

Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten für sensorische Irritantien und Reizstoffe der oberen Atemwege

Rüdiger Bartsch

Wissenschaftliches Sekretariat
DFG-Arbeitsstoffkommission

Arbeitsplatzgrenzwerte für Stoffe mit Wirkung an den oberen Atemwegen/Augen

Vorgehen bezieht sich nur auf den **oberen Atemtrakt**/Augen weil Reizwirkung/Effekte in unteren Atemwegen mechanistisch weniger einheitlich (Partikeleffekte, Lungenödem, bronchiale Hyperreagibilität)

➔ unterer Atemtrakt meistens erst bei höheren Konzentrationen als obere Atemwege betroffen

Arbeitsplatzgrenzwerte für Stoffe mit Wirkung an den oberen Atemwegen/Augen

43% aller MAK-Werte beruhen auf Wirkung an Atemwegen/Augen

1. Studien an Probanden

2. Erfahrungen am Arbeitsplatz

3. Studien am Tier

Reizwirkung – Definitionen

1. Sensorische Reizwirkung

Subjektive Empfindung ohne histopathologisches/objektiv beobachtbares Korrelat

- z.B. brennendes Gefühl in Nase/Auge
- schnell reversibel
- weitgehend **konzentrationsabhängig**, weniger zeitabhängig

2. „Gewebereizwirkung“

Morphologisch erfassbare adverse Veränderung in den Geweben der **oberen** Atemwege

- z.B. Entzündung/Nekrose in Nasenepithelien
- reversibel oder irreversibel
- kann **zeitabhängig** sein

Probandenstudien

- Exposition gegen definierte Konzentrationen in Expositions-kammer
- Zeiträume 5 Min – 8 Stunden

Abfrage von **subjektiven** Symptomen zu verschiedenen Zeiten während der Exposition

- Auge – Nase (Reizung – Geruchsintensität – Lästigkeit)
- Bewertung mit (standardisierten) Skalen durch die Probanden
gar nicht – kaum – etwas – **mäßig** – **stark** – **sehr stark**

Erfassung von **objektiven** Symptomen, z.B.

- Lidschlussfrequenz
- Augenrötung
- Rhinomanometrie (nasaler Atemwegswiderstand)
- Entzündungsmediatoren in Nasenspülflüssigkeit

Probandenstudien – Vorteile/Nachteile

Vorteile:

- Exposition ist genau definiert (konstante Konzentration, Expositionsspitzen)
- sensorische Reizung erfassbar
- NOAEC für sensorische Reizung (Ausmaß der Symptome)
- Extrapolation auf den Menschen nicht nötig

Nachteile:

- kein standardisierter Test (Dauer, Symptomzahl, Probandenzahl)
- nur akute Wirkung
- oft nur subjektive Symptome erfasst
- Geruch spielt eine Rolle bei subjektiver Bewertung der Reizwirkung

Arbeitsplatzstudien

Oft initiiert, wenn Reizwirkung am Arbeitsplatz auffällt

Abfrage von **subjektiven** Symptomen während der Arbeitszeit oder retrospektiv

- Auge – Nase – Hals - Lunge

Arbeitsplatzstudien – Vorteile/Nachteile

Vorteile:

- chronische Exposition abgedeckt
- wenn NOAEC → Arbeitsplatzgrenzwert direkt ableitbar

Nachteile:

- keine konstante Exposition am Arbeitsplatz
 - Reizwirkung wird durch Expositionsspitzen beeinflusst
- zumeist nur subjektive Symptome erfasst
- nur für sehr wenige Stoffe verfügbar
- kein einheitliches Studiendesign

1. Inhalationsstudien zur wiederholten Exposition

Histopathologische Untersuchung des **oberen Atemtraktes**

- Nase, Pharynx, Larynx, Trachea

Beobachtung klinischer Symptome während/nach der Exposition, z.B.

- geschlossene Augen
- Nasenausfluss

2. RD₅₀-Test

Messung der Atemfrequenz von Mäusen bei Exposition gegen Reizstoff

→ RD₅₀ = Konzentration bei der Atemfrequenz 50% ↓ wegen sensorischer Irritation

RD₅₀ erlaubt relativen Vergleich der Reizstärke einzelner Stoffe

Tierstudien – Vorteile/Nachteile

Vorteile:

- standardisierter Test (Richtlinien, GLP, Tierzahl, Dauer, Untersuchungsumfang)
- Gewebereizung wird erfasst
- chronische Wirkung ist beurteilbar

Nachteile:

- Auge auch bei Reizstoffen selten Zielorgan
- sensorische NOAEC nicht erfassbar (Abwesenheit klinischer Symptome \neq NOAEC)
- Extrapolation auf den Menschen

RD₅₀-Test:

- bei wiederholter Exposition gegen die RD₅₀ → deutliche histopathologische Effekte
- Extrapolation einer NOAEC schwierig (TLV = 0,03 x RD₅₀)
- hängt ab von Steilheit der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung
- RD₁₀ ≈ NOAEC (Konzentrations-Wirkungs-Beziehung aber zumeist nicht angegeben)

Arbeitsplatzgrenzwerte für Stoffe mit Wirkung an den oberen Atemwegen/Augen

Probleme - Fragen

Probandenstudien

- für relativ wenig Stoffe
- schützt die NOAEC für sensorische Irritation auch vor Gewebereizung?
- nimmt Reizwirkung bei wiederholter Exposition zu?
- sind unter REACH nicht zur Ableitung von DNELs vorgesehen

Tierstudien

- schützt ein Grenzwert für Gewebereizung vor sensorischer Irritation beim Menschen?
- **Extrapolation der NOAEC auf den Menschen?**

MAK: NOAEC Tier / 2 = MAK-Wert

AGS: NOAEC Tier / 5 = AGW

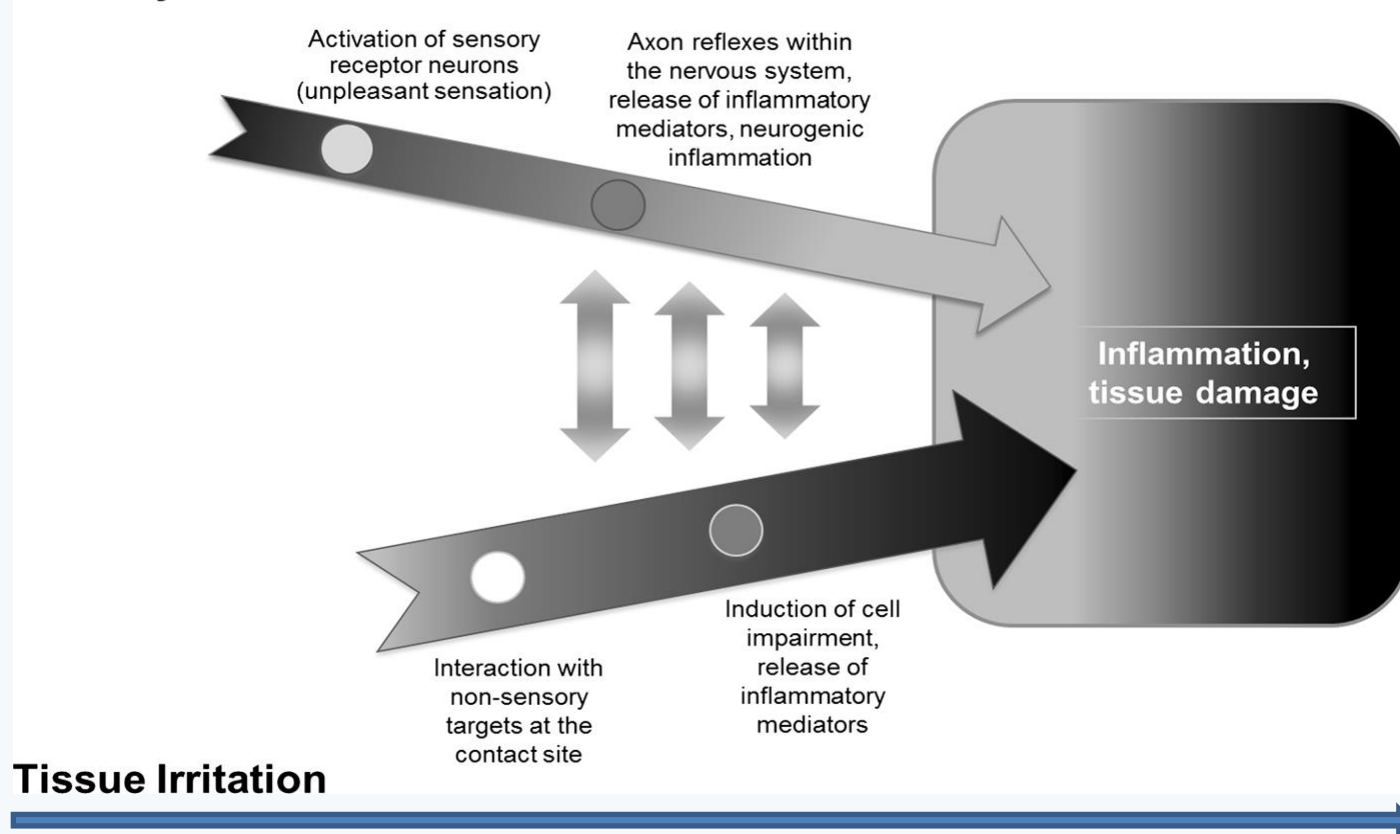
REACH: NOAEC Tier / 12,5 = DNEL

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIII / DFG-Arbeitsstoffkommission

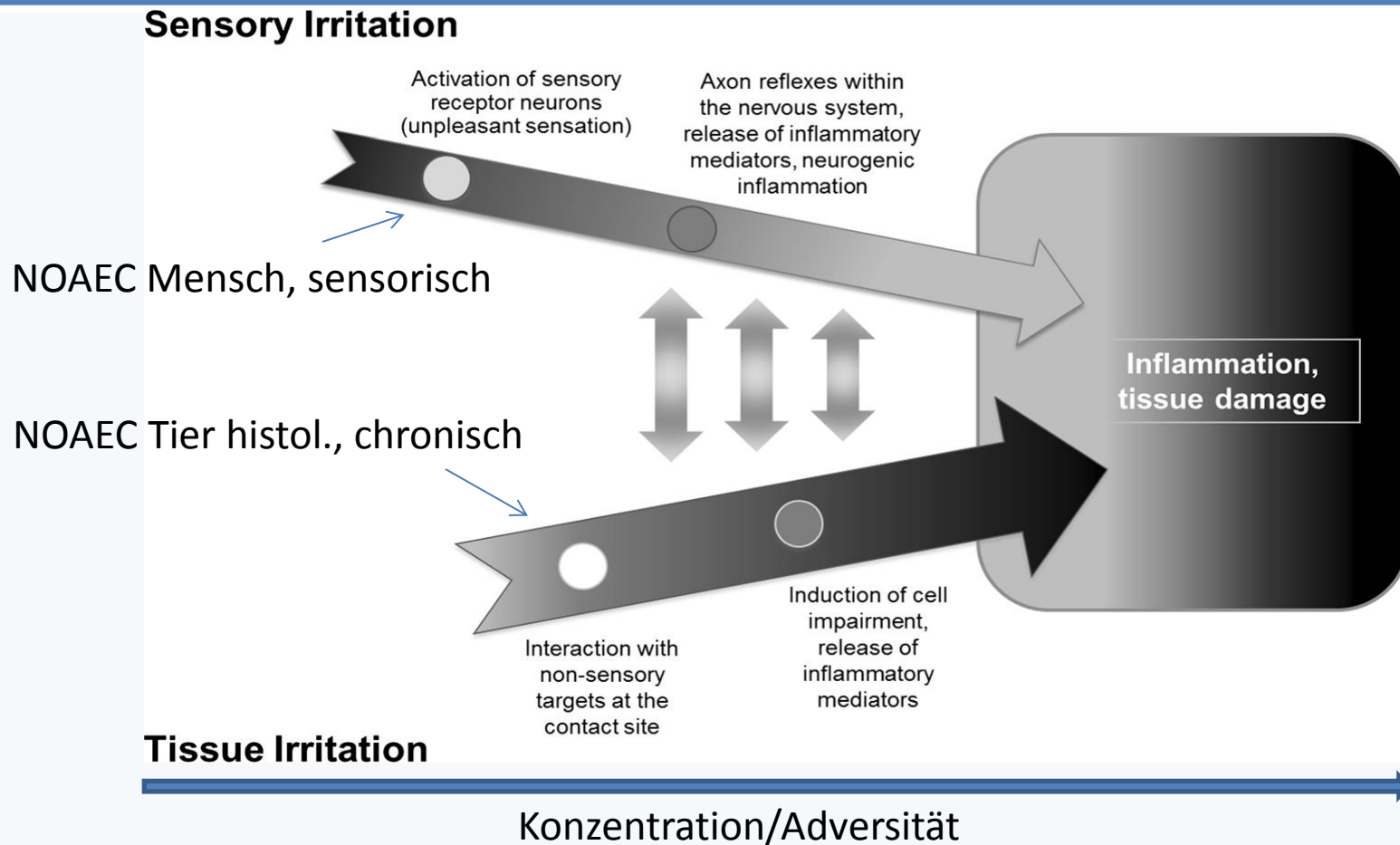
- Beschreibung der bekannten Mechanismen von Reizstoffen
- Integration in ein Modell
- Ableitung Extrapolationsfaktor NOAEC Tier → Arbeitsplatzgrenzwert
- Brüning et al. Arch Toxicol (2014) 88: 1855–1879

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission Modell sensorische Irritation – Gewebereizung

Sensory Irritation



Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission Modell sensorische Irritation – Gewebereizung



Ziel: Extrapolationsfaktor Tierversuch NOAEC → sensorische NOAEC

1. Stoffe mit guter Datenlage

- chronische NOAEC/LOAEC Tier (Maus, Ratte)
- NOAEC/LOAEC Mensch (Arbeitsplatz/Probanden)

Gemeinsame Arbeitsgruppe

UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Empirischer Vergleich von Tierstudien mit Probandenstudien

Ziel: Extrapolationsfaktor Tierversuch NOAEC → sensorische NOAEC

1. Stoffe mit guter Datenlage

- chronische NOAEC/LOAEC Tier (Maus, Ratte)
- NOAEC/LOAEC Mensch (Arbeitsplatz/Probanden)

	Tier NOAEC (ppm)	Human NOAEC (ppm)	Tier/Human
Ethylacrylat	5	2,5 (Prob)	2
Formaldehyd	1	0,3 (0,5) (Prob)	3,3 (2)
Methylmethacrylat	25	40 (Arb) 50 (Prob)	0,6

Gemeinsame Arbeitsgruppe

UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Empirischer Vergleich von Tierstudien mit Probandenstudien

Ziel: Extrapolationsfaktor Tierversuch NOAEC → sensorische NOAEC

1. Stoffe mit guter Datenlage

- chronische NOAEC/LOAEC Tier (Maus, Ratte)
- NOAEC/LOAEC Mensch (Arbeitsplatz/Probanden)

	Tier NOAEC (ppm)	Human NOAEC (ppm)	Tier/Human
Ethylacrylat	5	2,5 (Prob)	2
Formaldehyd	1	0,3 (0,5) (Prob)	3,3 (2)
Methylmethacrylat	25	40 (Arb) 50 (Prob)	0,6

→ **Extrapolationsfaktor 3**

2. Stoffe mit weniger guter Datenlage

keine chronische Studie → Zeitextrapolation nach REACH (außer Daten zeigen andere Wirkungsverstärkung)

Gemeinsame Arbeitsgruppe

UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Empirischer Vergleich von Tierstudien mit Probandenstudien

2. Stoffe mit weniger guter Datenlage

keine chronische Studie → Zeitextrapolation nach REACH (außer Daten zeigen andere Wirkungsverstärkung)

	Tier NAEC (ppm)	Human NOAEC (ppm)	Tier/Human
Acetaldehyd	50	50 (Prob)	1
Ammoniak	100?	25 (Prob)	4?
n-Butylacetat	250	147 (Prob)	1,7
2-Ethylhexanol	60	15 (Prob)	4
Schwefelwasserstoff	10	5 (Prob)	2

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Empirischer Vergleich von Tierstudien mit Probandenstudien

2. Stoffe mit weniger guter Datenlage

keine chronische Studie → Zeitextrapolation nach REACH (außer Daten zeigen andere Wirkungsverstärkung)

	Tier NAEC (ppm)	Human NOAEC (ppm)	Tier/Human
Acetaldehyd	50	50 (Prob)	1
Ammoniak	100?	25 (Prob)	4?
n-Butylacetat	250	147 (Prob)	1,7
2-Ethylhexanol	60	15 (Prob)	4
Schwefelwasserstoff	10	5 (Prob)	2

→ Extrapolationsfaktor 3

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Probandenstudien

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Probandenstudien

- Schutz vor sensorischer Irritation schützt vor Gewebereizung

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIII / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Probandenstudien

- Schutz vor sensorischer Irritation schützt vor Gewebereizung
- NO^AEC sensorische Reizung ≠ signifikante Erhöhung von Symptominzidenzen
→ Schwere der Symptomangaben (< „moderat“)

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIII / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Probandenstudien

- Schutz vor sensorischer Irritation schützt vor Gewebereizung
- NO^AEC sensorische Reizung ≠ signifikante Erhöhung von Symptominzidenzen
→ Schwere der Symptomangaben (< „moderat“)
- keine Kumulation von Effekten bei 5tägiger Exposition (Ethylacrylat)

Gemeinsame Arbeitsgruppe

UAIII / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Probandenstudien

- Schutz vor sensorischer Irritation schützt vor Gewebereizung
- NOAEC sensorische Reizung \neq signifikante Erhöhung von Symptominzidenzen
→ Schwere der Symptomangaben (< „moderat“)
- keine Kumulation von Effekten bei 5tägiger Exposition (Ethylacrylat)
- NOAEC Arbeitsplatz = NOAEC akute Studie (Methylmethacrylat, Calciumoxid, Dinatriumtetraborat)

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Probandenstudien

- Schutz vor sensorischer Irritation schützt vor Gewebereizung
 - NOAEC sensorische Reizung \neq signifikante Erhöhung von Symptominzidenzen
→ Schwere der Symptomangaben (< „moderat“)
 - keine Kumulation von Effekten bei 5tägiger Exposition (Ethylacrylat)
 - NOAEC Arbeitsplatz = NOAEC akute Studie (Methylmethacrylat, Calciumoxid, Dinatriumtetraborat)
- **akute (adäquate) Probandenstudien zur Grenzwertableitung** geeignet
- Probandenzahl > 12
 - Dauer > 2 Stunden, außer Plateau der Reizwirkung wird früher erreicht

Gemeinsame Arbeitsgruppe

UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Probandenstudien

- Schutz vor sensorischer Irritation schützt vor Gewebereizung
- NOAEC sensorische Reizung \neq signifikante Erhöhung von Symptominzidenzen
→ Schwere der Symptomangaben (< „moderat“)
- keine Kumulation von Effekten bei 5tägiger Exposition (Ethylacrylat)
- NOAEC Arbeitsplatz = NOAEC akute Studie (Methylmethacrylat, Calciumoxid, Dinatriumtetraborat)
- **akute (adäquate) Probandenstudien zur Grenzwertableitung** geeignet
 - Probandenzahl > 12
 - Dauer > 2 Stunden, außer Plateau der Reizwirkung wird früher erreicht
- Sensitivität von sensiblen Personen nicht wesentlich höher (Formaldehyd, 2-Ethylhexanol, 2-Propanol, 1-Octanol, Kohlendioxid)
- NOAEC Probandenstudie = Grenzwert → kein weiterer Variabilitätsfaktor

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Tierstudien

- die limitierten Daten zeigen, dass Extrapolationsfaktor 3 ausreichend
- NOAEC chronisch Tier / 3 = Arbeitsplatzgrenzwert

Gemeinsame Arbeitsgruppe UAIII / DFG-Arbeitsstoffkommission

Schlussfolgerungen Tierstudien

- die limitierten Daten zeigen, dass Extrapolationsfaktor 3 ausreichend
- NOAEC chronisch Tier / 3 = Arbeitsplatzgrenzwert

Wenn **olfaktorisches** Epithel beim Nager betroffen

- NOAEC chronisch Tier / 2 = Arbeitsplatzgrenzwert
- weil Luftstrom über olfaktorisches Epithel beim Nager doppelt so hoch wie beim Menschen → **Reduktion des Extrapolationsfaktors** von 3 auf 2

Stoffe, die im olfaktorischen Epithel aktiviert werden (Ester, außer Acrylate) → Tiermodell besonders empfindlich (höhere Carboxylesteraseaktivität)

Gemeinsame Arbeitsgruppe

UAIH / DFG-Arbeitsstoffkommission

Wenn keine Humanstudie

→ **NOAEC chronisch** Tier / 3 (2) = Arbeitsplatzgrenzwert

Wenn keine chronische Studie

→ Zeitextrapolation nach REACH (außer Daten zeigen andere oder keine Wirkungsverstärkung)

d.h.

subakut – chronisch 6

subchronisch – chronisch 2

Wenn keine **NOAEC**

→ Benchmarkberechnung

Wenn Benchmarkberechnung nicht möglich

→ **LOAEC / 3**

Praktische Anwendung Humandaten und Tierstudie

n-Butylamin (MAK-Wert 2 ppm)

LOAEC 17 ppm, resp. Epithel, trächtige Ratten, GD 6-19

aus 5-Tage-Studien: trächtige Tiere (höheres Atemvolumen?) empfindlicher als nicht trächtige

→ NAEC = 17 ppm
Zeitextrapolation 6 = 2,8 ppm
Extrapolationsfaktor 3 = 0,9 ppm

Arbeitsplatzerfahrungen 2 ppm = NOAEC, 5 ppm = LOAEC

Zusätzlich Probandenstudie Cyclohexylamin (RD_{50} 50 ppm) NOAEC 2 ppm

n-Butylamin RD_{50} = ca. 100 ppm → sensorische NOAEC = 2-3 ppm

→ würde Arbeitsplatzerfahrungen mit NOAEC 2 ppm bestätigen

Noch zu lösen

Wenn Tierstudie Ausgangspunkt

- Tiere sind in Ruhe exponiert - Arbeiter haben erhöhtes Atemvolumen

Probanden sind auch fast immer in Ruhe exponiert

Ändert sich die NOAEC bei höherem Atemvolumen?

Unter REACH wird dafür Extrapolationsfaktor 2 verwendet

Derzeit bei MAK/AGW-Grenzwertsetzung nicht berücksichtigt

→ wird experimentell geklärt

Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit