die Vermeidung lokaler Effekte den entsprechenden Grenzwert. Bei vielen dieser Grenzwerte herrscht eine gewisse Unsicherheit, da (a) nur Daten aus Tierversuchen vorliegen (Miller et al., 1985), (b) im Humanbereich häufig Unklarheiten über Expositions- und Effektmessungen herrschen (Beaulieu & Schmerber, 1991) oder (c) in experimentellen Expositionen mit Freiwilligen nur kleine Stichproben untersucht wurden (Ernstgard et al., 2009).

Trotz der Forschungsanstrengungen in den vorangegangenen durch die DGUV finanzierten Projekten dieser Projektgruppe blieben viele Fragen noch unbeantwortet und der entsprechende Forschungsbedarf wurde im Strategiepapier „Herausforderungen an die aktuelle Reizstoff-Forschung“ skizziert. Dieses wurde sowohl im UA III des AGS als auch in der MAK-Kommission diskutiert und als äußerst relevant angesehen. Die identifizierten Defizite betreffen vor allem die Bereiche Zeitextrapolation sowie intra- und interindividuelle Unterschiede.

3. Forschungszweck/ -ziel

Die Ziele des Projektes waren: (a) die existierenden Unsicherheiten bei der Zeitextrapolation von Reizeffekten zu reduzieren, (b) das Wissen über Subgruppen mit einer spezifischen Sensitivität gegenüber Reizstoffen zu erweitern und (c) adverse Geruchseffekte und deren Rahmenbedingungen zu untersuchen.

Hypothesen:

- (1) Hypothese zur Zeitextrapolation:
Bei wiederholter Exposition gegenüber Reizstoffen kommt es zu einer Effektkumulation, d. h. die primären Abwehr- und Kompensationsressourcen des Organismus sind erschöpft und sensorische Irritation mündet in einen Entzündungsprozess.
- (2) Hypothese zur spezifischen Sensitivität gegenüber Reizstoffen:
Die Dosis-Wirkungsbeziehungen von bestimmten Gruppen (Allergiker, Asthmatiker, Geruchsempfindliche, ...) unterscheiden sich deutlich von denen gesunder Personen und zwar (a) über einen breiten, arbeitsplatzrelevanten Dosisbereich (kein Hochdosiseffekt bei lokalen Provokationen) und (b) auf allen Effektebenen (Erleben, Verhalten, Physiologie).
- (3) Hypothese zur adversen Geruchswirkung:
Persistierende, unangenehme Gerüche induzieren emotionale Impulse (Angst, Ekel, ...), die vom Betroffenen nicht mehr kontrolliert bzw. unterdrückt werden können und provozieren so Ablenkungsprozesse, die sich negativ auf kognitive Leistungen auswirken.

4. Methodik und Zeitabläufe der Module

In den ExpoLab-Modulen wurden die Probanden immer über 4 Stunden exponiert. Mit Vor- und Nachbereitung waren die Probanden etwa 6 Stunden im IfADo anwesend. Eine Ausnahme bildet hier das Validierungsexperiment ExpoLab „Sensi“ *Selektionsstrategie A*. Hier wurden die Probanden über einen Zeitraum von 75 Minuten gegenüber einer stufenweise aufsteigenden Konzentration von Ammoniak exponiert und waren damit etwa 4 Stunden im IfADo. Ein Ablaufplan für das jeweilige Experiment findet sich jeweils zu Beginn der entsprechenden Ergebnisdarstellung.

Im Modul 5.1 ExpoLab „Kumulation“ wurden 30 Probanden im Within-Subject Design an fünf aufeinanderfolgenden Tagen gegenüber Ethylacrylat und an fünf aufeinanderfolgenden Tagen gegenüber Reinluft exponiert.

Im Modul 5.2 ExpoLab „Sensi“ wurden mit Hilfe zweier Selektionsstrategien (A, B) sensitive Personen und Kontrollpersonen ausgewählt. Für das Validierungsexperiment Selektionsstrategie A wurden 29 Probanden gegenüber Ammoniak exponiert. Für das Experiment zur *Selektionsstrategie B* wurden 43 Probanden ebenfalls gegenüber Ammoniak exponiert.

Im Modul 5.3 DynOlf „Atem“ wurde auf eine Unterteilung in sensitive Gruppen verzichtet, da sich die *Selektionsstrategie A* als nicht praktikabel erwiesen hatte. Es wurden 30 Probanden am Olfaktometer 10 Konzentrationsstufen von 2-Ethylhexanol und 10 Konzentrationsstufen von Ammoniak zur Bewertung dargeboten. Gleichzeitig wurde die Atemtiefe der einzelnen Probanden über einen Brustgurt erfasst.

Im Modul 5.4 ExpoLab „Emotion“ wurde das Bewertungsexperiment durch ein Experiment am Olfaktometer (DynOlf „Emotion“) ersetzt. In diesem Experiment wurde bei 30 Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Geruchsschwelle von Mercaptoethanol bestimmt. Bei der Hälfte der Probanden wurden zusätzlich stressinduzierende Maßnahmen durchgeführt.

Außerdem wurde ein Experiment im ExpoLab durchgeführt, in dem 62 Probanden im Between-Subject Design (30 Personen in der Kontrollgruppe und 32 in der Stress-Gruppe) untersucht wurden. Beide Gruppen wurden gegenüber zwei Konzentrationen von Propionsäure (niedrig, hoch) für 4 Stunden exponiert. Die Stress-Gruppe wurde mehreren stressinduzierenden Maßnahmen ausgesetzt.

Das Modul 5.5 EpiReiz „Inflammation“ wurde komplett vom Institut für Prävention und Arbeitsmedizin in Bochum durchgeführt. Der Abschlussbericht liegt vor.

Indikatoren primärer und sekundärer Effekte

Tabelle 1 ordnet die Indikatoren primärer und sekundärer Effekte den untersuchten Modulen zu.

Tabelle 1 Indikatoren primärer und sekundärer Effekte der untersuchten Module

	Modul					
	Kum	ExpoLab		Emo	DynOlf	
		Sensi Sel A	Sensi Sel B		Emo	Atem
Primäre Effekte						
Erleben						
<i>Empfindungsstärken</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Akute Symptome</i>	✓		✓	✓		
Physiologische Methoden						
<i>Anteriore Rhinomanometrie</i>	✓	✓	✓	✓		✓
<i>Lidschlussfrequenz</i>	✓		✓	✓		
<i>Geruchsschwellenmessung</i>					✓	
<i>Sniffin' Sticks</i>		✓				
<i>Atemfrequenz/ -tiefe</i>						✓
Kontrollvariablen						
<i>EKG</i>	✓	✓	✓	✓	✓	
<i>Kortisol</i>	✓	✓	✓	✓	✓	
<i>Atemfrequenz</i>	✓	✓	✓	✓		
Biochemische Indikatoren						

	Modul					
	Kum	ExpoLab		Emo	DynOlf	
		Sensi Sel A	Sel B		Emo	Atem
<i>Neurogene Entzündung (Substanz P)</i>	✓	✓	✓	✓		
<i>Neurotrophine (NGF)</i>	✓	✓	✓	✓		
<i>Proinflammatorische Zytokine (TNF-α)</i>	✓	✓	✓	✓		
<i>FeNO</i>			✓			
<i>HMGB1</i>			✓			
Sekundäre Effekte						
<i>Arbeitsgedächtnisaufgabe (AG)</i>						
<i>Objekte</i>	<i>2-back</i>	✓		✓	✓	
	<i>3-back</i>		✓			
<i>Räumlich</i>	<i>2-back</i>	✓		✓	✓	
<i>Aufgabe zur Geteilten Aufmerksamkeit</i>		✓		✓	✓	
<i>Flankierreizaufgabe</i>		✓	✓	✓	✓	
<i>Mackworth-Uhr</i>		✓		✓	✓	
<i>Einfache Reaktion (Quadrat-test)</i>					✓	
<i>Reproduzieren einer Wortliste</i>					✓	

Im Folgenden werden die Indikatoren primärer Effekte kurz charakterisiert.

Erleben

- a) Empfindungsstärken, Labeled magnitude scale (LMS; Green et al., 1996)
11 chemosensorische Empfindungen: Geruchsintensität, Lästigkeit, Ekel-erregend, stechend, brennend, Nasenreizung, prickelnd, scharf, Niesreiz-erregend, Augenreizung, kitzelnd
- b) Akute Symptome (Swedish Performance Evaluation System, SPES; vgl. Iregren, 1998)
29 Symptome, 7 Symptombereiche: Geruchssymptome, pränarkotische Symptome, Irritation, Geschmackssymptome, respiratorische Symptome, Augensymptome

Physiologische Methoden

- a) Anteriore Rhinomanometrie
Atem-Luftstrom pro Zeit (Flow [ml/sec]) in der Nasenhaupthöhle, vor/nach Exposition

- b) Lidschlussfrequenz
Standardisierte Aufzeichnung: Abschnitte während 1. und 2. Mackworth-Test
- c) Geruchsschwellenmessung mit Hilfe eines Olfaktometers (ECOMA, TO7)
Limitverfahren mit aufsteigender Konzentration nach DIN EN 13725: 2003
- d) Atemfrequenz/ -tiefe
Atemfrequenz wird mit Hilfe von Brustgurten erfasst, die relative Atemtiefe wird durch ein am IfADo entwickeltes Verfahren (vgl. Schäper et al., 2005; Kleinbeck et al., 2011) bestimmt

Kontrollvariablen

- a) Elektrokardiogramm (EKG)
- b) Kortisol im Speichel
- c) Atemfrequenz

Biochemische Indikatoren

- a) Neurogene Entzündung:
Substanz P
- b) Neurotrophine:
NGF; nerve growth factor
- c) proinflammatorische Zytokine (Immunabwehr):
TNF- α ; tumor necrosis factor α
- d) FeNO
Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid in der Atemluft
- e) HMGB1
High mobility group box 1: Indikator chronischer Inflammation

Im Folgenden werden die Indikatoren sekundärer Effekte (Verhaltenseffekte) kurz charakterisiert. Die Aufgaben sind der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 1993) entnommen.

- a) Arbeitsgedächtnisaufgabe (AG): n-Back Aufgabe
Sequentielle Materialdarbietung (Punktpositionen, Objekte). Reaktion bei Übereinstimmung mit vorletzter (2-back Aufgabe) bzw. drittletzter (3-back Aufgabe) Darbietung
- b) Aufgabe zur Geteilten Aufmerksamkeit (GA)
Reaktionsverhalten bei gleichzeitig ablaufenden visuellen und akustischen Aufgaben; Probanden sollen einen Reaktionsknopf drücken, wenn auf dem Monitor bei variierenden visuellen Mustern 4 Kreuze ein Quadrat bilden und wenn zwei gleiche Töne in einer alternierenden Sequenz abgespielt werden

- c) Flankierreizaufgabe (FR; Eriksen flanker task modifiziert durch Kopp et al., 1996)
Reaktionen mit rechter und linker Hand gemäß angezeigter Pfeilrichtung, Störung durch flankierende Hinweisreize
- d) Mackworth-Uhr (Daueraufmerksamkeit; vgl. Parasuraman et al. 2000)
Auf dem Bildschirm springt ein gelber Punkt im Uhrzeigersinn von einer rot markierten Position zur nächsten. Die Probanden sollen reagieren, wenn eine rote Position übersprungen wird.
- e) Einfache Reaktion (Quadratetest)
Reaktion, sobald ein Quadrat auf dem Bildschirm erscheint
- f) Reproduzieren einer Wortliste (vgl. Kuhlmann et al., 2005)
Eine gelernte Wortliste wird frei reproduziert

5. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Gemäß der Vorgaben für Abschlussberichte der DGUV werden im Folgenden die Kernergebnisse darstellt. Effekte wurden als signifikant bezeichnet, wenn in den statistischen Analysen ein p-Wert kleiner als .05 ermittelt wurde.

5.1 ExpoLab „Kumulation“

Jede Versuchsperson wurde an 10 Versuchstagen über einen Zeitraum von jeweils 4 Stunden untersucht. Der Zeitraum von 4 Stunden („halbe Schicht“) hat sich in zahlreichen vorangegangenen Experimenten als ökonomisch sinnvoll erwiesen.

Für die Experimentalbedingung wurde ein effektmaximierender Ansatz gewählt und die Exposition im Bereich des aktuellen MAK-Wertes wurde als Konzentrationsverlauf mit Expositionsspitzen von 10 ppm realisiert. Abbildung 1 zeigt diesen Konzentrationsverlauf und die Erhebungszeitpunkte der abhängigen Variablen.

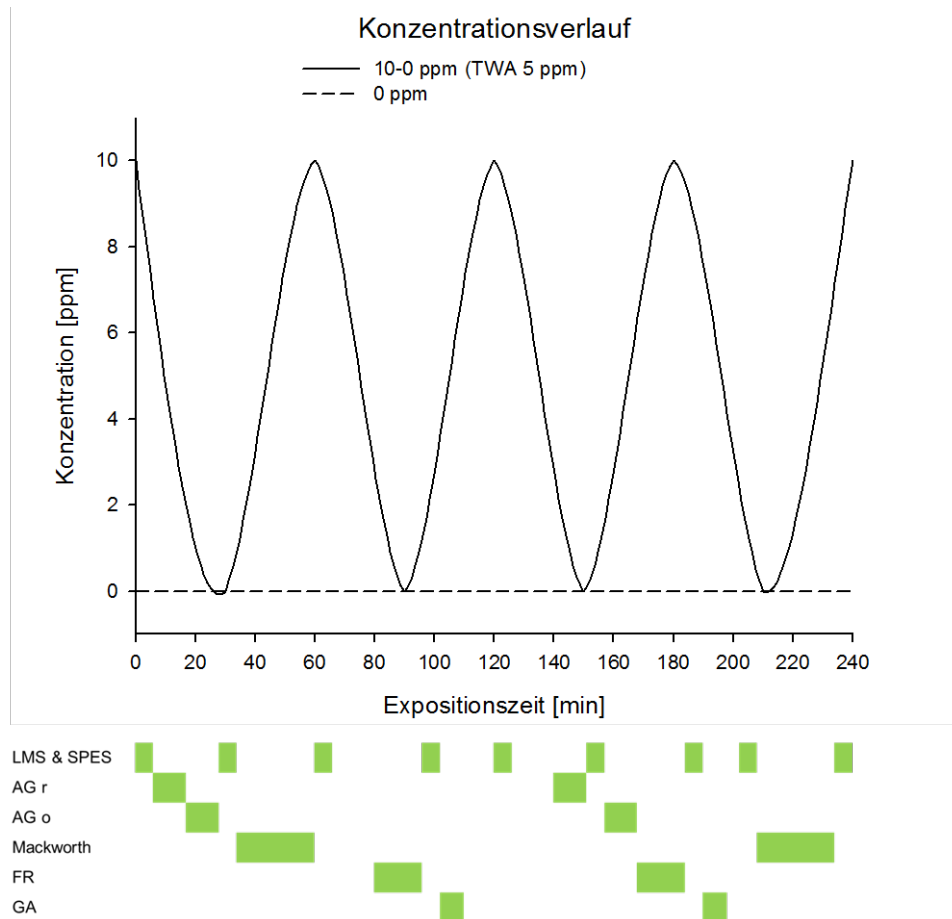


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Konzentrationsverlaufes in der Experimentalbedingung und Erhebungszeitpunkte der abhängigen Variablen.

Um Kumulationseffekte nachweisen zu können, wurden die Versuchspersonen zweimal an 5 aufeinander folgenden Tagen (eine Arbeitswoche) untersucht. Sie wurden dabei zwei Konzentrationsbedingungen ausgesetzt. Während einer Arbeitswoche entsprach die Konzentration des Arbeitsstoffes im Labor dem aktuellen deutschen Grenzwert (Experimentalbedingung; siehe Abbildung 1), während der anderen Arbeitswoche war kein Arbeitsstoff im Labor (Kontrollbedingung). Die Hälfte der Versuchspersonen begann mit der Kontrollbedingung, die andere Hälfte mit der Experimentalbedingung.

Das Ziel des Moduls ExpoLab „Kumulation“ war, für den Reizstoff Ethylacrylat, für den chemosensorisch-vermittelte Reizeffekte in den Experimenten des Arbeitsschwerpunkt 1.3 (ExpoLab „Substanzen“) des abgeschlossenen Forschungsprojekts (vgl. Abschlussbericht: Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belästigender‘ Effekte von Gefahrstoffen – Fortsetzung vom November 2010) nachgewiesen werden konnten, (a) diese Ergebnisse zu replizieren und (b) die Entwicklung der Effekte im Verlauf einer simulierten Arbeitswoche zu untersuchen.

Es wurden Daten an 30 Personen (16 Frauen, 14 Männer) im Alter zwischen 18 und 35 Jahren erhoben.

Die Empfindenseinschätzungen (LMS) und Symptom-Angaben der Probanden im SPES Fragebogen ähnelten sehr denen aus dem Ethylacrylat-Experiment von 2008. Im aktuellen Experiment waren alle Einschätzungen etwas höher.

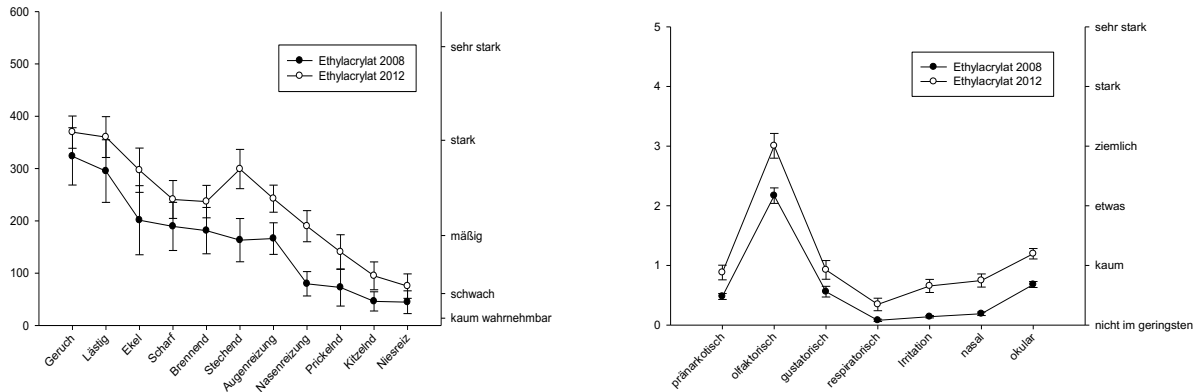


Abbildung 2 Vergleich der LMS-Einschätzungen (a) und der Symptomeinschätzungen (SPES) am ersten Tag mit Ethylacrylat-Exposition des aktuellen Experiments mit der entsprechenden Bedingung des Experiments von 2008.

Es zeigte sich, dass es über 5 aufeinanderfolgende Tage keine Effektkumulation im Erleben gab. Entgegen der Hypothese ist bei allen Empfindungen eine Gewöhnung an Ethylacrylat von einem Tag zum nächsten zu beobachten (Abb. 3 und Abb. 4). Ohne Exposition gegenüber Ethylacrylat wurden kaum Empfindungen berichtet; Übertragungseffekte von einem Tag zum nächsten gab es in dieser Bedingung nicht (vgl. Abb. 3 und Abb. 4).

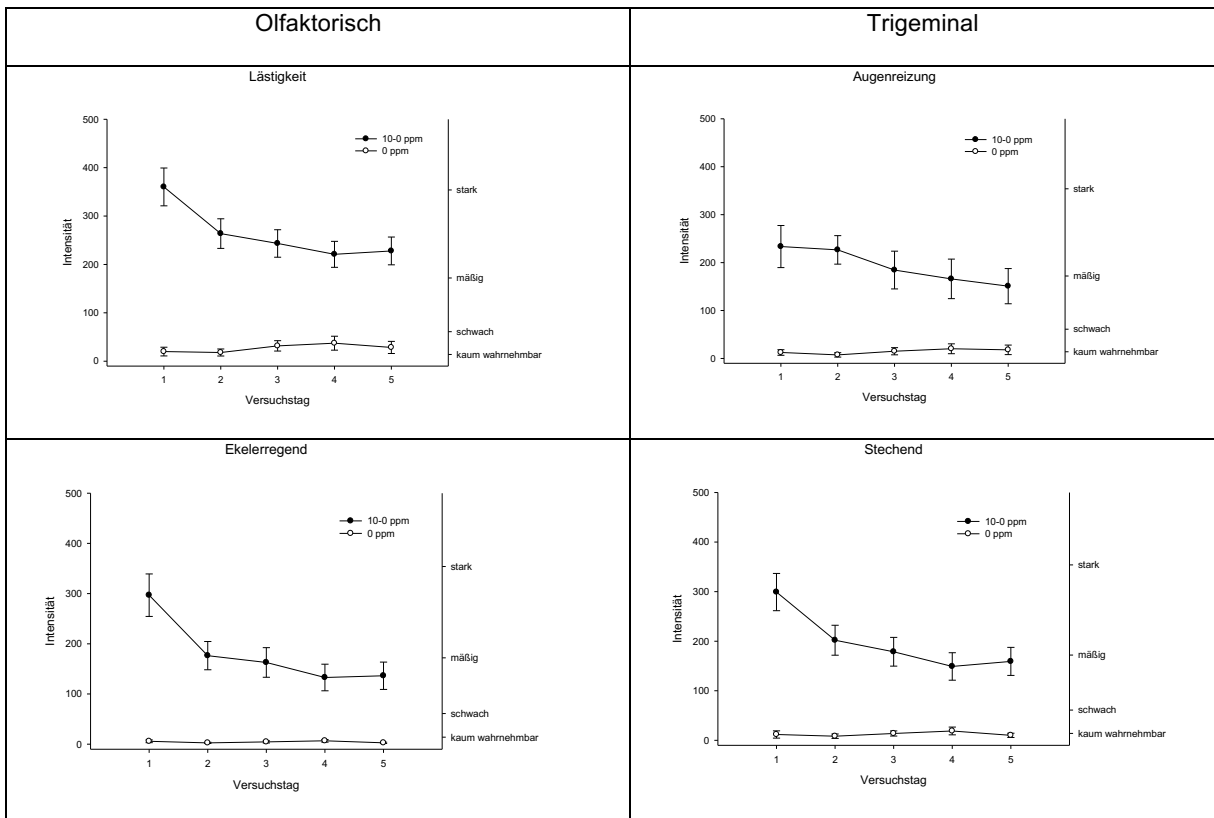


Abbildung 3 Einschätzung olfaktorischer und trigeminaler Empfindungen an den 5 Versuchstagen.

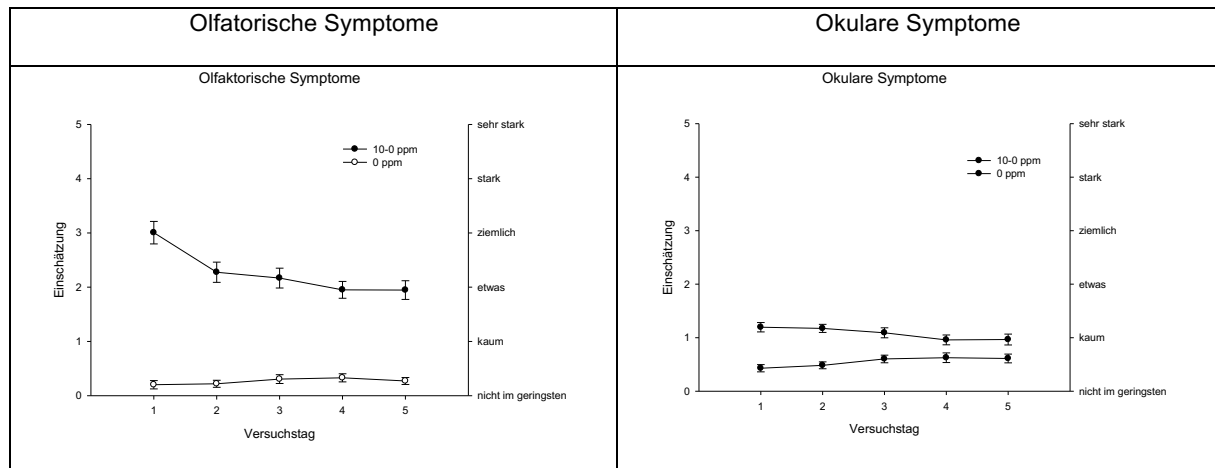


Abbildung 4 Einschätzung olfaktorischer und okulärer Symptome an den 5 Versuchstagen.

Bei der Mackworth-Uhr zeigte sich kein Einfluss der Konzentration. Es gab signifikante Einflüsse des Versuchstags und des Messzeitpunkts.

Weder bei der räumlichen Arbeitsgedächtnis-Aufgabe noch bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe mit Objekten zeigten sich signifikante Effekte. Es konnte keine konzentrationsbedingte Veränderung der Leistung beobachtet werden.

Auch die physiologischen Messungen in der nasalen Lavage zeigten keine Kumulation der Effekte, die über die 4-stündigen Expositionen zu beobachten waren. Es gab weder eine Erhöhung der Ausgangslagen in den betroffenen Parametern (z.B. Substanz P) noch eine „Effektverbreiterung“ auf inflammatorische Prozesse (z. B. Ausschüttung des Zytokins TNF- α).

Es zeigte sich allgemein, dass die nasalen Durchflussmengen bei den Teilnehmern über einen Versuchstag hinweg signifikant geringer wurden. Diese Durchflussreduzierung von der Vor- zur Nachmessung (Δ -Flow) war an Versuchstagen mit Exposition marginal stärker ausgeprägt als an Kontrolltagen. Ein kumulativer Effekt über die 5 Tage einer Expositionswoche zeigte sich nicht.

Bei der Lidschlussfrequenz zeigten sich auf der Grundlage der auswertbaren Datensätze höhere Mittelwerte in der Experimentalbedingung, wobei dieser Unterschied erst zum Ende der 4-stündigen Expositionsphase, also nach vier Expositionsspitzen von 10 ppm, statistisch signifikant wurde (vgl. Abb. 5).

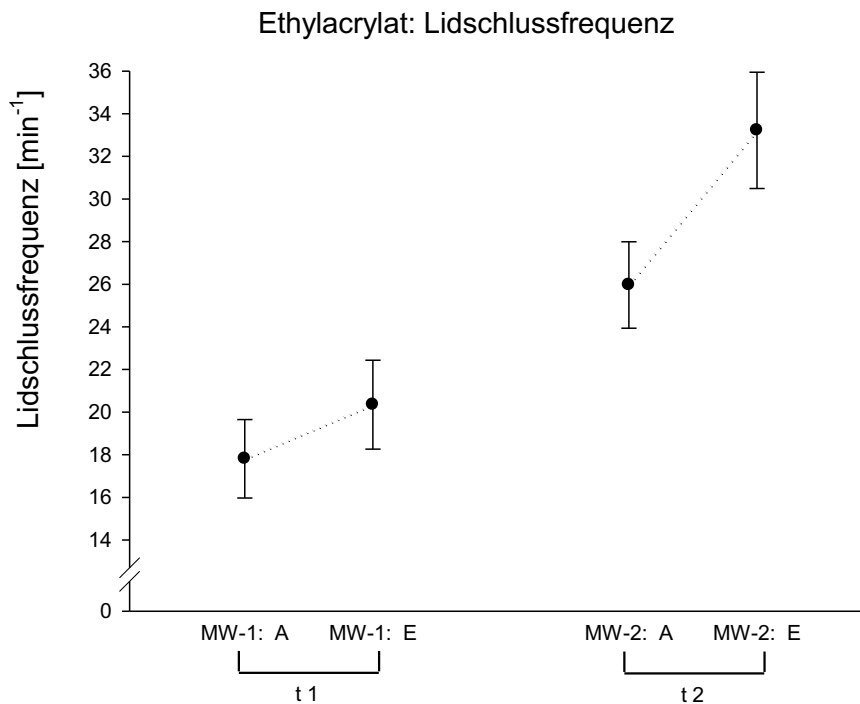


Abbildung 5 Lidschlussfrequenz ($M \pm SE$) in Interaktion von Zeit unter EA-Exposition (t1 bzw. t2) bzw. Anzahl der erlebten Expositionsspitzen (1 vs. 4 Spitzen) und Beanspruchungsdauer im zu bearbeitenden Mackworth-Uhr-Test (MW1: erster Mackworth-Uhr-Test (während erster Expositionsspitze), MW2: zweiter Mackworth-Uhr-Test (während vierter Expositionsspitze), A: Anfang eines jeweiligen Test, E: Ende eines Tests).

Der Grund für die Erhöhung über die 4-stündige Expositionsphase hinweg liegt in den unterschiedlichen Effekten der Expositionsspitzen zu Beginn und Ende der Experimentalbedingung. Dieses Muster eines verstärkten Anstieges der Lidschlussfrequenz am Ende der Ethylacrylatexposition entspricht exakt den Ergebnissen, die im vorangegangenen Experiment mit Ethylacrylat (vgl. Abschlussbericht: Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belastigender‘ Effekte von Gefahrstoffen – Fortsetzung vom November 2010) bei einmaligen Expositionen beobachtet wurde. Dieses Muster ist scheinbar so robust, dass es auch bei der Mittelung über fünf wiederholte Expositionen sichtbar wird.

Die Auswertungen verdeutlichten, dass:

- (1) im Erleben die akuten Expositionseffekte repliziert werden konnten, es jedoch keine Effektkumulation gibt, sondern eher Prozesse beobachtet werden, die auf eine Adaptation hinweisen,
- (2) im Verhalten die sehr schwachen akuten Expositionseffekte nicht repliziert werden konnten und keine Effektkumulation zu beobachten war,
- (3) in der Physiologie die akuten Expositionseffekte auf die Lidschlussfrequenz repliziert werden konnten.

5.2 ExpoLab „Sensi“

Innerhalb des ExpoLab „Sensi“ sollte untersucht werden, ob besonders sensitive Personengruppen stärker auf Reizstoffe reagieren als normal sensitive Kontrollprobanden (Hypothese zur spezifischen Sensitivität gegenüber von Reizstoffen).

Am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) wurde eine Pilotstudie zum Modul ExpoLab „Sensi“ durchgeführt, die zum Ziel hatte, individuelle Unterschiede in der Reaktion auf Ethylacetat zu untersuchen. Aufgrund der geringen Zahl der Capsaicin-empfindlichen Personen und der Konfundierung mit dem Geschlecht können die Ergebnisse bzgl. der Reaktion suszeptibler Personen bislang noch nicht interpretiert werden.

Am IPA werden aktuell noch die Ergebnisse der Experimente zum Modul ExpoLab „Sensi“ ausgewertet, in denen Personen mit sensorischer Hyperreagibilität gegenüber Ethylacrylat exponiert wurden. Hier zeichnet sich ab, dass kaum sensorisch hyperreagible Männer zu rekrutieren sind. Auf die Durchführung der Experimente mit Asthmatikern wurde verzichtet, da sich gezeigt hat, dass Ethylacrylat Asthmasymptome auslösen kann.

Am IfADo wurden Personen mit einer Generalisierten Geruchsempfindlichkeit (GGE) (Selektionsstrategie A) und Personen mit einer Heuschnupfen-Allergie (Selektionsstrategie B) untersucht. Beide Personengruppen wurden jeweils mit einer Kontrollgruppe unempfindlicher Personen bzw. einer Kontrollgruppe mit Personen ohne Heuschnupfen verglichen.

5.2.1 Selektionsstrategie A

Ziel des Validierungsexperiments innerhalb der Selektionsstrategie A war es, herauszufinden, ob Personen, die angeben, durch Gerüche gestört zu werden, auch tatsächlich eine erhöhte Ablenkbarkeit durch Gerüche im Sinne von schlechteren Leistungen während Geruchsexpositionen zeigen. Nur wenn sich im Validierungsexperiment eine Übereinstimmung zwischen Selbstauskünften und Verhaltensdaten ergibt, sollte der Faktor „Generelle Geruchsempfindlichkeit“ (GGE) in den Experimenten des Moduls ExpoLab „Sensi“ berücksichtigt werden.

Im Vorfeld des Validierungsexperiments wurde im vierten Quartal 2013 eine webbasierte Befragung von potentiellen Probanden durchgeführt, um das Merkmal „Generelle Geruchsempfindlichkeit“ (GGE) besser beschreiben zu können und Personen für das Validierungsexperiment zu identifizieren, die sich nach ihren Selbstauskünften für besonders empfindlich gegenüber von Gerüchen halten. Es wurden drei international validierte Fragebögen verwendet, um verschiedene Aspekte der Generalisierten Geruchsempfindlichkeit zu erfassen: (a) die Odor Awareness Scale (negOAS; Smeets et al., 2008), die selbsteingeschätzte Aufmerksamkeitsablenkung durch Gerüche erfasst, (b) die Chemical Sensitivity Scale (CSS-SHR; Nordin et al., 2003), die selbsteingeschätzte Empfindlichkeit für Gerüche im Alltag misst, und (c) der Fragebogen zur chemischen und allgemeinen Umweltsensitivität (TMS, Kiesswetter et al., 1999), der selbsteingeschätzte physiologische Reaktionen auf Gerüche erfasst.

651 Personen besuchten die Befragungsw Webseite. Die Befragungsprotokolle wurden einer Prozedur zur Qualitätssicherung unterzogen (angelehnt an Bailer et al., 2006): Protokolle wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn (a) Personen angaben, Raucher zu sein, (b) Personen mehrfach an der Befragung teilgenommen hatten, (c) Personen die Befragung

nicht ganz abgeschlossen hatten oder (d) die Bearbeitungszeit für den gesamten Fragebogen außergewöhnlich kurz war (< 10 min, durchschnittliche Bearbeitungszeit: 36 Minuten). Die Befragungsprotokolle von 321 nichtrauchenden Teilnehmern (72.6 % weiblich, mittleres Alter: 26.5 Jahre) konnten in die folgenden Analysen übernommen werden.

Die Mittelwerte der Merkmale *selbstberichtete Aufmerksamkeitsablenkung durch Gerüche* (negOAS), *Empfindlichkeit im Alltag* (CSS-SHR) und *physiologische Reaktionen auf Gerüche* (TMS) waren für die Online-Stichprobe und publizierte, internationale Stichproben (Smeets et al., 2008, Nordin et al., 2003, Kiesswetter et al., 1999) vergleichbar. Korrelationsanalysen zeigten, dass die erfassten Merkmale nicht deckungsgleich sind.

Aus dem Pool der Teilnehmer der Online-Studie wurden die Teilnehmer des Validierungsexperiments rekrutiert. Die Auswahl der Probanden der GGE-Gruppe erfolgte an Hand der folgenden Kriterien: (a) starke selbstberichtete Geruchsempfindlichkeit in mindestens zwei erfassten Geruchsempfindlichkeitsmerkmalen (negOAS, CSS-SHR, TMS; Summenscore > 80% der Online-Stichprobe), (b) keine berichteten Erkrankungen und (c) Angabe von Kontaktdaten. Nur 23 Probanden, also 7% der Online-Stichprobe, erfüllten diese Kriterien. Unter den 23 Probanden befanden sich nur 2 Männer. Es wurde entschieden, die Stichprobe auf Frauen zu reduzieren, um eine Konfundierung der Ergebnisse mit der Variablen Geschlecht zu vermeiden. Alle 21 verbliebenen Probanden wurden kontaktiert; aus privaten Gründen (momentaner Auslandsaufenthalt, Arbeitszeiten) konnten nicht alle für das Validierungsexperiment gewonnen werden. Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden an Hand der folgenden Kriterien rekrutiert: (a) keine starke selbstberichtete Geruchsempfindlichkeit (weder negOAS, CSS-SHR noch TMS Summenscore > 80% der Online-Stichprobe), (b) keine berichteten Erkrankungen und (c) Angabe von Kontaktdaten.

29 nichtrauchende, junge (18-35 Jahre) Probandinnen (14 GGE, 15 Kontrolle) nahmen an der Studie teil. Alle Probandinnen wurden in gemischten Gruppen (GGE- und Kontrollprobandinnen) für jeweils 1 Stunde gegenüber Ammoniak exponiert (+ 15 min Reinluft; vgl. Ablaufplan, Abb. 6). Aus unterschiedlichen technischen Gründen (z. B. Probleme bei der nasalen Lavage) gingen nur 26 Personen (13 GEE, 13 Kontrollen) in die statistischen Analysen ein.

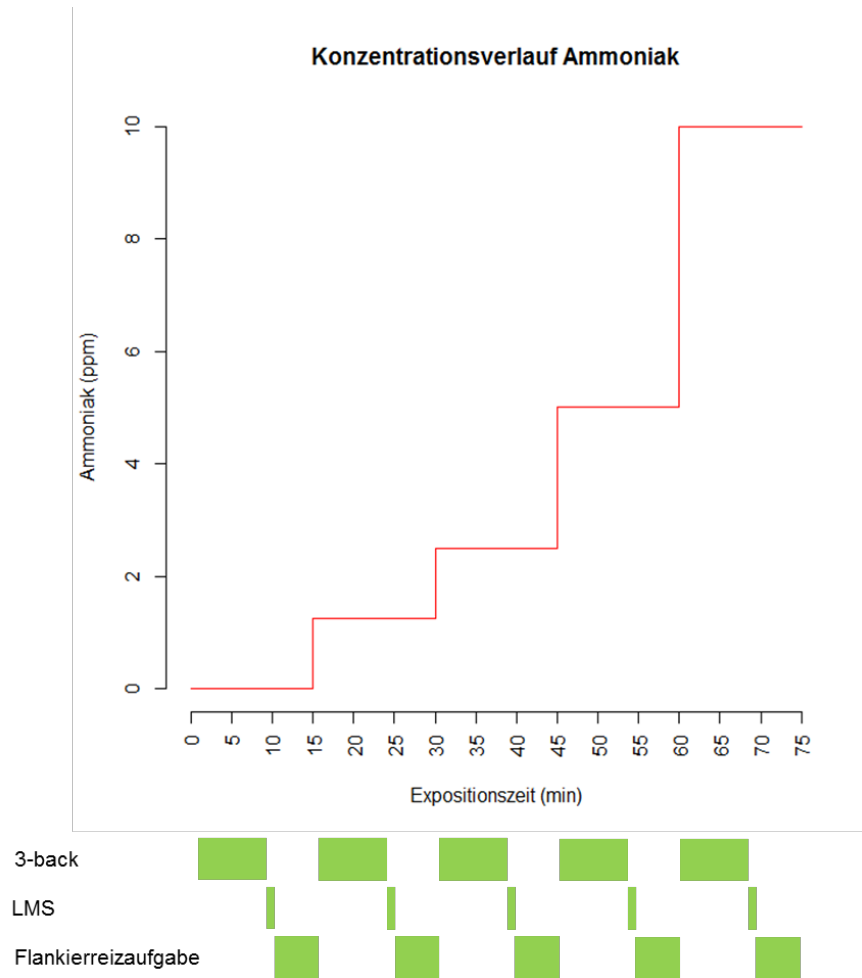


Abbildung 6 Schematische Darstellung des Konzentrationsverlaufes und der Erhebungszeitpunkte der abhängigen Variablen.

GGE-Probanden und Kontrollprobanden unterschieden sich nicht in ihrer Lungenfunktion (alle FEV1 > 80%) oder den bestimmten Blutmarkern (Entzündungsmarker, Zytokinprofil, Wachstumsfaktoren) nach Korrektur für bekannte Einflussfaktoren (z. B. BMI). Die Probandengruppen unterschieden sich deutlich in Ihren Selbstauskünften zur eigenen Geruchsempfindlichkeit (siehe Abbildung 7, links). GGE-Probanden zeigten bessere Leistungen in einem standardisierten Geruchstest (Sniffin' Sticks Geruchstest) als Kontrollprobanden (siehe Abbildung 7, rechts).

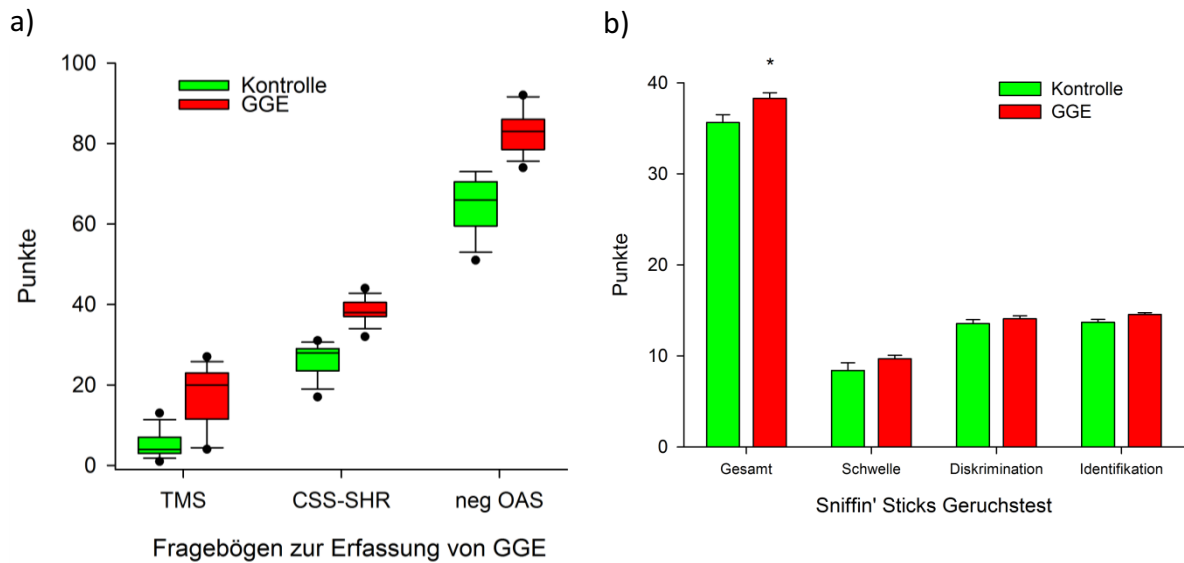


Abbildung 7 a) Boxplot der erzielten Punkte in den drei verwendeten Fragebögen zur Erfassung der selbst-eingeschätzten Geruchsempfindlichkeit und b) durchschnittlich erzielte Punkte im Sniffin' Sticks Geruchstest (Anzahl der Punkte für den gesamten Test und die drei Subtests, Mittelwert + Standardfehler) für die GGE-Gruppe und Kontrollprobanden; Sterne bezeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Während der Ammoniakexposition berichteten die GGE-Probanden ein stärkeres Stechen (Abbildung 8). Beide Gruppen unterschieden sich nicht in der Einschätzung der Geruchsintensität und der Geruchshedonik.

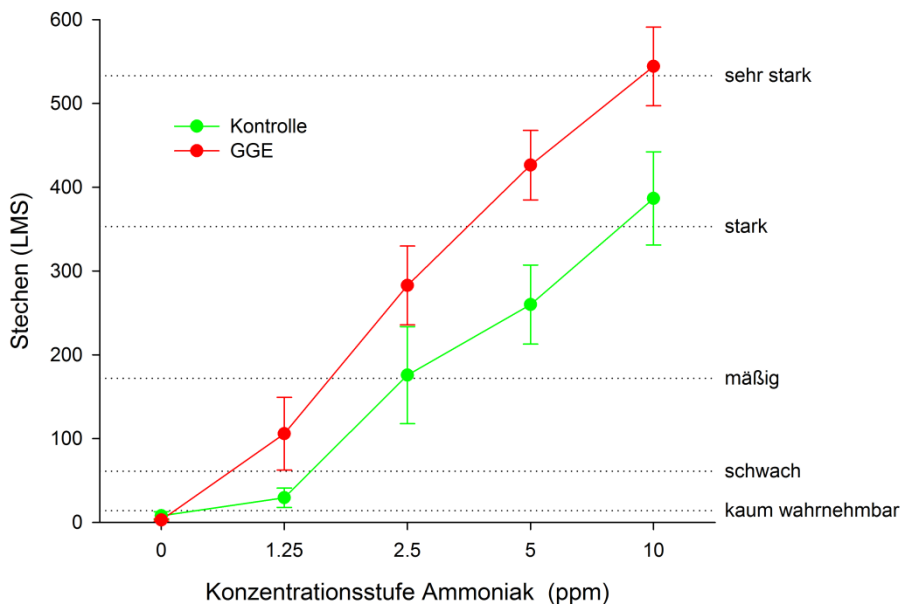


Abbildung 8 LMS Einschätzung für „Stechen“ (Mittelwert ± Standardfehler) über die Konzentrationsstufen für die GGE-Gruppe und Kontrollprobanden.

Es gab keinen Gruppenunterschied auf der Ebene der Verhaltensdaten: Sowohl in der Arbeitsgedächtnisaufgabe als auch der Flankierreizaufgabe zeigten sich nur die zu erwartenden Lerneffekte mit der Zeit. Nach einer anfänglichen Lernphase während der 0 ppm Konzentrationsstufe sind die Leistungen der beiden Gruppen während der hohen Ammoniakkonzentrationen

vergleichbar. Abbildung 9 zeigt exemplarisch den prozentualen Anteil der gemachten Fehler in der schwierigen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Nach einer anfänglichen Lernphase während der 0 ppm Konzentrationsstufe sind die Leistungen der beiden Gruppen während der hohen Ammoniakkonzentrationen vergleichbar.

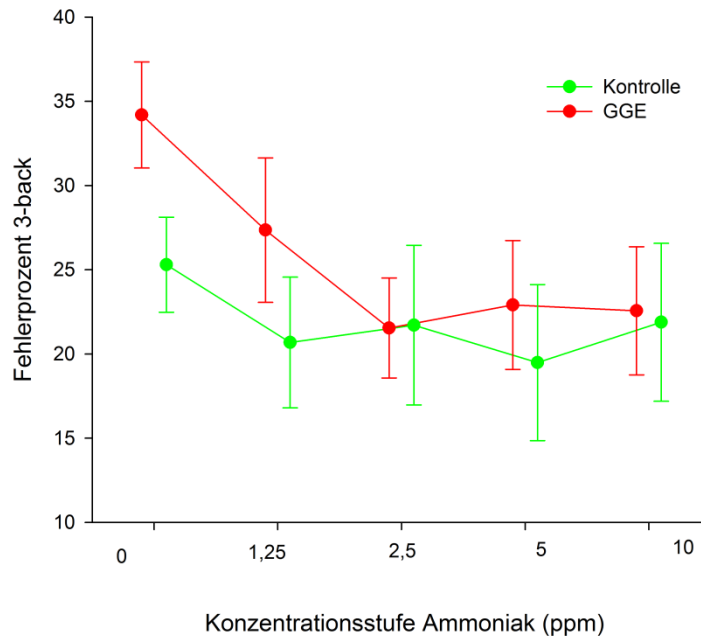


Abbildung 9 Durchschnittlicher Anteil der Fehler (Fehlerprozent; Mittelwert \pm Standardfehler) in der 3-back Arbeitsgedächtnisaufgabe über die Konzentrationsstufen für die GGE-Gruppe und Kontrollprobanden.

Die GGE-Gruppe und die Kontrollprobanden unterschieden sich nicht in ihrer physiologischen Reaktion auf die Ammoniak-Exposition (nasaler Atemwiderstand, biochemische Marker im Speichel und der Lavage).

Die Selektionsstrategie A musste somit als nicht erfolgreich bewertet werden.

5.2.2 Selektionsstrategie B

Am IfADo wurden dafür innerhalb der Selektionsstrategie B Personen mit einer Heuschnupfen-Allergie mit Personen ohne Heuschnupfen-Allergie verglichen. Die Lebenszeitprävalenz für eine Heuschnupfen-Allergie (saisonale allergische Rhinitis) in Deutschland beträgt ca. 15% (Langen et al., 2013). Die durch Immunoglobulin E (IgE) vermittelte allergische Reaktion kann während der Pollensaison zu einer akuten Entzündungsreaktion in den oberen Atemwegen der Betroffenen führen, die z. B. charakterisiert ist durch verstärkte Tränen- und Schleimsekretion sowie erschwerte Nasenatmung.

Alle experimentellen Untersuchungen wurden außerhalb der Pollensaison durchgeführt, damit die Ergebnisse der Experimente nicht konfundiert werden konnten durch etwaige Auswirkungen akuter Entzündungsreaktionen bei den Heuschnupfen-Allergikern (vgl. Shusterman et al., 2003).

Insgesamt nahmen 22 Heuschnupfen-Allergiker (10 Männer, 12 Frauen) und 21 Kontrollprobanden (9 Männer, 12 Frauen) an der Studie teil. Alle Probanden waren gesunde Nichtraucher und zwischen 18 und 35 Jahre alt (Mittleres Alter: 24.3 Jahre). Asthmatiker sowie Personen mit anderen medizinischen oder psychiatrischen Erkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Während die Allergiprobanden innerhalb eines ausführlichen Telefonscreenings über Heuschnupfen in den letzten 24 Monaten und einen positiven ärztlich durchgeführten Allergietest (meistens Prick-Test) berichteten, gaben die Kontrollprobanden an, noch nie Heuschnupfen gehabt zu haben. Abbildung 10 zeigt den gemessenen Konzentrationsverlauf und die Erhebungszeitpunkte der abhängigen Variablen an den Versuchstagen.

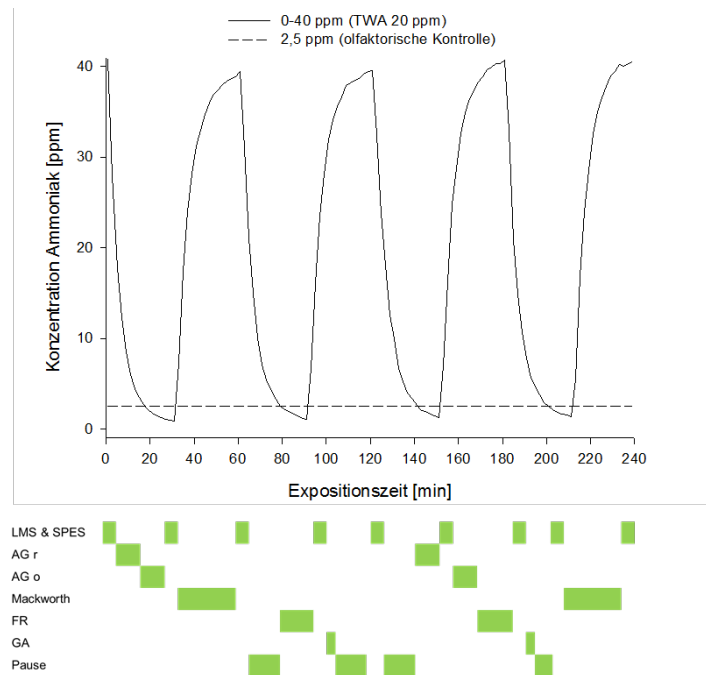


Abbildung 10 Darstellung des gemessenen Konzentrationsverlaufes (Messung alle 120 sec) und der Erhebungszeitpunkte der abhängigen Variablen an den beiden Versuchstagen.

Probanden mit und ohne Heuschnupfen-Allergie unterschieden sich nicht in der selbstberichteten Ängstlichkeit. Die erfassten biologischen Entzündungsmarker im Blut (gesamt IgE) und in der ausgeatmeten Luft (FeNO) waren bei den Probanden mit Heuschnupfen-Allergie im Vergleich zu Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie am Trainingstag vor Beginn des Experiments erhöht (Abb. 11a und 11b).

Die Analyse des allergenspezifischen IgE im Blut der Heuschnupfen-Allergiker zeigte, dass die rekrutierten Heuschnupfen-Allergiker unterschiedlich starke Allergien hatten (RAST-Klasse 1 – 6, siehe Abbildung 11c). Insgesamt ist also festzustellen, dass die rekrutierten Heuschnupfen-Allergiker, die außerhalb der Pollensaison untersucht wurden und subjektiv symptomfrei waren, Anzeichen für eine persistierende Inflammation der oberen Atemwege zeigten, dabei aber sehr heterogen waren.

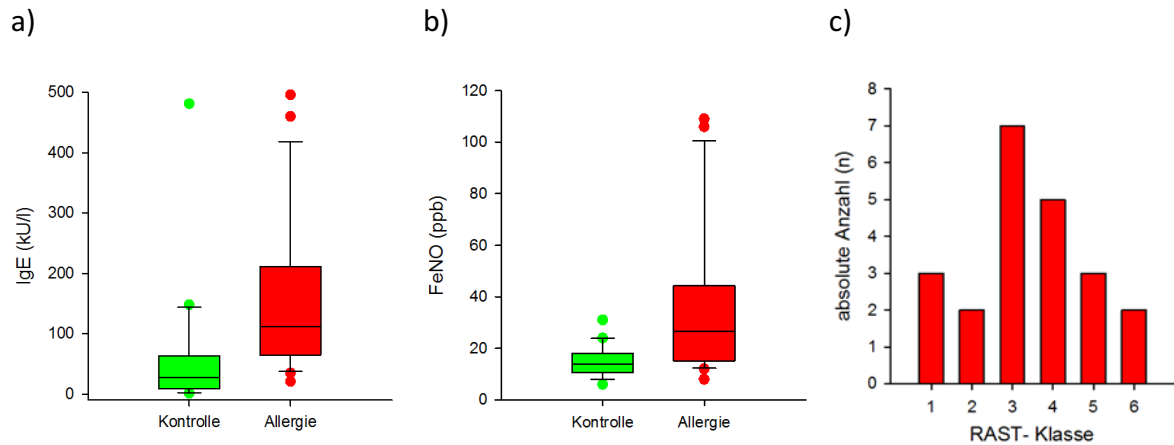


Abbildung 11 a) Boxplots für IgE (kU/l) im Blut der Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie (Kontrolle) und mit Heuschnupfen-Allergie (Allergie) am Trainingstag.
 b) Boxplots für FeNO (ppb) gemessen in der ausgeatmeten Luft der Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie (Kontrolle) und mit Heuschnupfen-Allergie (Allergie) am Trainingstag.
 c) Verteilung der Probanden mit Heuschnupfen-Allergie nach der Stärke ihrer Allergie (RAST-Klasse). Die RAST-Klasse basiert auf der semiquantitativen Auswertung der allergenspezifischen IgE-Antikörper im Blut der Probanden (abgenommen am Trainingstag). RAST-Klasse 1 = grenzwertige Allergie; RAST-Klasse 6 = außergewöhnlich hoher Wert.

Während der Ammoniakexposition berichteten die Probanden mit Heuschnupfen-Allergie chemosensorische Empfindungsstärken (LMS) und Symptome (SPES) in ähnlicher Stärke wie die Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie. Abbildung 12 zeigt exemplarisch die LMS-Verläufe für „Geruchsintensität“ über die vierstündigen Expositionen für die beiden Probandengruppen.

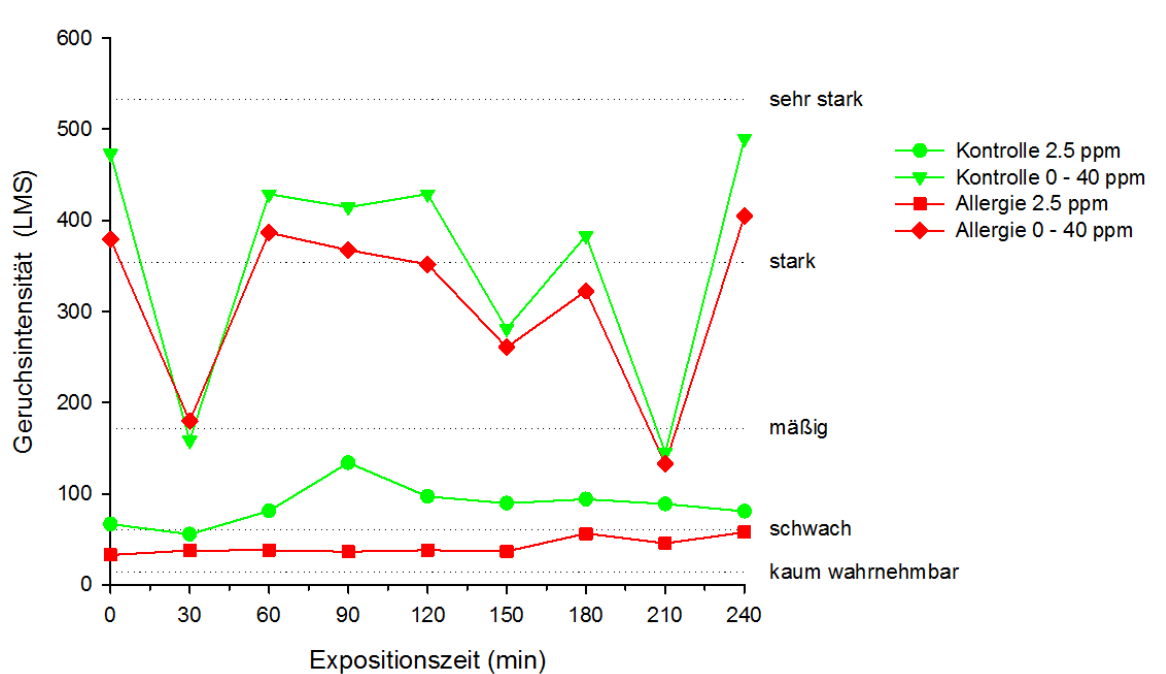


Abbildung 12 LMS Einschätzung für „Geruchsintensität“ (Mittelwerte) über die 4-stündige Exposition gegenüber von 2.5 ppm und 0 - 40 ppm für Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie (Kontrolle) und mit Heuschnupfen-Allergie (Allergie).

Obwohl die Ammoniakexposition in der MAK-Bedingung fast kontinuierlich „starke“ Geruchsempfindungen hervorrief, ergab sich keine Modulation der Empfindungsstärke durch den Allergiestatus der Probanden.

Die Einschätzungen der Geruchsintensität in der MAK-Bedingung spiegelten die Konzentrationen von Ammoniak zum Zeitpunkt des jeweiligen Ratings sehr genau wider. Durch eine Anpassung einer Funktion auf den mittleren Konzentrationsanstieg bzw. den mittleren Konzentrationsabfall können die Konzentrationen für jeden Zeitpunkt der Exposition sehr genau geschätzt werden (Anpassungsgüte der Funktionen auf die Konzentrationsmessungen $\text{adjR}^2 = .99$ bzw. $\text{adjR}^2 = .98$). Setzt man die Einschätzung (ψ) der Geruchsintensität in Beziehung zur Konzentration (I), so lässt sich eine psychophysische Funktion ($\psi(I)=kI^\alpha$) anpassen ($\text{adjR}^2 = .95$). Allergiker unterscheiden sich in ihren Einschätzungen nicht substantiell von den Kontrollpersonen (vgl. Abbildung 13).

Psychophysische Funktionen

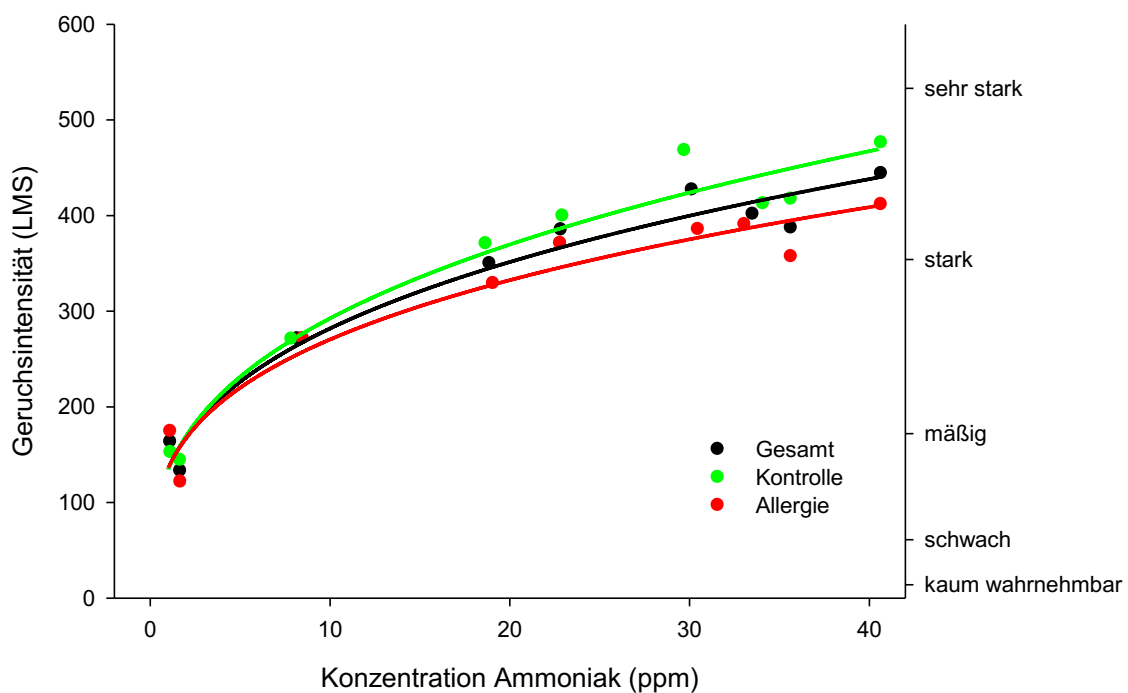


Abbildung 13 Psychophysischen Funktionen auf die LMS Einschätzungen der Geruchsintensität in Bezug zur Konzentration von Ammoniak für die Gesamtgruppe und getrennt für Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie (Kontrolle) und mit Heuschnupfen-Allergie (Allergie).

Bei der Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit zeigte sich ein Einfluss des Allergiestatus als Interaktion mit dem Messzeitpunkt auf die Anzahl falscher Reaktionen (vgl. Abbildung 14): In der Kontrollgruppe kommt es zu einer signifikanten Verringerung der falschen Reaktionen im Vergleich des ersten mit dem zweiten Messzeitpunkt. Bei den Allergikern ist jedoch ein leichter, signifikanter Anstieg der falschen Reaktionen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt zu

beobachten. Zum zweiten Messzeitpunkt unterscheiden sich Allergiker und Kontrollpersonen nicht, beim ersten Messzeitpunkt gibt es einen marginalen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

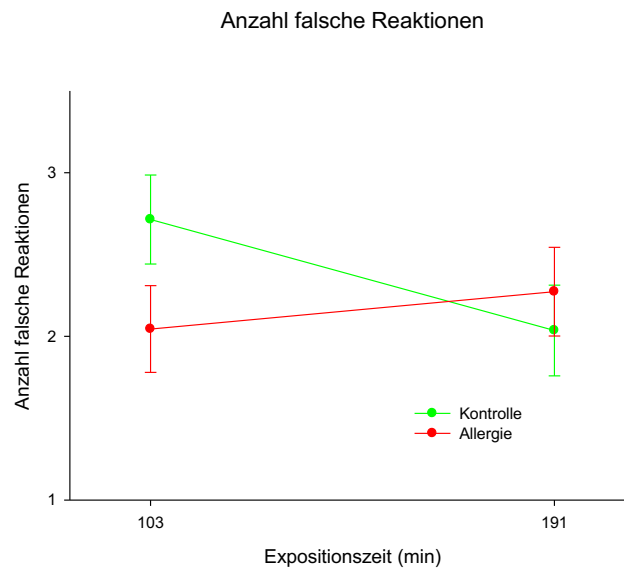


Abbildung 14 Anzahl falscher Reaktionen bei der Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Allergiestatus.

Bei der räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigt sich ein Einfluss des Allergiestatus in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt auf die Anzahl der Fehlalarme (Abb. 15).

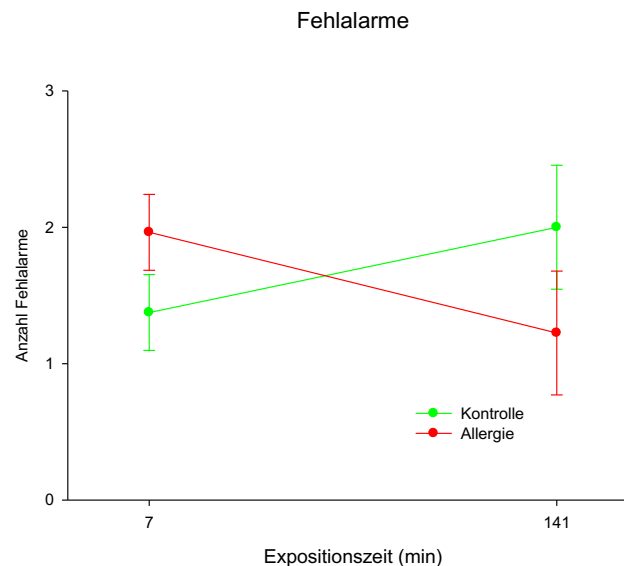


Abbildung 15 Fehlalarme bei der räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe (n-back räumlich) in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Allergiestatus.

Geplante Kontraste zeigen allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Messzeitpunkten und Gruppen.

Nur für einen neurobehavioralen Test, die Flankierreizaufgabe, ergab sich ein zeitabhängiger Effekt des Expositionsszenarios. Die Probanden machten ähnlich viele Fehlalarme bei der ersten Aufgabenbearbeitung (nach 81 min Exposition), wenn sie gegenüber 2.5 ppm oder 0 -

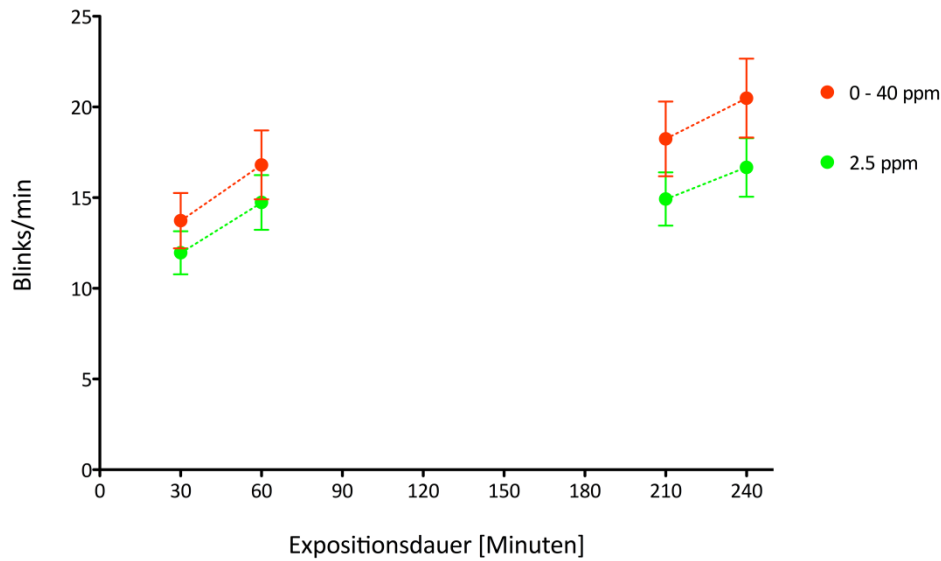


Abbildung 17 Veränderung der mittleren Lidschlussfrequenz in Abhängigkeit von dem Messzeitpunkt (Expositionsdauer und -spitzen) und der Bedingung (Mittelwert und Standardfehler).

Es zeigte sich, dass die Lidschlussfrequenz in beiden Bedingungen über die Bearbeitungsdauer der Vigilanzaufgabe und über die 4-stündige Expositionsdauer signifikant ansteigt. Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt der Expositionsbedingung. Zwischen diesen drei Haupteffekten ergaben sich keine signifikanten Interaktionen, so dass weder die Expositionsdauer, noch die –spitzen effektverstärkend wirkten. Ursächlich ist hier der schwache Effekt von Ammoniak auf die Lidschlussfrequenz. Im Mittel stieg die Lidschlussfrequenz der ProbandInnen von 14.5 (± 1.3) Lidschlüsse/ Minute in der Kontrollbedingung auf 17.2 (± 1.8) Lidschlüsse/ Minute in der MAK-Bedingung. Betrachtet man die empirische Standardabweichung innerhalb der Kontrollbedingung (8.3 Lidschlüsse/ Minute), so beträgt der Unterschied zwischen den beiden Bedingungen nur 20 % der interindividuellen Variabilität, die ohne Exposition in der Stichprobe vorlag.

Vor dem Hintergrund dieser Betrachtungen muss der konzentrationsbezogene Effekt von Ammoniak auf die Lidschlussfrequenz, dem physiologischen Indikator sensorischer Irritationen während der Exposition, als gering ausgeprägt bewertet werden.

Es ergab sich kein Effekt der Exposition oder des Allergiestatus auf den nasalen Durchfluss: Beobachtete Unterschiede in der Durchflussreduzierung zwischen den Expositionsszenarien und den beiden Gruppen waren nicht statistisch bedeutsam (vgl. Abb. 18).

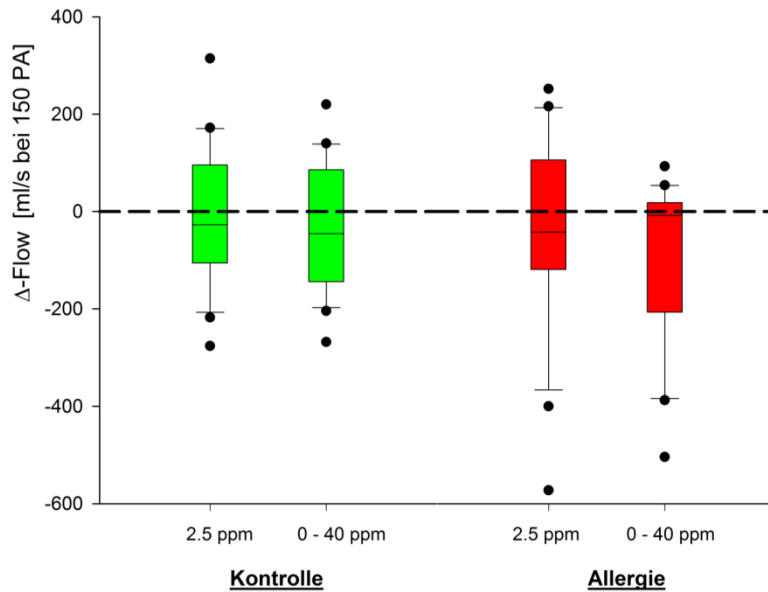


Abbildung 18 Nasale Durchflussveränderungen (Δ -Flow) von Vor- zu Nachmessung für Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie (Kontrolle) und mit Heuschnupfen-Allergie (Allergie) an den Versuchstagen (vierstündige Exposition gegenüber 2.5 ppm bzw. 0 - 40 ppm Ammoniak).

Die Ergebnisse der FeNO -Messungen zeigten (vgl. Abb. 19), dass dieser biologische Entzündungsmarker bei den Probanden mit Heuschnupfen-Allergie im Vergleich zu Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie konstant erhöht war. Dies entsprach dem erfassten Ausgangsstatus der Probanden am Trainingstag und ist ein Hinweis für eine persistierende Inflammation der oberen Atemwege bei den Heuschupfen-Allergikern über den gesamten Versuchszeitraum hinweg.

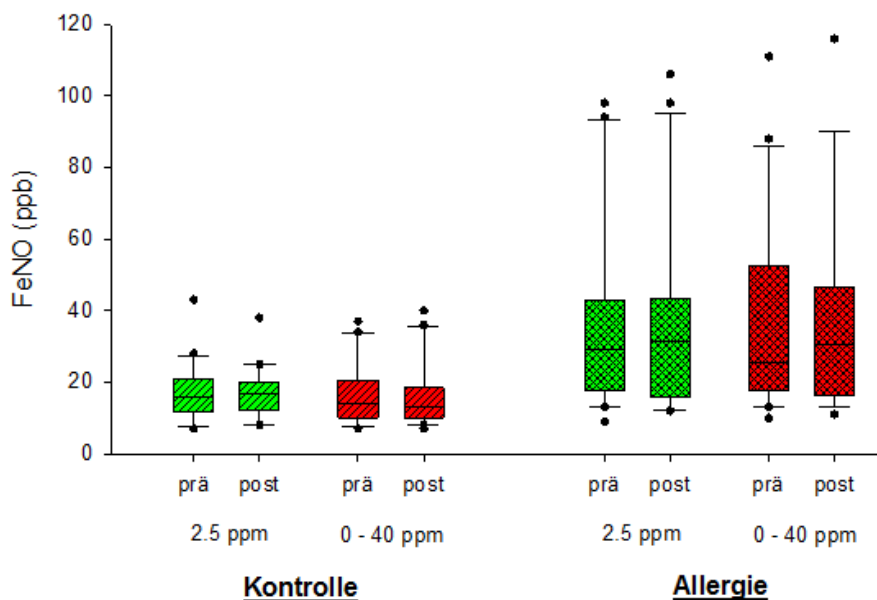


Abbildung 19 Boxplots für FeNO (ppb) gemessen in der ausgeatmeten Luft der Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie (Kontrolle) und mit Heuschnupfen-Allergie (Allergie), jeweils vor und nach der vierstündigen Exposition gegenüber 2.5 ppm und 0 - 40 ppm Ammoniak.

Es gab keine Unterschiede in dem biologische Entzündungsmarker FeNO, die auf die Exposition gegenüber Ammoniak zurückgeführt werden konnten.

Die biochemische Analyse der nasalen Lavage konzentrierte sich auf die am IfAdo etablierten Biomarker Substanz P und TNF- α , sowie auf HMGB1, einen vermuteten Marker für allergische Entzündungsreaktionen in der Nase (Salpietro et al., 2013). Es ergab sich kein Effekt der Exposition oder des Allergiestatus auf die Biomarker in der nasalen Lavage (vgl. Abb. 20a für HMGB1 in der nasalen Lavage).

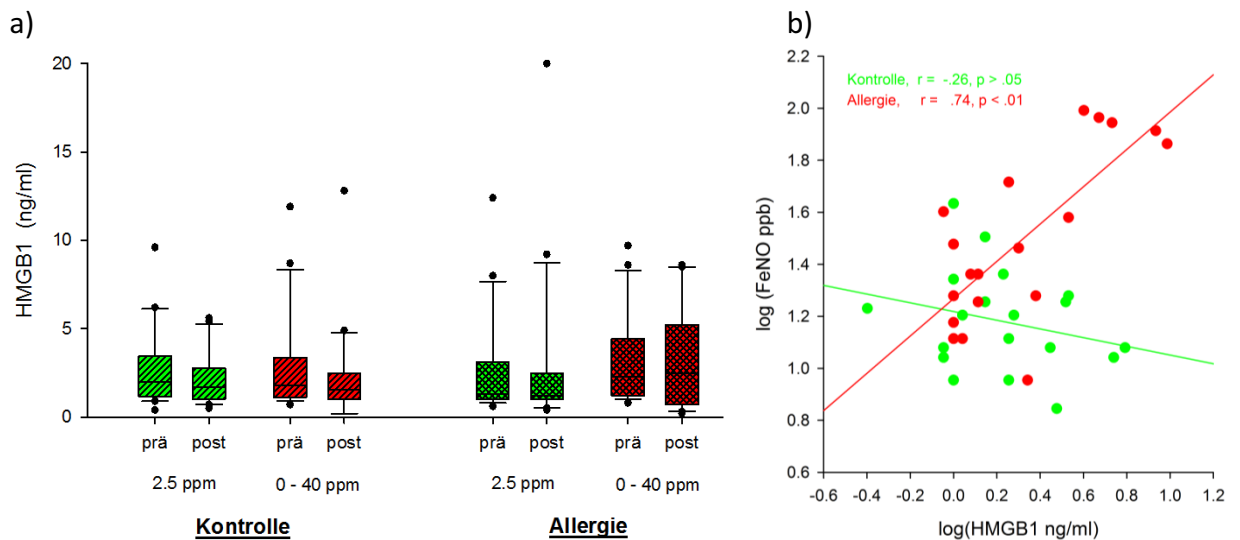


Abbildung 20 a) Boxplots für HMGB1 (ng/ml) gemessen in der nasalen Lavage der Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie (Kontrolle) und mit Heuschnupfen-Allergie (Allergie), jeweils vor und nach der vierstündigen Exposition gegenüber 2.5 ppm und 0 - 40 ppm Ammoniak.
b) Zusammenhang zwischen FeNO in der ausgeatmeten Luft und HMGB1 in der nasalen Lavage für die beiden Gruppen am ersten Testtag vor der Exposition.

Jedoch war die Konzentration von HMGB1 in der nasalen Lavage stark positiv korreliert mit der gemessenen FeNO-Konzentration in der ausgeatmeten Luft in der Gruppe der Heuschnupfen-Allergiker (siehe Abbildung 20b). Dies ist ein weiterer Hinweis für veränderte Entzündungsprozesse in den oberen Atemwegen der rekrutierten Heuschnupfen-Allergiker im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Es ergab sich kein Effekt der Exposition oder des Allergiestatus auf die Konzentration des Kortisol im Speichel der Probanden. Dementsprechend gibt es keine Hinweise darauf, dass die Reizstoffexposition eine unspezifische Stressreaktion bei den Probanden mit Heuschnupfen-Allergie oder bei den Probanden ohne Heuschnupfen-Allergie ausgelöst hat.

5.3 DynOlf „Atem“

In diesem Modul wurden 30 Probanden am Olfaktometer gegenüber jeweils zehn unterschiedlichen Konzentrationen von 2-Ethylhexanol (0.06 ppm - 30 ppm in geometrischer Reihe) und Ammoniak (0.16 ppm – 80 ppm). Aus technischen Gründen konnte für 2-Ethylhexanol nicht die Konzentration der Irritationsschwelle (56 ppm vgl. Kiesswetter et al., 2005) erreicht werden. Bei Ammoniak hingegen wurde die Irritationsschwelle (70 ppm bzw. 78 ppm vgl. Abschlussbericht FP-167 bzw. Smeets et al., 2007) mit der höchsten Konzentration erreicht. Die Probanden bewerteten die unterschiedlichen Konzentrationen des jeweiligen

Stoffes mit Hilfe von 6 chemosensorischen Empfindungsstärken (Geruchsintensität, Lästigkeit, Ekel, Stechend, Brennend, Nasenreizung) über die Labeled Magnitude Scale (LMS). Die in dieser Projektgruppe etablierten Verfahren zur Bestimmung der relativen Atemtiefe (Schäper et al., 2005; Kleinbeck et al., 2011) wurden durch eine aufwändige Methodik dahingehend erweitert, dass nun konkrete Atemvolumina abgeschätzt werden konnten. Dazu wurde mit Hilfe eines Spirometrie-Messgeräts (Vitalo-Graph, Hamburg, Deutschland) bei jedem Probanden das Atemvolumen bei Ruheatmung bestimmt. Gleichzeitig wurde diese Ruheatembewegung über den etablierten Brustgurt (Varioport-Atemgurt, Becker Meditec, Karlsruhe, Deutschland) gemessen. So konnten den relativen Atemtiefen Volumeneinheiten (Liter pro Atemzug) zugeordnet werden.

Es zeigte sich für beide lokalen Reizstoffe kein signifikanter Einfluss der Konzentration auf die Atemtiefe (vgl. Abb. 21 und 22).

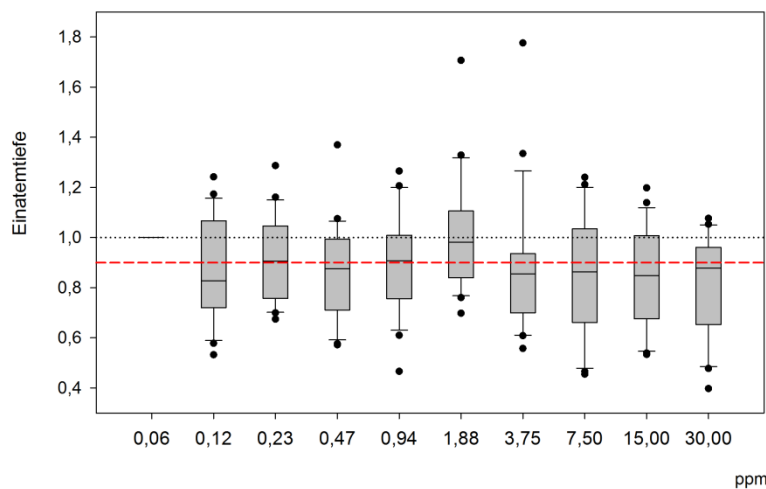


Abbildung 21 Einatemtiefe (relativ zur Baseline) bei den 10 dargebotenen 2-Ethylhexanol-Konzentrationen, Baseline-Atemtiefe bei 0,06 ppm, n=21 ProbandInnen

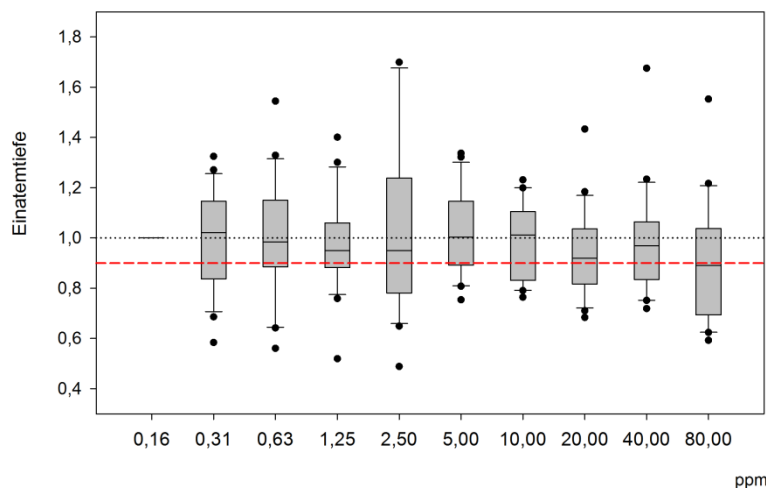


Abbildung 22 Einatemtiefe (relativ zur Baseline) bei den 10 dargebotenen Ammoniak-Konzentrationen, Baseline-Atemtiefe bei 0,16 ppm, n=21 ProbandInnen

Die Auswertung der subjektiven Ratings auf den sechs LMS-Skalen, die jeweils unmittelbar nach der Präsentation einer Konzentrationsstufe abgegeben wurden, stellt sich völlig anders dar: Es ergeben sich für alle sechs Skalen bei beiden Arbeitsstoffen sehr gute Anpassungen an

die Stevens'sche Potenzfunktion, mit der derartige Zusammenhänge üblicherweise modelliert werden (vgl. Tabelle 1 und Abbildung 23 und 24).

$$\Psi(I) = kI^\alpha$$

Tabelle 1: Parameterschätzungen für Stevens'sche Potenzfunktionen und Anpassungsgüte (LMS-Ratings)

Empfindung		2-Ethylhexanol			Ammoniak		
		k	α	Adj R ²	k	α	Adj R ²
olfaktorisch	Geruch	202	0,27	0,97	25	0,61	0,98
	Ekel	129	0,30	0,95	20	0,61	0,98
	Lästigkeit	177	0,30	0,98	22	0,66	0,98
trigeminal	Brennend	121	0,36	0,94	22	0,59	0,96
	Stechend	143	0,33	0,98	30	0,55	0,99
	Nasenreizung	134	0,35	0,95	33	0,51	0,94

Die exzellente Anpassungsgüte der Potenzfunktionen (adj R² .94-.99) belegen, dass die Versuchspersonen sehr gut in der Lage waren, die Konzentrationsstufen zu unterscheiden. Im Gegensatz zur Atemtiefe zeigen also die Geruchseinschätzungen eine klare Konzentrationsabhängigkeit. Dabei erkennt man an den Parameter k und α , dass sich die Verläufe der einzelnen Empfindungen beim jeweiligen Arbeitsstoff ähneln. Die Abbildungen 23 und 24 zeigen beispielhaft die Empfindungseinschätzungen der Geruchsintensität und die Empfindungseinschätzung von Stechend in Relation zur Konzentration.

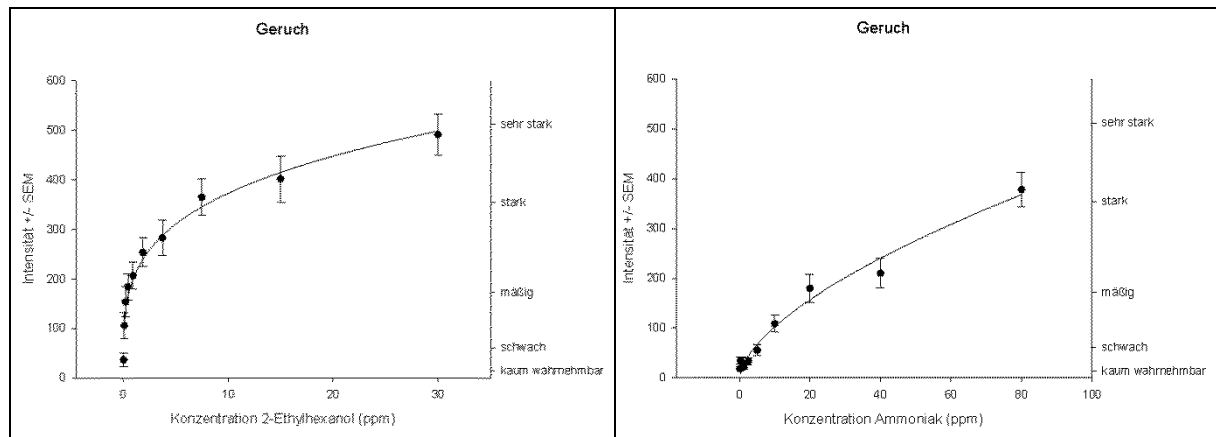


Abbildung 23 LMS-Ratings der ProbandInnen für die Geruchsintensität zu jeder der zehn dargebotenen Konzentrationsstufen und angepasste psychophysische Funktion; links: Ratings zu 2-Ethylhexanol, rechts: Ratings zu Ammoniak

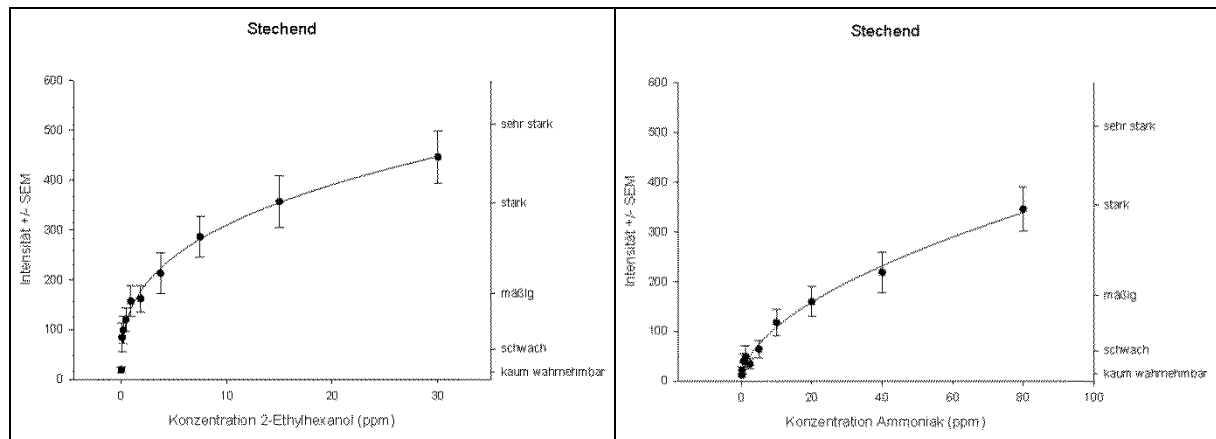


Abbildung 24 LMS-Ratings der ProbandInnen für Stechend zu jeder der zehn dargebotenen Konzentrationsstufen und angepasste psychophysische Funktionen; links: Ratings zu 2-Ethylhexanol, rechts: Ratings zu Ammoniak

Während die Einschätzungen von 2-Ethylhexanol bei allen eingeschätzten Empfindungen bereits bei niedrigeren Konzentrationen steil ansteigen, sind die Verläufe bei Ammoniak flacher und es gibt auch bei höheren Konzentrationen keinen so steilen Anstieg mehr, obwohl Ammoniak mit der höchsten Konzentration die Irritationsschwelle erreicht. Da selbst die höchste Konzentration von 2-Ethylhexanol (30 ppm) noch deutlich unter der Irritationsschwelle (56 ppm) liegt, kann 2-Ethylhexanol deutlich mehr chemosensorische Potenz zugeschrieben werden als Ammoniak.

Angesichts des hohen Aufwands der Auswertung (keine automatisierte Auswertung der Atemkurven möglich) ist eine solche Analyse zwar möglich, aber mit den am IfADo existierenden Messinstrumenten ökonomisch nicht sinnvoll.

5.4 ExpoLab „Emotion“

5.4.1 DynOlf „Emotion“

36 gesunde, junge (18-35 Jahre) Probanden (Nichtraucher; 18 Frauen, 18 Männer) wurden untersucht. 6 Personen mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden (ungewöhnliche Kortisolwerte, unzureichende olfaktorische Funktion, zu viele Fehlalarme; vgl. Pacharra et al., 2016, Experiment 1). Bei der Hälfte der Probanden wurden Maßnahmen aus einem anerkannten, bewährten und validen Verfahren zur Stressinduktion (Trier Social Stress Test; z.B. von Dawans et al., 2011) eingesetzt. Die stressinduzierenden Maßnahmen (vgl. Dickerson & Kemeny, 2004) waren:

- Leistungsdruck (Kopfrechnen unter Zeitdruck)
- soziale Bewertung der Leistung (angebliche Videoaufzeichnung)

Die Geruchschwelle für Mercaptoethanol wurde im Verlauf des Experiments mit Hilfe eines Flow-Olfaktometers dreimal bestimmt, unterbrochen von stressinduzierenden Maßnahmen in der Experimentalgruppe (mit Stress) und Pausen in der Kontrollgruppe (ohne Stress). Außerdem wurden zu mehreren Zeitpunkten im Experiment von Probanden beider Gruppen Speichelproben genommen, um den Kortisolspiegel als Indikator für Stress zu bestimmen.

Die Stress-Manipulation beeinflusste sowohl psychologische als auch physiologische Marker für das Erleben von akutem Stress: Im Vergleich zur Kontrollgruppe berichteten Probanden der Stressgruppe (a) in einem standardisierten Fragebogen über eine tendenziell (nicht signifikant) schlechtere Stimmung, hatten (b) während des Kopfrechnens eine erhöhte Herzrate und zeigten (c) einen veränderten Verlauf des Stresshormons Kortisols über die Zeit des Experiments (gleichbleibend im Vergleich zu einem Abfall in der Kontrollgruppe). Bei der 3. Schwellenmessung ergab sich ein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Die Stressgruppe war sensitiver für Mercaptoethanol als die Kontrollgruppe (vgl. Pacharra et al., 2016, Experiment 1).

Für das Modul ExpoLab „*Emotion*“ wurde daher erwartet, dass sich Auswirkungen von Stress in Verhalten (schnellere Reaktion nach negativer Rückmeldung, schlechtere Langzeitgedächtnisleistung vgl. Roozendaal & McGaugh, 2011), Physiologie (Herzrate und Kortisol erhöht) und Erleben (subjektive Anspannung und Stressempfinden erhöht) zeigen.

5.4.2 ExpoLab „Emotion“

62 gesunde, junge (18-35 Jahre) Probanden (Nichtraucher; 29 Frauen, 33 Männer) wurden in zwei unterschiedlichen Expositionsszenarien (0.3 ppm und 20-0 ppm) für jeweils 4 Stunden gegenüber Propionsäure exponiert (vgl. Ablaufplan, Abb. 25).

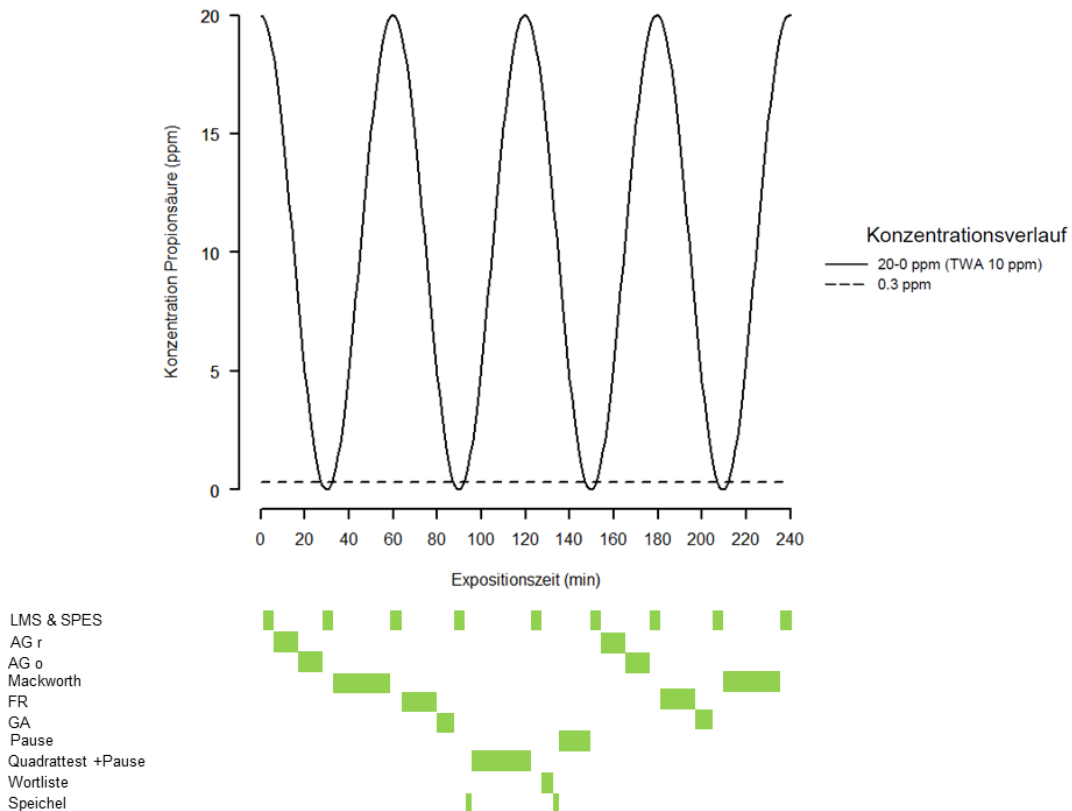


Abbildung 25 Expositionsszenarien (0,3 ppm: gestrichelte Linie und 20-0 ppm: durchgezogene Linie), Abfragen und Tests.

In diesem Modul ging es darum, die zeitgleiche Belastung durch die Exposition gegenüber einem Reizstoff plus emotionalen Stress experimentell zu simulieren. Als Modellsubstanz für das Experiment wurde der lokale Reizstoff Propionsäure gewählt. Im Zuge des von der DGUV finanzierten Projekts „Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belästigender‘ Effekte von Gefahrstoffen“ (FF228) dieser Arbeitsgruppe wurde bereits Propionsäure untersucht. Eine Reanalyse der Daten (Hey et al., 2009) zeigte, dass bei vierstündiger konstanter Exposition (10 ppm) die Hemmung einer irrelevanten, vorbereiteten Reaktion bei einer Flankierreizaufgabe durch die hohe Konzentration von Propionsäure gestört wird.

Mittlerweile ist Propionsäure in der Grenzwertsetzung (bei TWA = 10 ppm) mit dem Überschreitungsfaktor II versehen worden. Humandaten zu den Wirkungen von Propionsäure bei zulässigen Spitzenkonzentrationen von 20 ppm liegen bislang nicht vor.

Das Ziel der Experimente des Moduls ExpoLab „Emotion“ war es daher, für den Reizstoff Propionsäure (a) die Ergebnisse zur Reaktionshemmung zu replizieren und (b) die Effekte einer Ko-Exposition mit Stress zu untersuchen. Dabei wurde angenommen, dass eine erhöhte olfaktorische Sensitivität (siehe DynOlf „Emotion“) zu einer verstärkten chemosensorischen Wahrnehmung bzw. chemosensorisch vermittelten Beschwerden führt.

32 Probanden wurden zusätzlich stressinduzierenden Maßnahmen (vgl. Dickerson & Kemeny, 2004) ausgesetzt. Diese betrafen die Bereiche:

- o soziale Evaluation

- o Individuelle Überwachungskameras an allen Probandenarbeitsplätzen und Extraaufgabe bei der ein Versuchsleiter dem Probanden unmittelbar gegenüber steht und seine Leistung scheinbar beurteilt (Scheinmessung der Break-Up Time)
- o Ankündigung der sozialen Bewertung von Leistung, Mimik und Verhalten
- o Unkontrollierbarkeit
- o Falsche Leistungsrückmeldung in einer einfachen Reaktionszeitaufgabe (Quadrat-test)

Die Probanden in der Kontrollgruppe wurden nicht in deutlich sichtbarer Weise von Kameras am Arbeitsplatz beobachtet, der Quadrat-test wurde nicht bewertet und die Extraaufgabe wurde bei den Probanden dieser Gruppe durch eine Pause ersetzt. Wie bei DynOlf „Emotion“ wurden mehrere Speichelproben (vor, nach und während der Exposition) genommen, um den Kortisolspiegel sowohl der Kontrollgruppe als auch der Experimentalgruppe zu bestimmen. Vor der Exposition mussten alle Probanden eine Wortliste lernen, die während des Experiments einmal reproduziert werden musste. Bei den Probanden beider Gruppen wurde während des Experiments die Herzfrequenz überwacht und für bestimmte Phasen des Experiments ausgewertet. Vor und nach der Exposition wurde der Nasendurchfluss mittels Rhinomanometrie bestimmt und eine Nasallavage durchgeführt, um Einflüsse der Exposition auf die Nasenschleimhaut im Allgemeinen (Schwellungsverhalten) und spezielle Entzündungsindikatoren (u. a. Substanz P) zu bestimmen (vgl. z. B. Endbericht 2010, FP0267).

Die akute Stressinduktion (Quadrat-test mit falscher Rückmeldung und Break-up Time mit Leistungsbeurteilung) fand zwischen Minute 162 und Minute 172 der Exposition in der Stressgruppe statt. In der Kontrollgruppe gab es keine Leistungsrückmeldung für den Quadrat-test, die Extraaufgabe (Break-up Time) entfiel. Vor und nach der Exposition wurde Nasallavageflüssigkeit gewonnen und eine Rhinomanometrie durchgeführt. Während der Durchführung der Aufgabe zur Daueraufmerksamkeit wurde die Lidschlussfrequenz aufgezeichnet.

Es zeigten sich in den beiden Versuchsgruppen die erwarteten Effekte durch die experimentelle Stressinduktion (siehe Abb. 26 a und b).

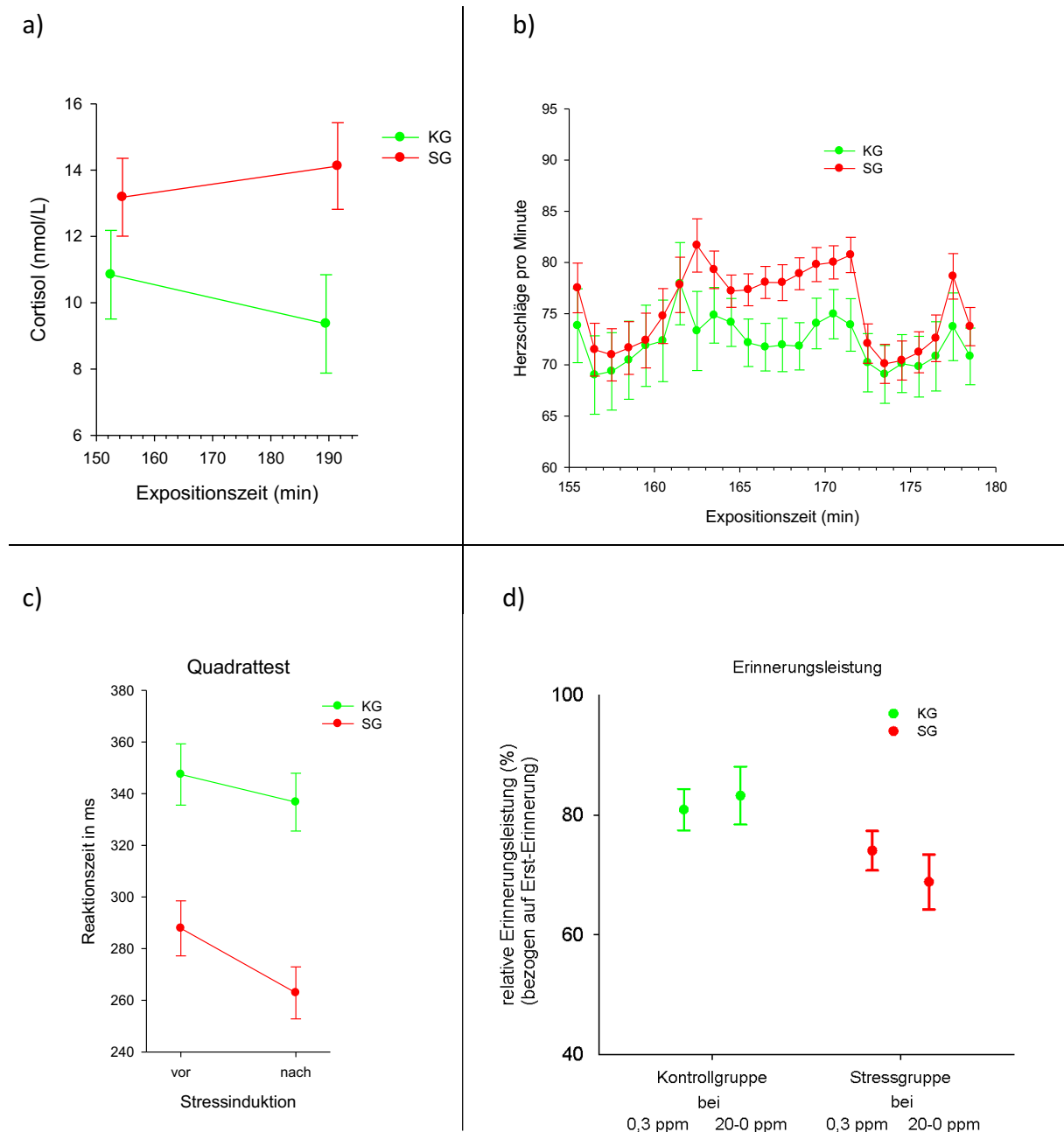


Abbildung 26 Physiologische (a, b) und behaviorale (c, d) Reaktionen auf die akute (und latente) Stress-induktion.

Beim Vergleich der Kortisolwerte vor und nach der akuten Stressinduktion (Abb. 27a) zeigte sich in der Kontrollgruppe ein, der Tagesrhythmik entsprechender, Abfall des Speichelkortisols. In der Stressgruppe ließ sich kein solcher Abfall erkennen. Die leichte Erhöhung des Kortisolspiegels in der Stressgruppe (im Vergleich zur Kontrollgruppe) vor der akuten Stressinduktion kann auf die latente Stressinduktion zurückzuführen sein. Den Einfluss der akuten Stressinduktion auf die Herzrate zeigt Abbildung 27b (Expositionsminute 162-172). Ein Einfluss der latenten Stressinduktion auf die Herzrate ist nicht zu beobachten. Auf der behavioralen Seite sieht man beim Quadrattest vor der Stressinduktion bereits eine schnellere Reaktion in der Stressgruppe (vermutlich als Folge der latenten Stressinduktion). Nach der akuten Stressinduktion wird die Reaktionszeit der Stressgruppe noch schneller, während sie bei der Kontrollgruppe nahezu gleich bleibt.

Die Stressgruppe zeigt eine schwächere Erinnerungsleistung der Wortliste als die Kontrollgruppe (Abbildung 26d, relative Erinnerungsleistung in Prozent, bezogen auf individuelle Erst-Erinnerung). Dieser Effekt ist unabhängig vom Expositionsszenario und kann nicht eindeutig auf akute oder latente Stressinduktion zurückgeführt werden.

In einer Nachbefragung (im Anschluss an die Exposition) bewertete die Stressgruppe die Situation im Labor als emotional anstrengender und stressiger.

Bei den regelmäßigen subjektiven Einschätzungen (LMS und SPES) zeigte sich kein systematischer Einfluss der Stressinduktion (Abbildung 27a-d).

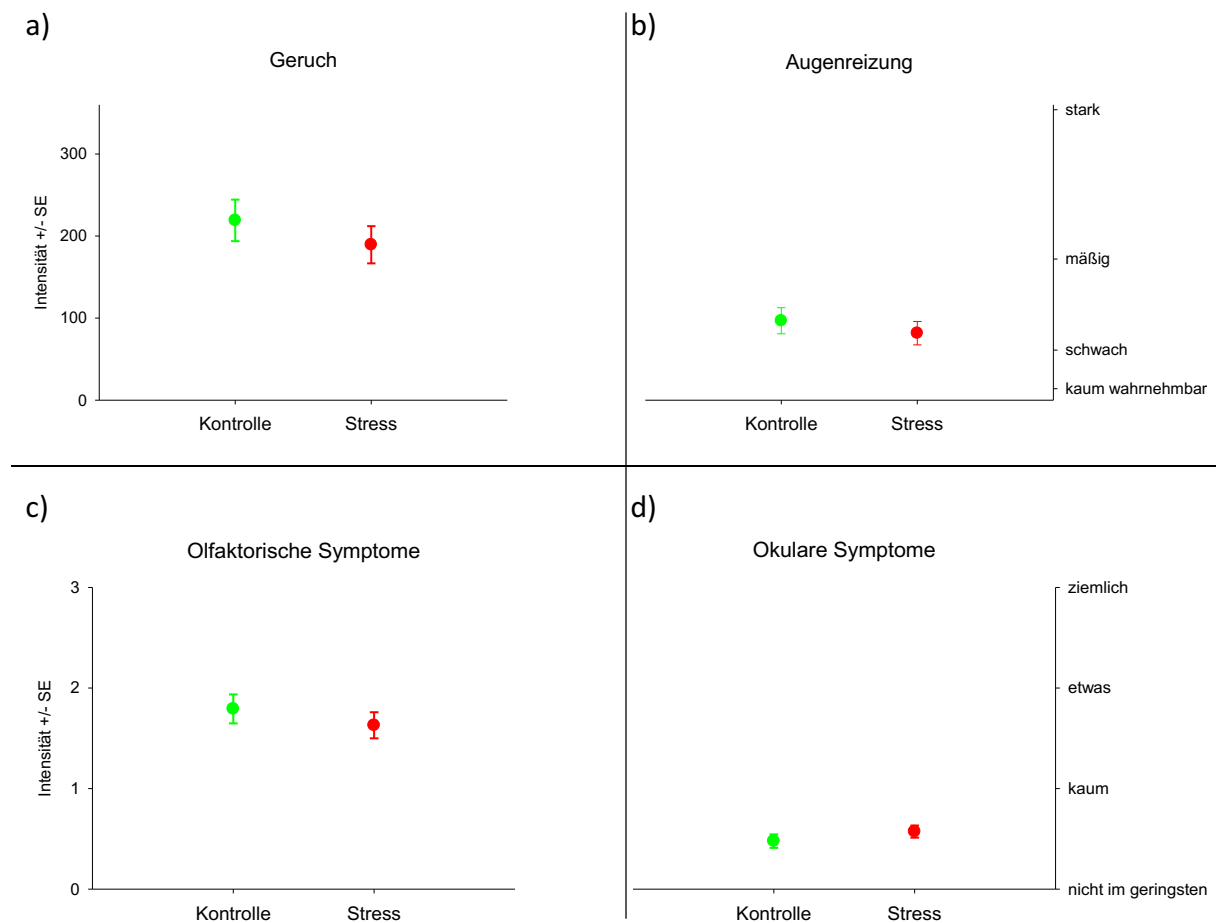


Abbildung 27 Durchschnittliche Einschätzung olfaktorischer (a, c) und trigeminaler (b, d) Intensitäten während der Exposition.

(a) Intensität des Geruchs, (b) Intensität der Augenreizung, (c) olfaktorische Symptome, (d) okulare Symptome.

Selbst in der Interaktion mit der Expositionszeit findet sich nahezu kein Einfluss der Stressinduktion auf die subjektiven Einschätzungen. Lediglich bei der Einschätzung der Beschwerden zeigen sich am Ende der Exposition gegenüber 2.5 ppm Ammoniak stärkere Angaben in der Stressgruppe.

Die olfaktorischen Einschätzungen spiegeln die Konzentration bzw. den Konzentrationsverlauf wider. Trigeminaler Einschätzungen spiegeln die Konzentrationsschwankungen nicht so

stark und erst nach einiger Expositionszeit wider.

Tabelle 2 liefert eine Übersicht der potentiellen Einflussfaktoren auf die untersuchten neurobehavioralen Tests. Stress hatte lediglich Auswirkungen auf zwei der untersuchten Tests. Sowohl bei der Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit als auch bei der Mackworth-Uhr führte Stress zu schnelleren Reaktionen, bei der Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit sogar zu weniger Fehlern. Das lässt sich durch einen erhöhten Aktivierungszustand erklären (vgl. Kortisollevel vor der akuten Stressinduktion). Die Expositionshöhe hatte lediglich einen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung. Verbesserungen zwischen der ersten und zweiten Messung lassen sich auf Lerneffekte zurückführen, die Verschlechterung bei der Flankierreizaufgabe vermutlich auf Ermüdung. Die Interaktionen zwischen Messung und Aufgabenart waren insofern zu erwarten, als unterschiedlich schwierige Aufgaben auch unterschiedliche Lerneffekte haben können. Die restlichen Interaktionen waren insofern fragwürdig, weil sie im Fall der Dreifachinteraktion bei der Mackworth-Uhr auf einen Ausreißer bei sieben etwa gleichen Messwerten zurückzuführen sind und bei den beiden anderen Interaktionen auf sehr geringen Abweichungen beruhen.

Tabelle 2 Übersicht der potentiellen Einflussfaktoren auf die untersuchten neurobehavioralen Tests

	Stress	Exposition	Messung	Aufgabenart
Arbeitsgedächtnis		Mehr Fehler bei hoher Exposition	Kürzere RT, weniger Fehler bei Messung 2	Objekte einfacher als Positionen
			Interaktion	
Geteilte Aufmerksamkeit	Kürzere RT, weniger Fehler bei Stress			Akustisch einfacher als visuell
			Interaktion	
			Interaktion Exposition*Aufgabenart	
Flankierreizaufgabe			Mehr Fehler bei Messung 2	Kompatibel einfacher als inkompatibel
			Interaktion	
			Interaktion Stress*Aufgabenart	
Mackworth-Uhr	Kürzere RT bei Stress		Kürzere RT bei Messung 2	
			Interaktion Stress*Exposition*Messung	

In den weiteren physiologischen Messungen (Nasallavage und Rhinomanometrie vor und nach der Exposition, Lidschlussfrequenz während der Exposition) zeigten sich zunächst keine Einflüsse von Stress oder Expositionsszenario. Bei der späteren Reanalyse (48 Probanden) zeigte sich jedoch im Gegensatz zu den Analysen des Zwischenberichts von 2014 eine Interaktion zwischen Stress und Exposition für die Lidschlussfrequenz (vgl. Pacharra et al., submitted c). Während die Lidschlussfrequenzen in beiden Stress-Bedingungen und in der hohen Konzentrationsbedingung bei der Kontrollgruppe in vergleichbarer Weise und auf ähnlichen Niveau ansteigen, bleiben die Lidschlussfrequenzen in der Kontrollgruppe bei der niedrigen Konzentrationsbedingung über die Zeit auf dem Anfangsniveau (vgl. Pacharra et al., submitted c).

Bei der Anwendung der eingesetzten neurobehavioralen Tests und subjektiven Einschätzungen treten üblicherweise sogenannte Reihenfolgeeffekte auf. Diese Effekte hängen mit den wiederholten Messungen an gleichen Personen zusammen. Dabei spielt es eine Rolle, welches Expositionsszenario am ersten Versuchstag untersucht wird. Da am ersten Versuchstag noch andere Einflüsse wie Neuartigkeit der Situation oder Aufregung bei den Probanden

Auswirkungen auf die Ergebnisse haben, kommt es am ersten Tag zu systematischen Fehleinschätzungen. Einen weiteren Einfluss haben Lerneffekte. Diesen Fehleinschätzungen kann nur durch eine systematische Variation der Expositionsbedingungen über die Tage entgegen gewirkt werden, indem jede Expositionsbedingung am ersten Tag mit der gleichen Anzahl von Probanden untersucht wird. Diese systematische Variation der Expositionsbedingungen wurde in allen Projekten der beteiligten Arbeitsgruppen durchgeführt und eine Gleichbesetzung der Reihenfolgegruppen sichergestellt.

Obwohl physiologische Stressreaktionen erzeugt werden konnten, ist unklar, ob der hier evozierte Stress vergleichbar ist mit dem an einem Arbeitsplatz. Im Experiment hatte die soziale Überwachung oder auch die schlechte Rückmeldung, im Gegensatz zur Arbeitswelt, keinerlei ernsthafte negative Konsequenzen. Außerdem erwies es sich als schwierig, die Stressinduktion über falsche Rückmeldungen über mehrere Tage aufrecht zu erhalten, da einige Probanden bereits am zweiten Tag Zweifel an der falschen Rückmeldung hatten. Besser als ein Messwiederholungsdesign wäre hier eine Untersuchung unabhängiger Stichproben in den einzelnen Stressbedingungen. Das würde aber eine stark erhöhte Anzahl von Probanden erfordern, da jede untersuchte Bedingung mit einer randomisierten Gruppe (mindestens 15 Probanden) besetzt werden müsste. Aus ökonomischen Gründen entschieden wir uns, nur den Faktor Stress als Zwischensubjekt-Faktor zu untersuchen, nicht aber die Expositionsbedingung.

5.5 EpiReiz „Inflammation“

Der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Naphthalin wurde in Deutschland im Jahr 2011 um den Faktor 100 auf $0,5 \text{ mg/m}^3$ bzw. $0,1 \text{ ppm}$ gesenkt. In zahlreichen anderen Ländern einschließlich Österreich gilt ein Luftgrenzwert von 50 mg/m^3 . Um Langzeitwirkungen von Naphthalin an Arbeitsplätzen zu untersuchen, führte das IPA mit finanzieller Unterstützung des Verbands der europäischen Schleifmittelproduzenten (FEPA), der Verwaltungs-Berufsgenossenschaft (VBG) und der Berufsgenossenschaft Energie, Textil, Elektro und Medienerzeugnisse (BG ETEM) eine Querschnittstudie zu gesundheitlichen Effekten von Naphthalin durch. Das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) führte mit Unterstützung durch die Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA) in Österreich, die VBG und die BG ETEM die Expositionsmessungen durch. Die Studie wurde in der Zeit vom 20.07. bis zum 23.10.2014 in fünf Betrieben der Schleifmittelherstellung (3 in Deutschland, 2 in Österreich) im Cross-Week-Design durchgeführt.

Am Montag vor Schichtbeginn und am Donnerstag nach Schichtende wurden mittels einer HNO-ärztlichen Untersuchung der Nase klinische Anzeichen und mit der Analyse von Mediatoren in der nasalen Lavage, im Sputum und im Blut subklinische Anzeichen für eine Reizung/Entzündung bzw. einer Schädigung der Nasenschleimhaut untersucht. Zudem wurden die subjektive Beurteilung der Geruchs- und Reizwirkung von Naphthalin sowie Gewöhnungseffekte und ein möglicher Healthy-Worker-Effekt erfasst.

Ziel der Querschnittstudie war es festzustellen, ob bei Beschäftigten, die während ihrer Tätigkeit zeitweise einer über dem deutschen Arbeitsplatzgrenzwert liegenden Naphthalinbelastung in der Atemluft ausgesetzt sind, akute oder chronische Effekte am nasalen Epithel zu

beobachten sind. Die Ergebnisse der Studie dienen dazu, die Datenlage zu adversen Effekten von Naphthalin um qualitätsgesicherte Humandaten zu ergänzen, um die Basis für eine evidenzbasierte Ableitung eines MAK/AGW-Wertes zu verbreitern.

An der Studie nahmen 32 gegenüber Naphthalin exponierte, nicht rauchende, männliche Beschäftigte teil. Die 31 Kontrollpersonen (ebenfalls seit mind. 1 Jahr Nichtraucher) wurden in denselben Betrieben rekrutiert und waren seit mindestens 10 Jahren nicht gegenüber Naphthalin sowie anderen toxischen Substanzen exponiert. Ebenso wurde eine aktuelle Exposition durch reizend wirkende Substanzen ausgeschlossen. Im Hinblick auf die Abklärung eines möglichen irritativen oder entzündlichen Effekts auf die Atemwege stellt in dem von uns untersuchten Kollektiv Naphthalin die so dominante Exposition dar, so dass quasi von einer Monoexposition auszugehen ist.

Zur Ermittlung der Naphthalinexposition in der Luft wurden am Donnerstag während der Arbeitsschicht stationäre Messungen und bei den Studienteilnehmern personengetragene Messungen durchgeführt, wobei sowohl Schichtmittelwerte als auch Spitzenexpositionen über Kurzmessungen ermittelt wurden. Zusätzlich wurde durch Bestimmung von 1- und 2-Naphthol-Summenwerten in Vor- und Nachschicht-Urinproben ein biologisches Monitoring durchgeführt.

Insgesamt korrelieren die Ergebnisse der stationären Messungen gut mit denen der personengetragenen Schichtwerte, und auch die Schichtmittelwerte und die Kurzmesswerte korrelieren gut miteinander. Aus der detaillierten Analyse einzelner Arbeitsvorgänge ergeben sich effektive Ansätze zur Reduktion der Naphthalinexposition. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass für die Abschätzung der schichtbezogenen Naphthalinexposition im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung das Biologische Monitoring ein adäquates Instrument darstellt.

Auf Basis der Ergebnisse des Luft- und Biomonitorings sowie unter Berücksichtigung der arbeitsanamnestischen Untersuchung wurden die Studienteilnehmer in die Gruppe der hoch Exponierten, der moderat Exponierten und der Kontrollen unterteilt. Die personengetragen gemessenen Schichtmittelwerte der Naphthalinkonzentrationen in der Luft lagen in der Kontrollgruppe unter dem in Deutschland geltenden AGW von $0,5 \text{ mg/m}^3$ (Median: $0,13 \text{ mg/m}^3$; Mittelwert $0,15 \text{ mg/m}^3$; Wertebereich: $0,05 - 0,36 \text{ mg/m}^3$), in der Gruppe der moderat Exponierten (Nachbarschaftsexpositionen, gelegentlicher Aufenthalt im Expositionsbereich) in der Größenordnung des in Deutschland geltenden AGWs (Median: $0,59 \text{ mg/m}^3$; Mittelwert: $0,66 \text{ mg/m}^3$; Wertebereich $0,20$ bis $1,22 \text{ mg/m}^3$) und in der Gruppe der hoch Exponierten (Arbeitsbereiche Mischen und Sieben sowie Formen und Pressen) über dem deutschen AGW, jedoch unterhalb des in zahlreichen anderen Ländern einschl. Österreich geltenden AGWs von 50 mg/m^3 (Median: $6,30 \text{ mg/m}^3$; Mittelwert: $6,97 \text{ mg/m}^3$; Wertebereich: $2,46 - 11,58 \text{ mg/m}^3$). Zusätzlich wurde ein Vergleich der Kontrollpersonen mit den exponierten Beschäftigten (moderat und hoch Exponierte zusammengefasst) durchgeführt.

Zur Abklärung möglicher irritativer und entzündlicher Effekte wurden folgende klinische Zielparameter untersucht: Subjektive akute und chronische Beschwerden und Symptome sowie Geruchswahrnehmung mittels qualitätsgesicherter, standardisierter Fragebögen; Riechfähigkeit mittels standardisiertem Sniffin' Sticks- Test; Beurteilung der Nasenschleimhaut mittels HNO-ärztlicher Endoskopie einschl. Foto-Dokumentation mit verblindeter Beurteilung durch

zwei unabhängige Fachärzte; Schwellungszustand der Nasenschleimhaut mittels Rhinometrie; intranasale Wahrnehmungsschwelle von Stromreizen und CO₂-Reizen (trigeminale Reizschwelle); Bestimmung von subklinischen Markern in der Nasalspülflüssigkeit und in induziertem Sputum (u.a. Leukozyten einschl. Subpopulationen; Interleukin 6 und 8, Clara-Cell-Protein 16, Matrixmetalloprotease (MMP)-9, Tissue-inhibitors of metalloproteinases (TIMP)-1).

Die Untersuchungsergebnisse wurden sowohl im Vergleich der drei Expositionsgruppen an den beiden Untersuchungstagen als auch für jede Untersuchungsgruppe im Wochenverlauf statistisch ausgewertet. Als Ergebnis lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Naphthalin bei akuter Exposition reizend an Nase und Augen wirkt. Der Geruch von Naphthalin wird als intensiv und unangenehm eingestuft. Gewöhnungseffekte sind nicht erkennbar. Bei den nachgewiesenen Effekten handelt es sich im Wesentlichen um kurzfristige sensorische Reizeffekte, die überwiegend bei akuter Exposition in der Gruppe der moderat und auch der hoch Exponierten auftreten und zum Teil stark ausgeprägt sind, jedoch nach Ende der akuten Exposition reversibel sind. Vereinzelt zeigen sich auch klinische und subklinische Anzeichen für irritative bzw. entzündliche Effekte an der Nase; als relevant ist insbesondere der signifikante Anstieg klinisch nachweisbarer irritativer Effekte auf die Nasenschleimhaut im Wochenverlauf sowohl in der Gruppe der moderat als auch der hoch Exponierten einzuschätzen.

Die Studienergebnisse legen insgesamt nahe, dass bereits Naphthalinexpositionen in der Größenordnung, wie sie in der moderat exponierten Gruppe vorgekommen sind, d.h. im Bereich um 0,5 bis 1,5 mg/m³, zumindest schwache reversible Reizwirkungen hervorrufen. Chronische, insbesondere auch klinische Effekte waren dagegen – auch bei den hoch Exponierten - nicht erkennbar.

6. Bewertung der Ergebnisse

Dadurch, dass vom ursprünglichen Plan abgewichen und bei einigen Fragestellungen mehr Probanden untersucht wurden, konnten nun statistisch stärker abgesicherte Ergebnisse erreicht werden. Im Wesentlichen werden zwar die Ergebnisse repliziert, die bereits mit kleineren Stichproben erzielt wurden. Durch die größere Anzahl von Versuchspersonen wird aber die Wahrscheinlichkeit zufälliger Signifikanzen reduziert und die Daten sind deutlich besser zu interpretieren.

Kumulative Effekte der Exposition gegenüber einem Reizstoff konnten über den Zeitraum von einer Arbeitswoche nicht gezeigt werden. Möglicherweise ist der Beobachtungszeitraum zu kurz gewählt. Längere Beobachtungszeiträume können allerdings aus ökonomischen Gründen nicht im Experiment realisiert werden. Hier könnten epidemiologische Studien ansetzen. Möglicherweise ist durch die vierstündige Exposition pro Tag im Gegensatz zu einer Acht-Stunden-Schicht noch genügend Zeit zur Erholung vorhanden. Daher erscheint es für zukünftige Forschungen interessant, die Auswirkungen kürzerer und längerer Tagesexpositionszeiten miteinander zu vergleichen, um zu sehen, ob für bestimmte Fragestellungen ökonomische kurze Expositionen genauso gut geeignet sind wie längere.

Es hat sich auch in diesem Forschungsprojekt gezeigt, dass vor allem die vierte Expositionsspitze des lokalen Reizstoffes Ethylacrylat zu einer Erhöhung der Blinzelfrequenz führt, was

als Indikator einer akuten Reizung angesehen wird. Dieses Ergebnis repliziert vorherige Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe. Offenbar kommt der letzten Spitze einer Exposition eine besondere Bedeutung bei der Bewertung der Adversität zu. Bisher ist der Einfluss von Spitzenexpositionen in diesem und vorangegangenen Forschungsprojekten dieser Arbeitsgruppe immer mit vier Expositionsspitzen in einer vierstündigen Exposition gegenüber einem lokalen Reizstoff untersucht worden. Dies geschah konform mit den Regeln für Spitzenbegrenzungen bezogen auf eine Acht-Stundenschicht. Zukünftig sollte daher ein besonderes Augenmerk auf Expositionsspitzen und ihre zeitliche Struktur gelegt werden. Es bleibt unklar, ob die adversen Effekte (signifikante Erhöhung der Lidschlussfrequenz) im Menschen immer erst nach vier Spitzen auftreten.

Die Untersuchung von Personen mit genereller Geruchsempfindlichkeit hat sich als schwierig erwiesen, da mit den angelegten, strengen Kriterien eine Rekrutierung von Probanden in angemessener Menge schwierig ist. Diejenigen empfindlichen Personen, die in diesem Forschungsprojekt teilgenommen haben, unterschieden sich in der Geruchsbewertung nicht von den normalempfindlichen Personen. Es ist fraglich, ob sich sehr empfindliche Personen überhaupt dazu bereiterklären würden, an einer solchen Expositionsstudie teilzunehmen. Dennoch sind Sensitivitätsunterschiede weiterhin ein interessantes Thema, obwohl auf den Allergiestatus nur geringfügige Effekte zurückzuführen waren. Das Ausbleiben stärkerer Effekte kann dabei möglicherweise auf die Heterogenität der Allergikergruppe im Hinblick auf die Stärke der Allergie (RAST-Klasse) zurückzuführen sein. Eine Untersuchung von Allergikern mit stärkeren Allergien (in Bezug auf die RAST-Klasse) wäre eine interessante weiterführende Forschungsfrage.

Obwohl es durch die Methodenerweiterung im Modul DynOlf „Atem“ gelungen ist, individuelle Atemvolumina den Atembewegungen zuzuordnen, erscheint dieses Verfahren zurzeit noch zu aufwändig, um es sinnvoll in die Bewertung von lokalen Reizstoffen einzubeziehen. Dennoch ist gerade die Atemtiefe und der Atemumsatz ein wichtiger Faktor, der bei der Bewertung von lokalen Reizstoffen berücksichtigt werden sollte. Bei erhöhtem Atemumsatz dürfte ein Arbeitsstoff eher lokale Reizungen auslösen als bei Ruheatmung. Es ist daher fraglich, wie gut Erkenntnisse, die bei Ruheatmung gewonnen wurden, auf Arbeitsplätze mit körperlicher Belastung zu übertragen sind.

Es ist in diesem Forschungsprojekt gelungen, Stress während der Simulation einer Arbeitsschicht zu erzeugen. Dies belegen die physiologischen Messungen. Es handelte sich dabei allerdings um einen leichten Stress, da das Verhalten in der experimentellen Situation, im Gegensatz zur Arbeitssituation, keine Konsequenzen für den betroffenen hatte, die über das Experiment hinausgingen. Hier müssten epidemiologische Studien ansetzen, die arbeitsbezogenen Stress über einen längeren Zeitraum berücksichtigen.

Zusammengefasst haben die Module des Forschungsprojekts wichtige Erkenntnisse für die Bewertung der Adversität lokaler Reizstoffe geliefert. Im Hinblick auf Zeitextrapolation von kurzen Expositionen gegenüber lokalen Reizstoffen in Arbeitskontexten auf längere Expositionen wurde wissenschaftliches Neuland erschlossen. Es wurden zum ersten Mal Faktoren wie generelle Empfindlichkeit und Allergiestatus im Hinblick auf Arbeitssituationen unter-

sucht. Die besondere Rolle von Expositionsspitzen für adverse Effekte konnte zum wiederholten Mal nachgewiesen werden und sollte in der Grenzwertsetzung im Hinblick auf Überschreitungsfaktoren eine besondere Bedeutung haben.

7. Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die Umsetzung und Verwertung der Ergebnisse erfolgt kontinuierlich. Viele Studienergebnisse bilden die Grundlage für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten durch die DFG MAK-Kommission und den UAIII des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS). Aus dem laufenden Projekt können hier exemplarisch die Absenkung der MAK-Werte für Ethylacrylat (von 5 auf 2 ppm) und 2-Ethylhexanol (von 20 auf 10 ppm) genannt werden. Neben der direkten Verwendung der „Einzelergebnisse“ für konkrete AGWs und MAK-Werte dienen unsere Studien häufig als Analogiebetrachtungen für andere, strukturähnliche Reizstoffe. Diese Form des „read-across“ ist häufig bei der Begrenzung von Spitzenexpositionen notwendig. Hier wurden beispielsweise unsere Publikationen und Berichte zu Cyclohexylamin häufig zur Ableitung eines Überschreitungsfaktors von 2 für andere Amine verwendet. Die aktuell publizierten und eingereichten Manuskripte (siehe Pacharra et al.) greifen vor allem konzeptionelle Themen auf, die für die Geruchs- und Reizstoff-Forschung allgemein von Bedeutung sind. Vor allem die Ergebnisse zum Einfluss von Stress auf die Geruchswahrnehmung und auf Reizeffekte sind von allgemeiner, wissenschaftlicher Relevanz. Sie helfen möglicherweise aber auch in der betrieblichen Diskussion zu Geruchsbelästigung am Arbeitsplatz, die vor allem durch die MitarbeiterInnen des IPA geführt wird. An den Kreis der Anwender richten sich auch die geruchs- und reizstoffbezogenen Artikel, die im IPA-Journal in den vergangenen Jahren publiziert wurden. Diese Form der Verbreitung soll auch für die Ergebnisse des nun abgeschlossenen Projektes genutzt werden. Auf dem DGUV-Forum Forschung Extra am 28. und 29. Juni 2016 werden im Rahmen des Symposiums „Gefahrstoff-Forschung – Gerüche und Reizstoffe“ die wesentlichen Studienergebnisse einer breiten Öffentlichkeit vorgestellt. Durch diesen Verbreitungsplan sollen auch die Akteure der Gesundheitsprävention in der betrieblichen Praxis besser über die Forschungsergebnisse informiert werden.

8. Veröffentlichungen

- Brüning, T.; Bartsch, R.; Bolt, H. M.; Desel, H.; Drexler, H.; Gundert-Remy, U.; Hartwig, A.; Jäckh, R.; Leibold, E.; Pallabies, D.; Rettenmeier A. W.; Schlüter, G.; Stropp, G.; Sucker, K.; Triebig, G.; Westphal, G.; van Thriel, C.: Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits
Arch Toxicol 88: 1855-1879 (2014)
- Juran, S. A.; van Thriel, C.; Kleinbeck, S.; Schäper, M.; Falkenstein, M.; Iregren, A.; Johanson, G.: Neurobehavioral performance in human volunteers during inhalation exposure to the unpleasant local irritant cyclohexylamine
Neurotoxicology 33: 1180-1187 (2012)
- Kleinbeck, S.; Schäper, M.; Juran, S. A.; Kiesswetter, E.; Blaszkewicz, M.; Golka, K.; Zimmermann, A.; van Thriel, C.: Odor thresholds and breathing changes of human volunteers as consequences of sulphur dioxide exposure considering individual factors
Saf Health Work 2: 355-364 (2011)
- Kleinbeck, S.; Riether, N.; Schäper, M.; van Thriel, C.: Risikoeinschätzung von stinkenden Arbeitsstoffen: Subjektive und objektive Indikatoren adverser Wirkungen
In: Dokumentation der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. : 52. wissenschaftliche Jahrestagung, 14.-17. März 2012 in Göttingen (S. 341-344) / Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. [Hrsg.]. Göttingen: Univ., 2012
- Kleinbeck, S; Pacharra, M; Schäper, M; Blaszkewicz, M; Golka, K; van Thriel, C: Kann man der Nase trauen? Zur Reliabilität wiederholter Geruchseinschätzungen und zum Einfluss von Kontextfaktoren
In: Güntürkün G (Hrsg.): 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, 21.-25.09.2014, Ruhr-Universität Bochum. Abstracts (S 38-39). Lengerich: Pabst Science Publ., 2014
- Kleinbeck, S; van Thriel, C: The impact of context and vapor concentration on odor perceptions: Sometimes an odor is less annoying
In: Golka K, Ickstadt K, Selinski S, Wilhelm M (eds.): EnTox. Environmental Toxicology in North Rhine-Westphalia, Germany – Interdisciplinary research activities in toxicology, statistic, hygiene and medicine. Scientific symposium, Dortmund, May 7-8, 2015. Abstracts (p 20). Dortmund: IfADo, 2015
- Monse, C; Sucker, K; van Thriel, C; Broding, HC; Jettkant, B; Berresheim, H; Wiethage, T; Käfferlein, H: Considerations for the design and technical setup of a human whole-body exposure chamber
InhalToxic 24: 99-108 (2012)
- Pacharra, M.; Kleinbeck, S; Schäper, M; van Thriel C: The smell of roses or of cigarettes: which personal characteristics are associated with the awareness of either positive or negative odors?
In: Güntürkün G (Hrsg.): 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, 21.-

25.09.2014, Ruhr-Universität Bochum. Abstracts (S 38). Lengerich: Pabst Science Publ., 2014

Pacharra, M; Kleinbeck, S; Schäper, M; Blaszkewicz, M; Golka, K; van Thriel C: If you're stressed, will workplace chemicals start to stink more?

In: Güntürkün G (Hrsg.): 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, 21.-25.09.2014, Ruhr-Universität Bochum. Abstracts (S 66). Lengerich: Pabst Science Publ., 2014

Pacharra, M; van Thriel C: Interindividual differences in chemosensory perception: Towards a better understanding of perceptual ratings during chemical exposures.

In: Golka K, Ickstadt K, Selinski S, Wilhelm M (eds.): EnTox. Environmental Toxicology in North Rhine-Westphalia, Germany – Interdisciplinary research activities in toxicology, statistic, hygiene and medicine. Scientific symposium, Dortmund, May 7-8, 2015. Abstracts (S 19). Dortmund: IfADo, 2015

Pacharra, M; Schäper, M; Kleinbeck, S; Blaszkewicz, M; Wolf, OT; van Thriel, C: Stress lowers the detection threshold for foul-smelling 2-mercaptoethanol

Stress 19(1): 18-27 (2016)

Pacharra, M; Schäper, M; Kleinbeck, S; Blaszkewicz, M; van Thriel, C: Olfactory acuity and automatic associations to odor words modulate adverse effects of ammonia

Chemosens Percept (epub):1-10 (2016)

Pacharra, M; Kleinbeck, S; Schäper, M; Juran, S; Hey, K; Blaszkewicz, M; Lehmann, ML; Golka, K; van Thriel, C: Interindividual differences in chemosensory perception: Towards a better understanding of perceptual ratings during chemical exposures.

J Toxicol Environ Health A (submitted a)

Pacharra, M; Kleinbeck, S; Schäper, M; Blaszkewicz, M; van Thriel, C: Multidimensional assessment of self-reported chemical intolerance and its impact on chemosensory effects during ammonia exposure.

Int Arch Occup Environ Health (submitted b)

Pacharra, M; Schäper, M; Kleinbeck, S; Blaszkewicz, M; Golka, K; van Thriel C: Neurobehavioral effects of exposure to propionic acid revisited – Does psychosocial stress interfere with distractive effects in volunteers?.

Neurotoxicology (submitted c)

Schäper, M; Kleinbeck, S; Blaszkewicz, M; Golka, K; van Thriel, C: Reizstoffe am Arbeitsplatz: Alterseffekte und olfaktorische Moderatoren

In: VerANTWORTung für die Arbeit der Zukunft: 61. Kongress der Gesellschaft für Arbeitswissenschaft, 25.-27. Febr. 2015, Karlsruhe (S. Beitrag A.1.23 (6 S.)) / GfA, Gesellschaft für Arbeitswissenschaft e.V. [Schriftltg.: Matthias Jäger]. Dortmund: GfA-Press, 2015

van Thriel, C; Pacharra, M; Schäper, M; Golka, K; Blaszkewicz, M; Kleinbeck, S: Chemosensorische Effekte durch chemische Arbeitsstoffe – sind ältere Arbeitnehmer empfindlicher?

In: Güntürkün G (Hrsg.): 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, 21.-25.09.2014, Ruhr-Universität Bochum. Abstracts (S 39). Lengerich: Pabst Science Publ., 2014

van Thriel, C; Sucker, K; Pallapies, D; Schlüter, G; Stropp, G; Bartsch, R; Hartwig, A; Brüning, T: Reizstoffe im Fokus: AG "Grenzwertableitung bei lokalen Effekten"
IPA-Journal (Nr. 3): 9-11 (2011)

9. Literaturliste

- Bailer, J; Witthoft, M; Rist, F: The Chemical Odor Sensitivity Scale: Reliability and validity of a screening instrument for idiopathic environmental intolerance
J Psychosom Res 61(1): 71-79 (2006)
- Beaulieu, HJ; Schmerber, KR: M-Pyrol(TM) (NMP) use in the microelectronics industry.
Appl Occup Environ Hyg. 6 (10): 874-880 (1991)
- Dickerson, SS; Kemeny, ME: Acute stressors and Kortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research
Psychol Bull 130(3): 355-391 (2004)
- Ernstgard, L; Iregren, A; Juran, S; Sjogren, B; van Thriel, C; Johanson, G: Acute effects of exposure to vapours of standard and deaeromatized white spirits in humans. 2. Irritation and inflammation
J Appl Toxicol 29(3): 263-274 (2009)
- Green, B G; Dalton, P.; Cowart, B; Shaffer, G; Rankin, K; Higgins, J: Evaluating the 'Labeled Magnitude Scale' for measuring sensations of taste and smell.
Chem Senses 21(3): 323-34 (1996)
- Hey, K; Juran, S; Schäper, M; Kleinbeck, S; Kiesswetter, E; Blaszkewicz, M; Golka, K; Brüning, T; van Thriel, C: Neurobehavioral effects during exposures to propionic acid-An indicator of chemosensory distraction?
Neurotoxicology 30(6): 1223-1232 (2009)
- Iregren, A: Computer-assisted testing.
In Occupational Neurotoxicology, edited by L. G. Costa and L. Manzo. Boca Raton: CRC Press (1998)
- Kiesswetter, E; Sietmann, B; Zupanic, M; van Thriel, C; Golka, K; Seeber, A: Verhaltenstoxikologische Aspekte der Prävalenz und Ätiologie "multipler chemischer Sensitivität"
Allergologie 22: 719-735 (1999)
- Kiesswetter, E; van Thriel, C.; Schäper, M; Blaszkewicz, M; Seeber, A: Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol
Environm Toxicol Pharmacol 19: 531-541 (2005)
- Kleinbeck, S; Schäper, M; Juran, SA; Kiesswetter, E; Blaszkewicz, M; Golka, K; Zimmermann, A; van Thriel, C: Odor thresholds and breathing changes of human volunteers as consequences of sulphur dioxide exposure considering individual factors
Saf Health Work 2: 355-364 (2011)
- Kopp, B; Mattler, U; Goertz, R; Rist, F. N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 99 (1): 19-27 (1996)
- Kuhlmann, S; Piel, M.; Wolf, O T: Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men.
J. Neurosci. 25(11): 2977-2982 (2005)

- Langen, U; Schmitz, R; Steppuhn, R: Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 56: 698-706 (2013)
- Miller, RR; Young, JT; Kociba, RJ; Keyes, DG; Bodner, KM; Calhoun, LL; et al: Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethyl acrylate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice Drug Chem Toxicol 8(1-2): 1-42 (1985)
- Nordin, S; Millqvist, E; Löwhagen, O; Bende, M: The chemical sensitivity scale: Psychometric properties and comparison with the noise sensitivity scale. J Environ Psychol 23:359-367 (2003)
- Pacharra, M; Schäper, M; Kleinbeck, S; Blaszkewicz, M; Wolf, OT; van Thriel, C: Stress lowers the detection threshold for foul-smelling 2-mercaptoethanol. Stress 19(1):18-27 (2016)
- Pacharra, M; Schäper, M; Kleinbeck, S; Blaszkewicz, M; Golka, K; van Thriel, C: Neurobehavioral effects of exposure to propionic acid revisited – Does psychosocial stress interfere with distractive effects in volunteers? Neurotoxicology (submitted c)
- Parasuraman, R; Warm, J S; See, J E: Brain systems of vigilance. In The attentive brain, edited by R. Parasuraman. Cambridge (MA): MIT Press (2000)
- Roosendaal, B; McGaugh, JL: Memory modulation. Behav Neurosci 125: 797-824 (2011)
- Salpietro, C; Cuppari, C; Grasso, L; Tosca, MA; Miraglia Del Giudice, M; La Rosa, M; Marseglia, GL; Salpietro, A; Ciprandi, G: Nasal high-mobility group box-1 protein in children with allergic rhinitis Int Arch Allergy Immunol 161 (2): 116-121 (2013)
- Schäper, M; Kiesswetter, E; van Thriel, C: Breathing changes - a physiological measure of annoyance from airborne chemicals In: Meeting of the International Neurotoxicology Association 10, 2005, Haikko, Finland p88 (2005)
- Shusterman, D; Murphy, MA; Balmes, J: Differences in nasal irritant sensitivity by age, gender, and allergic rhinitis status Int Arch Occup Environ Health 76 (8): 577-583 (2003)
- Smeets, MA; Bulsing, PJ; van Rooden, S; Steinmann, R; de Ru, JA; Ogink, NW; van Thriel, C; Dalton, PH: Odor and irritation thresholds for ammonia: a comparison between static and dynamic olfactometry. Chem Senses 32 (1): 11-20 (2007)
- Smeets, MA; Schifferstein, HN; Boelema, SR; Lensvelt-Mulders, G: The Odor Awareness Scale: A New Scale for Measuring Positive and Negative Odor Awareness. Chem Senses 33(8):725-734 (2008)

von Dawans, B; Kirschbaum, C; Heinrichs, M: The Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G):
A new research tool for controlled simultaneous social stress exposure in a group format.
Psychoneuroendocrinology 36 (4):514-522 (2011)