

Gesundheitliche Bewertung von α -Pinen in der Innenraumluft – aktueller Erkenntnisstand*

Volker Mersch-Sundermann

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Volker H. Mersch-Sundermann, Institut für Innenraum- und Umwelttoxikologie, Fachbereich Medizin (FB 11) an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Aulweg 123; D-35392 Gießen; E-Mail: volker.mersch-sundermann@uniklinikum-giessen.de

Zusammenfassung. Zur Evaluierung einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch α -Pinen in der Innenraumluft wurden Daten zur Exposition, tierexperimentelle und arbeitsmedizinische Studien sowie kontrollierte Expositionsexperimente am Menschen primär zur inhalativen, d.h. irritativen und inflammatorischen Toxizität von α -Pinen ausgewertet. Typische Konzentrationen von α -Pinen in der Innenraumluft liegen im Mittel zwischen 10 und 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Möglicherweise holzwerkstoffbedingte α -Pinen-Konzentrationen von einigen Hundert $\mu\text{g}/\text{m}^3$ kamen insbesondere in einigen neuen bzw. frisch renovierten Wohnungen vor; Konzentrationen über 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ wurden in nur einer Studie beschrieben; Quellen wurden nicht identifiziert. Während zahlreiche Humanstudien und arbeitsmedizinischen Untersuchungen methodische Mängel aufwiesen, die die wissenschaftliche Belastbarkeit der Resultate einschränkten, zeigten Tierstudien hinsichtlich des irritativen Potenzials von α -Pinen auf den Respirationstrakt gut reproduzierbare Ergebnisse. Dabei erwies sich das (+)- α -Pinen als irritativ wirksam (RD_{50} : ~ 6-12 g/m^3), nicht jedoch das (-)- α -Pinen. Trotz methodischer Mängel waren die Daten ausreichend, um die Größenordnung für eine gesundheitlich unbedenkliche Innenraumluftkonzentration von α -Pinen mit etwa $\leq 4 \text{ mg}/\text{m}^3$ abzuschätzen, einer der Geruchsschwelle nahezu identischer Wert. Unter Berücksichtigung der in Wohnungen tatsächlich zu erwartenden Konzentrationen kann eine Gesundheitsgefährdung durch α -Pinen im Innenraum somit weitgehend ausgeschlossen werden. Bei der Bewertung und Regulation von α -Pinen-Emissionen aus Holzwerkstoffen erscheint daher eine niedrigste interessierende Konzentration (LCI) von 4 mg/m^3 (Testkammer) und eine Fokussierung auf das (+)- α -Pinen sowohl aus toxikologischer wie auch präventivmedizinischer Sicht angemessen.

Schlagwörter: α -Pinen; Innenraumluft

Abstract

Evaluation of health effects by α -pinene in indoor air – current state of knowledge

The present review analysed both exposure data of α -Pinene and toxicity data from animal, occupational, and test chamber studies in order to assess a potential human health risk caused by α -pinene exposure via indoor air. Data analysis focussed on effects on the respiratory tract, i.e. irritation and inflammation. Typical α -Pinene concentrations in indoor air range between 10 and 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Caused by emissions from wood-based materials α -Pinene maximum concentrations can reach several hundreds $\mu\text{g}/\text{m}^3$ especially in new or renovated dwellings; only one study reported concentrations > 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in indoor air; sources were not identified. Numerous publications of human exposure experiments and occupational investigations revealed methodological shortcomings which limited the strength of scientific conclusions drawn by the authors considerably. In contrast, animal studies which investigated respiratory effects caused by α -Pinene led to reproducible results indicating an irritation potency (RD_{50}) of about 6-12 g/m^3 for (+)- α -Pinene, but not for (-)- α -Pinene. Despite methodological shortcomings the available data were sufficient to estimate a safe indoor air exposure level for α -Pinene of about $\leq 4 \text{ mg}/\text{m}^3$ which is similar to the odour threshold value. Therefore, under consideration of the concentrations assumed in indoor air of dwellings, a health risks caused by inhalative exposure to α -Pinene can be excluded to a great extent. Regarding the evaluation and regulation of α -Pinene emissions of wood-based building materials a lowest concentration of interest value (LCI) of 4 mg/m^3 (test chamber) seems to be appropriate not only from the toxicological point of view but also under preventive aspects. Indoor air regulation should focus on (+)- α -Pinene as the irritating enantiomer.

Keywords: α -Pinene; indoor air

1 Einleitung

α -Pinen [2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en] ist eine klare Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 156°C; seine Sättigungskonzentration in der Luft beträgt etwa 20 g/m^3 bei einem Dampfdruck von 633 Pa (25°C); es gehört zur Klasse der zyklischen Kohlenwasserstoffe und kommt aufgrund eines asymmetrischen C-Atoms in zwei enantiomeren Formen

vor; dem (+)- α -Pinen und (-)- α -Pinen, die sich auch im Hinblick auf ihre biologisch-toxikologischen Wirkungsstärken (z.B. Irritation) unterscheiden.

Abkürzungen:

AM: arithmetischer Mittelwert; BAL: bronchoalveoläre Lavage; cfu: Kolonie bildende Einheiten (*colony forming units*); CMR: cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch; %CV: Verschlussvolumen (*closing volume*); D_{LCO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (*diffusing capacity of lung for carbon monoxide*), auch T_{LCO} ; ED_{50} : Geruchsschwelle (niedrigste Konzentration eines Stoffes, die von 50% der Probanden gerochen werden kann); f: Atmungsfrequenz; FEV₁: forciertes Expirationsvolumen der ersten Sekunde; FVC: forcierte

* Dieser Beitrag basiert auf einem Gutachten für den Verband der Deutschen Holzwerkstoffindustrie e.V. (VHI)

α -Pinen ist natürlicher Inhaltsstoff von Hölzern, insbesondere von Nadelhölzern aus der Familie Pinaceae (Kieferngewächse), zu denen unter anderem Tanne (*Abies* sp.), Fichte (*Picea* sp.) und Kiefer (*Pinus* sp.) zählen, sowie zahlreicher anderer Pflanzenarten und Gewürze wie Bohnenkraut, Fenchel, Thymian, Lorbeer, Wachholder und Zimt. Die Konzentration von Terpenen in Hölzern ist abhängig von Ort und Vegetationsperiode, Baumart sowie individuellen Baum und Pflanzengewebe (Kasanen et al. 1999). Daher sind auch die Massenteile von α -Pinen in den Terpentinölen aus Koniferen geographisch außerordentlich variabel und schwanken zwischen etwa 20% und > 90%. Gleiches betrifft das relative Vorkommen von (+)- α -Pinen und (-)- α -Pinen in Hölzern, Pflanzen und Terpentin.

Technisch wird α -Pinen in ätherischen Ölen, als Duftstoff (auch in "Luftverbesserern"), in Putz- und Reinigungsmitteln sowie als Lösemittel (Terpentinöl) in Lacken und Klebern eingesetzt. Zudem ist α -Pinen in Arzneimitteln zur inhalativen und systemischen Behandlung von Erkältungskrankheiten sowie mit lokaler und systemischer Applikation bei Muskelbeschwerden (Rheuma) und Verdauungsstörungen im Handel. Die Quellen für eine α -Pinen-Exposition des Menschen sind somit vielfältig.

In den letzten Jahren wurde jedoch insbesondere die Frage diskutiert, ob durch eine Freisetzung von α -Pinen aus Holz und Holzwerkstoffen in die Innenraumluft negative Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit zu erwarten sind. Grundlegend für diese Diskussion ist die Annahme, dass durch vermehrten Einsatz von Naturmaterialien im Innenausbau der Häuser einerseits und einer, aufgrund von Wärmeschutzmaßnahmen abnehmenden Luftwechselrate andererseits sensorisch unerwünschte oder gar die Gesundheit

Abkürzungen – Fortsetzung:

expiratorische Vitalkapazität; GM: geometrischer Mittelwert; LCI: *lowest concentration of interest*; LO(A)EL: *lowest observed (adverse) effect level*; MEF_{75, 50, 25}: maximaler, expiratorischer Fluss bei 75%, 50% oder 25% der noch verbleibenden forcierten Vitalkapazität (Lungenfunktionsparameter); MMF: maximaler mittexpiratorischer Fluss; MW: Mittelwert (nicht spezifiziert nach GM oder AM); NG: Nachweisgrenze; NIK: niedrigste (aus toxikologischer Sicht), interessierende Konzentration bei der Kammeremissionsmessung (= LCI); NO(A)EL: *no observed (adverse) effect level*; OEL: Arbeitsplatzgrenzwert (*occupational exposure limit*); P: *probability value*; PD₅₀: Kumulative Metacholinosis (in mg), die zu einem 20%igen Abfall der FEV₁ im Provokationstest führt; PEF: expiratorischer Spitzenfluss (*peak expiratory flow*); RD₀: extrapolierte Grenzkonzentration eines Stoffes, bei dem kein Abfall der Respirationsrate mehr zu erwarten ist (NOEL von RD); R_{aw}: Atemwegswiderstand (*resistance of airways*); RD₅₀: Konzentration eines inhalierten Stoffes, bei der die Respirationsfrequenz bei Tieren im kontrollierten Tierversuch um 50% reduziert ist; RV: Residualvolumen; SBNW: *single breath nitrogen washout*; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); sG_{aw}: Conductance; TB: endinspiratorische Pause (*time of break*) im Tierversuch; TE: Ausatmungszeit (*time of expiration*) im Tierversuch; TI: Einatmungszeit (*time of inspiration*) im Tierversuch; TLV: (empfohlener) Expositionsgrenzwert am Arbeitsplatz der ACGIH (*threshold limit value*); TP: endexpiratorische Pause (*time of pause*); VAS: Skala zur subjektiven Bewertung des Befindens (*visual analog scale*); VC: Vitalkapazität (*vital capacity*); VOC: *volatile organic compounds* (flüchtige, organische Verbindungen); VT: *tidal volume* (integriertes Atmungsvolumen im Tierversuch); σ_n : Standardfehler

beeinträchtigende Konzentrationen von α -Pinen in der Innenraumluft auftreten könnten.

Im Jahr 2003 wurden auf Grundlage tierexperimenteller und arbeitsmedizinischer Daten sowie einiger humaner Expositionsstudien von einer Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygienekommission beim Umweltbundesamt sowie der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden für die bicyklischen Terpene mit der Leitsubstanz α -Pinen Richtwerte für die Innenraumluft formuliert. Eine inhaltliche Begründung für die Richtwertableitung wurde von Sagunski und Heinzow (2003) publiziert. Der Richtwert I (RW I) wurde dabei mit 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, der Richtwert II (RW II) mit 2000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ festgesetzt.

Nach Definition ist der Richtwert I die "Konzentration eines Stoffes in der Innenraumluft, bei der im Rahmen einer Einzelstoffbetrachtung nach gegenwärtigem Erkenntnisstand auch bei lebenslanger Exposition keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Eine Überschreitung ist mit einer über das übliche Maß hinausgehenden, hygienisch unerwünschten Belastung verbunden. Aus Vorsorgegründen besteht auch im Konzentrationsbereich zwischen RW I und RW II Handlungsbedarf. Der RW I wird vom RW II durch Einführen eines zusätzlichen Faktors (in der Regel 10) abgeleitet. Dieser Faktor ist eine Konvention".

Richtwert II (RW II) ist nach Definition "ein wirkungsbezogener, begründeter Wert, der sich auf die gegenwärtigen toxikologischen und epidemiologischen Kenntnisse zur Wirkungsschwelle eines Stoffes unter Einführung von Unsicherheitsfaktoren stützt. Er stellt die Konzentration eines Stoffes dar, bei deren Erreichen bzw. Überschreiten unverzüglich Handlungsbedarf besteht, da diese Konzentration geeignet ist, insbesondere für empfindliche Personen bei Daueraufenthalt in den Räumen eine gesundheitliche Gefährdung darzustellen."

Im Mittelpunkt der Diskussion um gesundheitliche Effekte durch inhalative Exposition gegenüber α -Pinen in der Innenraumluft steht die sensorische Wirkung (Geruchswahrnehmung) sowie die akute irritative Wirkung auf die Schleimhäute des oberen und eventuell des unteren Respirationstraktes und der Konjunktiven. Die Geruchsschwelle für α -Pinen liegt nach Angaben von Davos et al. (1990) bei etwa 4000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,69 ppm); nach neueren Studien von Møhlhave et al. (2000) bei 23 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Um Risiken ableiten und Gefahren für die menschliche Gesundheit – verursacht durch α -Pinen in der Innenraumluft – abschätzen zu können ist es notwendig, sowohl Expositionen als auch Dosis-Wirkungsbeziehungen der für α -Pinen beobachteten, irritativen Effekte zu beleuchten. In den folgenden Ausführungen wird daher auf der Basis der Ergebnisse zahlreicher Innenraumluftanalysen einleitend eine auf den Realraum bezogene Expositionsabschätzung vorgenommen.

Danach werden die zugänglichen, d.h. in der Regel international publizierten, toxikologischen Studien einer kritischen Überprüfung unterzogen. Im Zentrum der Betrachtung stehen dabei neben kontrollierten Expositionsstudien beim Menschen auch arbeitsmedizinische (populationsbezogene) Untersuchungen mit Sägewerkearbeitern sowie Tierexperimente mit kontrollierter, inhalativer Exposition gegenüber α -Pinen.

Toxikologische Daten zur oralen Aufnahme von α -Pinen (in Tierversuchen) wie auch LD_{50} -Werte werden in den folgenden Ausführungen nicht berücksichtigt, da sie für die Abschätzung einer Gesundheitsgefährdung im Sinne eines lokalen und irritativen Effektes bei inhalativer Exposition gegenüber den hier zur Rede stehenden Konzentrationen wenig geeignet sind.

Abschließend wird die Frage einer auf validen und reliablen Daten basierten Richt- bzw. Orientierungswertfindung für α -Pinen in der Innenraumluft diskutiert. Die Ableitung eines gesundheitsbezogenen Innenraumstandards erscheint wegen der potenziell irritativen Wirksamkeit von α -Pinen im Rahmen der Innenraumhygiene notwendig (präventiver Gesundheitsschutz); eine Ableitung muss jedoch auf empirischen Daten aus wissenschaftlich belastbaren Studien beruhen, da Standardsetzungen weit reichende Konsequenzen für Bevölkerung, Verbraucher, Industriebetriebe, Behörden und Steuerzahler besitzen, die letztlich die Lasten zur Einhaltung der festgesetzten Standards tragen müssen.

2 Vorkommen von α -Pinen in der Innenraumluft

Verglichen mit den innenraumhygienischen Richtwerten des Umweltbundesamts (UBA) mit $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (RW I) und $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (RW II) sind die tatsächlich in Wohnungen und Häusern gemessenen Belastungen der Innenraumluft mit α -Pinen im Durchschnitt niedrig bis sehr niedrig (Tabelle 1).

So fanden Hodgson et al. (2000) in 11 neu gebauten Häusern im Osten und Südosten der USA α -Pinenkonzentrationen von $91,3 \pm 10,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. $157 \pm 10,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (GM \pm SD), jeweils für Fertighäuser (N = 4) bzw. für vor Ort gebaute Massivhäuser (N = 7), mit einer Spannweite zwischen 30,2 und $336 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dabei nahmen die Emissionsraten von α -Pinen in den ersten 9 Monaten nach Fertigstellung der Häuser im Mittel um 60-70% ab. Hippelein (2004) fand für α -Pinen Konzentrationen von $13 \pm 46 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Median \pm SD) bei einer 90%-Perzentile von $78 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und mit einem Maximalwert von $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei der Untersuchung von 79 Räumen in 39 privaten Wohnungen in Schleswig Holstein.

Eine Studie von Park und Ikeda (2006), in der zwischen dem Jahr 2000 und 2002 zwischen 1417 und 251 Häuser in Japan untersucht wurden, zeigte im 3-Jahresmonitoring α -Pinenkonzentrationen in den älteren Häusern von maximal $36 \pm 51 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (MW \pm SD). In neu gebauten Häusern (< 6 Monate)

ließen sich im Jahr der Fertigstellung α -Pinenwerte der Innenraumluft von $269 \pm 572 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (MW \pm SD) messen, die zwei Jahre nach Fertigstellung mit $38 \pm 53 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (MW \pm SD) auf die Konzentrationen in den alten Häusern abgesunken waren. Auf Grundlage des gleichen Datensatzes gaben Park und Ikeda (2004) einen Maximalwert für α -Pinen von $3672 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei einem Medianwert von $31,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach Fertigstellung der Häuser (n = 1417) an. Der niedrige Medianwert für α -Pinen ($31,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) mit einem mehr als 100-fach höheren Maximalwert ($3672 \mu\text{g}/\text{m}^3$) deutet hier auf singuläre Ausrutscher hin. Eine Erueierung der Quellen fand nicht statt.

Hodgson et al. (2002) konnten bei Untersuchungen eines neu gebauten und vollständig eingerichteten, aber unbewohnten Hauses in Florida eine α -Pinenkonzentration von $232 \mu\text{g}/\text{m}^3$ messen. In einer Studie, bei der von Rehwagen et al. (2003) zwischen 1994 und 2001 insgesamt 1499 Innenraum- und 222 Außenluftmessungen in Leipzig durchgeführt wurden, wurden α -Pinen-Raumluftkonzentrationen von $11,76 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Median; 4-Wochen-Mittelwertkonzentration: $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) mit einem Maximalwert von $393 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ermittelt.

Untersuchungen zur Raumluftqualität in 64 Neubauten (188 Zimmern) in Deutschland, die vor mindestens einem Jahr und höchstens drei Jahren neu gebaut, komplett renoviert und zum Bezug fertig gestellt wurden, wurden von Lux et al. (2001) publiziert. Die Autoren fanden einen Mittelwert für α -Pinen von $87,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, eine 90%-Perzentile von $216 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und einen Maximalwert von $755 \mu\text{g}/\text{m}^3$; im Vergleich zu anderen Untersuchern also eher hohe Werte. Die Autoren schlussfolgern im Vergleich zu den Daten aus dem Umweltsurvey 1990/92 des Umweltbundesamtes (Umwelt-Survey 1990/1992; Hoffmann et al. 2000), in dem ein arithmetischer Mittelwert von $18,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (90%-Perzentile $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$) angegeben wurde, dass es in der letzten Dekade zu einer Vervielfachung der Referenzwerte für α -Pinen in der Innenraumluft gekommen sei, was allerdings den Analysen von Rehwagen et al. (2003) widerspricht. In einer von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU) geförderten Studie wurden bisher 12, in Holzrahmenbauweise erstellte Neubauten auf das Vorkommen von α -Pinen untersucht. Nach einer persönlichen Mitteilung von Bachmann (2006) betragen hier die α -Pinenkonzentrationen zwischen 31 und $505 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (AM = $158 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Zusammenfassend zeigen die angeführten Daten sowie Auswertungen weiterer Studien (BGA 1991, Wolkoff et al. 2000, Edwards et al. 2001), dass die typischen Konzentrationen von α -Pinen in der Innenraumluft auch unter Berücksichtigung der länderspezifischen Bauweisen und der lokal verwendeten Hölzer zwischen 10 und $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ betragen. Holz- und Holzwerkstoff-bedingte α -Pinenkonzentrationen in der Innenraumluft von einigen Hundert $\mu\text{g}/\text{m}^3$ können als Maxima angenommen werden; Konzentrationen > $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sind extrem selten und lassen entweder bauliche Mängel oder zusätzliche Quellen (z.B. Reinigungs- oder Lösemittel, Klebstoffe) vermuten.

Tabelle 1: Ausgewählte Studien zur Innenraumkonzentration von α-Pinen und Exposition gegenüber α-Pinen im Innenraum 2000-2006 (Angaben in µg/m³)

Räume/ Objekte	Anzahl (N) ¹⁾	GM	AM	SD	50% Perz.	90%- Perz.	95%- Perz.	Min.	Max.	Bemerkungen	Referenz
Survey 1990/92 ²⁾	113	6,7	18,3		5	34	74			Individuelle Exposition	Hoffmann et al. (2000)
4 Neubauten ³⁾	12	91,3		10				30,2	198	> 2 und < 9,5 Monate nach Fertigstellung	Hodgson et al. (2000)
7 Neubauten ⁴⁾	7	157		10				68,3	336	1 Monat nach Fertigstellung	Hodgson et al. (2000)
Häuser in Helsinki	201	9,1	16,1	24		38,4			216	Nur Privatwohnungen	Edwards et al. (2001) ⁵⁾
(ohne Angaben)			10-40						250	Reviewdaten	Wolkoff et al. (2000)
Einfamilienhäuser (N = 64)	188		87,5		44,3	216	311		755	> 1 Jahr und < 3 Jahre nach Bau oder Renovierung	Lux et al. (2001) ⁶⁾
Neu gebautes Haus	1								232	Cave: Einzelwert	Hodgson et al. (2002)
Wohnungen in Leipzig ⁷⁾	1499		24,8				90,1 146 ⁸⁾		393		Rehwagen et al. (2003)
Privatwohnungen (N = 39) ⁹⁾	79	12	29			78			250	In Schleswig-Holstein	Hippelein (2004)
EXPOLIS			15-17							Personal Sampler	EU (2005)
Neuere Häuser	292		269 ¹⁰⁾	572 ¹⁰⁾						Alter < 6 Monate (Messung A)	Park & Ikeda (2006)
Neuere Häuser ¹¹⁾	108		93	140						1 Jahr nach Messung A	Park & Ikeda (2006)
Neuere Häuser ¹²⁾	60		38	53						2 Jahre nach Messung A	Park & Ikeda (2006)
Ältere Häuser	1125		36	51						Alter > 6 Monate (Messung A)	Park & Ikeda (2006)
Ältere Häuser ¹¹⁾	375		33	38						1 Jahr nach Messung A	Park & Ikeda (2006)
Ältere Häuser ¹²⁾	191		30	46						2 Jahre nach Messung A	Park & Ikeda (2006)
Neubauten in Holzrahmenbauweise	10		190					19	505	In der Erstellung bis < 40 Tage	Bachmann (2006) ¹³⁾

¹⁾ Anzahl der entnommenen Proben für eine α-Pinen-Bestimmung

²⁾ Messung mittels *personal sampler* (Diffusionssammler) über 7 Tage; Auswahl der Probanden (N = 113) aus dem Kollektiv des Umweltsurveys (Deutschland) GerES IIa 1990/91 (N = 2524)

³⁾ Fertighäuser, die alle von der gleichen Firma in Florida in Holzrahmenbauweise mit Gipsplattenwänden gebaut wurden (*better quality two-section houses*); Originaldaten in ppb umgerechnet auf µg/m³ mit 1 ppb = 5,6 µg/m³ α-Pinen bei 25°C

⁴⁾ Vor-Ort gebaute Einfamilienhäuser (*single family entry-level housing*) auf Zementfundament mit unterschiedlichen Baumaterialien (Holzwände als auch gemauerte Wände und Gipsplattenwände); Originaldaten in ppb umgerechnet auf µg/m³ mit 1 ppb = 5,56 µg/m³ α-Pinen bei 25°C

⁵⁾ Finnischer Teil der EXPOLIS-Studie mit 48 Stunden *personal sampler* (N = 201 Probanden), Monitoring innerhalb und außerhalb der Wohnungen und 48-Stunden-Arbeitsplatzmonitoring zwischen Herbst 1996 und Winter 1997; in der Tabelle: nur α-Pinen-Werte der Privatwohnungen; beim individuellen Monitoring wurden Expositionswerte von 10,2 ± 14 µg/m³ (MW ± SD) mit 128,6 µg/m³ als Maximum für α-Pinen erreicht

⁶⁾ Messung nach letzter Lüftung der Räume spätestens 6 Stunden vor Probenahme

⁷⁾ Messungen mittels 4-Wochen-Passivsammlung zwischen 1994 und 2001 in zufällig ausgewählten Wohnungen im Rahmen verschiedener epidemiologischer Studien (Medianwert: 11,8 µg/m³ für α-Pinen); Anmerkung: Im Trend nahmen die in den Wohnungen gemessenen, mittleren VOC-Konzentrationen (Σ 30 VOC) zwischen 1994 und 2001 (280 ⇒ 170 µg/m³) und für Terpene (80 ⇒ 65 µg/m³) zwischen 1999 und 2001 ab.

⁸⁾ 98%-Perzentile; d.h. 30 Messwerte (2%) für α-Pinen lagen zwischen etwa 150 und 400 µg/m³

⁹⁾ In Anlehnung an die VDI-Richtlinie 4300-6 erfolgte die letzte Lüftung des Raumes 8 Stunden vor der Messung; keine Angabe über Auswahlkriterien für die Wohnungen; 39 Wohnungen mit 79 Messungen

¹⁰⁾ In der Studie wurden insgesamt 1417 Häuser/Wohnungen betrachtet; davon 1029 Einfamilienhäuser (73%), die überwiegend in Holzrahmenbauweise erstellt wurden. Der MW von α-Pinen mit 269 µg/m³ bei einer SD von 572 µg/m³ deutet darauf hin, das bei nicht normalverteilten Werten (bei MW-½*SD ⇒ 0 µg/m³) eine relativ hohe Grundbelastung (aber <MW zwischen 200-250 µg/m³) und singuläre „Ausreißer“ (1-2%) in Richtung sehr hoher α-Pinenkonzentrationen (da MW + 3 x SD ⇒ ~2000 µg α-Pinen/m³) in den untersuchten Häusern gemessen wurden; Angaben zu den statistischen Modellen sowie zu Maximalwerten von α-Pinen sowie zu 90- bzw. 95%-Perzentilen, die eine Abschätzung der tatsächlichen α-Pinen-Belastungen und eine Zuordnung eventueller „Ausreißer“ zu raumluftthygienischen Parametern hätten liefern können, wurden leider nicht gemacht.

¹¹⁾ 1. Follow-up-Studie (Juli-Oktober 2001) der Messungen zwischen Juli und Oktober 2000 (Park and Ikeda 2006); 24 Stunden Passivsammlung

¹²⁾ 2. Follow-up-Studie (Juli-Oktober 2002) der Messungen zwischen Juli und Oktober 2000 (Park and Ikeda 2006); 24 Stunden Passivsammlung

¹³⁾ Persönliche Mitteilung vorläufiger Messwerte einer von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt geförderten Studie bei Q3 Freiburg

Nach Angaben im Schlussbericht des INDEX-Projekts der EU (European Commission 2005) liegt die durchschnittliche personenbezogene Exposition gegenüber α -Pinen zwischen $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Studien von Adgate et al. (2004) zur Exposition von 153 Kindern gegenüber α -Pinen in Minnesota ergaben eine vergleichbare Expositionsgröße von $< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (90% Perzentile). Insgesamt scheint die durchschnittliche α -Pinenexposition in den USA mit $1,0$ - $2,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ niedriger zu liegen als in Europa.

Kritisch anzumerken ist bei der vergleichenden Bewertung der Innenraum- bzw. Expositionsdaten zu α -Pinen, dass die analytischen Verfahren inklusive Probennahme sehr stark variierten. So wurden sowohl Aktivsampler (Pumpen) wie auch Passivsampler (Diffusionssammler) sowie *personal sampler* in Kurzzeitmessungen (über Minuten) oder Langzeitmessungen (bis zu 4 Wochen) eingesetzt. Als Adsorbens diente Aktivkohle oder Tenax; die Freisetzung aus den Adsorbermedien erfolgte beispielsweise über CS_2 -Eluierung oder Thermo-desorption; gemessen wurde mit verschiedenen Geräten und Detektoren (GC-MSD, GC-FID und GC-MS/MS).

3 Tierexperimentelle Studien

Eine relevante Tierstudie zur Bewertung eines toxikologischen (irritativen) Risikos wurde von Nielsen et al. (2005) publiziert, in der die Mechanismen der akuten inhalativen Exposition gegenüber (+)- α -Pinen und (-)- α -Pinen in BALB/c-Mäusen untersucht wurden. Eingesetzt wurde ein von der *American Society for Testing and Materials* (ASTM) (1984) standardisierter Bioassay in modifizierter Form, mittels dem Veränderungen im Atemtrakt auf Basis eines Computer gesteuerten Monitoringsystems an nicht betäubten Tieren auf drei physiologischen Ebenen untersucht werden können: im oberem Atemtrakt (sensorische Irritation), in den Atemwegen (Luftstrom und Bronchokonstriktion) und auf alveolärem Level (pulmonale Irritation). Hierzu wurde der Atemfluss der Tiere mittels bodyplethysmographischen, kontinuierlichem Einzeltiermonitoring in Inspiration und Expiration über die Zeit integriert und die Respirationsrate (VT, *tidal volume wave*) ermittelt. Zudem konnten mittels der Tierversuchsanordnung über zahlreiche atemmechanische Parameter sowohl sensorische und pulmonale (alveoläre) Irritation wie auch Inflammation und zentralnervös ausgelöste Atemdepression quantifiziert werden. Die Konzentration einer Substanz, die die Respirationsrate der Versuchstiere infolge sensorischer Irritation um 50% verringert, wird als RD_{50} bezeichnet. Die extrapolierte Grenzkonzentration für einen 0%-Abfall der Respirationsrate (RD_0) definiert den *no-observed effect-level* (NOEL_{RD}).

Da irritative Effekte von α -Pinen in Versuchstieren bekannt waren (vgl. Kasanen et al. 1998), war es Ziel der Studie, die

irritativen Wirkungspotenziale zu quantifizieren und hinsichtlich einer Stereospezifität der beiden Pinen-Enantiomere zu überprüfen. Mittels Aerosolgenerator wurden die Tiere gegenüber Konzentrationen von 100-3700 ppm für (+)- α -Pinen (= 590-21 800 mg/m^3) und von 218-5213 ppm für (-)- α -Pinen (1290-30 800 mg/m^3) exponiert (*head-only*-Exposition mit $N = 4$ Tieren/Gruppe; 15 min. Baseline, 30 min. Exposition, 15 min. Erholung). Keines der Versuchstiere starb während der Experimente mit (+)- α -Pinen bei maximalen Expositionskonzentrationen (Sättigungskonzentration). Hingegen starben Tiere während der Expositions- und Erholungsphase gegenüber (-)- α -Pinen in den Expositionsgruppen ab etwa $16 \text{g}/\text{m}^3$.

Für (+)- α -Pinen konnte ein RD_{50} (Irritation) von $11,8 \text{g}/\text{m}^3$ (2125 ppm) bei einem extrapolierten RD_0 von $400 \text{mg}/\text{m}^3$ (72 ppm) ermittelt werden; der NOEL auf Basis der TB-Veränderungen betrug $740 \text{mg}/\text{m}^3$ (133 ppm), auf Basis eines dosisabhängigen VT-Abfalls $9,5 \text{g}/\text{m}^3$ (1712 ppm). Für eine Bronchokonstriktion (Effekte auf das VD/VT-Verhältnis) wurde ein NOEL von $560 \text{mg}/\text{m}^3$ (100 ppm) ermittelt. Die Daten zeigten, dass für (+)- α -Pinen der kritische Effekt die Irritation darstellt (mit einem NOEL von $400 \text{mg}/\text{m}^3$), gefolgt von einer Bronchokonstriktion bei etwa 1,5-fach höheren Expositionskonzentrationen.

Für (-)- α -Pinen verringerte sich die Respirationsrate infolge initialer, sensorischer Irritation der Versuchstiere in den ersten 10 Minuten dosisabhängig ab einer Expositionskonzentration von etwa $18 \text{g}/\text{m}^3$ (~3200 ppm) bei einem RD_{50} von $35 \text{g}/\text{m}^3$ (6300 ppm) und einem RD_0 von etwa $16,7 \text{g}/\text{m}^3$ (~3000 ppm). Danach gingen die Effekte auf den Baseline-Level zurück, sodass nur noch eine geringe Wirkung erkannt werden konnte (kurz anhaltende Irritation). Der NOEL für eine TB-Verlängerung lag ebenfalls in der Größenordnung von $16,7 \text{g}/\text{m}^3$ (3000 ppm). Ein begrenzter, aber signifikanter Effekt konnte hinsichtlich eines Abfalls von VT mit einem NOEL von etwa $1100 \text{mg}/\text{m}^3$ (~200 ppm) ermittelt werden, der aber erst bei einer Expositionskonzentration von $> 5,5 \text{g}/\text{m}^3$ (> 1000 ppm) auffällig wurde (Hering-Breuer-Reflex). Andere Effekte (VD/VT, TP) wurden erst bei deutlich höheren Expositionen sichtbar. Eine experimentelle Messung des NOEL für Irritation war aufgrund der geringen und flüchtigen Effekte von (-)- α -Pinen auch in den höchsten Expositionsdosen nicht möglich, daher wurde der NOEL_{RD} mathematisch abgeleitet. Der ebenfalls errechnete RD_{50} -Wert lag über der real erreichbaren Innenraumluftkonzentration (Sättigungskonzentration) von $20 \text{g}/\text{m}^3$.

Im Gegensatz zu (+)- α -Pinen, bei dem die irritativen Effekte mit einem NOEL von $400 \text{mg}/\text{m}^3$ im Vordergrund standen, wurde für (-)- α -Pinen ein erster adverser Effekt hinsichtlich eines VT-Abfalls mit einem NOEL von etwa $1,1 \text{g}/\text{m}^3$ sichtbar; bei etwa 2-fach darüber liegender Konzentration lag der NOEL für Bronchokonstriktion. Eine maßgebliche sensorische Irritation konnte für (-)- α -Pinen nicht erkannt werden,

sodass die für α -Pinen beschriebenen sensorischen, irritativen Effekte auf das (+)-Enantiomer zurückzuführen sind.

Die adversen Reaktionsgrößen für irritative Effekte der Pinen stimmen mit denen von Kasanen et al. (1998) überein, der für (+)- α -Pinen in OF1- und NIH/S-Mäusen einen RD_{50} -Wert von etwa $6,5 \text{ g/m}^3$ ($\sim 1200 \text{ ppm}$) ermittelte und der die unterschiedliche irritative Potenz der α -Pinen-Enantiomere in einer unterschiedlichen Affinität zum Protein des Irritanzrezeptors der trigeminalen Nervenendungen vermutet. Aus Untersuchungen zur quantitativen Strukturaktivität (QSAR) für VOC kann geschlossen werden, dass sich (+)- α -Pinen wie ein chemisch nicht-reaktives sensorisches Irritanz verhält. Möglicherweise sind allosterische Effekte für die Ineffektivität von (-)- α -Pinen am Rezeptor verantwortlich. Auf Basis der Studienergebnisse von Nielsen et al. (2005) treten ZNS-Effekte im Sinne einer Atemdepression wenn überhaupt, dann in sehr hohen Expositionsdosen ($> 10 \text{ g/m}^3$) auf.

4 Arbeitsmedizinische Studien

Resultate arbeitsmedizinischer Studien können hinsichtlich der gesundheitlichen Bewertung einer inhalativen Exposition gegenüber α -Pinen wertvolle Hinweise zu biologischen Effekten und Dosis-Wirkungsbeziehungen geben, sind aber stets kritisch zu analysieren, denn im Vergleich zum Innenraum werden bei arbeitsplatzbezogenen Studien in der Regel wesentlich höhere Expositionskonzentrationen betrachtet. Außerdem besteht in der Regel eine komplexe Expositionssituation aus VOC-Gemischen – beispielsweise von unterschiedlichen Terpenen (nicht nur α -Pinen), Aldehyden, Alkoholen und anderen holztypischen Stoffen (z.B. Abietinsäure) sowie produktionstechnisch bedingten VOC aus Maschinenabgasen, Reinigungs- und Schmierstoffen. Zudem ist der Einfluss weiterer arbeitsplatzbedingter Parameter wie Staubexpositionen, luftphysikalischer (Feuchte, Temperatur, Luftbewegung) und biologischer Faktoren (Allergene, Bakterien, Schimmelpilze, Endotoxine) als Confounder auszuschließen, wenn die Wirkung einer bestimmten, chemischen Einflussgröße – hier von Terpenen bzw. als Vertreter von α -Pinen – auf die menschliche Gesundheit bewertet werden soll.

Hinzu kommt erschwerend, dass nicht nur arbeitsplatzbezogene, sondern auch individuelle und soziopsychologische Faktoren (Umweltwahrnehmung, persönliche Einstellung zur Arbeit, Drogenkonsum (Tabak, Alkohol), körperliche Betätigung, Ernährungsweise usw.) den Gesundheitszustand bzw. die Prävalenz von (klinisch objektivierten bzw. selbst berichteten) Symptomen und klinischen Messparametern beeinflussen können. Nicht zuletzt können nicht erfasste Einflussgrößen des privaten, häuslichen Umfeldes (andere Innenraumluftschadstoffe, Schimmelpilze usw.) zu zufälligen Korrelationen zwischen vermuteter Noxe und betrachteten (erfragten) Sym-

ptomen oder klinischen Parametern (z.B. unspezifischen Lungenfunktionswerten) führen; insbesondere, wenn keine adäquaten Vergleichs-, Referenz- oder Kontrollkollektive in die Studien einbezogen wurden. Bei der Analyse der Zuverlässigkeit von Untersuchungsergebnissen müssen diese Kriterien sowie die wissenschaftlichen Kriterien des jeweiligen Studiendesigns sowie der dahinter stehenden Biostatistik gebührende Berücksichtigung finden.

Ein Zusammenhang zwischen Luftverunreinigungen infolge von Holzbearbeitungsprozessen und irritativen Effekten auf Schleimhäute bei Menschen wurde bereits im 18. Jahrhundert beschrieben. Auch zahlreiche Studien der 1980er und 1990er Jahre gaben Hinweise darauf, dass Arbeitsplätze in Sägewerken und der Holz verarbeitenden Industrie mit (pulmonalen) Gesundheitsrisiken assoziiert sind. Zur Analyse potenzieller Beziehungen zwischen Terpen- bzw. α -Pinenexposition am Arbeitsplatz und Gesundheitsstörungen bei Beschäftigten wurden in der vorliegenden Studie arbeitsmedizinische Untersuchungen von Hedenstierna et al. (1983), Dahlqvist et al. (1994, 1996), Eriksson et al. (1996, 1997), Demers et al. (2000), Rosenberg et al. (2002) und Fransman et al. (2003) herangezogen, in denen vorwiegend auf Arbeiter in Sägewerken (und Tischlereien), irritative Effekte und Lungenfunktionsstörungen fokussiert wurde (vgl. Tabelle 2).

In einer Studie von Hedenstierna et al. (1983) wurden 48 gegenüber Terpenen exponierte und 46 nicht exponierte Beschäftigte zweier Sägewerke in Nordschweden untersucht (durchschnittliche Beschäftigungsdauer: 10,5 Jahre; keine Asthmatiker). Die Terpenexposition wurde mittels *personal sampler* gemessen; die mittlere Terpenkonzentration am Arbeitsplatz betrug 258 mg/m^3 (Spannbreite: $100\text{-}550 \text{ mg/m}^3$). Die Staubmessungen mit stationären, nicht personenbezogenen Sammlern ergab Konzentrationen von zumeist $< 1 \text{ mg/m}^3$. Die mittlere relative Luftfeuchte betrug 70%.

Mit Hilfe standardisierter Fragebögen wurden Symptome von Augen, Atemwegen und Lunge erhoben und das Vorliegen einer chronischen Bronchitis nach Definition des *British Medical Research Council* (BMRC) erhoben. Lungenfunktionparameter aller Beschäftigten wurden spirometrisch erfasst (FVC, FEV_1 , MMF). Zudem wurde als Parameter einer Atemfunktionsstörung eine *single breath nitrogen washout*- (SBNW-) Untersuchung durchgeführt (Buist 1975, Fowler 1949). Mittels SBNW-Untersuchung sollen nach Angabe der Autoren abnormale intrapulmonale Gasverteilung und Ventilation erkannt werden; möglicherweise ist die SBNW-Untersuchung in der Lage, obstruktive Atemwegserkrankungen im reversiblen Stadium zu erkennen. Wichtiger Parameter ist das Verschlussvolumen (*closing volume* CV, ausgedrückt in % der Vitalkapazität VC als CV%). CV% beschreibt einen Teil des expiratorischen Residualvolumens (RV), dass trotz fehlender bronchialer Erkrankung wegen eines endexpiratorischen Verschlusses der Bronchiolen in den unteren

Tabelle 2: Resultate arbeitsmedizinischer Studien zur Belastung mit α -Pinen bzw. Terpenen bei Sägewerkearbeitern (Ø: kein/keine)

Kollektiv	Personen (N)	Exposition	Untersuchte Parameter	Outcome	Bemerkungen	Referenz
Arbeiter in einem Sperrholzfertigenden Betrieb	N = 112 Vergleichskollektiv: N = 415 ¹⁾	α -Pinen (GM); 2,4 ± 2,6 mg/m ³ Staub: > 1 mg/m ³ (bei 15%) Endotoxin: > 50 EU/m ³ (bei 35%)	Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden	Vermeintlich asthmatische Beschwerden bei gegenüber Formaldehyd ²⁾ Exponierten und länger Beschäftigten (> 6,5 Jahre)	Sehr niedrige Terpenkonzentrationen, daher waren Ø Terpenbedingten Wirkungen zu erwarten. Hohe Endotoxinbelastung.	Fransman et al. (2003)
Sägewerkearbeiter in 3 finnischen Sägewerken K: Kiefer F: Fichte	N = 23	Terpene (<i>personal sampler</i>) K: 0,2-326 mg/m ³ F: < NG bis 34 mg/m ³ Staub: < NG bis 16 mg/m ³ (K, F)	Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden und Gesundheitszustand. Biomonitoring: Verbenol ⁴⁾ im Urin.	Tendenzieller Zusammenhang von Beschwerden mit Staub- (bei Fichte) und Terpenexposition (bei Kiefer) (nicht signifikant!).	Durch Setzung von Variablen Einzelkollektive mit N = 2-15, daher nur deskriptive Ergebnisse. Ø klinischen Parameter Ø Berücksichtigung relevanter Confounder Ø Statistik	Rosenberg et al. (2002)
Beschäftigte in 4 Tischlereibetrieben in Nordschweden	N = 38 Exponierte N = 417 Kollektiv für Referenzwerte	Terpene (<i>personal sampler</i>): 9-214 mg/m ³ Staub: 0,3-0,9 mg/m ³ (GM)	Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden. Lungenfunktionsprüfung (VC, FVC, FEV ₁ , FEF ₅₀); Biomonitoring: Verbenol ⁴⁾ im Urin.	Ø subjektiven Befindensstörungen ³⁾ . FEV ₁ /VC↓ und FVC↓ im Vergleich zu Referenzwerten (bei Nichtraucher).	Ø Veränderungen der Lungenfunktion während der Arbeitsschicht Ø Zusammenhang zwischen Symptomen und Terpenen Ø Berücksichtigung relevanter Confounder	Eriksson et al. (1997)
Sägewerkearbeiter (an den Sägeeinheiten) in 4 Sägewerken	N = 48 (vor und nach Arbeitsschicht) = eigene Kontrolle	Terpene (<i>personal sampler</i>): 11-158 mg/m ³ Staub: 0,1-1,1 mg/m ³ Keime: 1,5 x 10 ⁴ -1,3 x 10 ⁵ cfu/m ³	Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden. Lungenfunktionsprüfung (FVC, FEV ₁ , VC) mit Provokation. D _{LCO} . Verbenol ⁴⁾ im Urin.	↑ Augenreizungen; ↓ D _{LCO} nach Arbeitsschicht Ø Änderung der Lungenfunktionsparameter	Ø Differenz zwischen der höher (> 50 mg/m ³) und niedriger (> 50 mg/m ³) mit Terpenen belasteten Gruppe; Ø Anhalt für Terpenbedingte Verursachung der Symptome; hohe Keimbelastung.	Eriksson et al. (1996)
Gesunde Probanden mit Exposition (5 Std.) in einem Sägewerke (Kiefernholzverarbeitung)	N = 19 (gesamt) N = 10 gefilterte Atemluft; N = 9 ungefilterte Atemluft	Terpene (<i>personal sampler</i>): 42-72 mg/m ³ Staub: 0,12-0,17 mg/m ³ (Median) Ø Endotoxine	IL-6 (aus nasaler Lavage). Lungenfunktionsprüfung (FVC, FEV ₁ , VC) ohne und mit Provokation (Metacholin). T _{LCO}	Ø Änderung der Zellzahl (Lavage). Korrelation: IL-6↑ mit Staub↑ (signifikant). Korrelation D _{LCO} ↓ mit Terpene↑. ⇒ leichte inflammatorische Reaktion	Die leichte Entzündungsreaktion nach Exposition scheint auf Stäuben bzw. synergistischen Effekten von Stäuben und Terpenen zu beruhen	Dahlqvist et al. (1996)
Sägewerkearbeiter Follow-up-Studie zu Hedenstierna et al. (1983). Frage: Erholung nach Absenkung der Terpenexposition in den Sägewerken?	N = 30 Exponierte N = 24 nicht Exponierte (lokale Kontrollen in den gleichen Betrieben)	Terpene (<i>personal sampler</i>) ⁵⁾ MW = 41 mg/m ³ (Spannweite 15-108 mg/m ³) Staub: < NG-1,9 mg/m ³ Pilze: 1-7,2 x 10 ⁴ cfu/m ³	Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden. Lungenfunktionsprüfung (FVC, FEV ₁ , VC); SBNW.	Weniger Atemwegssymptome als 1983. Korrelation zwischen Beschäftigungsdauer und VC↓ und FEV ₁ ↑. Bei einem der Sägewerke: CV%↓ (Erholungseffekt).	Hohe Schimmelpilzbelastungen; Ø kausale Beziehung zwischen Terpenen und Symptomen erkennbar; Irritative Effekte bei Kontrollen höher als bei Exponierten. „Erholungseffekt“ trotz hoher Terpenexposition.	Dahlqvist et al. (1994)
Sägewerkearbeiter (2 Sägewerke in Nordschweden)	N = 48 Exponierte N = 46 nicht Exponierte (lokale Kontrollen in den gleichen Betrieben)	Terpene (<i>personal sampler</i>): MW = 258 mg/m ³ (Spannweite 100-550 mg/m ³) Staub: 0,4-1,1 mg/m ³	Fragebogen zu (subjektiven) Atemwegsbeschwerden. Lungenfunktionsprüfung (FVC, FEV ₁ , MMF); SBNW	Bei Exponierten: Symptome (Mund Rachen) ↑. Bei exponierten Nichtrauchern: Husten und Auswurf? FEV ₁ : 0,3 l ↓ %CV (SBNW): 1,1% ↑	Ø Expositionsangabe beim Kontrollkollektiv Ø Verschlechterung nach akuter Exposition Ø Korrelation zwischen Beschäftigungsdauer und Symptomen Ø Berücksichtigung anderer Expositionen oder Confounder	Hedenstierna et al. (1983)

1) Referenzkollektiv von Lewis et al. (1997) zur Asthmaprävalenz in der neuseeländischen Allgemeinbevölkerung

2) außerdem wurden in der Untersuchung Formaldehyd- und Abietinsäurekonzentrationen gemessen.

3) auch keine Augenreizungen bzw. irritative Effekte (vgl. Eriksson et al. 1996, wo Augenreizungen bei Exposition bis 158 mg/m³ berichtet wurden)4) Trans- und cis-Verbenol im Urin als Biomarker einer (+)- α -Pinen- und (-)- α -Pinenexposition5) Terpengemisch bestehend aus α -Pinen, β -Pinen, Camphen, Δ^3 -Caren, Eucalyptol und Limonen

Lungenabschnitten nicht abgeatmet werden kann (vgl. Haber 2004). CV% ist ein unspezifischer Parameter und kann bei Bronchitis, Emphysem, Atelektasen, Zwerchfellhochstand, Nieren- und Leberschaden sowie nach Herzinfarkt erhöht sein.

Die Autoren fanden eine signifikant höhere Frequenz an Symptomen betreffend Mund und Rachen sowie von "Engegefühl der Brust" in der gegenüber Terpenen exponierten Gruppe im Vergleich zur nicht exponierten Gruppe. Gegenüber Terpenen exponierte Nichtraucher klagten im Vergleich zu den nicht rauchenden Kontrollpersonen über morgendlichen Husten und Husten während des Tages.

In den Lungenfunktionsuntersuchungen montags vor Arbeitsbeginn zeigten sich signifikante Abweichungen zwischen der gegenüber Terpenen exponierten im Vergleich zur nicht exponierten Studiengruppe: Die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) und das forciertes expiratorische Einsekundenvolumen (FEV_1) waren bei den Exponierten im Durchschnitt um 0,3-0,4 l reduziert (das entsprach etwa -10% zum berechneten, alters-, geschlechts- und größenadjustierten Referenzwert); ebenso war der maximale mittexpiratorische Fluss (MMF) reduziert. In der SBNW war das Verschlussvolumen um 1,7% über den Referenzwert angehoben; das Alveolarplateau (SBNW-Phase III) war steiler als erwartet. Die Veränderungen werden von den Autoren als obstruktive Atemwegsstörungen mit ungleichmäßiger Gasverteilung in der Lunge infolge Terpenexposition interpretiert. Statistisch gesehen waren die genannten Abweichungen der SBNW-Untersuchung schwach.

Wie weiterführende Analysen von rauchenden und nicht rauchenden Exponierten zeigten, war allerdings ein erheblicher Teil der Abweichungen bei den Lungenfunktionsparametern auf Tabakkonsum zurückzuführen, sodass bei Betrachtung der exponierten Nichtraucher eine nur noch geringgradige Erniedrigung von FEV_1 (0,3 l↓) und den SBNW-Parametern ($CV\% = 1,1\% \uparrow$) im Vergleich zu den von den Autoren verwendeten Referenzwerten (Berglund et al. 1963, Buist and Ross 1973) zu beobachten war.

Anzumerken ist auch, dass keine Zunahme von Symptomen und Lungenfunktionsabweichungen in Abhängigkeit (1) von der akuten Exposition am Arbeitsplatz sowie (2) von der Gesamtbeschäftigungsdauer der Exponierten zu erkennen war, was auch nach Meinung der Autoren ihren Schlussfolgerungen über Wirkungszusammenhänge zwischen Terpenen und Symptomen zu widersprechen scheint.

Die Autoren spekulieren jedoch hier, dass die Korrelationsanalysen infolge eines möglicherweise in den Jahren zuvor erfolgten Anstiegs der Konzentrationen von Terpenen am Arbeitsplatz Unsicherheiten aufweise bzw., dass gegebenenfalls eine längere Exposition gegenüber Terpenen einen stabilen Lungenschaden hervorgerufen habe, der sich infolge wei-

terer Expositionen nicht mehr verschlechtert bzw., dass eventuell eine verzögerte (keine akute) Hyperaktivität gegenüber Terpenen vermutet werden könne. Keine der Spekulationen wird allerdings durch bestehende Erkenntnisse oder zusätzliche Untersuchungen untermauert; im Gegenteil sollte bei chemisch nicht-reaktiven Irritantien wie den Terpenen primär eine akute Symptomatik von Seiten der Atemwege erwartet werden.

Leider fanden in der Studie von Hedenstierna et al. (1983) auch maßgebliche zusätzliche gesundheitsrelevante Belastungen am Arbeitsplatz z.B. mit anderen flüchtigen Stoffen (z.B. Aldehyden), mit Stäuben (insbesondere Feinstäuben), Rauch- und Maschinenabgasen sowie Lärmbelastungen insgesamt bzw. differenziert nach gegenüber Terpenen Exponierten und nicht Exponierten keine Berücksichtigung. Physikalische Einflussfaktoren am Arbeitsplatz wie Zugluft und Temperaturgradienten, die als relevante Confounder bei der Auslösung von Lungenerkrankungen (wie z.B. chronischer Bronchitis mit Husten und Auswurf) gewertet werden müssen, blieben ebenso unberücksichtigt wie Expositionen gegenüber mikrobiologischen Luftverunreinigungen, die in der Holz verarbeitenden Industrie durchaus ein Problem darstellen können, insbesondere hinsichtlich Schimmelpilzexpositionen (nur zwei Screeningproben). Follow-up Studien von Dahlqvist et al. (1994) in den gleichen Sägewerken warfen ein Licht auf den möglichen Einfluss von Bioaerosolen auf die Gesundheit der Beschäftigten. Zudem fehlen soziopsychologische Informationen, Informationen zum privaten Lebensumfeld und individuellem Gesundheitsverhalten.

Darüber hinaus bleibt die Beschreibung des "nicht exponierten" Kontrollkollektivs ungenau; vor allem hinsichtlich der Frage, gegenüber welchen Terpen- und Staubmengen die angenommen nicht exponierten Kontrollpersonen exponiert waren (keine Nulleexposition!), die ja offensichtlich in den gleichen Betrieben, aber an anderer Stelle tätig waren. Angaben zum Procedere der Staubsammlung, zur Erfassung von Staubfraktionen und zur Bestimmung der Masse (z.B. Gravimetrie) fehlen ebenso wie Angaben über die Adsorptionsmedien bei der Terpenmessung und der Eluierung.

Aufgrund der geringen Effekte der objektivierbaren Lungenfunktionsveränderungen, der fehlenden (akuten) Dosis- bzw. (chronischen) Zeit-Wirkungsbeziehungen, der mangelhaften Expositionserfassung am Arbeitsplatz und der in die Datenanalysen nicht einbezogenen, zahlreichen anderen Einflussfaktoren erscheint die Zuordnung der gesundheitlichen Effekte zu den gemessenen Terpenkonzentrationen rein zufällig. Aus der Studie von Hedenstierna et al. (1983) können daher keine verlässlichen Daten zu einen Zusammenhang zwischen einer Terpen- bzw. α -Pinen-Exposition und Gesundheitsstörungen abgeleitet werden.

In einer Longitudinalstudie von Dahlqvist et al. (1994) wurde untersucht, wie sich geänderte Expositionsbedingungen

gegenüber Terpenen nach Modernisierung in den zwei von Hedenstierna et al. (1983) untersuchten, schwedischen Sägewerken (A und B) auf die Lungenfunktion von 30 exponierten Beschäftigten auswirkten (Follow-up-Studie). Gemessen wurden α - und β -Pinen, Δ^3 -Caren, Camphen, Eucalyptol und Limonen. Nur α - und β -Pinen und Δ^3 -Caren zeigten Luftkonzentrationen $> 2 \text{ mg/m}^3$. Als Kontrollgruppen dienten nicht exponierte Beschäftigte der gleichen Sägewerke (N = 20; Büro- und Verwaltungsangestellte). Untersuchungs- und Kontrollgruppe rekrutierte sich aus den bei Hedenstierna et al. (1983) untersuchten Kollektiven (Beschäftigungsdauer MW: 20 Jahre; Spannweite: 8-43 Jahre).

Neben den Terpenexpositionen wurden Staubkonzentrationen (Gesamtstaub und einatembarer-Staub) und an drei repräsentativen Orten Messungen luftgetragener Schimmelpilzsporen durchgeführt. Neben einem Fragebogen, der von den Studienteilnehmern primär Irritationen der oberen Atemwege erfragte, wurden mittels Spirometrie und SBNW Lungenfunktionsparameter (FVC, FEV₁, FEV%, VC, CV%) erhoben. Die Lungenfunktionswerte der Studienteilnehmer wurden mit alters-, geschlechts- und körpergrößenbereinigten Referenzwerten verglichen (gleiche Referenzkollektive wie bei Hedenstierna et al. 1983).

Während die in der Follow-up-Studie noch erfassten Beschäftigten im ersten Studienteil in den Sägewerken gegenüber $102\text{-}438 \text{ mg/m}^3$ (MW: 251 mg/m^3) Terpenen exponiert waren, betrug in dem 8 Jahre späteren zweiten Studienteil infolge arbeitstechnischer Präventivmaßnahmen die Exposition nur noch $15\text{-}108 \text{ mg/m}^3$ (MW: 41 mg/m^3 ; *personal sampler*). Die Hälfte der Staubmessungen ergab Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze von $> 0,2 \text{ mg/m}^3$ bei Maximalwerten von $1,9 \text{ mg/m}^3$; vor Modernisierung: $0,4\text{-}1,1 \text{ mg/m}^3$ (Gesamtstaub). Die Pilzsporenkonzentration in der Luft lag zwischen 1×10^4 und $7,2 \times 10^4 \text{ cfu/m}^3$. Als erster Studienteil dienten die Daten aus der bereits publizierten Untersuchung von Hedenstierna et al. (1983).

Im Gegensatz zum ersten Studienteil, in dem 37% (N = 13) der Studienteilnehmer irritative Effekte auf die Schleimhäute des Respirationstraktes angaben, wurden derartige Effekte im zweiten Studienteil nur noch von 13% (N = 4) der Befragten genannt. Bei den nicht exponierten Kontrollen gaben im ersten Studienteil 29% (N = 7), im zweiten Studienteil 33% (N = 8) irritative Symptome auf die Schleimhäute des oberen Atemtraktes (Nase) an.

Bei den Lungenfunktionsuntersuchungen konnte eine negative Korrelation zwischen Beschäftigungsdauer und Änderung der Vitalkapazität (VC) sowie eine signifikante positive Korrelation zwischen Beschäftigungsdauer und Anstieg von FEV% erkannt werden. Der signifikante Abfall beim CV% bei den Beschäftigten des Sägewerks A (CV% = 20%↓) im Vergleich zur Messung vor Sanierung (8 Jahre zuvor), nicht

jedoch bei den Beschäftigten des Sägewerks B, wurde von den Autoren als zeitabhängiger Erholungseffekt interpretiert, da die Sanierung zur Herabsetzung der Expositionen in Sägewerk B erst 4 Jahre, in Sägewerk A aber bereits 7 Jahre vor Durchführung des zweiten Studienteils abgeschlossen wurde. Andere Einflussparameter, die die CV%-Ergebnisse (mit)beeinflusst haben könnten, wurden nicht einbezogen.

Unabhängig von einer weiteren kritischen Interpretation der Befunde bemerken die Autoren (Dahlqvist et al. 1994), dass es bei der Vielzahl der Expositionen und dem sich kontinuierlich änderndem Arbeitsumfeld schwierig ist, kausale Beziehungen zwischen den verschiedenen Expositionen und den beobachteten pulmonalen Effekten aufzudecken. Die gefundenen Indikatoren für restriktive (interstitielle) Lungenveränderungen (VC, FEV%) bei Sägewerksarbeitern deuten nach Meinung der Autoren auf Langzeiteffekte infolge der Exposition gegenüber Mikroorganismen im Staub oder Luft getragenen Schimmelpilzsporen hin; eventuell in Kombination mit Expositionen gegenüber flüchtigen Stoffen in der Arbeitsplatzluft. Trotz der Messungen im Dezember und der Tatsache, dass die Hölzer zur Vermeidung von Schimmelpilzwachstum in Wasserbassins gelagert wurden, zeigten die orientierenden Messungen Pilzsporenkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz mit bis zu $7,2 \times 10^4 \text{ cfu/m}^3$.

Eine ursächliche Beziehung zwischen Terpenexposition (bzw. α -Pinen-Exposition) und irritativen Effekten bzw. Lungenfunktionsstörungen konnte anhand der Studie von Dahlqvist et al. (1994) nicht erkannt werden. Im Gegenteil wird aufgrund der CV%-Ergebnisse in der SBNW- und der Spirometeruntersuchung (VC) ein Erholungseffekt bei Beschäftigten gesehen, die in den letzten 7 Jahren an ihrem Arbeitsplatz Konzentrationen von immerhin $15\text{-}108 \text{ mg/m}^3$ (MW: 41 mg/m^3) an Terpenen ausgesetzt waren; Konzentrationen, die in "normalen" Innenräumen um den Faktor 10^2 bis 10^4 niedriger liegen.

Eine weitere Studie von Dahlqvist et al. (1996) fokussierte auf die komplexen Zusammenhänge zwischen Staub- und VOC-Belastungen in Sägewerken und gesundheitlichen Wirkungen auf die Atemwege. In der Studie wurden 19 gesunde, nicht rauchende und zuvor nicht gegenüber holzspezifischen Emissionen exponierte Probanden in einer Blindstudie über einen Zeitraum von jeweils 5 Stunden in einem Sägewerk nahe der Sägeeinheit über einen Respirator partikelgefilterter (n = 10) und ungefilterter (n = 9) Atemluft ausgesetzt (Verarbeitung von Kiefernholz). Gleichzeitig wurde über *personal sampler* die Exposition gegenüber Staub, Terpenen und Endotoxinen ermittelt. Nach Angaben der Autoren (Dahlqvist et al, 1996) reduzierten die Partikelfilter in den Respiratoren die Exposition gegenüber Gesamtstaub um etwa 60%, während die Konzentration an flüchtigen Verbindungen (Terpene) durch die Filter unbeeinflusst blieb. Als biologische Effekte wurden vor und nach Exposition in Material aus nasaler Lavage die Zellzahl und die Konzentration des proinflammatorischen

Zytokins IL-6 bestimmt. Zudem wurde eine spirometrische Untersuchung (VC, FVC, FEV₁ ohne und mit Metacholin-Provokation) sowie eine Bestimmung des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid (D_{LCO}) durchgeführt.

Die Staubexpositionen lagen mit Werten zwischen 0,12 und 0,17 mg/m³ relativ niedrig; die Terpenkonzentration betrug zwischen 42 und 72 mg/m³. Endotoxine konnten nicht gefunden werden (unterhalb der Nachweisgrenze). Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Zellzahl in der nasalen Lavageflüssigkeit sowie Veränderungen von FVC, FEV₁ und der bronchialen Reagibilität nach Metacholinprovokation nach Exposition bei Personen mit und ohne Partikelfilter festgestellt werden.

Während nach Exposition eine Erhöhung von IL-6 in der Lavageflüssigkeit mit der Staubbelastung der Probanden korrelierte (0,7 pg/ml IL-6 bei Personen mit Partikelfilter; 5,9 pg/ml bei Personen ohne Partikelfilter; P < 0,05), konnte eine ebenfalls (schwach)signifikante (P < 0,05) Korrelation zwischen D_{LCO}-Abfall und Anstieg der mittleren, gewichteten Terpenkonzentrationen für die Probanden mit Respiratoren ohne Partikelfilter erkannt werden.

Die Autoren spekulieren über den (allergen) Einfluss von Oxidationsprodukten des Δ^3 -Caren, Abietinsäure und Dihydroabietinsäure. Nicht verständlich ist, das die Autoren in ihren Studie die Schimmelpilzsporenkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz als Expositionsgröße und Einflussfaktor für inflammatorische Prozesse nicht erfasst haben, obwohl die gleiche Autorengruppe (Dahlqvist et al. 1994) hohe Pilzkeimzahlen in Sägewerken gefunden hatte. Die in der Studie von Dahlqvist et al. (1996) beobachtete leichte Entzündungsreaktion der Atemwege scheint somit primär auf Staubbelastungen bzw. synergistische Effekte zwischen Stäuben und Terpenen zu beruhen.

In einer Studie von Eriksson et al. (1996) wurden 48 an den Sägen Beschäftigte in vier Sägewerken (47 männlich, 1 weiblich, 20 Raucher, 28 Nicht- bzw. Exraucher) an vier aufeinander folgenden Schichten untersucht (Gesamtbeschäftigungszeitraum der Studienteilnehmer: 11,8 \pm 9,7 Jahre; MW \pm SD). Die Exposition gegenüber Terpenen wurde mittel *personal sampler* (Diffusionssammler) ermittelt; ebenso die gegenüber Stäuben (Filtersammler). Nicht personenbezogene (stationäre) Luftproben zur Ermittlung der mikrobiologischen Luftbelastung wurden ebenfalls genommen (N = 12 über jeweils 8 Stunden mit 1-2 l/min Volumenstrom; eine Probe pro Arbeitsschicht). Zudem wurden Urinproben zur Bestimmung von *cis*- und *trans*-Verbenol, den uringängigen Metaboliten von (+)- und (-)- α -Pinen, gesammelt. Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden die Probanden vor und unmittelbar nach der Arbeitsschicht hinsichtlich ihrer Befindlichkeit befragt, insbesondere zu subjektiven Symptomen des Zentralnervensystems und der Atemwege. Mittels Lungen-

funktionstest (Spirometrie) wurden FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ erfasst (mit Metacholinprovokation) sowie D_{LCO} gemessen.

Der geometrische Mittelwert (GM) der Exposition gegenüber Monoterpenen lag in den verschiedenen Sägewerken bei 36 bis 85 mg/m³ (Spannweite: 11-158 mg/m³); die Staubexposition zwischen 0,1-1,1 mg/m³ (GM: 0,2-0,4 mg/m³). Die Exposition gegenüber Mikroorganismen wurde mit 1,5 x 10⁴ bis 1,3 x 10⁵ (lebenden und toten) Mikroorganismen angegeben. Die Verbenolkonzentrationen im Urin korrelierten gut mit den gemessenen α -Pinen-Expositionen in den individuellen Sammlern.

Hinsichtlich des Symptomscorings zeigte sich nur hinsichtlich der Augenreizungen eine signifikante Zunahme nach der Arbeitsschicht (P < 0,01). Alle anderen Symptome wie Haut-, Nasen- und Atemwegsreizungen blieben unbeeinflusst; zum Teil wurde eine (statistisch nicht signifikante) Abnahme von Symptomen z.B. bei Husten und Nasenreizungen berichtet. Differenzen zwischen der höher (Terpene >50 mg/m³; nahe der Sägen) und niedriger (Terpene < 50 mg/m³) exponierten Gruppe konnten dabei nicht festgestellt werden. Die Mittelwerte für alle gemessenen Lungenfunktionsparameter lagen zwischen 91,9 und 100,9% der angenommenen, lokalen Referenzwerte; 4 Beschäftigte zeigten eine forcierte Vitalkapazität (FVC) < 80% und 6 Beschäftigte einen FEV₁ < 80% des Referenzwertes.

Außer einer leichten Abnahme der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (D_{LCO}) (P < 0,05) konnten keine signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion nach der Arbeitsschicht erkannt werden. Die Autoren verweisen jedoch darauf, dass der Grund für die Abnahme des D_{LCO} unbekannt ist; eine möglicherweise verursachende, alveoläre Inflammation durch α - und β -Pinen sowie Δ^3 -Caren sei nicht bekannt, sodass der Inflamationsprozess wahrscheinlich auf andere, im Sägewerk vorkommende Expositionsfaktoren zurückgeführt werden müsse.

Die Studie von Eriksson et al. (1996) beschäftigte sich mit der komplexen Mischexposition an den Sägeeinheiten von Sägewerken, an der es unter anderen zu höheren Konzentrationen von Terpenen kommt. Die ebenfalls von den Autoren ermittelte Exposition gegenüber Stäuben und Mikroorganismen wurde nicht weitergehend nach Grob- und Feinstaubfraktionen oder Keimspezies (Schimmelpilzen) differenziert. Die festgestellten Augenreizungen könnten auf diese Expositionen sowie eventuell andere, in der Studie nicht erfasste Confounder (Zugluft, Maschinenabgase, Zigarettenrauch u.a.m.) zurückzuführen sein. Dies räumen auch die Autoren ein, da weder subjektive Symptome noch Lungenfunktionsänderungen mit den Terpenkonzentrationen korrelierten.

Insgesamt gibt die Studie von Eriksson et al. (1996) keinen Hinweis auf eine relevante Beeinflussung des Gesundheitszustandes bei den Beschäftigten der Sägewerke; dies auch bei

den ermittelten Konzentrationen von Terpenen bis zum schwedischen Arbeitsplatzgrenzwertes von 150 mg/m^3 und langjähriger Exposition. Eine Beziehung zwischen Terpenen und Gesundheitsstörungen konnte nicht erkannt werden.

Ein vergleichbares Studiendesign wurde für eine Studie von Eriksson et al. (1997) gewählt, in der 38 Beschäftigte in 4 Tischlerei/Schreinereien in Nordschweden, in denen vor allem Kiefernholz verarbeitet wurde, an zwei aufeinander folgenden Tagen untersucht wurden (28 männlich, 10 weiblich, 9 Raucher, 29 Nicht- bzw. Exraucher). Die Exposition gegenüber Terpenen wurde mittel *personal sampler* (Diffusionssammler) ermittelt; ebenso die gegenüber Stäuben (Filtersammler). Urinproben zur Bestimmung von *cis*- und *trans*-Verbenol wurden vor und unmittelbar nach der Arbeitsschicht akquiriert.

Zu den gleichen Zeitpunkten wurden Lungenfunktionstests mit Bestimmung von FVC, FEV_1 und FEF_{75} durchgeführt. Die Lungenfunktionswerte wurden gegen lokale Referenzwerte evaluiert (Referenzgruppe mit $N = 417$; unveröffentlicht). Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden die Probanden ebenfalls vor und unmittelbar nach der Arbeitsschicht hinsichtlich ihrer Befindlichkeit befragt, insbesondere zu Symptomen von Seiten des Zentralnervensystems und der Atemwege.

Die Exposition gegenüber Terpenen betrug im geometrischen Mittel (GM) je nach Arbeitsplatz zwischen 19 mg/m^3 (Türenproduktion) und 123 mg/m^3 (Herstellung verleimter Holzplatten) (Range: $9\text{--}214 \text{ mg/m}^3$ mit bis zu $130 \text{ mg } \alpha\text{-Pinen/m}^3$); die Staubbelastung lag im GM bei $0,3\text{--}0,9 \text{ mg/m}^3$.

Bei der Lungenfunktionsmessung (VC, FVC, FEV_1 , FEV_1/VC und FEF_{75}) der in den Betrieben Beschäftigten vor Arbeitsbeginn konnte im Mittel ein Trend zu schlechteren Lungenfunktionswerten im Vergleich zu Alters entsprechenden Normalwerten auf der Basis einer randomisierten Vergleichskollektivs (Referenzgruppe) von lokalen Nichtraucher erkannt werden. Wurden nur die Nichtraucher betrachtet, konnte keine Veränderung des FEF_{75} (als Ausdruck einer bekannten Alterationen der kleinen Luftwege durch Tabakrauchen) mehr festgestellt werden. Beim FEF_{75} war somit eine Verursachung durch das Tabakrauchen gegeben.

Die anderen Parameter waren auch bei den Nichtrauchern tendenziell bzw. signifikant niedriger als beim Vergleichskollektiv; so das FEV_1/VC -Verhältnis mit etwa $93 \pm 10 \%$ ($P < 0,05$) oder die FVC mit etwa $95 \pm 10 \%$ ($P = 0,06$) des Mittelwertes des altersentsprechenden Referenzkollektivs. Weder für das untersuchte Gesamtkollektiv der Beschäftigten ($N = 38$) noch für die Nie-Raucher ($N = 20$) konnten Veränderungen der Lungenfunktion während der Arbeitsschicht gesehen werden. Zusammenhänge zwischen einer Exposition gegenüber Terpenen und akuten Veränderungen der Lungenfunktion während der Arbeitszeit konnte nicht erkannt werden. Im Gegensatz zu der vorangegangenen Studie von Eriksson et al. (1996), in der noch signifikante Augen-

reizungen bei Sägewerkearbeitern mit Terpenexpositionen bis 158 mg/m^3 gefunden wurden, wurden in der 1997 publizierten Studie der gleichen Autoren bei bis zu 214 mg/m^3 Terpenen keine subjektiven Befindensstörungen mehr angegeben. Eine Auslösung der bei Eriksson et al. (1996) gefundenen irritativen Effekte auf die Konjunktiven durch Exposition gegenüber Terpenen kann daher eher ausgeschlossen werden.

Die zum Vergleichskollektiv tendenziell schlechteren Lungenfunktionsbefunde bei den Tischlereibeschäftigten werden von den Autoren im Sinne einer chronisch-obstruktiven Reaktion der Luftwege möglicherweise infolge einer Langzeitirritation durch Einwirkung von Stoffen und Stäuben am Arbeitsplatz interpretiert. Andere Faktoren, die die divergierenden Lungenfunktionswerte des untersuchten Beschäftigten- zum Referenzkollektivs hätten ebenso erklären können, wie beispielsweise sozioökonomisch geprägte Lebensstilfaktoren und Einflüsse des häuslichen Umfeldes sowie auch Exposition gegenüber biologischen Luftkontaminanten (Bakterien, Pilze, Endotoxine) wurden von den Autoren jedoch nicht berücksichtigt. Auch die Studie von Eriksson et al. (1997) gibt somit keinen Anhalt für gesundheitliche Effekte durch Einwirkung von Terpenen bzw. α -Pinen selbst in hohen Konzentrationen ($> 200 \text{ mg/m}^3$) über längere Zeiträume (Jahre).

In einer kanadischen Studie von Demers et al. (2000) wurde im Hinblick auf die gesundheitsrelevanten Aspekte sägewerkspezifischer Emissionen daher auch eher auf Staubexpositionen fokussiert, die sich unter anderem aus Holz-, Boden- und Schmutzpartikeln, Asche, Bioaerosolen und Partikeln aus Maschinenabgasen zusammensetzen. Ebenso – so die Autoren – müssten Expositionen gegenüber Harzsäuren wie Abietinsäure quantifiziert werden, da Oxidationsprodukte mit Allergie und Asthma in Zusammenhang gebracht wurden. Möglicherweise seien die Harzsäuren Ursache für die erhöhte bronchiale Reagibilität von Arbeitern in Sägewerken (und nicht Terpene). In ihren Untersuchungen fanden Demers et al. (2000) nur erstaunlich geringe Terpenexpositionen der Beschäftigten mit GM von $0,1 \text{ mg/m}^3$ für α -Pinen, $0,3 \text{ mg/m}^3$ für β -Pinen und $0,1 \text{ mg/m}^3$ für Δ^3 -Caren.

In einer arbeitsmedizinischen Studie von Rosenberg et al. (2002) wurden 23 Sägewerkearbeiter (22 männlich, 1 weiblich) in drei großen süd- und ostfinnischen Sägewerken einbezogen, in denen Kiefer und Fichte verarbeitet wurden. Die Untersuchungskollektive wurden nach Winter- und Sommermonaten und verarbeiteter Holzsorte ($N = 12\text{--}15$ pro Kollektiv) sowie spezifischen Tätigkeitsbereichen ($N = 2\text{--}8$ pro Kollektiv) differenziert, sodass die Einzelkollektive sehr klein waren und jeweils nur einige Personen umfassten. Aus diesem Grund wurde nach Angaben der Autoren nur eine deskriptive Methode gewählt, um Differenzen der Expositionsprofile von Studienteilnehmern mit und ohne Symptomen abzuschätzen.

Die Exposition der Beschäftigten gegenüber (inhalierbarem) Staub und Terpenen (α -Pinen, β -Pinen, Δ^3 -Caren, Limonen) wurde an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen während der Nachmittagschicht ermittelt (für Winter und Sommer, für Fichte und Kiefer). Außerdem wurde die Konzentration an Aldehyden (Form- und Acetaldehyd), Aceton und Carboxylsäuren (Ameisen- und Essigsäure) in der Luft bestimmt. Die Prävalenz gesundheitsrelevanter Symptome wurde ebenfalls an den drei Tagen der Expositionsmessungen mittels eines standardisierten Fragebogens – nach Angaben der Autoren von einer finnischen Expertengruppe zusammengestellt – erfragt, mit dem neben deskriptiven Allgemeindaten primär Daten zur Atopie (Allergie) und zu Symptomen von Seiten der Augen, Nase, des Rachens und der tieferen Atemwege erhoben wurden. Nur durch die Studienteilnehmer selbstberichtete, arbeitsplatzbezogene Symptome, die mit verursachenden oder verschlechternden, berufsbedingten Expositionen in Zusammenhang gebracht wurden, wurden für die weiteren Auswertungen verwendet. Objektivierende klinische Untersuchungen wie z.B. Lungenfunktionsprüfungen fanden nicht statt.

Die personenbezogenen Expositionen gegenüber Terpenen lagen im Sägebereich bei den Kiefer verarbeitenden Betrieben im GM bei 61-138 mg/m³ (Spannweite: 4,9-326 mg/m³; 68% α -Pinen; 75% (+)-Isomer). Bei Fichte verarbeitenden Betrieben lagen die Terpenkonzentrationen mit einem GM von 2,0-13 mg/m³ (Spannweite: 0,4-35 mg/m³) um einen Faktor > 10 niedriger (64% α -Pinen). Ebenso traten geringe Terpenkonzentrationen in anderen Bereichen der Sägewerke auf (0,47-33 mg/m³). Die Verbenolkonzentrationen im Urin korrespondierten zu den α -Pinen-Luftkonzentrationen ($r^2 = 0,92$ bzw. $0,68$). Die Konzentrationen von inhalierbarem Staub (GM) betragen 0,5-2,2 mg/m³ (Kiefer) bzw. 0,4-1,9 mg/m³ (Fichte) (Spannweite: < NG bis 16 mg/m³). Bei den Terpenen gab es somit deutliche Unterschiede zwischen den Kiefer und Fichte verarbeitenden Sägewerken, nicht aber bei den Stäuben.

Die Prävalenz der angegebenen Symptome war in Sommer und Winter bei den Studienteilnehmern von Kiefer und Fichte verarbeitenden Sägewerken groß. Bezogen auf die Staubexposition gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Kiefer verarbeitenden Studienkollektiv (Winter), das arbeitsplatzbezogene Symptome angab (Reizungen der Schleimhäute von Augen und Rachen), und dem symptomfreien Vergleichskollektiv (AM: 1,4 vs. 1,5 mg/m³). Die Exposition gegenüber Terpenen (AM: 142 vs. 114 mg/m³) bzw. α -Pinen (AM: 105 vs. 83 mg/m³) schien aber nach Angabe der Autoren in dem Kiefer verarbeitendem, Symptome angegebenden Winter-Kollektiv höher zu sein als im symptomfreien Vergleichskollektiv (Gesamtkollektiv: N = 12; nicht signifikant!). Im Gegensatz dazu lag bei dem Fichte verarbeitendem, Symptome angegebenden Studienkollektiv (Winter) die mittlere Staubbelastung höher als beim symptomfreien

Vergleichskollektiv (ebenfalls nicht signifikant; AM: 0,9 vs. 0,5; Spannweite: 0,5-1,6 vs. 0,2-1,1 mg/m³).

Aus den dargestellten Resultaten ihrer Studien ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, warum Rosenberg et al. (2002) im Abstract und den Konklusionen ihrer Publikation schlussfolgern, arbeitsplatzbezogene Symptome seien mit einer Exposition gegenüber Monoterpenen in den Kiefer verarbeitenden Betrieben und mit einer Staubexposition in den Fichte verarbeitenden Sägewerken korreliert. Wie die Autoren zuvor selbst feststellten, waren die Personenkollektive ihrer Studie für belastbare Aussagen viel zu klein; Standardabweichungen der zugrundegelegten, vergleichenden Expositionsbelastungen und Symptomscores in den Kollektiven wurden nicht angegeben; Signifikanzen konnten nicht gerechnet werden und auch zur Formulierung von nicht signifikanten Trends fehlen die Angaben zu statistischen Vertrauensbereichen. Insgesamt gibt die Studie von Rosenberg et al. (2002) somit keinen Hinweis auf eine α -Pinen-assoziierte Verursachung von Irritationen an Auge und Rachenschleimhaut der am Arbeitsplatz mit bis zu etwa 100 mg/m³ (bis 320 mg/m³ Terpene) Exponierten.

Eine neuseeländische Studie von Fransman et al. (2003) zu respiratorischen Symptomen bei 112 Arbeitern (50% Raucher und Exraucher; 50% Nie-Raucher) in einem Betrieb zur Produktion von Kiefersperrholz bleibt in ihren Konklusionen ebenfalls unbestimmt, obwohl hier deutlich mehr objektivierbare Parameter für die arbeitsplatzbezogene Expositionsbestimmung einbezogen wurden als in anderen, zuvor genannten Studien; so inhalierbarer Staub, bakterielle Endotoxine, Abietinsäure, Terpene und Formaldehyd. Die Expositionsgrößen wurden in Relation zur Prävalenz respiratorischer Symptome gesetzt, wobei hier allerdings ausschließlich subjektive Parameter, d.h. Fragebögen mit selbstberichteten Prävalenzen von Symptomen und Beschwerden Verwendung fanden.

Zur Bestimmung der Exposition gegenüber inhalierbarem Staub wurden insgesamt 60 Staubproben mittels *personal sampler* jeweils über die 8-Stundenschicht an den verschiedenen Arbeitsplätzen gesammelt. Jeweils 20 repräsentative Staubproben wurden auf ihren Endotoxingehalt, 20 weitere auf ihren Gehalt an Abietinsäure untersucht. Mittels personenbezogenen Diffusionssammler wurden 20 8-Stunden-Luftproben zur Bestimmung der Terpenkonzentrationen von α - und β -Pinen sowie Δ^3 -Caren gesammelt. Nach DNPH-Methode (DNPH: 2,4-Dinitrophenylhydrazin) wurden 20 personenbezogenen 15-Minuten-Proben zur Bestimmung der Formaldehydkonzentrationen an den Arbeitsplätzen ausgewertet.

Alle Probanden beantworteten einen Fragebogen zu persönlichen und arbeitsplatzbezogenen Variablen, respiratorischen Symptomen und zum Rauchverhalten. Die Beurteilung der Asthmaprävalenz erfolgte anhand der Kriterien des *European*

Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Klinische Untersuchungen bzw. Lungenfunktionsprüfungen zur Objektivierung einer obstruktiven Lungenerkrankung wurden nicht durchgeführt. Die Daten zur Asthmaprävalenz in dem Untersuchungskollektiv wurden mit denen zur Asthmaprävalenz in der Neuseeländischen Allgemeinbevölkerung in Relation gesetzt, die 1997 erhoben wurden (N = 415).

15% der Staubproben zeigten Werte mit $> 1 \text{ mg/m}^3$ (kein Wert $> 5 \text{ mg/m}^3$). Demgegenüber zeigten 7 von 20 Staubproben (35%) Endotoxinkonzentrationen > 50 Endotoxin Units (EU)/ m^3 ; ein in den Niederlanden empfohlener Expositionsgrenzwert für den Arbeitsplatz (*Dutch Expert Committee of Occupational Standards*; DECOS). Nach Heederik und Douwes (1997) beträgt der vom DECOS empfohlene Arbeitsplatzgrenzwert für Endotoxine 50 EU/m^3 . Damit ist eine Exposition gegenüber Endotoxinen bei 35% der Beschäftigten mit $> 50 \text{ EU/m}^3$ als überhöht zu werten ($23 \pm 2,8$; $\text{GM} \pm \text{SD}$). Als Symptome bei akut gegenüber Endotoxinen Exponierten wurden trockenen Husten, Kurzatmigkeit und Lungenfunktionsstörungen angegeben; Symptome, die auch immer wieder in arbeitsmedizinischen Untersuchungen von in Sägewerken Beschäftigten genannt und dann aber von den Untersuchern in Beziehung zu anderen Expositionen (z.B. Terpenen) gesetzt wurden.

Die Terpenkonzentrationen ($\text{GM} \pm \text{SD}$) waren – verglichen mit den Studien in schwedischen Sägewerken und Tischlereien – mit Maximalwerten von $2,4 \pm 2,6 \text{ mg/m}^3$ (α -Pinen), $3,9 \pm 2,6 \text{ mg/m}^3$ (β -Pinen) und $0,12 \pm 1,4 \text{ mg/m}^3$ (Δ^3 -Caren) – niedrig; die Luftkonzentrationen ($\text{GM} \pm \text{SD}$) für Abietinsäure, einem sekundären Pflanzenstoff in Nadelhölzern, lagen zwischen $0,4 \pm 1,0$ und $1,7 \pm 1,6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Keiner der Luftwerte für Formaldehyd lag über dem neuseeländischen Arbeitsplatzgrenzwert von $1,25 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm).

Im Vergleich zur neuseeländischen Allgemeinbevölkerung wurden in der Studie von Fransman et al. (2003) auf Basis der Fragebögen nach ECRHS-Kriterien von den Arbeitern in der Sperrholzfertigung vermehrt asthmatische Beschwerden (obstruktive Lungenfunktionsstörungen) angegeben; insbesondere von gegenüber Formaldehyd Exponierten und länger Beschäftigten ($> 6,5$ Jahre). Mit den anderen gemessenen Expositionen – so auch den Terpenen – wurden keine Assoziationen zu geäußerten Beschwerden gefunden.

Interessant scheint an den Ergebnissen von Fransman et al. (2003), dass trotz sehr niedriger Terpenexpositionen vermehrt Lungenfunktionsstörungen – hier im Sinne obstruktiver Atemwegssymptome – in der untersuchten Kohorte gefunden wurden. Dies weist darauf hin, dass bei längerfristig Beschäftigten in der Holzverarbeitenden Industrie andere, eventuell bisher unberücksichtigte Faktoren, nicht aber die Terpene für die beobachtbaren Atemwegssymptome verantwortlich zu machen sind.

Aus den angeführten arbeitsmedizinischen, vornehmlich skandinavischen Untersuchungen wie auch anderen, hier nicht näher analysierten Studien (Malmberg et al. 1996, Halpin et al. 1994, Dahlqvist et al. 1994) geht hervor, dass Beschäftigte in Sägebereichen von Sägewerken pulmonale Leistungsstörungen bzw. Befindensstörungen von Seiten der Atemwege aufweisen. Differenzen pulmonaler Leistungsparameter der Personengruppe der längerfristig beschäftigten Sägewerkerarbeiter im Vergleich zu Referenzwerten der Allgemeinbevölkerung scheinen evident; wenngleich auch zumeist nicht stark ausgeprägt und nicht immer signifikant. Beispielsweise wurde in einer Studie von Hessel et al. (1996) an 94 Sägewerkerarbeitern, die Kiefer und Fichte verarbeiteten, im Vergleich zu einer Kohorte (N = 165) von Feld- und Gaswerkerarbeitern aus der gleichen geographischen Region festgestellt, dass die Sägewerkerarbeiter eine signifikant niedrigere FEV_1 sowie FEV_1/FVC -Ratio zeigten. Zudem wurde signifikant häufiger über Kurzatmigkeit (OR = 2,83, $\text{CI}_{95\%} = 1,47-5,46$) und Engegefühl der Brust (OR = 2,58, $\text{CI}_{95\%} = 1,18-5,62$) berichtet. Sägewerkerarbeiter, die länger als 3 Jahre beschäftigt waren, zeigten signifikant häufiger Asthma (OR = 3,67, $\text{CI}_{95\%} = 1,0-13,5$). Eine ursächliche Beziehung von Störungen des pulmonalen Systems bzw. Befindensstörungen und Arbeitsplätzen in Sägewerken kann somit angenommen werden.

Die vorangegangenen Analysen der arbeitsmedizinischen Studien wurden aus dem Grunde vorgenommen, um eine eventuelle Assoziation pulmonaler Störungen oder Befindensstörungen mit einer Terpen- bzw. α -Pinen-Exposition zu evaluieren. Dabei galt es, die komplexe Expositionssituation der Sägewerkerarbeiter zu berücksichtigen, die an ihrem Arbeitsplatz nicht nur Terpenen ausgesetzt waren, sondern ebenso anderen flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), Stäuben aus Holz-, Asche- und Bodenpartikeln, mikrobiellen Luftkontaminationen (Bioaerosolen) aus Bakterien und Schimmelpilzen, Endotoxinen, holzspezifischen Säuren usw.

Dabei ist festzustellen, dass in vielen arbeitsmedizinischen Untersuchungen in Sägewerken auf inflammatorische Effekte und/oder Lungenveränderungen durch Exposition gegenüber Terpenen fokussiert wird, aussagekräftige Bewertungen anderer Einflussvariablen wie etwa luftgetragener Schimmelpilze oder Bakterien aber nicht stattfanden. So stellten Dahlqvist et al. (1992) beispielsweise fest, dass in ihrer Studie mit 28 Holzarbeitern in einem schwedischen Sägewerk Lungenfunktionsparameter wie FEV_1 und MEF_{25} mit einer Schimmelpilzbelastung korrelierten (vgl. auch Johard et al. 1992). Auf den Zusammenhang zwischen pulmonalen Symptomen, Asthma und Lungenfunktionsänderungen (FVC, FEV_1) bei Exposition gegenüber Stäuben in neuseeländischen Sägewerkerarbeitern fokussierte Douwes et al. (2006). Und auch Alwis (1998) beschrieb Holzstaub, Endotoxine und allergene Pilze als die maßgeblichen Gesundheitsrisiken in Sägewerken (vgl. auch Demers et al. 1997). Die Arbeit von Halpin et

al. (1994) fokussierte auf eine extrinsische, allergische Alveolitis durch Exposition gegenüber Sägestäuben und Bioaerosolen und Fransman et al. (2003) fand hohe Endotoxinbelastungen der Atemluft in Sägewerken. In keiner der bisher durchgeführten Studien wurde allerdings die komplexe Expositionssituation zufrieden stellend erfasst (vgl. **Tabelle 2**).

Zusammenfassend geht aus den Studien aber hervor, dass auch bei kontinuierlich hohen und lang andauernden arbeitsmedizinischen Terpenexpositionen ($> 100 \text{ mg/m}^3$) derzeit keine signifikanten Beziehungen zwischen Terpenexpositionen und arbeitsplatzbezogenen Gesundheitsstörungen abzuleiten sind. Alle arbeitsmedizinischen Studien, die einen Zusammenhang zwischen α -Pinen bzw. Terpenexposition und gesundheitlichen Effekten zu belegen meinen, zeigten methodische Mängel, sind spekulativ und/oder neigen zu Überinterpretationen; sie bedürfen einer Reevaluation bzw. Validierung durch Studien, die im Studiendesign dem Untersuchungsgegenstand angemessen sind, oder einer Bestätigung durch kontrollierte Expositionsstudien beim Menschen mit Erfassung klinischer Effektparameter.

5 Kontrollierte Expositionsstudien beim Menschen

Im Vergleich zu Arbeitsplatzstudien können kontrollierte Expositionsstudien beim Menschen ein zuverlässigeres Instrument zur Beurteilung toxischer Effekte und zur Risikoevaluation bei Exposition gegenüber innenraumrelevanten, flüchtigen, organischen Verbindungen sein, da bei durchdachtem Studiendesign, solider Fallzahlen und evaluierten bzw. standardisierten Erhebungsinstrumenten und Messverfahren unter den Experimentalbedingungen maßgebliche Confounder eingegrenzt oder eliminiert werden können. Die statistische Aussagekraft (Signifikanz) kann damit auch bei kleineren Untersuchungskollektiven höher sein als bei arbeitsplatzbezogenen Studien, selbst, wenn die Expositionen in der gleichen Größenordnung liegen.

Für α -Pinen ist nur eine Studie publiziert worden (Falk et al. 1990), in der freiwillige Probanden kurzzeitig *via inhalationem* gegenüber relativ hohen α -Pinenkonzentrationen exponiert wurden. Eine andere Studie (Johard et al. 1993) untersuchte die inhalative Exposition gegenüber einem Gemisch (10 : 1 : 5) aus α -Pinen, β -Pinen und Δ^3 -Caren. In einer Untersuchung von Mølhav et al. (2000) wurde gezielt das Potenzial von α -Pinen zur Augenreizung untersucht. Eine Studie von Falk Filipsson (1996) fokussierte auf eine inhalative Exposition gegenüber Terpentin, einem komplexen Gemisch aus Terpenen und weiteren Inhaltsstoffen (**Tabelle 3**). Die drei älteren der genannten Studien wurden auch zur Festlegung der vom UBA publizierten Innenraumrichtwerte verwendet.

Falk et al. (1990) publizierten schwedische Untersuchungen, in denen 8 gesunde Männer im Alter zwischen 24 und 39

Jahren in einer 12 m^3 -Expositionskammer über 2 Stunden unter 50 W Belastung mittels Fahrradergometer Konzentrationen von 10, 225 und 450 mg/m^3 (+)- α -Pinen und 450 mg/m^3 (-)- α -Pinen ausgesetzt wurden. Die Studie diente vor allem toxikokinetischen Fragestellungen wie Aufnahme, Verteilung und Elimination von α -Pinen nach inhalativer Exposition. Daneben wurden mittels Analogskala (*Visual Analogue Scale*, VAS) von den Probanden vor, während und nach Exposition irritative und zentralnervöse (ZNS) Wahrnehmungen erfragt. Zudem wurden vor und 20-30 Minuten nach Exposition Lungenfunktionsparameter (FEV_{10} , VC, PEF, RV, MEF_{50} , R_{aw} , sG_{aw}) in der Ganzkörperplethysmographie erhoben.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass bei einer inhalativen Exposition gegenüber 10 mg/m^3 α -Pinen nahezu keine relevante innere Belastung (α -Pinen im Kapillarblut) mehr erkennbar war. Die Elimination von (+)- α -Pinen und (-)- α -Pinen erfolgte – wie gezeigt werden konnte – in drei Phasen: einer initialen Phase mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 4,8 bzw. 5,6 Minuten, einer darauf folgenden, schnellen Phase mit $t_{1/2}$ von 38 bzw. 40 Minuten und einer anschließenden, langsamen Phase mit $t_{1/2}$ von 700 bzw. 550 Minuten.

5 der 8 in die Studie einbezogenen Probanden berichteten nach VAS-Auswertung über Reizungen an Auge, Nase und Rachen während einer Exposition gegenüber der höchsten eingesetzten Konzentration von 450 mg/m^3 α -Pinen, wobei sowohl das ZNS-Rating sowie alle Lungenfunktionsparameter im normalen Bereich blieben (und für die Autoren auf der Basis der Lungenfunktionsprüfungen eher eine Tendenz in Richtung einer Erweiterung der Atemwege zu erkennen war).

Einzigen Hinweis für gesundheitliche Effekte gaben in der Studie von Falk et al. (1990) die *Visual Analogue Scales* (VAS). Bei der in der Studie eingesetzten VAS handelte es sich um eine 100 mm-Linearskala mit den diametralen Endpunkten "kein Effekt" bis "fast unerträglich", auf der von den Probanden vor, während und nach Exposition ihre Empfindungen notiert wurden. Unter kritischer Würdigung ihrer Ergebnisse verweisen die Autoren darauf, dass die Einschätzung der Intensität irritativer Effekte durch α -Pinen bei den Probanden sehr gering war und letztlich nur die untersten 10% der VAS-Skala ausgenutzt wurden. Bei graphischer Darstellung von Mittelwerten eines Symptomindex ist eine Expositionszeit-Wirkungsbeziehung aus den Daten von Falk et al. (1990) nur schwer zu erkennen; Angaben zur Standardabweichung fehlen, sodass die mit $P < 0,001$ berechnete Signifikanz der Ergebnisse nicht transparent wird. Deutlich limitierend auf das Studienergebnis wirkt sich auch die sehr geringe Anzahl von Probanden aus ($N = 5$), sodass es auch nach Aussage der Autoren nicht möglich war, die Resultate der VAS-Einschätzungen der Probanden zu evaluieren.

Relevant erscheint im vorliegenden Fall, dass die Geruchsschwelle von α -Pinen nach verschiedenen Autoren zwischen

Tabelle 3: Zusammengefasste humane Expositionsstudien zur inhalativen Toxizität von α -Pinen und Terpengemischen (Ø: kein/keine)

Kollektiv	Personen (N)	Exposition	Untersuchte Parameter	Outcome	Bemerkungen	Referenz
Gesunde männliche Probanden ¹⁾	N = 8	10, 225 und 450 mg/m ³ (+)- oder (-)- α -Pinen über 2 Std. bei 50 W Belastung in 12 m ³ -Kammer mit Luftwechselrate von 10	Lungenfunktionsprüfung (FEV ₁ , VC, PEF, RV, MEF _{50%} , R _{aw} , sG _{aw}) vor und nach Exposition; VAS zu irritativen Effekten auf die Luftwegen und ZNS-Symptomen ²⁾ .	Keine veränderten Lungenfunktionsparameter vor und nach Exposition; 5 Probanden berichteten über Irritation der oberen Luftwege und Konjunktiven (VAS) bei Exposition gegenüber 450 mg/m ³ α -Pinen ³⁾ . Ø ZNS-Symptome	Extrem kleines Kollektiv für die Auswertung (N = 5); Ø Anhalt für Lungenfunktionsstörungen (sondern eher Tendenz zur Erweiterung der Luftwege!); alle irritativen Symptomscores \leq 10% der VAS-Ränge; Ø Differenzierung der Effekte als Gerüche; Ø Aussagen zum kognitiven Bias (negative Affektivität); Reinheitsgrad von α -Pinen betrug nur 98% ⁴⁾	Falk et al. (1990)
Lungen-gesunde Nicht- und Exraucher	N = 8	4 x 3 Std. in 2 Wochen mit 450 mg/m ³ eines Gemisches (α -, β -Pinen; Δ -Caren (10 : 1 : 5) bei 50 W Belastung in 12 m ³ -Kammer	BAL 15-20 Tage vor und 20 Std. nach Exposition; Untersuchung von Zellzahl, Vitalität, spez. Zellpopulationen und biochemischen Parametern ⁵⁾ ; Lungenfunktionsprüfung (FEV ₁)	Ø Veränderung Lungenfunktionsparameter vor und nach Exposition Ø Veränderung biochemischer Parameter Zytologie : Zellzahl \uparrow ; Mastzellen \uparrow ; Eosinophile \uparrow	Sehr kleines Kollektiv für die Auswertung; Terpengemisch ohne Angabe von Quellen und Reinheitsgrad; hohe interindividuelle Variabilität der zellulären BAL-Ergebnisse; Reine Zellzahlerhöhung ohne biochemische oder physiologische Veränderungen! (Gesundheitsrelevanz?)	Johard et al. (1993)
Gesunde, männliche Probanden	N = 8	450 mg/m ³ Terpentine (davon 240 mg/m ³ α -Pinen ⁶⁾) über 2 Std. bei 50 W Belastung in 12 m ³ -Kammer mit Luftwechsel 10	Lungenfunktionsprüfung (FEV ₁ , VC, PEF, RV, MEF _{50%} , R _{aw}) vor und nach Exposition; VAS zu irritativen Effekten der Luftwege und ZNS-Symptomen.	R _{aw} \uparrow nach Exposition (ansonsten Lungenfunktion unauffällig); Geringe Irritation der oberen Luftwege (VAS) und Konjunktiven; Effekte werden von den Autoren auf den Δ^3 -Caren-Anteil im Terpengemisch zurückgeführt!	Zuordnung zu Kontrollen und Kollektiven aus anderen Untersuchungen (z.B. Falk et al. 1991); sehr kleines Kollektiv; Signifikanzanalyse zum R _{aw} \uparrow nicht nachvollziehbar; alle irritativen Symptomscores \leq 5% der VAS-Ränge; FEV ₁ normal bei R _{aw} \uparrow (\rightarrow Erhöhung des Widerstands der großen Atemwege?). Ø Differenzierung der Effekte als Gerüche Ø Aussagen zum kognitiven Bias (negative Affektivität) Zusammensetzung des Expositionsgemisches unbekannt	Falk Filipsson et al. (1996)
Gesunde Probanden	N = 12	α -Pinen bis 50% der Dampfdrucksättigung; mittels Augengläsern und im Olfaktometer	Bestimmung der Geruchsschwelle mittels Olfaktometer; Bestimmung der irritativen Wirkung am Auge mittels Exposition unter Augengläser.	Ø irritativen Effekte am Auge bis zur höchsten α -Pinen-Exposition (50% Dampfdrucksättigung); Geruchsschwelle (α -Pinen): ED ₅₀ = 23 mg/m ³	Geruchsschwelle liegt für α -Pinen mehrere Größenordnungen unter der irritativen Schwelle	Mølhav et al. (2000)

¹⁾ Die Studie diente primär toxikokinetischen Fragestellungen, insbesondere zur Elimination und HWZ von α -Pinen

²⁾ keine Angabe, welche ZNS-Symptome mittels VAS erfragt wurden.

³⁾ keine Angabe, ob Effekte zwischen (+)- α -Pinen und (-)- α -Pinen differenziert wurden; aus Tierversuchen ist bekannt, dass (+)- α -Pinen ein sehr viel stärkeres Atemwegsirritanz ist als (-)- α -Pinen (vgl. Nielsen et al. 2005). Da in der Studien bei den toxikokinetischen Untersuchungen zwischen den beiden Enantiomeren unterschieden wurde, sollte dies auch bei den Untersuchungen zu den gesundheitlichen Effekten erfolgen.

⁴⁾ Dies bedeutet bei 450 mg/m³ α -Pinenexposition, dass bis zu 9000 μ g/m³ in der Kammerluft nicht spezifizierte Verunreinigungen waren

⁵⁾ zytologisch: Makrophagen, Lymphozyten, polymorphkernige, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten und Mastzellen; biochemisch: Albumin, Fibronectin, Hyaluron, Trypsinase

⁶⁾ nicht differenziert nach (+)- und (-)- α -Pinen; außerdem: 160 mg/m³ Δ^3 -Caren und 50 mg/m³ β -Pinen

4 und 25 mg/m³ beträgt und damit um einen Faktor 15 bis 100 unterhalb der in der Studie als gesundheitlich effektiv bezeichneten Konzentration von 450 mg/m³. Die Probanden waren damit vor allem Geruchsempfindungen ausgesetzt! Auf Basis des hier verwendeten Studiendesigns ist deshalb anzunehmen, dass nicht irritative Effekte, sondern von den Probanden empfundene Gerüche als adverse bzw. unerwünschte Effekte gewertet wurden (vgl. hierzu auch die Daten zu Geruchsschwellen (Olfaktometer) und zur irritativen Wirkung von α -Pinen am Auge von Mølhav et al. 2000). Zu berücksichtigen ist auch der Einfluss eines kognitiven Bias bei der Bewertung von irritativen Effekten durch die Probanden in Expositionsstudien (vgl. Dalton et al. 1997). Dass nur 5 von 8 Probanden die Exposition überhaupt als unangenehm bewerteten, ist eventuell dadurch zu erklären, dass Pinengeruch von zahlreichen Menschen als angenehm und erfrischend empfunden wird.

Doty et al. (2004) empfehlen daher, bei der Festlegung von Grenzkonzentrationen für irriative Effekte riechender Chemikalien entweder anosmische Probanden oder isolierte Augenreizungen unter einem Augenglas oder Lateralisationseffekte zu untersuchen. So können anosmische Probanden mit angeborenem oder erworbenem Fehlen einer Geruchsempfindung zwar auf irritative Reize reagieren, nicht aber auch Geruchsreize.

Irritationen der Augenbindehäute (Konjunktiven) korrelieren gut mit Irritationen der Schleimhäute der oberen Luftwege. Appliziert man zudem irritative Substanzen getrennt in entweder das rechte oder das linke Nasenloch und in jeweils das andere Nasenloch ein nicht irritatives Referenzgas, so kann ein Proband in der Regel die Seite der Applikation von Irritantien unterscheiden. Bei riechenden, aber nicht irritativen Substanzen ist eine solche Seitendifferenzierung (Lateralisation) nicht möglich. Derartige differenzierende Untersuchungen wurden in der vorliegenden Studie von Falk et al. (1990) nicht durchgeführt, sodass irritative Effekte aufgrund einer Exposition gegenüber α -Pinen weder evaluiert, noch wissenschaftlich objektiviert sind.

Ebenso wurden in der Studie von Falk et al. (1990) maßgebliche Faktoren, die die psychophysiologische Bewertung von Irritation mittels VAS beeinflussen können, nicht berücksichtigt, so etwa Beantwortungstendenzen der Probanden. Der parallele Einsatz von Skalen zur Bewertung extremer Antworten z.B. aufgrund individueller Faktoren (negative Affektivität) oder provoziert auf der Basis der vorhandenen Informationen über Gesundheitseffekte bei Exposition gegenüber α -Pinen hätte Klarheit über zu erwartende Fehlinterpretationen bei den VAS-Ergebnissen schaffen können (Doty et al. 2004). Studien von Dalton et al. (1997) zeigen beispielsweise, dass Informationen der Probanden zur Toxizität einer Substanz (resultierend in einer empfundenen Konsequenz der Ex-

position), gegenüber der exponiert wird, die psychophysiologische Bewertung in VAS maßgeblich beeinflussen können.

Kritisch bewertet werden muss auch, dass das in der Studie von Falk et al. (1990) eingesetzte α -Pinen einen Reinheitsgrad von nur 98% besaß. Dies bedeutet, dass 2% der Expositionskonzentration von 450 mg/m³, d.h. 9000 µg/m³, nicht α -Pinen, sondern nicht definierten Substanzen zugeordnet werden müssen. Eine Konzentration von 9000 µg/m³ VOC liegt weit oberhalb einer allgemein angenommenen tolerierbaren Grenze für Innenraumbelastungen. Es ist daher zu hinterfragen, ob im Falle eines, trotz der oben angeführten methodischen Mängel, aus Gefahrenüberlegungen angenommenen adversen Effektes (Irritation), dieser auf α -Pinen oder toxikologisch wirksamere Verunreinigungen des eingesetzten Präparates zurückzuführen war (z.B. Oxidationsprodukte). Generell ist in toxikologischen Wirkungsstudien eine Verunreinigung eines Testpräparates von 2% nicht akzeptabel, da die Ergebnisse bei derartigen Verunreinigungen nicht mehr stoffbezogen interpretierbar sind.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Studie von Falk et al. (1990), auf der auch die Ableitung des RW I- und RW II-Wertes für α -Pinen basiert, aufgrund zahlreicher Mängel wie (1) zu kleinem Probandenkollektiv bei (2) fehlendem Ausschluss relevanter Einflussparametern, (3) nicht objektivierten bzw. differenzierten irritativen Effekte bei (4) fehlendem Ausschluss von Geruchsempfindungen sowie (5) Divergenz zwischen VAS- und Lungenfunktionsresultaten hinsichtlich einer gesundheitlichen Risikobewertung (Irritation) von α -Pinen keine brauchbaren Resultate liefert. Dies stellen auch die Autoren abschließend fest und fordern weitere Studien mit einem ausreichendem Probandenkollektiv und einer adäquaten Erfassung akuter, objektivierbarer Effekte. Als belastbare Aussage der Studie von Falk et al. (1990) bleibt somit nur, dass α -Pinen bis zu einer Konzentration von 450 mg/m³ keine wissenschaftlich belastbaren Effekte hervorrief.

In einer Studie von Johard et al. (1993), die ebenfalls in Schweden durchgeführt wurde, wurden 8 (lungen-) gesunde Nicht- bzw. Exraucher in einem Zeitraum von zwei Wochen zu 4 verschiedenen Gelegenheiten für jeweils 3 Stunden bei 50 W Belastung mittels Fahrradergometer gegenüber 450 mg/m³ eines Gemisches aus α - und β -Pinen und Δ^3 -Caren (Verhältnis 10 : 1 : 5) in einer 12 m³-Kammer exponiert. Die Gesamtexpositionszeit betrug somit 12 Stunden (Studiendesign wie bei Falk et al. 1990); die α -Pinen-Konzentration betrug 280 mg/m³.

15 bis 25 Tage vor der Exposition sowie 20 Stunden nach der letzten Exposition wurde eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchgeführt, mittels der Material zur Analyse gewonnen wurde. Im Anschluss daran wurden im BAL-Material Gesamtzellzahl und Zellvitalität sowie die Anzahl von Mast-

zellen, Lymphozyten, polymorphkernigen, neutrophilen Granulozyten, eosinophile Granulozyten und Makrophagen bestimmt. Zudem wurden biochemische Untersuchungen mit dem BAL-Material durchgeführt, so auf Albumin, Fibronectin, Hyaluron und Trypsin sowie eine orientierende FEV₁-Messung vorgenommen.

Während in dem BAL-Material die Anzahl von Lymphozyten, polymorphkernigen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten unverändert blieb, konnten die Autoren eine signifikante Erhöhung der Gesamtzellzahl von 76×10^6 Zellen/l ($61-125 \times 10^6$) auf 126×10^6 Zellen/l ($122-166 \times 10^6$; $p < 0,05$), der Anzahl von Makrophagen von 72×10^6 Zellen/l ($58-114 \times 10^6$, $p < 0,05$) auf 121×10^6 Zellen/l und der Anzahl der Mastzellen von einer Zelle auf 5 Zellen pro 10 Blickfelder erkennen. Nahezu die gesamte Zellzahlerhöhung war auf einen Anstieg der Makrophagenpopulation zurückzuführen. Keiner der biochemischen Parameter zeigte Veränderungen vor und nach Exposition; das FEV₁ sank nach Exposition nicht mehr als 20% vom Ausgangswert und war damit ebenfalls unauffällig.

Die Autoren interpretieren ihre Daten als akute und moderate inflammatorische, nicht spezifische alveoläre Reaktion auf das applizierte Terpengemisch; eine Reaktion, die auch bei Kurzzeitexposition gegenüber anderen, irritativen Gasen wie SO₂ und NO₂ zu beobachten sei. Im Vergleich zu arbeitsmedizinischen Untersuchungen, in denen erhöhte Konzentrationen verschiedener Proteine in BAL-Material nachzuweisen waren, erklären die Autoren die in ihrer Studie fehlenden biochemischen Veränderungen mit einer möglicherweise verzögerten Proteinexkretion der Zellen oder einer Adsorption von Terpenen an Staubpartikel, was in den arbeitsmedizinischen Studien zu einer prolongierten Terpenwirkung in den tieferen Atemwegen geführt haben könnte.

Eine Erhöhung der Mastzellpopulation ohne Erhöhung der Trypsinaktivität im BAL-Material erscheint eher ungewöhnlich. Die nahezu ausschließlich in Mastzellen exprimierte Serinprotease Trypsin wird in enzymatisch aktiver Form, gemeinsam mit anderen Mediatoren wie Histamin, während der Mastzelldegranulation in den Extrazellulärraum und die Zirkulation freigesetzt. Zudem spricht der beobachtete Anstieg der Mastzellpopulation eher für eine immunologische (allergische) und weniger für eine irritative Reaktion. Spezifische allergische Reaktionsparameter wurden in der Studie nicht erhoben. Ob die genannten Zellzahlveränderungen im BAL-Material ohne pathologisch relevante physiologische und/oder biochemische Veränderungen als Korrelat eines adversen Effektes gewertet werden können, erscheint zumindest zweifelhaft.

In der Studie von Johard et al. (1993) wurde ebenfalls ein sehr kleines Probandenkollektiv von nur 8 gesunden Personen eingesetzt, um die Effekte der Exposition gegenüber dem

applizierten Terpengemisch abzuschätzen. Dies erklärt auch die relativ geringen Konfidenzlevel mit $p < 0,05$ bei der statistischen Evaluation einer Erhöhung von Zellpopulationen nach Exposition. Betrachtet man zudem die in der Publikation von Johard et al. (1993) graphisch dargestellte Reagibilität der einzelnen Probanden, so erkennt man eine große interindividuelle Variabilität (Suszeptibilität) der zellbiologischen Veränderungen. Während beispielsweise drei der Probanden nicht oder sogar mit einem leichten Rückgang von Gesamtzellzahl sowie Makrophagen- und Mastzellzahl reagierten, wurde bei einem der Probanden eine sehr starke Zunahme aller zellbiologischen Parameter festgestellt. Leider geht aus dem Veröffentlichungstext nicht hervor, ob oder wie hyperreagible und/oder allergische Probanden, aktuell bestehende inflammatorische Prozesse oder andere Einflussfaktoren ausgeschlossen wurden.

Problematisch für die hier angestrebte gesundheitliche Bewertung von α -Pinen und eine Festlegung von Wirkungsschwellenwerten ist aber insbesondere, dass in der Studie von Johard et al. (1990) ein Terpengemisch untersucht wurde, das zu mindestens 35% nicht aus α -Pinen, sondern aus β -Pinen (6%) und Δ^3 -Caren (31%) bestand. So konnte nach Untersuchungen von Falk et al. (1991) zur irritativen Wirkung nach Exposition von Probanden gegenüber Δ^3 -Caren mittels VAS-Bewertung eine stärkere irritative Wirkung von Δ^3 -Caren im Vergleich zu α -Pinen (Falk et al. 1990) erkannt werden. Die zellphysiologischen Effekte könnten daher durch Δ^3 -Caren und nicht durch α -Pinen erklärt werden. Über den Reinheitsgrad der eingesetzten Terpene wird zudem keine Angabe gemacht, sodass auch hier reaktivere Verunreinigungen eine Rolle gespielt haben können.

In einer 1996 publizierten schwedischen Studie (Falk Filipsson et al. 1996) wurden 8 männliche, 18-37 Jahre alte Nichtraucher über 2 Std. unter einer Belastung von 50 W (Fahrradergometer) *per inhalationem* gegenüber 450 mg/m^3 Monoterpenen aus Terpentin in einer 12 m^3 -Expositionskammer exponiert. Nähere Angaben zur Zusammensetzung des Terpentins oder zu Verunreinigungen wurden nicht gemacht. Die Kammerkonzentration der Monoterpene wurde mit etwa 240 mg/m^3 für α -Pinen, 50 mg/m^3 für β -Pinen und 160 mg/m^3 für Δ^3 -Caren ermittelt. Neben toxikokinetischen Untersuchungen zu den Terpentinkomponenten α - und β -Pinen sowie Δ^3 -Caren – wie bereits bei Falk et al. (1990) beschrieben – wurden wiederum Einschätzungen irritativer Effekte zwischen "kein Effekt" und "fast unerträglich" mittels einer 100 mm VAS erfasst. Unmittelbar vor der Exposition und 20-30 Minuten nach Exposition wurden FEV₁, VC, PEF, RV, MEF₅₀ und R_{aw} mittels Ganzkörperplethysmographie erfasst.

Im Vergleich zur Δ^3 -Caren-Negativkontrolle (10 mg/m^3) wurde während der Exposition gegenüber den flüchtigen Terpenbestandteilen (450 mg/m^3) von den Probanden eine leich-

te Zunahme von Reizerscheinungen im Bereich von Nase, Hals oder oberen Atemwegen angegeben ($P = 0,048$), wobei nur die untersten 5% der VAS-Skala ausgenutzt wurden. Die VAS-Einschätzung zu Reizerscheinungen am Auge zeigte einen geringen Anstieg zu Beginn der Exposition; nach 40-minütiger Exposition bestand keine Differenz mehr zur Negativkontrolle. Unter Hinzuziehung der Resultate ähnlicher Expositionsexperimente mit Δ^3 -Caren (Falk et al. 1991) schlussfolgernd die Autoren, dass die Einschätzung einer nasalen Irritation vermutlich auf die Δ^3 -Caren-Exposition zurückzuführen sei.

Im Gegensatz zu einer beobachteten Tendenz in Richtung einer Erweiterung der Luftwege bei Exposition gegenüber 450 mg/m^3 α -Pinen (Falk et al. 1990) konnte in der Studie zur Terpentinexposition (Falk et al. 1996) unter Einsatz von Student's t-Test eine schwach-signifikante ($N = 6$; $P = 0,021$) und isolierte Erhöhung des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) von $29 \pm 32\%$ ($MW \pm SD = 0,12 \pm 0,04$ vs. $0,15 \pm 0,03 \text{ kPa} \times \text{l/s}$) gegenüber dem Wert vor Terpenexposition ermittelt werden. Eine nicht (!) signifikante Tendenz zur Erhöhung des Atemwegswiderstandes war auch in Studien von Falk et al. (1991) bei Exposition gegenüber 450 mg/m^3 Δ^3 -Caren gefunden worden, sodass der Effekt wahrscheinlich Δ^3 -Caren und nicht α -Pinen zuzuordnen wäre. Kritisch zu hinterfragen ist die Gültigkeit des zur Signifikanzanalyse eingesetzten statistischen Modells (Normalverteilung? Multiples Testen?). Die von den Autoren beschriebene Erhöhung des Atemwegswiderstandes scheint damit zweifelhaft. Da auch in dieser Studie von Falk et al. 1996 wie bei Johard et al. (1993) ein Gemisch aus verschiedenen Terpenen ohne Kenntnis von Reinheitsgraden und Verunreinigungen eingesetzt wurde, ist eine Ableitung toxikologischer Wirksamkeiten durch α -Pinen wissenschaftlich nicht möglich.

In einer Studie von Mølhav et al. (2000) wurden 12 gesunde Probanden gegenüber 4 Terpenen und n-Butanol (Referenz) exponiert. Bei jedem Individuum wurde die durchschnittliche Geruchsschwelle mit einem Standard-Olfaktometer gemessen und aus allen gewonnen Messergebnissen ein ED_{50} -Wert (niedrigste Konzentration einer Substanz, die von 50% der Probanden gerochen werden kann) berechnet. Zur Ermittlung der irritativen Wirkung der Terpene am Auge wurden Augengläser eingesetzt. Mit Hilfe eines Aerosolgenerators wurden die Terpene in ansteigenden Konzentrationen (beginnend bei einem geschätzten Wirkungsgrenzwert bis zur Maximalkonzentration von 50% des Dampfdrucks bei 23°C) für jeweils 2 Minuten unter eines der Augengläser appliziert, während unter das zweite Augenglas Reinluft oder CO_2 ($> 16\%$) als Referenzirritanz geführt wurde. Jede individuelle Sitzung dauerte 3 Std. Die Probanden hielten ihre Empfindungen für beide Augen auf zwei getrennten Rating-skalen (VAS) fest und konnten mittels Knopfdruck Augenreizungen angeben. Für jede Konzentration und jede Person wurde daraus eine mittlere Reizintensität ermittelt.

Die Analyse der VAS-Daten für die α -Pinen-Exposition ergaben, dass selbst bei der höchsten applizierten Konzentration (50% Dampfdrucksättigung) keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Reinluftkontrolle erkannt werden konnten. Bei der olfaktorischen Messung lag die Geruchsschwelle für (+)- α -Pinen im Vergleich zu historischen Angaben (Devos et al. 1990; $3,9 \text{ mg/m}^3$) mit 23 mg/m^3 deutlich höher. Die Autoren verweisen allerdings darauf, dass die von den Probanden empfundenen Reiz- und Geruchseffekte von Schwellenwerten der Allgemeinbevölkerung unter Realbedingungen, d.h. unter Langzeiteinwirkung und weiteren, umweltbedingten Einflussfaktoren abweichen können. Die Autoren schlussfolgernd aus ihren Studien, dass unter Berücksichtigung der Hochdosisexposition in ihren Experimenten und den niedrigen Terpenkonzentrationen in Innenräumen Terpene als Ursache für Augenreizungen im Innenraum wahrscheinlich ausgeschlossen werden können.

Nach Doty et al. (2004) sind die intranasalen und okkularen Wirkungsschwellenwerte für irritative Substanzen in ihrer Größenordnung vergleichbar, sodass vieles darauf hindeutet, dass in den Untersuchungen von Falk et al. (1990) tatsächlich Geruchsschwellenwerte für α -Pinen und keine Schwellenwerte für irritative Effekte erfasst wurden. Diese Vermutung wird auch gestützt durch Untersuchungen von Cometto-Muniz et al. (1998), die die nasale Irritation in seit Geburt anosmischen ($N = 3$) und normosmischen ($N = 4$) Probanden bei Exposition gegenüber (-)- α -Pinen untersuchten. Die Autoren fanden für (-)- α -Pinen eine Geruchsschwelle von 19 ppm ($\sim 100 \text{ mg/m}^3$); die anosmischen Probanden gaben in keinem der wiederholten Experimente nasale Irritationen bei Expositionskonzentration bis zum unverdünnten α -Pinen an. Die Exposition erfolgte über Quetschflaschen, in die unverdünntes und verdünntes α -Pinen eingefüllt wurde. Die Bestimmung der Konzentrationen in der Expositionsluft erfolgte mittels GC-FID. Die genauen, maximalen Expositionskonzentrationen sind allerdings nicht nachvollziehbar ($> 10^3 \text{ ppm} = > 5,5 \text{ g/m}^3$). Die Ermittlung der Effekte erfolgte über laterale Differenzierung.

Auch gegenüber anderen Terpenen wie β -Pinen, R(+)-Limonen, R(-)Limonen und γ -Terpinen wurden (im Gegensatz etwa zu Δ^3 -Caren und Cumen mit $\sim 14 \text{ g/m}^3$) keine irritativen Effekte auf die nasale Schleimhaut angegeben. Die Daten decken sich mit den tierexperimentellen Daten von Nielsen et al. (2005), die für (-)- α -Pinen eine extrapolierte, nicht experimentell bestätigbare RD_0 (NOEL) von etwa 17 g/m^3 angaben.

Von Nielsen et al. (2005) wird dem Pinen-Enantiomer mit höherem, irritativem Potenzial – dem (+)- α -Pinen – die Eigenschaft eines chemisch nicht-reaktivem VOC zugeordnet. Nach Wolkoff (1999) sind chemisch nicht-reaktive VOC in der Regel keine ausreichend starken Irritantien, um in den normalen Innenraumluftkonzentrationen irritative Effekte auszulösen. In der Regel liegen die irritativen Wirkschwellen

für VOC nach Wolkoff (1999) um mehrere Größenordnungen über den Geruchsschwellen. Bei einer Geruchsschwelle zwischen 4 und 20 mg/m³ für α -Pinen ließen sich damit irritative Effekte erst ab Konzentrationen > 50-100 mg/m³ erwarten; eine Vermutung, die ihre Bestätigung sowohl in den in dieser Arbeit referierten, tierexperimentellen, wie auch den epidemiologischen (arbeitsmedizinischen) und kontrollierten Expositionsstudien findet.

Völlig unklar bleibt die Herkunft und Bedeutung von regulatorischen Ableitungen zum α -Pinen, die von Hansen und Egger (2003) für die *Danish Environmental Protection Agency* bzw. das *Danish Ministry of the Environment* mit Verweis auf eine Publikation von Larsen et al. (1999) zusammengestellt wurden und wonach basierend auf humanen Expositionsdaten ein NOEL für Lungensymptome (ohne Spezifizierung) von 25 mg/m³ angegeben wurde. Die zitierte Publikation von A. Larsen et al. (1999) betrifft ein "Miljöprojekt No.501", das anscheinend als in dänischer Sprache verfasster Bericht dem Dänischen Umweltministerium vorgelegt wurde. In den zugänglichen Literaturdatenbanken ist keine Publikation von A. Larsen et al. zum Thema zu finden. Eine toxikologische Bewertung der hier genannten, sehr niedrigen NOEL-Daten kann daher nicht stattfinden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse der kontrollierten Expositionsstudien am Menschen, die einen Hinweis auf meist schwache irritative Effekte von α -Pinen *via inhalationem* ab Expositionskonzentrationen von 450 mg/m³ zu geben scheinen, wissenschaftlich wenig belastbar sind. Im Gegenteil wird deutlich, dass bei Expositionen gegenüber bis zu 450 mg/m³ α -Pinen keine relevanten gesundheitlichen Effekte zu erkennen sind. Bei den Belastungen in den kontrollierten Kammerstudien handelt es sich allerdings um Kurzzeitexpositionen. Die angeführten arbeitsmedizinischen Studienergebnisse zeigen jedoch, dass auch bei Langzeitexposition gegenüber Terpenen in Konzentrationen von mehr als 200 mg/m³ keine Terpen-assoziierten, adversen Effekte zu erwarten sind.

6 Bewertung einer Gesundheitsrisikos durch inhalative Exposition gegenüber α -Pinen im Innenraum

Bevor Ergebnisse aus publizierten Studien für eine Risikobewertung herangezogen werden können, ist der Maßstab wissenschaftlicher Leit- und Grundsätze anzulegen, um die Belastbarkeit der Aussagen zu prüfen. Gerade im Bereich der regulatorischen Toxikologie dürfen Schlussfolgerungen von Studien nicht unkritisch Verwendung finden, sondern es ist zu hinterfragen, ob Arbeitshypothesen, Studiendesign, Messinstrumente, statistische Modelle u.a.m. auch die Schlüsse zulassen, die von den Autoren aus ihren Daten gezogen wur-

den. Die Prüfung dieses Sachverhaltes ist prinzipielle und grundlegende Aufgabe der Gutachter der wissenschaftlichen Journale bereits vor Publikation von Studienergebnissen. Wie gezeigt werden konnten, leiden zahlreiche Studien, die in der Vergangenheit die Toxizität oder gesundheitliche Wirkungen von α -Pinen (bzw. Terpenen) zu beleuchten versuchten, unter erheblichen methodischen und interpretatorischen Mängeln. Im Folgenden sollen aus den vorangegangenen, analysierenden Ausführungen die belastbaren Faktoren zur Expositionsabschätzung und zum toxikologischen Wirkpotenzial von α -Pinen extrahiert werden.

Expositionsabschätzung: Im Hinblick auf die Expositionssituation des Menschen gegenüber α -Pinen kann festgestellt werden, dass typische Konzentrationen von α -Pinen in der Innenraumluft zwischen 10 und 40 μ g/m³ zu erwarten sind. Holz- und Holzwerkstoff-bedingte α -Pinen-Konzentrationen von bis einigen Hundert μ g/m³ können in Neubauten und neu renovierten Häusern und Wohnungen als Maxima angenommen werden; Konzentrationen > 500 μ g/m³ sind extrem selten und dann in der Regel auf bauliche Mängel zurückzuführen. Innenraumluftkonzentrationen (Maxima) von > 1000 μ g/m³ α -Pinen wurden von den Autoren der im Rahmen dieser Monographie analysierten Studien nur einmal berichtet (Park und Ikeda 2006).

Tierstudien: Die tierexperimentellen Untersuchungen insbesondere von Kasanen et al. (1998) und Nielsen et al. (2005) bieten eine wissenschaftlich belastbare Grundlage für die Einschätzung eines irritativen, bronchokonstriktorischen und zentralnervös-atemdepressiven Potenzials von α -Pinen. Beide Untersucher nutzten ein vergleichbares, gut standardisiertes Studiendesign mit kontinuierlichem Monitoring der relevanten atemmechanischen Parameter der Versuchstiere; die Ergebnisse dürfen daher als reproduziert und validiert gelten.

Da in Datenbankanalysen von Schaper (1993) eine Korrelation von TLV (*threshold limit values*) mit 3% der RD₅₀-Werte im Tierversuch gefunden wurde, kann als OEL (*occupational exposure limit*) eine Expositionskonzentration von 0,03 x RD₅₀ (als OEL) als akzeptable Arbeitsplatzkonzentration gesehen werden. Bei einer RD₅₀ für (+)- α -Pinen zwischen etwa 6 und 12 g/m³ (Kasanen et al. 1998; Nielsen et al. 2005) entspricht dies etwa einem OEL-Wert von 180-360 mg/m³ für (+)- α -Pinen; ein Konzentrationsbereich, der nicht nur nahe dem finnischen und amerikanischen OEL (560 mg/m³) sowie auch dem schwedischen OEL von 150 mg/m³, sondern auch dem RD₀-Wert von 400 mg/m³ steht.

Nach Nielsen et al. (1995) kann 1/40 bis 1/4 OEL als akzeptabler Innenraumluftwert für chemisch nicht-reaktive VOC angenommen werden; d.h. im gegebenen Fall bei α -Pinen etwa 5-100 mg/m³, was 1/133 bis 1/1333 des RD₅₀ entspricht (Faktor 4 für den Zeitfaktor – im *worst case* 24 Std. Exposition im

normalen Innenraum gegenüber 4 Std. Exposition am Arbeitsplatz – plus Faktor 10 für die empfindlicheren Personengruppen ergibt 1/40 (bzw. Faktor 40). In den folgenden Ausführungen wird der Faktor 1/4 OEL nicht verwendet, sondern nur der Faktor von 1/40, der neben dem Expositionszeitfaktor auch die Intraspeziesvariabilität berücksichtigt).

Da die Geruchsschwelle für (+)- α -Pinen im Bereich zwischen 4 und 20 mg/m³ ermittelt wurde, sollte dieser Wert wegen sensorischer Effekte nicht überschritten werden. Demnach kann ein Wert von α -Pinen unterhalb der bisher geringsten gemessenen Geruchsschwelle von etwa 4 mg/m³ aus den derzeit vorliegenden Daten auch im Rahmen einer kontinuierlichen Innenraumbelastung als gesundheitlich unbedenklich angesehen werden. Ein Innenraumrichtwert von 4 mg/m³ für α -Pinen würde dabei auch der Annahme der geringsten RD₅₀ und dem höchsten Sicherheitsabstand bei der Extrapolation vom OEL mit 1/40 entsprechen und um den Faktor 100 unter der RD₀ von 400 mg/m³ liegen.

Diese generelle Einschätzung teilt auch Wolkoff (1999), der formuliert, dass eine Einführung von Innenraumrichtwerten für VOC, die auf 1/40 des OEL basieren, mit Ausnahme von Allergikern (Asthmatikern) nahezu alle Menschen vor irritativen pulmonalen Effekten schützt. Wirkungsschwellen für irritative Effekte im Arbeitsbereich und im normalen Innenraumbereich könnten dabei von RD₅₀-Werten abgeleitet werden.

De facto sind Konzentrationen von 4000 μ g/m³ α -Pinen in der Innenraumluft allerdings in nur einem Fall in Realraummessungen berichtet worden (3672 μ g/m³ bei Park und Ikeda 2004); Maximalwerte schöpfen den Wert ansonsten um etwa 10% aus. Die Frage ist daher zu stellen, ob α -Pinen aufgrund der bekannten Dosis-Wirkungsbeziehungen überhaupt einer Regulation durch einen Innenraumrichtwert bedarf. Eine vergleichbare Fragestellung ergibt sich für die Regulation von Bauprodukten auf Grundlage von Kammermessungen nach AgBB-Schema (AgBB 2005, DIN ISO 16000-6) und der Festlegung von Modellraum-assozierten NIK-Werten für α -Pinen.

Arbeitsmedizinische Studien: Im Gegensatz zu den Tierstudien können aus den hier analysierten acht arbeitsmedizinischen Studien nur äußerst unzureichende Anhaltspunkte für die Beurteilung von Terpenen im allgemeinen und α -Pinen im speziellen im Hinblick auf inhalationstoxikologisch relevante Effekte auf die Atemwege gewonnen werden. Wie in den Datenanalysen umfassend dargestellt, leiden die meisten Studien unter erheblichen methodologischen und interpretatorischen Mängeln.

Bei der Gruppe der mit bis zu 550 mg/m³ Terpenen am höchsten exponierten Arbeitern in Sägewerken (Hedenstierna et al. 1983) wurden in der Publikation zur Studie nicht näher spezifizierte Symptome von Seiten des Mundes und Rachens bei exponierten Nichtrauchern wie auch Husten und Aus-

wurf berichtet. FEV₁ mit 0,3 l \downarrow und %CV (SBNW) mit 1,1% \uparrow waren moderat verändert. Es fehlten Expositionsangaben zum Kontrollkollektiv; eine Verschlechterung nach akuter Exposition am Arbeitsplatz konnte nicht erkannt werden; ebenso keine Korrelation zwischen Beschäftigungsdauer und den Symptomen; eine Berücksichtigung anderer Expositionen oder Einflussgrößen fand nicht statt. Hieraus kann nur gefolgert werden, dass bis zu Expositionskonzentration von 550 mg/m³ Terpenen bei den Arbeitern keine wissenschaftlich evaluierbaren, Terpen-assozierten Symptome auftraten. Hiermit wird prinzipiell die Annahme eines irritativen NOEL beim Menschen in der Größenordnung gestützt, die auch bei den Tierversuchen als NOEL_{RD} (RD₀ = 400 mg/m³ für (+)- α -Pinen) erkennbar war. Bei Einsetzen eines Faktors 4 für die zeitliche Mehrbelastung im normalen Innenraum und eines Faktor 10 für empfindliche Personengruppen würde auch in diesem Fall für einen sicheren Innenraumrichtwert für (+)- α -Pinen eine Konzentration von 4000 μ g/m³ (Geruchsschwelle) angenommen werden können.

Kontrollierte Expositionsstudien beim Menschen: Auch in der einzigen mit α -Pinen als Einzelsubstanz durchgeführten kontrollierten Expositionsstudie von Falk et al. (1990) konnten bis zu einer α -Pinen-Konzentrationen von 450 mg/m³ keine Veränderungen der Lungenfunktion festgestellt werden. Unter Hinzuziehung der von Mølhav et al. (2000) publizierten Ergebnisse, in denen für α -Pinen am Auge selbst bei 50% Dampfdrucksättigung keine irritativen Effekte geäußert wurden, waren die milden Angaben der Probanden von Falk et al. (1990) im Rahmen der VAS-Befragungen vermutlich auf rein sensorische (Geruchseffekte), nicht aber irritative Effekte durch α -Pinen zurückzuführen. Alle anderen Expositionsstudien betrafen Gemische verschiedener Terpene (oder Terpentin) und sind so in Hinsicht auf eine Bewertung von α -Pinen nur ausschließend verwertbar.

Auch bei Betrachtung der humanen Expositionsstudien ist daher zu schlussfolgern, dass bei den höchsten eingesetzten Konzentrationen (450 mg/m³) keine α -Pinen-assozierten irritativen Effekte zu postulieren sind. Bei Annahme eines Faktors 10 (akute vs. chronische Exposition) und eines Faktors 10 (für empfindliche Personengruppen) leitet sich somit ein aus toxikologischer Sicht akzeptabler Innenraumwert für α -Pinen (Faktor 100 < NOEL) von etwa 4000 μ g/m³ ab; was der geringsten, berichteten Geruchsschwelle entspricht.

7 Ableitung gesundheitsbezogener Richtwerte für α -Pinen in der Innenraumluft

Näherungen zu einer gesundheitlichen akzeptablen Innenraumluftkonzentration für α -Pinen treffen sich also ausgehend von (a) tierexperimentellen Studien, (b) arbeitsmedizinischen Untersuchungen und (c) kontrollierten Expositions-

studien beim Menschen etwa bei der gleichen Konzentration von ca. 4000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dabei ist festzustellen, dass die Resultate aus den Tierstudien im Vergleich zu den arbeitsmedizinischen Studien und humanen Expositionsstudien wissenschaftlich am stärksten belastbar sind.

Ein vergleichbarer Wert (0,8 ppm; 4450 mg/m^3) für das irritativ wirksame (+)-Enantiomer von α -Pinen wurde auch von Kasanen et al. (1999) als *Indoor Guideline Estimate* abgeleitet und als gesundheitsorientierter Richtwert für den Innenraum von Nielsen et al. (1996) für das *Nordic Committee on Building Regulations* (NKB) als OEL_{Schweden}/40 auf der derzeit zugänglichen Datenbasis formuliert.

In einer vergleichbaren Größenordnung wurde auch der Innenraumrichtwert RW II des UBA mit 2000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für α -Pinen definiert und von Sagunski und Heinzow (2003) ausgehend von einem LOEL von 450 mg/m^3 basierend auf der Studie von Falk et al. (1990) unter Einführung von Sicherheitsfaktoren von 12 (akut/chronisch nach Kalberlah et al. 2002), 10 für empfindliche Personengruppen (interindividuelle Variabilität) und 2 (Suszeptibilität von Kindern) begründet.

Aufgrund der Annahme einer wissenschaftlichen Belastbarkeit der Ergebnisse aus arbeitsmedizinischen Studien (insbesondere Hedenstierna et al. 1983) und Expositionsstudien (Falk et al. 1990, 1996, Johard et al. 1993), der weitgehenden Ausklammerung der reproduzierten tierexperimentellen Ergebnisse zur irritativen Wirksamkeit von α -Pinen (Kasanen et al. 1998, Nielsen et al. 2005) und der Einführung eines zusätzlichen Sicherheitsfaktors von 2 für Kinder, überschätzt der RW II und damit zwangsläufig auch der RW I (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) das gesundheitliche Risiko durch α -Pinen für den Menschen.

Nach Ausführungen von Wolkoff (1999) bedeutet eine Unterschreitung des Geruchsschwellenwertes für chemisch nicht-reaktive, schwach irritative VOC – zu denen auch α -Pinen gerechnet werden kann (Kasanen et al. 1998, Nielsen et al. 2005) – eine aus gesundheitlicher Perspektive sichere Innenraumkonzentration, da in der Regel die Geruchsschwellen für nicht-reaktive VOC um eine oder mehrere Größenordnungen unterhalb der geschätzten Irritationsschwellen liegen.

Jensen et al. (2001) schlagen vor, dass bei toxikologisch gut untersuchten Substanzen zur Festlegung eines Schwellenwertes der LO(A)EL oder NO(A)EL mit einem Sicherheitsfaktor von 100 herangezogen werden kann (jeweils Faktor 10 für die Inter- und Intraspeziesvariabilität). Zur Festsetzung einer LCI für irritative Substanzen in der Innenraumluft empfehlen die Autoren auf der Basis der Datensatzanalysen von Schaper (1993) und Nielsen et al. (1995) einen $\text{RD}_{50}/1333$. Für (+)- α -Pinen mit einem RD_{50} von 6,5–12 g/m^3 wäre hiernach ein LCI für die Innenraumluft zwischen 5000 und 10000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ableitbar. Nach Definition der *European Collaborative Action* (ECA 1997) ist der LCI als die Konzentration eines spezifischen VOC in der Innenraumluft (*Cave*: nicht in einer Prüf-

kammer) definiert, bei der bei kontinuierlicher Exposition keine Konsequenzen für die Gesundheit des Menschen und das Wohlbefinden zu erwarten ist.

Aufgrund der vorangegangenen Analysen kann eine Konzentration von 4000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für α -Pinen (Gemisch der Enantiomere) als wissenschaftlich-toxikologisch begründeter Richtwert für die Innenraumluft definiert werden, der nicht überschritten werden sollte. Bei Konzentrationen > 4000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ist primär mit sensorischen Effekten (Geruchsbelästigung) zu rechnen; in der Regel werden derartige Konzentrationen im Innenraum aber praktisch nicht erreicht. Irritative Effekte sind aufgrund der vorliegenden Studiendaten auch bei einer Überschreitung um den Faktor 10 nicht zu erwarten.

8 Überlegungen zum NIK-Wert für α -Pinen bei Kammermessungen von Holz- und Holzwerkstoffen nach AgBB

Eine gesundheitliche Bewertung der Freisetzung von VOC aus Bauprodukten – so auch aus Holz- und Holzwerkstoffen – soll zukünftig auf der Grundlage von Emissionsmessungen in definierten Kammersystemen sowie sensorischen Prüfungen stattfinden (AgBB 2005). Im Hinblick auf die gesundheitsrelevante Bewertung von Einzelstoffen werden dabei emissionskammerbezogene NIK-Werte abgeleitet. Die Aufstellung der NIK-Werte erfolgt dabei anhand von festgelegten Grundsätzen, wobei – soweit verfügbar – der in Europa niedrigste Arbeitsplatzgrenzwert (OEL) als Grundlage herangezogen wird. Bei Nicht-CMR-Stoffen wird über einen Sicherheitsfaktor von 100 aus dem OEL ein kammerbezogener NIK-Wert festgelegt. Im Falle von α -Pinen geschah dies mit Bezug auf den Dänischen TLV-Wert von 140 mg/m^3 , sodass ein NIK-Wert für α -Pinen von 1400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ festgelegt wurde.

NIK-Werte nach der NIK-Liste des AgBB (2005) sind kammerbezogene Grenzwerte für eine gesundheitliche Bauproduktbewertung und keine innenraumhygienischen Richtwerte. Dennoch muss im Rahmen einer realitätsrelevanten Absicherung des Bewertungskonzeptes ein Zusammenhang zwischen beiden Größen hergestellt werden, um die Prüfkammerergebnisse mit den realen Raumluftsituationen verknüpfen zu können. Dies geschieht durch Definition eines Standardraumes von 3 x 4 m Grundfläche und 2,7 m Höhe mit einem Luftwechsel von 0,5/Std., wobei sich unter Berücksichtigung von Raumvolumen, Produktfläche und flächenspezifischer Emissionsrate unter ausgewählten Kammerbedingungen in der Kammer vergleichbare Luftkonzentrationen von VOC wie im Standardraum erwartet werden sollten. Ähnliche Vergleichskonzepte wurden von Nielsen et al. (1994) und – speziell für Holz und Holzwerkstoffe – von Jensen et al. (2001) beschrieben. Dass aus dem Procedere eine Überschätzung des baustoffspezifischen Gesundheitsrisikos resultiert, zeigen Kam-

meruntersuchungen, in denen α -Pinen-Konzentrationen generiert wurden wie sie als Maximalwerte im realen Innenraum in der Regel nicht gemessen wurden.

Es muss daher diskutiert werden, ob es aus wissenschaftlicher und präventivmedizinischer Sicht angemessen ist, den jeweils in Europa kleinsten OEL als Grundlage für kammerbezogene NIK-Werte einzelner VOC heranzuziehen oder, ob im Fall einer belastbaren Datenbasis nicht wissenschaftlich solidere Bewertungsgrundlagen herangezogen werden sollten. So ist – wie dargelegt – nicht zu erwarten, dass bei α -Pinen-Konzentrationen bis 4000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ selbst bei empfindlichen Personen und bei chronischer Exposition gesundheitliche Effekte zu erwarten wären. Hinsichtlich der gesundheitlichen Baustoffprüfung ist daher zu empfehlen, dass der NIK-Wert für α -Pinen an wissenschaftlich gestützten Daten zur gesundheitlichen Wirkung und nicht automatisch an OEL-Werten orientiert werden sollte. Dabei ist auf das irritative (+)-Enantiomers von α -Pinen zu fokussieren.

Literatur

- Adgate JL, Church TR, Ryan AD, et al. (2004): Outdoor, indoor, and personal exposure to VOCs in children. *Environmental Health Perspectives* 112, 1386-1392
- Alwis KU (1998): Occupational exposure to wood dust. Doctoral thesis, Department of Public Health and Community Medicine, Faculty of Medicine, The University of Sydney, Australia
- ASTM, American Society for Testing and Materials (1984): Standard test method for estimating sensory irritancy of airborne chemicals. ASTM, Philadelphia
- AgBB, Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten (2005): Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC und SVOC) aus Bauprodukten. www.umweltbundesamt.de/bauprodukte/dokumente/AgBB-Bewertungsschema2005.pdf
- Buist AS (1975): New tests to assess lung function. The single-breath nitrogen test. *N Engl J Med* 293, 438-440
- Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH, Kumarsingh R (1998): Trigeminal and olfactory impact of selected terpenes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 60, 765-770
- Dahlqvist M, Johard U, Alexandersson R, et al. (1992): Lung function and precipitating antibodies in low exposed wood trimmers in Sweden. *Am J Ind Med* 21(4), 549-559
- Dahlqvist M, Alexandersson R, Ulfvarson U (1994): Pulmonary function changes in saw-mill workers – A prospective study of occupational exposure to saw fumes. *Occupational Hygiene* 1, 17-26
- Dahlqvist M, Ulfvarson U (1994): Acute effects on forced expiratory volume in one second and longitudinal change in pulmonary function among wood trimmers. *American Journal of Industrial Medicine* 25, 551-558
- Dahlqvist M, Palmberg L, Malmberg P, Sundblad BM, Ulfvarson U, Zhiping W (1996): Acute effects of exposure to air contaminants in a sawmill on healthy volunteers. *Occupational and Environmental Medicine* 53, 586-590
- Dalton P, Wysocki CJ, Brody MJ, Lawley HJ (1997): The influence of cognitive bias on the perceived odor, irritation and health symptoms from chemical exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 69, 407
- Demers PA, Teschke K, Kennedy SM (1997): What to do about softwood? A review of respiratory effects and recommendations regarding exposure limits. *American Journal of Industrial Medicine* 31, 385-398
- Demers PA, Teschke K, Davies HW, Kennedy SM, Leung V (2000): Exposure to dust, resin acids, and monoterpenes in softwood lumber mills. *Journal of the American Industrial Hygiene Association (AIHAJ)* 61, 512-528
- Devos M, Patte F, Rouault J, Laffort P, van Gemert LJ (1990) Standardized human olfactory thresholds. IRL Press, Oxford
- DIN ISO 16000-6 (2004): Innenraumluftverunreinigung – Teil 6: Bestimmung von VOC in der Innenraumluft und in Prüfkammern; Probenahme auf Tenax TA, thermische Desorption und Gaschromatographie mit MS/FID
- Doty RL, Cometto-Muniz JE, Jalowayski AA, Dalton P, Kendal-Redd M, Hodgson M (2004): Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Crit Rev Toxicol* 34, 85-142
- Douwes J, McLean D, Slater T, Travier N, Cheng S, Pearce N (2006): Pine dust, atopy and lung function: a cross-sectional study in sawmill workers. *European Respiratory Journal* 28(4), 791-798
- Edwards R, Jurvelin J, Saarela K, Jantunen M (2001): VOC concentrations measured in personal samples and residential indoor, outdoor and workplace microenvironments in EXPOLIS-Helsinki, Finland. *Atmos Environ* 35, 4531-4543
- Eriksson KA, Stjernberg NL, Levin JO, Hammarström U, Ledin MC (1996): Terpene exposure and respiratory effects among sawmill workers. *Scand J Work Environ Health* 22, 182-190
- Eriksson KA, Levin JO, Sandström T, Lindström-Espeling K, Linden G, Stjernberg NL (1997): Terpene exposure and respiratory effects among workers in Swedish joinery shops. *Scand J Work Environ Health* 23, 114-120
- ECA, European Collaborative Action (1997): Indoor air quality and its impact on man, environment and quality of life. Report no.18. Evaluation of VOC emissions from building products. Solid flooring materials. No.17334 EN. European Commission Joint Research Center, Environment Institute, Luxembourg, Brussels
- European Commission (2005): The INDEX project – Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. Final Report. Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit, Ispra, Italy
- Falk AA, Hagberg MT, Löf AE, Wigaeus-Hjelm EM, Wang Z (1990): Uptake, distribution and elimination of α -Pinen in man after exposure by inhalation. *Scand J Work Environ Health* 16, 372-378
- Falk A, Löf A, Hagberg M, Wigaeus-Hjelm E, Wang Z (1991): Human exposure to 3-carene: Toxicokinetics, effects on pulmonary function and occurrence of irritative and CNS symptoms. *Toxicology and Applied Pharmacology* 110, 198-205
- Falk Filipsson A (1996): Short term inhalation exposure to turpentine: toxicokinetics and acute effects in men. *Occup Environ Med* 53, 100-105
- Fowler WS (1949): Lung function studies. III. Uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol* 2, 283-299
- Fransman W, McLean D, Douwes J, Demers PA, Leung V, Pearce N (2003): Respiratory symptoms and occupational exposure in New Zealand plywood mill workers. *Ann occup Hyg* 47, 287-295
- Haber P (2004): Lungenfunktion und Spirometrie. Springer, Wien/New York
- Halpin DM, Graneek BJ, Lacey J, et al. (1994): Respiratory symptoms, immunological responses, and aeroallergen concentrations at a sawmill. *Occup Environ Med* 51, 165-172

- Hedenstierna G, Alexandersson R, Wimander K, Rosen G (1983): Exposure to terpenes: Effects on pulmonary function. *Int Arch Occup Environ Health* 51, 191-198
- Heederik D, Douwes J (1997): Towards an occupational exposure limit for endotoxins? *Ann Agric Environ Med* 4, 17-19
- Hessel PA, Herbert FA, Melenka LS, Yoshida K, Michaelchuk D, Nakaza M (1995): Lung health in sawmill workers exposed to pine and spruce. *Chest* 108, 642-646
- Hippelein M (2004) Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany. *J Environ Monit* 6, 745-752
- Hodgson AT, Rudd AF, Beal D, Chandra S (2000): Volatile organic compound concentrations and emission rates in new manufactured and site-built houses. *Indoor Air* 10, 178-192
- Hodgson AT, Beal D, McIlvaine JER (2002) Sources for aldehyde, other aldehydes and terpenes in a new manufactured house. *Indoor Air* 12, 235-242
- Hoffmann K, Krause C, Seifert B, Ullrich D (2000): The German Environmental Survey 1990/92 (GerES II): Sources of personal exposure to volatile organic compounds. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 10, 115-125
- Jensen LK, Larsen A, Mølhav L, Hansen MK, Knudsen B (2001): Health evaluation of volatile organic compounds (VOC) emissions from wood and wood-based materials. *Archives of Environmental Health* 56, 419-432
- Johard U, Eklund A, Dahlqvist M, et al. (1992): Signs of alveolar inflammation in non-smoking Swedish wood trimmers. *British Journal of Industrial Medicine* 49, 428-434
- Johard U, Larsson K, Löf A, Eklund A (1993). Controlled short-time exposure induces an increase of the macrophages and the mast cells in bronchoalveolar lavage fluid. *American Journal of Industrial Medicine* 23, 793-799
- Kalberlah F, Föst U, Schneider K (2002): Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data. *Ann Occup Hyg* 46, 175-185
- Kasanen JP, Pasanen AL, Pasanen P, Liesivuori J, Kosma VM, Alarie Y (1998) Stereospecificity of the sensory irritation receptor for non-reactive chemicals illustrated by pinene enantiomers. *Arch Toxicol* 72, 514-523
- Kasanen JP, Pasanen AL, Pasanen P, Liesivuori J, Kosma VM, Alarie Y (1999): Evaluation of sensory irritation of Δ^3 -Carene and Turpentine, and acceptable levels of monoterpenes in occupational and indoor environment. *J Toxicol Environ Health Part A* 56, 89-114
- Lux W, Mohr S, Heinzow B, Ostendorp G (2001): Belastung der Raumluft privater Neubauten mit flüchtigen, organischen Verbindungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 44, 619-624
- Malmberg PO, Rask-Andersen A, Larsson KA, Stjernberg N, Sundblad B-M, Eriksson K (1996): Increased bronchial responsiveness in workers sawing Scots pine. *Am J Resp Crit Care Med* 153, 948-952
- Mølhav L, Kjærgaard SK, Hempel-Jørgensen A, et al. (2000) The eye irritation and odor potencies of four terpenes which are major constituents of the emissions of VOCs from nordic soft woods. *Indoor Air* 10, 315-318
- Nielsen PA, Jensen LK, Eng K, et al. (1994): Health related evaluation of building products based on climate chamber test. *Indoor Air* 4, 146-153
- Nielsen GD, Alarie Y, Poulsen OM, Nexø BA (1995): Possible mechanisms for respiratory tract effects of noncarcinogenic indoor-climate pollutants and bases for their risk assessment. *Scand J Work Environ Health* 21, 165-178
- Nielsen GD, Hansen LF, Nexø BA, Poulsen OM (1996): Toxicological based air quality guidelines for substances indoor air. *Nordic Committee on Building Regulations, NKB, Indoor Climate Committee, NKB Committee and Work Reports 1996:11E*, S. 40-50
- Nielsen GD, Larsen ST, Hougaard KS, et al. (2005): Mechanisms of acute inhalation of (+) and (-)- α -Pinene in BALB/c mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 96, 420-428
- Park JS, Ikeda K (2004) Exposure to mixtures of organic compounds in homes in Japan. *Indoor Air* 14, 413-420
- Park JS, Ikeda K (2006): Variations of formaldehyde and VOC levels during 3 years in new and older homes. *Indoor Air* 16(2), 129-135
- Rehwagen M, Schlink U, Herbarth O (2003) Seasonal cycle of VOCs in apartments. *Indoor Air* 13, 283-291
- Rohr AC, Wilkins CK, Clausen PA, et al. (2002): Upper airway and pulmonary effects of oxidation products of (+)- α -Pinene, d-limonene, and isoprene in BALB/c mice. *Inhalation Toxicology* 14, 663-684
- Rosenberg C, Liukkonen T, Kallas-Tarpila T, et al. (2002): Monoterpene and wood dust exposures: work-related symptoms among Finnish sawmill workers. *American Journal of Industrial Medicine* 41, 38-53
- Sagunski H, Heinzow B (2003) Richtwerte für die Innenraumluft: Cyclische Terpene (Leitsubstanz α -Pinen). *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 46, 346-352
- Schaper M (1993): Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 54, 488-544
- Svedberg U, Galle B (2000): Assessment of terpene levels and workers exposure in sawmills with long path FTIR. *Appl Occup Environ Hyg* 15, 686-694
- Teschke K, Demers PA, Davies HW, Kennedy SM, Marion SA, Leung V (1999). Determinants of exposure to inhalable particulate, wood dust, resin acids, and monoterpenes in a lumber mill environment. *Annals of Occupational Hygiene* 43, 247-255
- Umwelt-Survey 1990/1992: www.umweltbundesamt.de/survey/us9092/atem.htm
- Weschler CJ (2004): Chemical reactions among indoor pollutants: what we've learned in the new millennium. *Indoor Air* 14, 184-194
- Wolkoff P (1999): How to measure and evaluate organic compound emissions from building products. A perspective. *The Science of the Total Environment* 227, 197-213
- Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Nielsen GD (2000): Formation of strong airway irritants in terpene/ozone mixtures. *Indoor Air* 10, 82-91