



## Bedeutung von Humanstudien

### Aktuelles Positionspapier der DFG zu Stoffen mit belästigenden und irritativen Wirkungen

Christoph van Thriel, Thomas Brüning

Verschiedene Gefahrstoffe am Arbeitsplatz entfalten ihre Reizwirkungen an den oberen Atemwegen und den Augen durch die Stimulation peripherer Nervenfasern. Diese sogenannte sensorische Irritation ist für die Festsetzung von gesundheitsbasierten Grenzwerten am Arbeitsplatz von großer Bedeutung. Dabei sollten diese Grenzwerte durch wissenschaftliche Erkenntnisse beim Menschen abgeleitet werden. Welche Bedeutung diese Humanstudien haben, hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) in einem Positionspapier nochmals betont.

Beschäftigte sind an ihren Arbeitsplätzen häufig gegenüber Gefahrstoffen exponiert, die leicht verdampfen und über den Geruchssinn und das periphere Nervensystem wahrgenommen werden. Steigt deren Konzentration an, kann es zu Abwehrreaktionen in Form von Niesen, Husten oder Tränenfluss kommen. Durch die enge Verbindung zwischen Immun- und Nervensystem werden Entzündungsprozesse vorbereitet. Bei der toxikologischen Bewertung von Chemikalien wird diese Form der Reizwirkung **sensorische Irritation** genannt (Brüning et al, 2014).

#### **Humanstudien unverzichtbar für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten**

Bei nahezu 50 Prozent der Gefahrstoffe sind diese belästigenden und irritativen Wirkungen an den oberen Atemwe-

gen und der Augen die empfindlichste Reaktion und daher bei der Festsetzung von gesundheitsbasierten Grenzwerten für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz von besonders großer Bedeutung. Diese sollten primär aus wissenschaftlichen Erkenntnissen beim Menschen abgeleitet werden. Dies gilt insbesondere, wenn es um die Vermeidung akuter und reversibler Effekte wie Geruch und Reizung geht, da tierexperimentelle Studien mit Ratten und Mäusen diese Endpunkte nicht bzw. sehr eingeschränkt erfassen. Bei der Ableitung von Grenzwerten für den Arbeitsschutz aus tierexperimentellen Studien bestehen bei der Übertragung auf den Menschen Unsicherheiten, die durch Korrekturfaktoren reduziert werden sollen. Durch diese Verringerung der Unsicherheit spricht man auch von Sicherheitsfaktoren. Durch Erkenntnisse über die Wirkung von Gefahrstoffen

beim Menschen gewinnt man mehr Sicherheit. Auf diese Weise lassen sich Grenzwerte und gegebenenfalls weitere Schutzmaßnahmen zuverlässiger festlegen.

Dies haben auch die Autoren des aktuellen Positionspapiers für die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der DFG entsprechend betont, zu denen auch Prof. Brüning und Dr. van Thriel gehören. Auch durch die kontinuierliche und nachhaltige Förderung der Reizstoff-Forschung durch die DGUV an den beiden Instituten konnten die beiden Autoren wesentliche Beiträge zu diesem Positionspapier liefern. Die Kommission kommt hier zum Schluss, dass diese Studien von herausragender Bedeutung für die Ableitung wissenschaftlich basierten

von wissens-  
Arbeitsplatz-  
grenzwer-  
ten für Ge-  
fahrstoffe  
mit akuten  
Effekten  
sind (DFG,  
2019). In  
der Ver-  
gangen-  
heit  
waren  
solche Studien  
sehr kontrovers in der Öffentlich-  
keit aber auch innerhalb der Wissenschaft disku-  
tiert worden, insbesondere vor dem Hintergrund der Be-  
lastung mit Luftschadstoffen.

In ihrem Positionspapier verweist die MAK-Kommission darauf, dass es strenge Auflagen gibt, um Humanstudien überhaupt durchführen zu können. Folgende Voraussetzungen müssen dabei unter anderem erfüllt sein:

- Vorliegen eines positiven Votums der Ethikkommission
- Genehmigtes Datenschutzkonzept
- Ärztliche Begleitung
- Auswahl von Konzentrationen bzw. Dosen, die sich im Bereich der beginnenden Effekte bewegen und sich an den aktuell gültigen Grenzwerten am Arbeitsplatz orientieren.
- Kurzzeitige Expositionen, im Bereich von Stunden bis zur Länge eines Arbeitstages
- Keine Expositionsszenarien, bei denen auch durch kurzfristige Expositionen eine bleibende adverse Wirkung resultieren kann.

All diese von der MAK-Kommission geforderten Voraussetzungen werden sowohl am IPA als auch am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) bei der Konzeption und Durchführung von Humanstudien genau beachtet und sind bereits seit Jahren Bestandteil jeder Projektplanung.

#### Forschung zu Reizstoffen

Die Notwendigkeit qualitätsgesicherte Humandaten für die Vermeidung von Reizwirkungen bereitzustellen, wurde bereits 2003 von den Unfallversicherungsträgern erkannt. Auf Initiative des damaligen Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften wurde ein Forschungsbegleitkreis aus Wissenschaft, regulatorischen Gremien, der Industrie und einer großen Zahl von Unfallversicherungsträgern eingerichtet. Er koordiniert die Reizstoff-Forschung, mit deren Hilfe Daten zur Festsetzung qualitätsgesicherter Grenzwerte



bereitgestellt werden. Seitdem wurden innovative Methoden entwickelt, mit deren Hilfe sensorische Irritation und unangemessene Geruchsbelastigung in experimentellen Expositionsstudien besser erfasst werden können. Somit stehen nun für eine Vielzahl von Gefahrstoffen mit Reizwirkung Erfahrungen am Menschen zur Verfügung.

So wurden auf Initiative des Forschungsbegleitkreises am IfADo und dem IPA solche Reizstoffe untersucht, die zum einen eine hohe praktische Relevanz am Arbeitsplatz besitzen und zum anderen als Modellsubstanzen stoffübergreifende Erkenntnisse zur Reizwirkung bestimmter Gefahrstoffklassen liefern wie zum Beispiel für die Gruppe der unangenehm riechenden Amine.

Am IPA entwickelte sich die Geruchs- und Reizstoff-Forschung zu einem zentralen Tätigkeitsschwerpunkt. Die Expositionslabore am IPA und IfADo sind für die Durchfüh-

rung experimenteller Expositionsstudien zur Geruchs- und Reizstoff-Forschung zwingend notwendig und stellen ein wissenschaftlich-technische Alleinstellungsmerkmal dar, das weltweit nur bei wenigen Einrichtungen zu finden ist. Hier werden sowohl gasförmige Chemikalien als auch mögliche Kurzzeiteffekte im Niedrigdosisbereich für Partikel unter standardisierten Bedingungen untersucht.

Konzeptionell sind diese Forschungsanstrengungen eng mit der Entwicklung eines Verfahrensvorschlages verknüpft, mit dem eine gemeinsamen Arbeitsgruppe des AGS und der MAK-Kommission die Ableitung von Grenzwerten für Reizstoffen vereinheitlicht. Dabei wurden mechanistische Überlegungen, die Ergebnisse tierexperimenteller Inhalationsstudien und experimentelle Expositionsstudien mit Probanden als „Goldstandard“ integrierend betrachtet und Handlungsempfehlungen für die Regulation entwickelt.

#### Bedarf an validen Humanstudien

In dieser Publikation wurde jedoch auch weiterer Forschungsbedarf identifiziert, der aktuell untersucht wird. Eine zentrale Frage ist dabei, ob von den kleinen Stichproben, die man in experimentellen Expositionsstudien untersuchen kann, tatsächlich auf alle Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer geschlossen werden kann. Im Fokus der Untersuchungen stehen auch empfindliche Personen, die zum Beispiel an allergischen Erkrankungen der oberen Atemwege („Heuschnupfen-Allergiker“) leiden. Hier soll unter den sehr gut kontrollierten und sicheren Bedingungen experimenteller Expositionsstudien gezielt überprüft werden, ob sie stärker auf Reiz- und Geruchsstoffe reagieren. Weitere Einflussfaktoren, die systematisch untersucht werden, sind Expositionsspitzen und -dauer, das erhöhte Atemvolumen und die Simulation körperliche Arbeit, sowie die Kombination dieser Faktoren.

Einflussgrößen ist zurzeit noch nicht möglich, aber die Reizstoff-Forschung in Deutschland wird diese Wissenslücke schließen.

#### Fazit

Wissenschaftliche Erkenntnisse über den Einfluss derartiger Faktoren sind auch zukünftig von großer Bedeutung, da nur so alle Beschäftigten, also auch empfindliche Personen, durch entsprechende Grenzwerte ausreichend vor Gefahrstoffen mit belästigender und irritativer Wirkung geschützt werden können.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning**

IPA

**PD Dr. Christoph van Thriel**

IfADo – Leibniz-Institut für Arbeitsforschung  
an der TU Dortmund

#### Literatur

Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Reimy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Tox 2014; 88: 1855-1879

DFG. Relevanz von Humanstudien für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. 2019, [www.dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/stellungnahme\\_probandenstudie\\_19.pdf](http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/stellungnahme_probandenstudie_19.pdf)