

## **Reizstoffe am Arbeitsplatz: Alterseffekte und olfaktorische Moderatoren**

Michael SCHÄPER, Stefan KLEINBECK, Meinolf BLASZKEWICZ,  
Klaus GOLKA, Christoph VAN THRIEL

*Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo),  
Ardeystraße 67, D-44139 Dortmund*

**Kurzfassung:** Die Studie untersuchte am Beispiel 2-Ethylhexanol (2-EH), ob Lebensalter Modulator akuter Reizstoffeffekte ist. 17 Frauen und 15 Männer (jung: 18-35, alt: 45-67) wurden wiederholt exponiert (Ganzkörperexposition, 7 Tage Abstand, jeweils 4 h bei 1,5 ppm bzw. 20 ppm). Die Stichprobe umfasste nur Personen mit überdurchschnittlich guter bzw. schlechter Geruchsfunktion (oberes / unteres Quartil des Sniffin' Sticks®-Test). Während der Expositionsphase wurden Indikatoren primärer und sekundärer Effekte erfasst. Der Faktor Alter moderierte Empfindungsverläufe und Leistungsparameter während der Exposition. Der Faktor Geruchsfunktion zeigte vereinzelt Effekte auf Leistungsparameter, die aber kaum zu systematisieren sind. Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass ältere ArbeitnehmerInnen nicht empfindlicher auf akute Reizstoffexpositionen durch 2-EH reagieren als jüngere ArbeitnehmerInnen.

**Schlüsselwörter:** Reizstoff, Ethylhexanol, Geruchsfunktion, Alterseffekt, Expositionslabor, Chemosensorik

### **1. Ausgangslage und Hintergrund**

Es existieren kaum experimentelle Studien, die den gesellschaftlich hoch relevanten Faktor Alter als möglichen Modulator akuter Reizstoffeffekte untersuchen. Es ist bekannt, dass Alterungsprozesse olfaktorische Funktionen (Doty 2006) verändern und zu einer messbar reduzierten Geruchswahrnehmung führen (Hummel et al. 2007). Ob diese sensorische Leistungsminderung auch chemosensorische Effekte der Arbeitsstoffe verändert, ist offen. Diese Fragen sind unter demographischen und präventiven Aspekten von Interesse, da toxikologische Profile von chemischen Arbeitsstoffen oftmals zeigen, dass sensorische Irritationen ein sehr sensibler und wichtiger Endpunkt bei der Risikobewertung von Humanexpositionen sind (Brüning et al 2014).

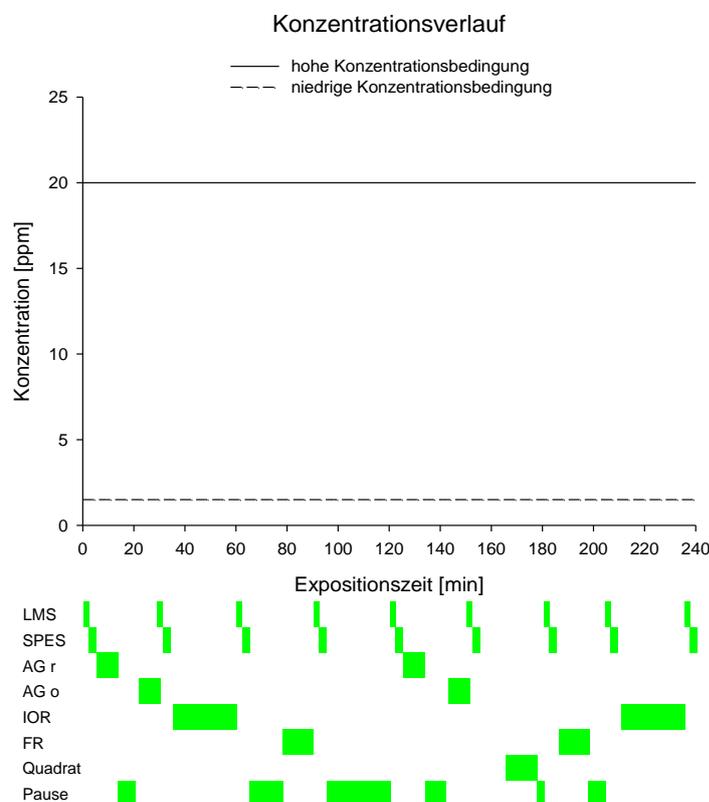
### **2. Stichprobe und Methodik**

In der Studie wurde 2-EH, ein organisches Lösungsmittel und eine trigeminal potente Substanz (Kiesswetter et al 2005), in einem Ganzkörperexpositionslabor (4 Computerarbeitsplätze in einem abgeschlossenen Raum aus Glas und Edelstahl (4.80m × 2.65m × 2.27m, ≈ 29m<sup>3</sup>), 10-facher Luftaustausch pro Stunde, ständige Kontrolle von Expositionshöhe (1,5 bzw. 20 ppm, eine Messung/min durch Photoakustische IR-Spektrometrie (INNOVA, 1412) und Regelung von Temperatur (23 °C) und Luftfeuchte (40%)) eingesetzt. Der MAK-Wert für 2-EH wurde 2005 auf 20 ml/m<sup>3</sup>

(ppm) bei einer Spitzenwertbegrenzungskategorie 1 und einem Überschreitungsfaktor 1 herabgesetzt, da bei höheren Expositionen lokale Reizwirkungen berichtet worden waren. Im Experiment wurde eine konstante Niedrig-Konzentrationsbedingung (1,5 ppm) und eine konstante Hoch-Konzentrationsbedingung (20 ppm) realisiert. Jeder Teilnehmer wurde auf beiden Expositionsstufen für jeweils 4 Stunden (Halbschicht) in der Zeit von 09:00 bis 13:00 exponiert. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Sitzungen betrug für alle Teilnehmer 7 Tage. Die Messungen während der Expositionsphase umfassten Indikatoren primärer und sekundärer Effekte.

Primäre Effekte wurden ermittelt durch einen Fragebogen zum subjektiven Erleben (8 chemosensorische Empfindungen, z. B. Lästigkeit, Ekelregend, angegeben auf Labeled Magnitude-Skalen (LMS) (Green et al. 1996) und 29 akute Symptome, z.B. Geruchssymptome oder Nasen- und Augenreizungen (Erweiterung des Swedish Performance Evaluation System SPES (Iregren 1998, Kleinbeck et al. 2008), Abfrage alle 30 min)), anteriore Rhinomanometrie vor und unmittelbar nach der Exposition, Lidschlussfrequenz (während der zwei etwa 25-minütigen IOR-Tests am Anfang und am Ende der Expositionsphase, (Kiesswetter et al 2005) und biochemische Indikatoren aus der nasalen Lavage (Substanz P, NGF, TNF- $\alpha$ , 15(S)-HETE).

Sekundäre Effekte wurden erfasst in Arbeitsgedächtnisaufgaben (Sequentielle Stimulusdarbietung als Punktposition oder Objekt, Reaktion bei Übereinstimmung mit vorletzter Darbietung (2-back-Aufgabe)), Aufgaben zur geteilten Aufmerksamkeit (Reaktionsverhalten bei gleichzeitig ablaufenden visuellen und akustischen Aufgaben), Flankierreizaufgaben (Reaktionen mit rechter bzw. linker Hand gemäß angezeigter Pfeilrichtung, Störung durch flankierende Hinweisreize) einem IOR-Test (Inhibition of Return) (Reaktionen auf Zielreize, die mit Hinweisreizen kongruent oder inkongruent sind) und einem Einfache-Reaktion-Test (Reaktion, sobald ein Quadrat auf dem Bildschirm erscheint).



**Abbildung 1:** Eingesetzte 2-EH-Konzentrationen und Verteilung der Leistungstests und Abfragen im Untersuchungszeitraum

Die Stichprobe wurde anhand vordefinierter Kriterien nach Untersuchung durch einen Arbeitsmediziner des IfADo ausgewählt. Ausschlusskriterien waren chronische Erkrankungen, speziell der Atemwege, Lebererkrankungen, psychische Erkrankungen, Heuschnupfen in der Zeit des Experiments, Migräne, Einnahme von  $\beta$ -Blockern und Schwangerschaft. Aufgenommen wurden Nichtraucher, die eine überdurchschnittlich gute bzw. schlechte Geruchsfunktion aufwiesen (gut bzw. schlecht: oberes bzw. unteres Quartil der alterskorrigierten Normwerte im Sniffin' Sticks<sup>®</sup>-Test (Hummel et al 1997)). Die Altersgruppen waren: jung: 18-35 Jahre, alt: 45-67 Jahre. Insgesamt nahmen 17 Frauen und 15 Männer teil.

Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt und von allen untersuchten Personen liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor (freiwillige Teilnehmer mit Aufwandsentschädigung).

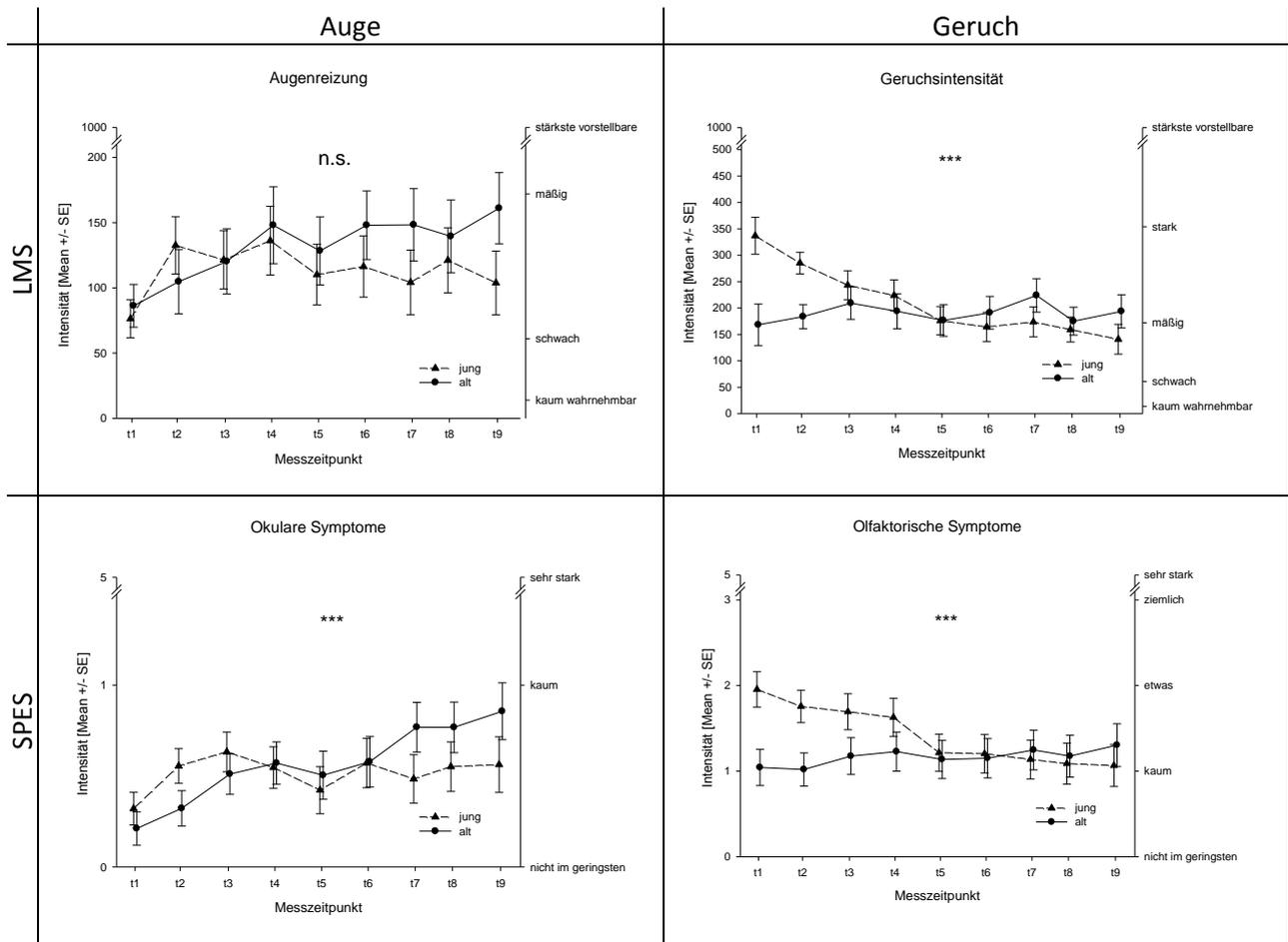
**Tabelle 1:** Charakteristika der Stichprobe

Geruchs- funktion	Alters- klasse	Geschlecht	n	Alter	
				M	SD
schlecht	jung	Frauen	5	22,6	1,1
		Männer	4	25,0	4,9
	alt	Frauen	5	59,0	5,9
		Männer	5	59,6	4,9
gut	jung	Frauen	5	23,0	1,9
		Männer	3	24,3	4,0
	alt	Frauen	2	62,5	0,7
		Männer	3	56,3	8,4

### 3. Ergebnisse

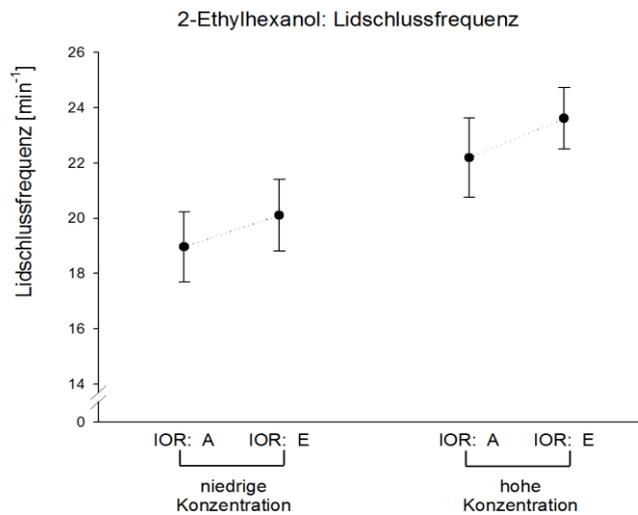
In allen acht chemosensorischen Empfindungen, auch in den trigeminalen, spiegeln sich systematisch Konzentrationsunterschiede wider. Während unter hoher Exposition mehr als mäßige Empfindungen für ‚Geruchsintensität‘ und ‚Lästigkeit‘ angegeben wurden, ist die olfaktorische Empfindung ‚Ekelregend‘ nur gering ausgeprägt. Alle anderen Angaben liegen bei beiden Konzentrationen im Bereich zwischen "schwach" und "mäßig". Dabei wurden die neun Beurteilungen während der 4-stündigen Expositionsphase jeweils zusammengefasst. Analysiert man den Zeitverlauf der Empfindungsratings (LMS) und Symptomeinschätzungen (SPES) unter Berücksichtigung von Alter (jung, alt) und olfaktorischer Wahrnehmungsfähigkeit (niedrig, hoch), so zeigen sich neben Konzentrations- und Zeiteffekten auch signifikante Interaktionen zwischen Messzeitpunkt und Alter (LMS: Ekelregend ( $p=.028$ ), Brennend ( $p=.002$ ), Nasenreizung ( $p=.001$ ), Geruchsintensität ( $p=.000$ ), Lästigkeit ( $p=.003$ ); SPES: olfaktorische Symptome ( $p=.000$ ), okuläre Symptome ( $p=.000$ )). Abbildung 2 zeigt beispielhaft olfaktorische und irritative Einschätzungen in Abhängigkeit von der Altersgruppe im Zeitverlauf. Allgemein gilt: jüngere Untersuchungsteilnehmer zeigen in den meisten subjektiven Variablen stärkere Veränderungen im Trend über den Expositionszeitraum und ältere Untersuchungsteilnehmer zeigen bei irritativen Empfindungen eine ansteigende Tendenz.

Bei den Rhinomanometriedaten wird lediglich der Haupteffekt Messzeitpunkt signifikant ( $p \leq .01$ ). In der Nachmessung ist der Nasendurchfluss geringer (752 vs. 619 ml/s bei 1,5 ppm und 719 vs. 610 ml/s bei 20 ppm).



**Abbildung 2:** Höhe und Verläufe der Einschätzung der Augenreizung (LMS) bzw. der okularen Symptome (SPES) und der Geruchseinschätzungen (LMS) bzw. Geruchssymptome (SPES), gemittelt über die beiden Konzentrationsbedingungen, für junge und alte Untersuchungsteilnehmer (▲: jung, ●: alt, M ± SE)

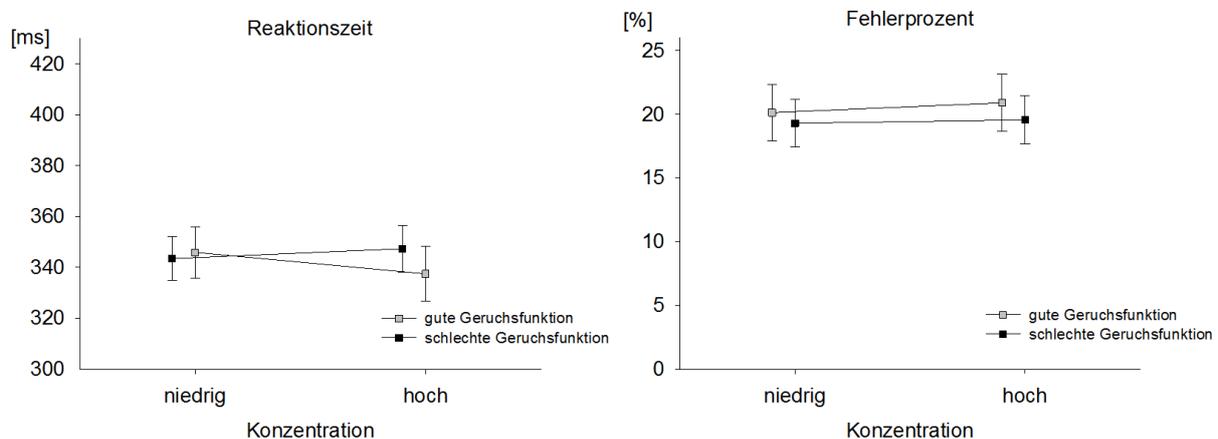
Bei der Lidschlussfrequenz zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Konzentrationsstufen (19,5 vs. 22.9 bl/min,  $p \leq .001$ ) (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Lidschlussfrequenz ( $M \pm SE$ ) bei niedriger und hoher 2-EH\_Konzentration am Anfang (A) und am Ende (E) des IOR-Tests (gemittelt über beide Testdurchführungen der Expositionsphase)

Darüber hinaus wurde ein signifikanter Anstieg ( $p \leq .01$ ) während der IOR-Tests beobachtet. In beiden Bedingungen nimmt die Lidschlussfrequenz über die Dauer des visuellen Aufmerksamkeitstests zu, wobei diese Zunahme in der 20 ppm Bedingung auf einem höheren Niveau erfolgt (Abb. 3). Eine erhöhte Reagibilität der älteren Untersuchungsteilnehmer, wie sie durch die Verläufe der Augenreizungsbeurteilungen nahe gelegt wird, zeigte sich in diesem physiologischen Parameter nicht.

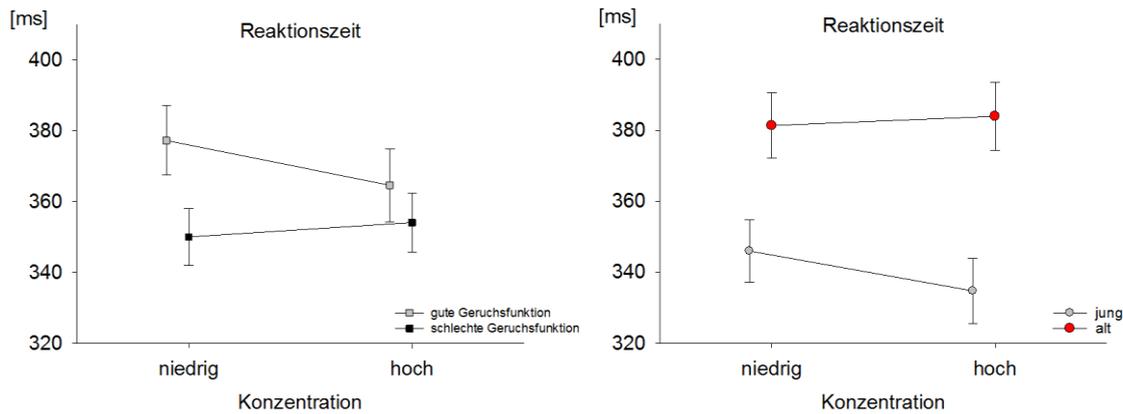
Für die sekundären Effekte ergaben sich in den 2-back-Arbeitsgedächtnisaufgaben keine konzentrationsabhängigen Haupteffekte. In beiden Aufgaben beeinflusste die Geruchsfunktion nur in komplexen Interaktionen mit Konzentration und Messzeitpunkt die Leistungsveränderung unter Exposition. Bei der Flankierreizaufgabe war die Reaktionszeit bei den älteren Untersuchungsteilnehmern länger als bei den jüngeren ( $p \leq .05$ ). Ältere machen jedoch bei dieser Aufgabe signifikant weniger Fehler ( $p \leq .05$ ), vorwiegend unter den schwierigeren (inkompatiblen) Reizbedingungen. Hinsichtlich der Reaktionszeit zeigt sich eine signifikante Interaktion Geruchsfunktion\* Konzentration ( $p \leq .05$ ). Die Untersuchungsteilnehmer mit guter Geruchsleistung reagierten bei der hohen Konzentration schneller als die Untersuchungsteilnehmer mit schlechter Geruchsleistung, machten aber tendenziell auch mehr Fehler (Abb. 4).



**Abbildung 4:** Reaktionszeiten und Anteil der Fehler (Fehlerprozent) bei der Flankierreizaufgabe in Abhängigkeit der Geruchsfunktion

Beim IOR-Test (Inhibition of Return) wurden signifikante Wechselwirkungen Konzentration\*Geruchsfunktion und Konzentration\* Alter beobachtet. Während sich die Reaktionsleistungen bei höherer Konzentration in Abhängigkeit von der Geruchsfunktion annäherten, differierten sie in Abhängigkeit vom Alter stärker (Abb. 5). Der Faktor Alter moderiert auch das Reaktionsverhalten in der IOR-Aufgabe. Es zeigt sich eine signifikante Wechselwirkung Alter\*Intervall (SOA)\*Kongruenz ( $p \leq .05$ ). Ältere Untersuchungsteilnehmer reagieren langsamer und zeigen ein anderes Reaktionsverhalten bei sehr kurzen Intervallen zwischen Hinweis- und Zielreiz ( $< 240$  ms). Weiter wurde auch die Wechselwirkung zwischen Konzentration und Aufgabenparametern (Kongruenz, Intervall (SOA)) auf das Reaktionsverhalten signifikant. Beim Quadrattest traten keine signifikanten Alters-, Geruchsfunktions- oder Konzentrationsseffekte auf.

Die Analysen der nasalen Lavageflüssigkeit zeigen für 2-EH einen konzentrationsabhängigen Anstieg der prozentualen Veränderung der Substanz P-Konzentration, der statistisch jedoch nicht signifikant ist. Dennoch legen die konvergenten Ergebnisse der Lidschlussfrequenz, der biochemischen Indikatoren und subjektiven Empfindungen Reizeffekte bei 2-EH-Expositionen im Bereich des aktuellen MAK-Wertes nahe.



**Abbildung 5:** (a) IOR-Reaktionszeit, Wechselwirkung: Konzentration\*Geruchsfunktion ( $M \pm SE$ ), (b) IOR-Reaktionszeit, Wechselwirkung: Konzentration\*Alter ( $M \pm SE$ )

#### 4. Zusammenfassung

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass ältere ArbeitnehmerInnen nicht empfindlicher auf akute Reizstoffexpositionen reagieren als jüngere. Dies gilt insbesondere für die physiologischen und „objektiven“ Effektmarker. Auch eine erhöhte Ablenkbarkeit durch chemosensorische Umgebungsreize wurde bei den älteren StudienteilnehmerInnen nicht gefunden.

#### 5. Literatur

- Brüning T, Bartsch R, Bolt H M, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier A W, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88:1855–1879.
- Doty R L (2006) Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic and workplace. *Int Arch Occup Environ Health* 79:268-82.
- Green B G, Dalton P, Cowart B, Shaffer G, Rankin K, Higgins J (1996) Evaluating the ‘Labeled Magnitude Scale’ for measuring sensations of taste and smell. *Chem.Senses* 21:323–334.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf S R, Pauli E, Kobal G (1997) ‘Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* 22:39–52.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:237-43.
- Iregren A (1998) Computer-assisted testing. In: Costa, L.G., Manzo, L. (Eds.), *Occupational Neurotoxicology*. CRC Press LLC, Boca Raton, pp. 213–231
- Kiesswetter E, van Thriel C, Schäper M, Blaszkewicz M, Seeber A (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environm Toxicol and Pharmacol* 19:531-541.
- Kleinbeck S, Juran S A, Kiesswetter E, Schaper M, Blaszkewicz M, Brüning T, van Thriel C (2008) Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation of behavioral, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol. Lett.* 182:102–109.
- van Thriel C, Kiesswetter E, Schäper M, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2005) An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 19:589-598.

Danksagung: Die Forschungsarbeiten wurden teilweise von der DGUV im Rahmen des Verbundprojektes "Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belästigender‘ Effekte von Gefahrstoffen - Fortsetzung" gefördert.